(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201011003 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098126703 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/10 (2006.01)*** ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D413/10 (2006.01) ***C07D401/12 (2006.01)***
C07D405/06 (2006.01) ***C07D401/10 (2006.01)***
A61K31/5377 (2006.01) ***A61K31/496 (2006.01)***
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P33/00 (2006.01) *A61P31/10 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/08 美國 61/188,543

(71)申請人：辛塔製藥公司 (美國) SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (US)
美國

(72)發明人：英偉文 YING, WEIWEN (CN) ；屈馬納馬達 迪尼許U CHIMMANAMANDA, DINESH U. (IN) ；布爾理森 約瑟夫A BURLISON, JOSEPH A. (US) ；章世杰 ZHANG, SHIJIE (CN) ；宋明虎 SONG, MINGHU (CN) ；徐永雲 CHAE, JUNGHYUN (KR) ；史懷哲 史蒂芬 SCHWEIZER, STEFAN (DE)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：0 共 370 頁

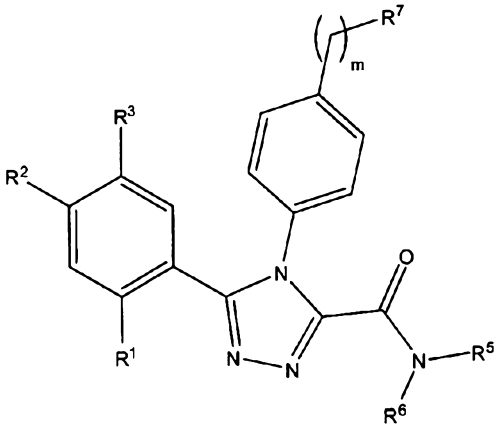
(54)名稱

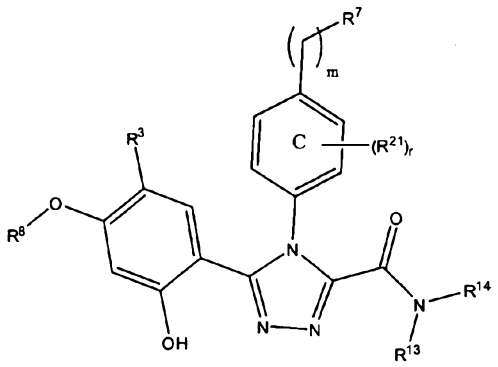
調節ＨＳＰ９０活性的三唑化合物

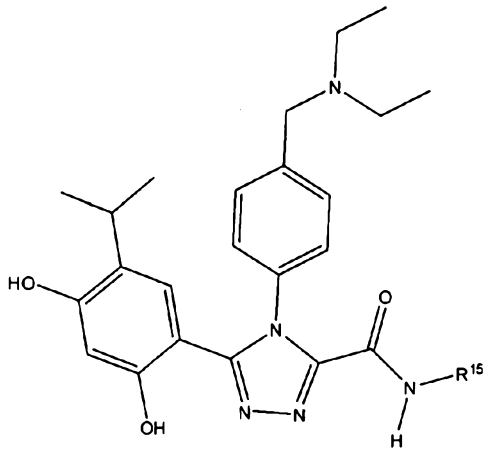
TRIAZOLE COMPOUNDS THAT MODULATE HSP90 ACTIVITY

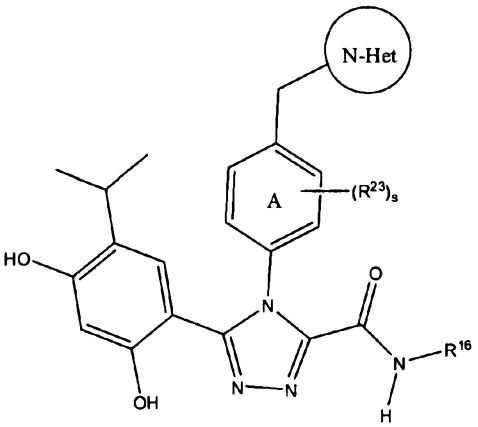
(57)摘要

本發明係關於經取代的三唑化合物與包括經取代的三唑化合物的組成物。本發明進一步關於在需要抑制 Hsp90 之活性的個體中抑制 Hsp90 之活性的方法與供在需要治療過度增生性疾患（諸如癌症）的個體中治療過度增生性疾患之用的方法，其包括將本發明之經取代的三唑化合物、或包括如此化合物的醫藥組成物投予至該個體。


R7
m
R3
R2
R1
N
N
N
O
N
R5
R6


R7
m
C
(R21)r
R3
R8
O
OH
N
N
N
O
N
R14
R13


N
HO
OH
N
N
N
O
N
R15
H


N-Het
A
(R23)s
HO
OH
N
N
N
O
N
R16
H

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201011003 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：098126703 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.： ***C07D403/10 (2006.01)*** ***C07D413/14 (2006.01)***
C07D413/10 (2006.01) ***C07D401/12 (2006.01)***
C07D405/06 (2006.01) ***C07D401/10 (2006.01)***
A61K31/5377 (2006.01) ***A61K31/496 (2006.01)***
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P33/00 (2006.01) *A61P31/10 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/08/08 美國 61/188,543

(71)申請人：辛塔製藥公司 (美國) SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. (US)
美國

(72)發明人：英偉文 YING, WEIWEN (CN) ；屈馬納馬達 迪尼許U CHIMMANAMANDA, DINESH U. (IN) ；布爾理森 約瑟夫A BURLISON, JOSEPH A. (US) ；章世杰 ZHANG, SHIJIE (CN) ；宋明虎 SONG, MINGHU (CN) ；徐永雲 CHAE, JUNGHYUN (KR) ；史懷哲 史蒂芬 SCHWEIZER, STEFAN (DE)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：0 共 370 頁

(54)名稱

調節ＨＳＰ９０活性的三唑化合物

TRIAZOLE COMPOUNDS THAT MODULATE HSP90 ACTIVITY

(57)摘要

本發明係關於經取代的三唑化合物與包括經取代的三唑化合物的組成物。本發明進一步關於在需要抑制 Hsp90 之活性的個體中抑制 Hsp90 之活性的方法與供在需要治療過度增生性疾患（諸如癌症）的個體中治療過度增生性疾患之用的方法，其包括將本發明之經取代的三唑化合物、或包括如此化合物的醫藥組成物投予至該個體。

六、發明說明：

相關申請案

本申請案係關於2007年2月8日申請的美國臨時申請案第60/900,225號、2007年9月13日申請的美國臨時申請案第60/993,709號、與2008年2月8日申請的PCT申請案第PCT/US2008/01693號。本申請案主張2008年8月8日申請的美國臨時申請案第61/188,543號的優先權。

【先前技術】

雖然在闡明會造成惡性癌細胞的基因組異常方面已有極大的進展，目前可利用的化學治療法仍然是不足的，且對大多數的被診斷為具有癌症的患者的預後仍然是令人沮喪的。大多數的化學治療劑為作用在被認為涉及惡性表現型之發展的特殊分子標靶上。然而，發訊途徑之複雜網路調節細胞增殖，且大多數的惡性癌症是由在此等途徑中之多重基因異常所促進。因此，不太可能一個作用在一個分子標靶的治療劑會在治癒具有癌症的患者方面完全有效。

熱休克蛋白（heat shock protein，HSP）為一類陪伴蛋白（chaperone）蛋白質，其會對提高的溫度與其他環境壓力（例如紫外光、營養剝奪、與氧氣剝奪）反應而被向上

調節。HSP 扮演其他細胞蛋白質（稱為客體（client）蛋白質））的陪伴蛋白，促進彼等的適當摺疊與修復，以及幫助被錯誤摺疊的客體蛋白質之再摺疊。存在有許多已知的 HSP 家族，其等每一者具有其各自的客體蛋白質組。Hsp90 家族為最豐富的 HSP 家族之一，其在不處於壓力下之細胞中約佔蛋白質的 1-2%且在處於壓力下之細胞中增加至約 4-6%。抑制 Hsp90 會導致其客體蛋白質之降解，此係透過泛蛋白蛋白酶體途徑。不像其他的陪伴蛋白蛋白質，Hsp90 之客體蛋白質大部分為涉及訊息轉導之蛋白質激酶或轉錄因子，而一些其客體蛋白質已被顯示涉及癌症之進展。已被提出涉及癌症之進展的 Hsp90 客體蛋白質之實例於以下敘述。

Her-2 為一種跨膜酪胺酸激酶細胞表面生長因子受體，其係表現在正常上皮細胞中。Her2 具有一個與細胞外生長因子交互作用的細胞外功能域，以及一個將外部生長訊息傳送至細胞之細胞核的內部酪胺酸激酶部分。Her2 在很大比例的惡性腫瘤（例如乳癌、卵巢癌、前列腺癌、與胃癌）中係過度表現的，且典型地係與不佳的預後相關。

Akt 激酶係一種為磷酸肌醇 3-激酶之下游效應分子的絲胺酸/蘇胺酸激酶，且涉及保護細胞免於凋亡。因為 Akt 激酶刺激細胞增殖並抑制凋亡，所以其被認為涉及癌症之進展。

Cdk4/細胞週期蛋白 D 複合物涉及視網膜母細胞瘤蛋白之磷酸化，其在細胞進展通過細胞週期之 G1 期中為一個根

本的步驟。中斷 Hsp90 活性已被顯示會減短新合成的 Cdk4 之半生期。

Raf-1 為一種 MAP 3-激酶（MAP 3-kinase，MAP3K），其當被活化時可磷酸化並活化絲胺酸/蘇胺酸專一性蛋白質激酶 ERK1 與 ERK2。經活化的 ERK 在涉及細胞分裂週期、凋亡、細胞分化、與細胞移動的基因表現之控制中扮演重要的角色。

勞斯肉瘤病毒（Rous sacroma virus）之轉型性蛋白質（v-src）為一種藉由非調節性激酶活性誘發細胞轉型（即，成腫瘤）的致癌基因家族之原型。Hsp90 已被顯示會與 v-scr 複合並抑制它的降解。

Hsp90 在將類固醇激素受體維持於一個能夠以高親合力結合激素的結構的方面是需要的。抑制 Hsp90 之作用因此被預期會在治療激素相關性惡性腫瘤（例如乳癌）中有用。

p53 為一種會造成細胞週期中止與凋亡的腫瘤抑制子蛋白質。p53 基因之突變在約所有人類癌症中的一半中發現，使其成為在癌性細胞中最常發現的基因改變之一。此外，p53 突變與差的預後相關。野生型 p53 已被顯示會與 Hsp90 交互作用，但突變的 p53 由於其錯誤摺疊的結構而與 Hsp90 形成比野生型 p53 形成更穩定的結合。與 Hsp90 之較強的交互作用會保護突變的蛋白質免於受到正常蛋白水解性降解並延長其半生期。在對突變型與野生型 p53 為異型合子的細胞中，抑制 Hsp90 之穩定化功效會造成突變的 p53

被降解並回復野生型 p53 之正常的轉錄活性。

Hif-1α 為一種缺氧可誘發性轉錄因子，其在低氧條件下被向上調節。在正常氧條件下，Hif-1α 與 Von Hippel-Lindau（VHL）腫瘤抑制子蛋白質結合並被降解。低氧條件會抑制此結合並使 Hif-1α 累積並與 Hif-1β 複合以形成活性轉錄複合物。被活化複合物與缺氧反應元件結合並觸發血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）之轉錄。增加的 Hif-1α 係與增加的轉移與不佳的預後相關聯。

蛋白質激酶（protein kinase，PK）有二類：蛋白質酪胺酸激酶（protein tyrosine kinase，PTK），其催化酪胺酸激酶殘基之磷酸化，以及絲胺酸-蘇胺酸激酶（serine-threonine kinase，STK），其催化絲胺酸或蘇胺酸殘基之磷酸化。具有 PTK 活性的生長因子受體被稱為受體酪胺酸激酶。受體酪胺酸激酶為一個被緊密地調節的酵素之家族，且該家族的各種成員之異常活化係癌症的一個特徵。受體酪胺酸激酶家族可被區分成在激酶功能域內具有類似的結構性組織與序列相似性的次組。

表皮生長因子受體（Epidermal Growth Factor Receptor，EGFR）為一個生長因子受體之受體酪胺酸激酶家族之類型 1 次組之成員，其在細胞生長、分化、與存活方面扮演關鍵的角色。此等受體之活化典型地係透過特殊的配體結合而發生，該結合會導致受體家族成員間的異元或同元二聚化，接著自磷酸化酪胺酸激酶功能域。結合至

EGFR 之特殊配體包括表皮生長因子（Epidermal Growth Factor，EGF）、轉型生長因子 α（transforming growth factor α，TGF α）、雙調節素（amphiregulin）、與一些病毒生長因子。活化 EGFR 會觸發涉及細胞性增殖（ras/raf/MAP 激酶途徑）與存活（PI3 激酶/Akt 途徑）兩者之細胞內發訊途徑之級聯。此家族的成員，包括 EGFR 與 HER2，已被直接指出地涉及細胞轉型。

一些人類惡性腫瘤係與 EGFR 的異常或過度表現及/或其特殊配體之過度表現有關（Gullick, Br. Med. Bull. (1991)，47:87-98；Modijtahedi & Dean，Int. J. Oncol. (1994)，4:277-96；Salomon 等人，Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995)，19:183-232）。EGFR 之異常或過度表現已被指出與在一些人類癌症（包括頭頸癌、乳癌、結腸癌、前列腺癌、肺癌（例如，NSCLC、腺癌、與鱗狀肺癌）、卵巢癌、胃腸癌（胃癌、結腸癌、胰臟癌）、腎細胞癌、膀胱癌、神經膠瘤、婦科癌、與前列腺癌）中不利的預後有關。在一些實例中，腫瘤 EGFR 之過度表現已被指出與化學抗性以及不佳的預後兩者相關（Lei 等人，Anti-Cancer Res. (1999)，19:221-28；Veale 等人，Br. J. Cancer (1993)；68:162-65）。

Gefitinib（一種會抑制 EGFR 之活性的化學治療劑）已被發現在 EGFR 之酪胺酸激酶功能域有突變的肺癌患者之次組中係高度有效的。在 EGF 存在下，此等突變型展現比野生型 EGFR 高二至三倍的活性。此外，野生型 EGFR 在 15 分鐘後會被細胞內化並向下調節，而突變的 EGFR 之內

化較慢且持續保持活化至多達三個小時（Lynch 等人，New Eng. J. Med. (2006)，350:2129-2139）。

神經膠瘤為另一類特徵為 EGFR 基因的擴增及/或突變的癌症。一個在 EGFR 基因中最常見的突變之一為刪除外顯子 2-7，其導致截短形 EGFR，其中胞外功能域之胺基酸 6-273 被以單一甘胺酸殘基置換。此突變被稱為 EGFRvIII 且於所有神經膠母細胞瘤之約一半中表現。EGFRvIII 無法結合 EGF 與 TGFα，且具有構成性、配體獨立性酪胺酸激酶活性。Hsp90 與 EGFRvIII 被共純化，象徵 Hsp90 與 EGFRvIII 複合。此外，Hsp90 抑制子格爾德黴素（geldanamycin）（一種苯醌祥黴素（benzoquinone ansamycin）抗生素）能夠減少 EGFRvIII 之表現，此象徵與 Hsp90 的交互作用對維持 EGFRvIII 的高表現水平係根本的（Lavictoire 等人，J. Biological Chem. (2003)，278(7):5292-5299）。此等結果顯示抑制 Hsp90 之活性對治療與不適當的 EGFR 活性相關的癌症而言係一種有效的策略。

受體酪胺酸激酶之類型 III 群組的成員包括血小板衍生性生長因子（platelet-derived growth factor，PDGF）受體（PDGF 受體 α 與 β）、群落刺激性因子（colony-stimulating factor）受體（CSF-1R，c-Fms）、類 Fms 酪胺酸激酶（Fms-like tyrosine kinase，FLT3）、與幹細胞因子受體（c-kit）。FlLT3 主要係表現在未成熟的造血性祖細胞上並調節彼等的增殖與存活。

血液學癌症（亦稱為血液學或造血性惡性腫瘤）為血

液或骨髓的癌症；其包括白血病與淋巴瘤。急性髓性白血病（Acute myelogenous leukemia，AML）為一種殖系性（clonal）造血性幹細胞白血病，其在成人中約佔所有急性白血病的90%而發生率為每100,000人3.9人（參見例如，Lowenberg等人，N. Eng. J. Med. (1999)，341:1051-62；Menezes 等人，Clin. Cancer Res. (2005)，11(14):5281-5291）。雖然化學治療法可導致完全的緩解，AML之長期無疾病存活率為約14%，而在美國每年約有7,400人死於AML。約70%的AML母細胞表現野生型FLT3而約25%至約35%表現FLT3激酶受體突變，其導致構成性活性FLT3。在AML患者中已鑑定出兩類的活化性突變：在激酶功能域之活化環內的串聯二重複（internal tandem duplication，ITD）與點突變。在AML患者中之FLT3-ITD突變對存活之不佳的預後為指示性的。在緩解的患者中，FLT3-ITD突變係不利地影響復發率之最重大因子，而具有此突變之患者中64%在5年內復發（參見Advani，Current Pharmaceutical Design (2005)，11:3449-3457）。在臨床研究中FLT3突變之預後重要性暗示FLT3在AML中扮演驅動性角色且對疾病之發展與維持可能係必須的。

混合品系白血病（Mixed Lineage leukemia，MLL）涉及染色體11色帶（band）q23（11q23）之易位，並發生在約80%的幼兒血液學惡性腫瘤與10%的成人急性白血病中。雖然某些11q23易位已被顯示在試管內對造血性祖細胞之永生化係根本的，第二遺傳毒性事件（secondary

genotoxic event）對發展成白血病仍係需要的。在 FLT3 與 MLL 融合基因表現間有強烈的一致性，且在 MLL 最固定地過度表現的基因係 FLT3。此外，已顯示經活化的 FLT3 加上 MLL 融合基因表現會誘發急性白血病且潛伏期短（參見 Ono 等人，J. Clinical Investigation (2005)，115:919-929）。因此，咸相性 FLT3 發訊涉及 MLL 之發展與維持（Armstrong 等人，Cancer Cell (2003)，3:173-183）。

FLT3-ITD 突變亦出現在約 3%的成人骨髓發育不良症候群（myelodysplastic syndrome）病例中以及一些急性淋巴球性白血病（acute lymphocytic leukemia，ALL）的病例中（Advani，Current Pharmaceutical Design (2005)，11:3449-3457）。

FLT3 已被顯示為 Hsp90 之客體蛋白質，而 17AAG（一種抑制 Hsp90 活性之苯醌祥黴素抗生素）已被顯示會中斷 Flt3 與 Hsp90 之結合。表現野生型 FLT3 或 FLT3-ITD 突變的白血病細胞之生長被發現可藉由以 17AAG 治療而抑制（Yao 等人，Clinical Cancer Research (2003)，9:4483-4493）。

c-Kit 為會結合幹細胞因子（Stem Cell Factor，SCF）至其胞外功能域的膜第 III 型受體蛋白質酪胺酸激酶。c-Kit 具有酪胺酸激酶活性且對正常造血作用係所需的。然而，在 c-kit 中的突變可導致配體獨立性酪胺酸激酶活性、自磷酸化、以及不受控制的細胞增殖。c-Kit 之異常表現及/或活化已在各種病理學狀態中被指出。例如，c-Kit 對瘤病變之

貢獻的證據包括其與白血病以及肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌症、睪丸癌、與一些胃腸道以及中樞神經系統癌症相關聯。此外，c-Kit 已被指出在女性生殖道之癌形成、神經外胚層來源之肉瘤、以及與神經纖維瘤病相關之許旺氏細胞癌瘤中扮演某種角色（Yang 等人，J Clin Invest. (2003)，112:1851-1861；Viskochil，J Clin Invest. (2003)，112:1791-1793）。c-Kit 已被顯示係一種 Hsp90 客體蛋白質，且 Hsp90 抑制子 17AAG 已被顯示會在 Kasumi-1 細胞（一種在 c-kit 懷有突變之急性髓性白血病細胞系）中誘發凋亡。

c-Met 為一種由 Met 原致癌基因編碼且轉導肝細胞生長（Hepatocyte growth factor，HGF，亦稱為分散因子（scatter factor））之生物功效的受體酪胺酸激酶（Jiang 等人，Crit. Rev. Oncol. Hemtol. (1999)，29:209-248）。c-Met 和 HGF 被表現在許多的組織中，雖然其等的表現正常（分別地）主要限制在上皮性與間葉性來源的細胞。c-Met 和 HG 對正常哺乳類動物發育是需要的，且已被顯示在細胞遷移、細胞增殖、細胞存活、形態發生分化、和立體管狀結構（例如，腎臟管狀細胞、腺體形成、等等）之組織具有重要性。c-Met 受體已被顯示會表現在一些人類癌症中。c-Met 與其配體（HGF）亦已被顯示會以提高的水平被共表現在各種人類癌症（尤其是肉瘤）中。然而，因為受體與配體通常係由不同的細胞類型所表現，c-Met 發訊最常係藉由腫瘤-基質（腫瘤-宿主）交互作用所調節。此外，c-Met 基因擴增、突變、與重排已在某一次組的人類癌症中觀察到。具有活

化 c-Met 激酶的生殖系列突變的家族有得到多重腎臟腫瘤以及在其他組織中的腫瘤之傾向。為數眾多的研究已將 c-Met 及/或 HGF/SF 之表現與不同類型癌症（包括肺癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、腦癌、腎臟癌、卵巢癌、胃癌、皮膚癌、與骨癌）之疾病進展的狀況相互連接起來。此外，c-Met 或 HGF 之過度表現在一些主要人類癌症（包括肺癌、肝癌、胃癌、與乳癌）中已被顯示與不佳的預後和疾病結果相關聯。

BCR-ABL 係一種具有酪胺酸激酶活性的致癌蛋白質，且已被指出與慢性骨髓性白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）、在一次組患者中的急性淋巴球性白血病（ALL），以及在一次組患者中的急性髓性白血病（AML）有關。事實上，BCR-ABL 致癌基因已在至少 90-95%的具有 CML 之患者、20%的具有 ALL 的成人、5%的具有 ALL 的兒童、以及在約 2%的具有 AML 的成人中被發現。BCR-ABL 致癌蛋白質係藉由來自在染色體 9 上的 c-ABL 蛋白質酪胺酸激酶之基因序列易位至在染色體 22 上的 BCR 序列，產生費城染色體而產生。BCR-ABL 基因已被顯示會產生至少三種擇一性的嵌合性蛋白質，p230 BCR-ABL、p210 BCR-ABL、與 p190 BCR-ABL，且其等具有不受調節的酪胺酸激酶活性。p210 BCR-ABL 融合蛋白質最常與 CML 相關，而 p190 BCR-ABL 融合蛋白質最常與 ALL 相關。BCR-ABL 亦已被指出與各種其他的血液學惡性腫瘤（包括顆粒性細胞增殖、髓性單核球性白血病、淋巴瘤、與類紅血球性白

血病）相關。

研究已顯示降低 BCR-ABL 的表現或活性在治療 BCR-ABL-陽性白血病中係有效的。例如，降低 BCR-ABL 表現的劑（諸如 As_2O_3）已被顯示對 BCR-ABL 白血病會係高度有效的。此外，藉由 Imatinib（亦稱為 STI571 與 Gleevic）抑制 BCR-ABL 酪胺酸激酶活性在活體內與試管內皆會誘發 BCR-ABL 陽性白血病細胞之分化與凋亡，並造成根除。在具有處於慢性期以及處於急性轉化期（blast crisis）的 CML 之患者中，使用 Imatinib 治療典型地會誘發緩解。然而，在許多病例中（尤其是在彼等在緩解前處於急性轉化期的患者中），緩解並非持久的，因為 BCR-ABL 融合蛋白質發展出使其對 Imatinib 有抗性的突變（Nimmanapalli 等人，Cancer Research (2001)，61:1799-1804；Gorre 等人，Blood (2002), 100:3041-3044）。

BCR-ABL 融合蛋白質以與 Hsp90 之複合物的形式存在，且當 Hsp90 的作用被抑制時會被快速地降解。已顯示格爾德黴素（一種中斷 BCR-ABL 與 Hsp90 之結合的苯醌祥黴素抗生素）在 BCR-ABL 白血病細胞中會導致 Bcr-Abl 之蛋白酶體降解並誘發凋亡。

Hsp90 已藉由突變分析被顯示對正常真核細胞之存活係必須的。然而，Hsp90 於許多腫瘤類型中被過度表現，暗示其在癌細胞之存活中可能扮演重要的角色，以及癌細胞對抑制 Hsp90 可能比正常細胞更敏感。例如，癌細胞典型地具有大量的突變的與過度表現的致癌蛋白質，且其等依

賴 Hsp90 以摺疊。此外，因為腫瘤的環境典型地由於缺氧、營養剝奪、酸性過高、等等而係不友善的，所以腫瘤細胞可能格外地依賴 Hsp90 以存活。此外，抑制 Hsp90 造成同時抑制一些致癌蛋白質、激素受體、與轉錄因子，使其成為用於抗癌症劑之有吸引力的標靶。事實上，苯醌袢黴素（一種抑制 Hsp90 的天然產物之家族）已在臨床試驗中顯示治療性活性之證據。

雖然苯醌袢黴素（與彼等的衍生物）係有前途的，其卻有一些限制。例如，其等有低的口服生物可利用性，且其等受限的溶解度使其等難以調配。此外，其等被多型性細胞色素（polymorphic cytochrome）P450 CYP3A4 代謝，且係涉及產生多重抗藥性之 P-糖蛋白輸出泵的基質。因此，存在對於會改善癌症患者之預後且會減少或克服目前所使用的抗癌症劑之限制的新治療法之需要。

HSP 從微生物至哺乳類動物係高度保守的。當病原體侵入宿主時，病原體和宿主兩者皆會增加 HSP 製造。HSP 似乎在感染程序中扮演各種角色。例如，Hsp90 已被顯示在吞噬細胞中會於涉及於攝入及/或殺死細菌的途徑扮演某種角色。Yan, L.等人，Eukaryotic Cell (2004)，3(3):567-578）。Hsp90 亦已被顯示對真核細胞攝入二元肌動蛋白 ADP-核糖化毒素為根本的（Haug, G.，Infection and Immunity (2004)，12:3066-3068）。此外，Hsp90 已被確認在一些病毒（包括流行性感冒病毒、牛痘病毒、第 I 型單純皰疹病毒、和 HIV-1 病毒）中於病毒增殖扮演某種角色（Momose, F.

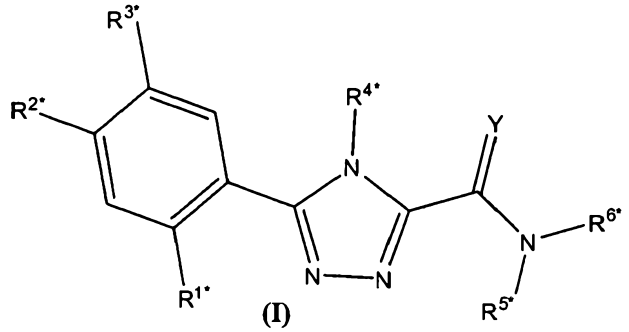
等人，J. Biol. Chem. (2002)，277(47):45306-45314；Hung, J.等人，J. Virology (2002)，76(3)1379-1390；Li, Y.；等人，Antimicrobial Agent and Chemotherapy (2004)，48(3):867-872；O'Keefe, B.等人，J. Biol. Chem. (2000)，275(1):279-287）。

對抗真菌藥物有抗性的機會性真菌感染已變成漸漸增加的問題（特別是在免疫受損的患者中）。Hsp90 已被顯示在真菌中於抗藥性之演化中扮演某種角色。（Cowen, L.等人， Eukaryotic Cell (2006)，5(12):2184-2188；Cowen, L.等人，Science (2005)，309:2185-2189）。

【發明內容】

本發明在一個方面提供根據式(I) - (V)、與表 1 的 HSP90 抑制劑。此等化合物適用於治療過度增生性疾病，諸如癌症、感染、免疫疾患、與發炎。

在一個具體態樣中，本發明提供由結構式(I)或表 1 所代表的化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(I)

R^{1*}為 H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基、-OR^{12}或-SR^{12}。

R^{2*}與 R^{3*}獨立地為 H、鹵基、硝基、氰基、疊氮基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、-OR^{10}、

$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{11}$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(S)R^{11}$、$-C(O)SR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)N(R^{10})_2$、$-N(R^{10})C(O)R^{11}$、$-C(S)N(R^{10})_2$、$-C(NR^{10})OR^{10}$、$-C(NR^{10})R^{11}$、$-C(NR^{10})N(R^{10})_2$、$-S(O)_pR^{10}$ 或 $-S(O)_pN(R^{10})_2$，其中每個由 R^{2*} 與 R^{3*} 所代表的烷基、烯基、炔基與環烷基係獨立地且視需要地以一個或更多個 R^{20*} 取代。

R^{4*} 為 Z^*R^{**}、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基，其中每個由 R^{4*} 所代表的取代基可視需要地以一個或更多個 R^{20*} 取代。

R^{5*} 與 R^{6*} 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{10*}$、$-N(R^{10*})_2$、$-C(O)R^{11*}$、$-C(O)OR^{10*}$、$-C(S)R^{11*}$、$-C(O)SR^{10*}$、$-C(O)N(R^{10*})_2$、$-C(S)N(R^{10*})_2$、$-C(NR^{10*})OR^{10*}$、$-C(NR^{10*})R^{11*}$、$-C(NR^{10*})N(R^{10*})_2$、$-C(NR^{10*})SR^{10*}$、$-S(O)_pR^{10*}$、$-S(O)_pOR^{10*}$ 或 $-S(O)_pN(R^{10*})_2$，其中每個由 R^{5*} 或 R^{6*} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基與雜芳基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20*} 取代；或 R^{5*} 與 R^{6*}（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳香族環，其係視需要地以一個或更多個 R^{20*} 取代。

每個 R^{10*} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{12*}$、$-N(R^{12*})_2$、$-C(O)R^{12*}$、$-C(O)OR^{12*}$、

$-C(S)R^{12*}$、$-C(O)SR^{12*}$、$-C(O)N(R^{12*})_2$、$-C(S)N(R^{12*})_2$、$-C(NR^{12*})OR^{12*}$、$-C(NR^{12*})R^{12*}$、$-C(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、$-C(NR^{12*})SR^{12*}$、$-S(O)_pR^{12*}$、$-S(O)_pOR^{12*}$或$-S(O)_pN(R^{12*})_2$，其中由R^{10*}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個R^{20*}取代；或兩個接附至相同的氮原子的R^{10*}部分一起形成5-14員雜環基或5-14員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20*}取代。

每個R^{11*}係獨立地選自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14員雜芳基、鹵基、氰基、$-OR^{12*}$、$-C(O)R^{12*}$、$-C(O)OR^{12*}$、$-C(S)R^{12*}$、$-C(O)SR^{12*}$、$-C(O)N(R^{12*})_2$、$-C(S)N(R^{12*})_2$、$-C(NR^{12*})OR^{12*}$、$-C(NR^{12*})R^{12*}$、$-C(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、$-C(NR^{12*})SR^{12*}$、$-OC(O)N(R^{12*})_2$、$-OC(O)R^{12*}$、$-OC(O)OR^{12*}$、$-OC(S)OR^{12*}$、$-OC(NR^{12*})OR^{12*}$、$-SC(O)R^{12*}$、$-SC(O)OR^{12*}$、$-SC(NR^{12*})OR^{12*}$、$-OC(S)R^{12*}$、$-OC(O)N(R^{12*})_2$、$-OC(S)N(R^{12*})_2$、$-OC(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、$-SC(O)N(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}C(O)R^{12*}$、$-NR^{12*}C(S)R^{12*}$、$-NR^{12*}C(S)OR^{12*}$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})R^{12*}$、$-NR^{12*}C(O)OR^{12*}$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})OR^{12*}$、$-NR^{12*}C(O)N(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}C(S)N(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、$-S(O)_pR^{12*}$、$-OS(O)_pR^{12*}$、$-OS(O)_pOR^{12*}$、$-OS(O)_pN(R^{12*})_2$、$-S(O)_pOR^{12*}$、$-NR^{12*}S(O)_pR^{12*}$、$-NR^{12*}S(O)_pN(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}S(O)_pOR^{12*}$、$-S(O)_pN(R^{12*})_2$或$-OP(O)(OR^{12*})_2$，其中該由所$R^{11*}$代表的烷

基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係各自獨立地且視需要地以一個或更多個 R^{20*}取代；或兩個接附至相同的碳原子的 R^{11*}部分一起形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基(=NR^{12*})。

每個 R^{12*}獨立地為 H、C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_7環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{12*}係視需要地以一個或更多個 R^{20*}取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{12*}取代基（與其等所接附的原子一起）形成 5-7 員雜環基或 C_3-C_7環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20*}取代。

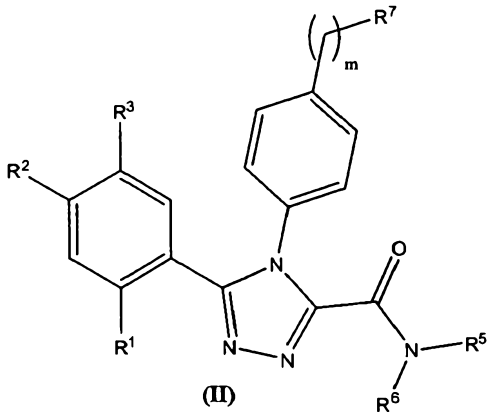
每個 R^{20*}係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20}芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、-$N(R^{12*})_2$、-OR^{12*}、-$C(O)R^{12*}$、-$C(O)OR^{12*}$、-$C(S)R^{12*}$、-$C(O)SR^{12*}$、-$C(S)SR^{12*}$、-$C(S)OR^{12*}$、-$C(O)N(R^{12*})_2$、-$C(S)N(R^{12*})_2$、-$C(NR^{12*})OR^{12*}$、-$C(NR^{12*})R^{12*}$、-$C(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、-$C(NR^{12*})SR^{12*}$、-$OC(O)N(R^{12*})_2$、-$OC(O)R^{12*}$、-$OC(O)OR^{12*}$、-$OC(S)OR^{12*}$、-$OC(NR^{12*})OR^{12*}$、-$SC(O)R^{12*}$、-$SC(O)OR^{12*}$、-$SC(NR^{12*})OR^{12*}$、-$OC(S)R^{12*}$、-$SC(S)R^{12*}$、-$SC(S)OR^{12*}$、-$OC(O)N(R^{12*})_2$、-$OC(S)N(R^{12*})_2$、-$OC(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、-$SC(O)N(R^{12*})_2$、-$SC(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、

$-SC(S)N(R^{12*})_2$、$-OC(NR^{12*})R^{12*}$、$-SC(NR^{12*})R^{12*}$、$-NR^{12*}C(O)R^{12*}$、$-NR^{12*}C(S)R^{12*}$、$-NR^{12*}C(S)OR^{12*}$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})R^{12*}$、$-NR^{12*}C(O)OR^{12*}$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})OR^{12*}$、$-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$-NR^{12*}C(S)N(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}C(NR^{12*})N(R^{12*})_2$、$-S(O)_pR^{12*}$、$-OS(O)_pR^{12*}$、$-OS(O)_pOR^{12*}$、$-OS(O)_pN(R^{12*})_2$、$-S(O)_pOR^{12*}$、$-NR^{12*}S(O)_pR^{12*}$、$-NR^{12*}S(O)_pN(R^{12*})_2$、$-NR^{12*}S(O)_pOR^{12*}$、$-S(O)_pN(R^{12*})_2$、$-SS(O)_pR^{12*}$、$-SS(O)_pOR^{12*}$、$-SS(O)_pN(R^{12*})_2$、$-OP(O)(OR^{12*})_2$、或$-SP(O)(OR^{12*})_2$，其中該由$R^{20}$所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{20}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基($=NR^{12*}$)。

R^{**}為C_6-C_{20}芳基或5-14員雜芳基，其每一者係視需要地以一個或更多個R^{20*}取代。Z^*為NR^{10*}、C(O)、C(S)、$C(=NR^{10*})$、$NR^{10*}S(O)_p$、$S(O)_p$或$S(O)_pNR^{10*}$。變數p為0、1或2。

其條件為R^{1*}、R^{2*}與R^{3*}不多於一個為氫。

在一個具體態樣中，本發明提供由結構式(II)所代表的化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(II)

R^1 為 H、OR^{12} 或 C_1-C_3 烷基。R^2 為 OR^{12} 或鹵基。R^3 為 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基。變數 m 為 0 或 1。R^7 為苯基、$S(O)_pR^{10}$、OR^{10}、$N(R^{10})_2$ 或 $=NN(R^{10})_2$。

R^5 與 R^6 獨立地為氫、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個不是氫的 R^5 與 R^6 係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代。

每個 R^{10} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{12}$、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(S)R^{12}$、$-C(O)SR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-C(S)N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})OR^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、$-S(O)_pOR^{12}$ 或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中由 R^{10} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{20} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{10} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其

等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代。

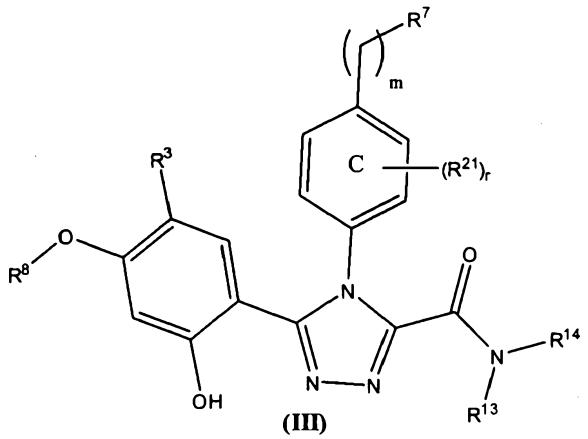
每個 R^{12} 獨立地為 H、C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{12} 係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{12} 取代基（與其等所接附的原子一起）形成 5-7 員雜環基或 C_3-C_7 環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代。

每個 R^{20} 係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{12})_2$、$-OR^{12}$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(S)R^{12}$、$-C(O)SR^{12}$、$-C(S)SR^{12}$、$-C(S)OR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-C(S)N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})OR^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)OR^{12}$、$-OC(S)OR^{12}$、$-OC(NR^{12})OR^{12}$、$-SC(O)R^{12}$、$-SC(O)OR^{12}$、$-SC(NR^{12})OR_{12}$、$-OC(S)R^{12}$、$-SC(S)R^{12}$、$-SC(S)OR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(O)N(R^{12})_2$、$-SC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})R^{12}$、$-SC(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$、

$-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pOR^{12}$、$-OS(O)_pN(R^{12})_2$、$-S(O)_pOR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$、$-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$、$-S(O)_pN(R^{12})_2$、$-SS(O)_pR^{12}$、$-SS(O)_pOR^{12}$、$-SS(O)_pN(R^{12})_2$、$-OP(O)(OR^{12})_2$、或$-SP(O)(OR^{12})_2$，其中該由 R^{20} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3 烷基、苯基、苄基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與 C_1-C_5 胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的 R^{20} 部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基(=NR^{12})。

其條件為 R^1 與 R^3 之一為氫。

在一個具體態樣中，本發明提供由結構式(III)所代表的化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(III)

變數 m 為 0 或 1。變數 r 為 0、1 或 2。R^8 為 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 鹵烷基。R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基。

R^7 為苯基、$S(O)_pR^{31}$、OR^{31}、$N(R^{31})_2$ 或 $=NN(R^{31})_2$。

R^{13} 與 R^{14} 獨立地為氫、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個不是氫的 R^{13} 與 R^{14} 係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14}（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代。

每個 R^{31} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{32}$、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、$-S(O)_pOR^{32}$ 或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中該由 R^{31} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{31} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代。

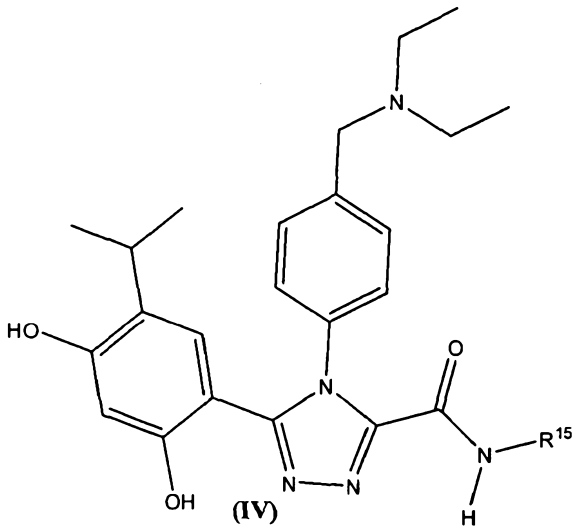
每個 R^{12} 獨立地為 H、C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{12} 係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{12} 取代基（與其等所接附的原子一起）形成 5-7 員雜環基或 C_3-C_7 環烷基，其各自係視需要地且獨立地

以一個或更多個 R^{21} 取代。

每個 R^{21} 係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{32})_2$、$-OR^{32}$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(S)SR^{32}$、$-C(S)OR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{12})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(O)R^{32}$、$-OC(O)OR^{32}$、$-OC(S)OR^{32}$、$-OC(NR^{32})OR^{32}$、$-SC(O)R^{32}$、$-SC(O)OR^{32}$、$-SC(NR^{32})OR^{32}$、$-OC(S)R^{32}$、$-SC(S)R^{32}$、$-SC(S)OR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(O)N(R^{32})_2$、$-SC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})R^{32}$、$-SC(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})OR^{32}$、$-NR^{32}C(O)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(S)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pOR^{32}$、$-OS(O)_pN(R^{32})_2$、$-S(O)_pOR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pN(R^{32})_2$、$-NR^{32}S(O)_pOR^{32}$、$-S(O)_pN(R^{32})_2$、$-SS(O)_pR^{32}$、$-SS(O)_pOR^{32}$、$-SS(O)_pN(R^{32})_2$、$-OP(O)(OR^{32})_2$、或 $-SP(O)(OR^{32})_2$，其中該由 R^{21} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基各

自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基(=NR^{32})。

在一個具體態樣中，本發明提供由結構式(IV)所代表的化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(IV)

R^{15}為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、-C(O)R^{42}、-N(R^{42})$_2$、-C(NR^{42})R^{42}、-C(NR^{42})N(R^{42})$_2$、-S(O)$_p$$R^{42}$或-S(O)$_p$N($R^{42}$)$_2$，其中每個由$R^{15}$所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個R^{22}取代。

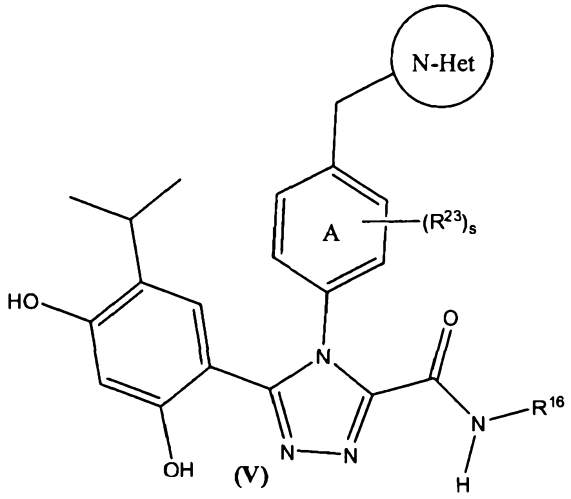
每個R^{42}獨立地為H或C_1-C_4烷基；或兩個接附至相同的氮原子的R^{42}部分一起形成5-7員雜環基。

每個R^{22}獨立地為鹵基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、-C(O)R^{42}、-C(O)OR^{42}、-C(O)N(R^{42})$_2$、-N(R^{42})$_2$、或

$-NR^{42}C(O)R^{42}$；或兩個接附至相同的原子的 R^{21} 部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）。

其條件為 R^{15} 為異丙基或 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 以外者。

在一個具體態樣中，本發明提供由結構式(V)所代表的化合物、或其醫藥上可接受的鹽：



(V)

N-Het 為哌啶、哌啡、味啉、吡咯啶、咪唑啶、六氫嘧啶或吡唑啶，其各自視需要地且獨立地以一個或兩個 R^{23} 取代。

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{52}$、$-N(R^{52})_2$、$-C(NR^{52})R^{52}$、$-C(NR^{52})N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代。

每個 R^{52} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{52} 部分一起形成 5-7 員雜環基。

每個 R^{23} 獨立地為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、

$-C(O)R^{52}$、$-C(O)OR^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-N(R^{52})_2$、或$-NR^{52}C(O)R^{52}$；或兩個接附至相同的原子的R^{23}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）.

變數 s 為 0、1 或 2。

其條件為當 N-Het 為味啉且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H、乙基、異丙基、異丁基、丙基、環己基、或以羥基取代的伸乙基、甲氧基、二甲基胺基、二乙基胺基、吡咯啶、4-甲基哌啩或味啉以外者；當 N-Het 為 4-甲基哌啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H 以外者；當 N-Het 為吡咯啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為以吡咯啶取代的伸乙基、味啉、或 4-甲基-哌啩以外者；且當 N-Het 為 4-甲基哌啩基或 4-乙基哌啩基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為異丙基以外者。

本發明提供在細胞中抑制 Hsp90 的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。本發明亦提供在需要治療增生性疾患的個體中治療增生性疾患的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。此外，本發明提供在需要治療癌症的個體中治療癌症的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明提供在細胞中的誘發 c-Kit 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。本發明包含在需要治療 c-Kit 相關性癌症的個體中治療 c-Kit 相關性癌症的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明提供在細胞中誘發BCR-ABL蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。本發明包含在需要治療 BCR-ABL 相關性癌症的個體中治療 BCR-ABL 相關性癌症的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明提供在細胞中誘發 FLT3 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。本發明包含在需要治療 FLT3 相關性癌症的個體中治療 FLT3 相關性癌症的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明提供在細胞中誘發 EGFR 蛋白質之降解的方法，其包括投予至該細胞有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物。本發明包含在需要治療 EGFR 相關性癌症的個體中治療 EGFR 相關性癌症的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明亦提供在需要治療感染的個體中治療感染的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明包括在需要治療真菌性感染的個體中治療真菌性感染的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明包括在需要治療病毒性感染的個體中治療病毒性感染的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明包括在需要治療細菌性感染的個體中治療細菌性感染的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明包

括在需要治療寄生蟲性感染的個體中治療寄生蟲性感染的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明亦提供在需要抑制血管發生的個體中抑制血管發生的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明亦包括阻塞、封阻、或否則中斷在新血管系中的血流的方法，其包括使新血管系與有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物接觸。

本發明提供在需要非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）的個體中治療非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。本發明包括治療 B 細胞及/或 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤的方法。

本發明亦提供在細胞中抑制拓樸異構酶 II 之活性的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。

本發明亦提供在細胞中調節糖皮質素受體之活性的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該細胞。

本發明另外包括在需要治療發炎性疾患的個體中治療發炎性疾患的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合物投予至該個體。

本發明另外包括在需要治療免疫疾患的個體中治療免疫疾患的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表 1 之化合

物投予至該個體。本發明提供在需要抑制免疫系統的個體中抑制免疫系統的方法，其包括將有效量的式(I) - (V)或表1之化合物投予至該個體。

本發明進一步提供式(I) - (V)或表1之化合物之醫藥組成物，其包括該化合物與醫藥上可接受的載劑。本發明之另一個具體態樣包括包含式(I) - (V)或表1之化合物與其他的治療劑的醫藥組成物。

表1中所顯示的化合物或本文中任何式之化合物（或其醫藥上可接受的鹽）會抑制Hsp90之活性，並藉此促進Hsp90客體蛋白質之降解。Hsp90對正常真核細胞之存活係必須的。然而，Hsp90在許多腫瘤類型中被過度表現，象徵其在癌細胞之存活中可能扮演某種重要的角色，且癌細胞可能比正常細胞對Hsp90之抑制更敏感。因此，表1中所顯示的化合物或本文中任何式之化合物（或其醫藥上可接受的鹽）在治療過度增生性失調（諸如癌症）係有用的。

雖然傳統的化學治療劑最初可能造成腫瘤退化，大多數目前用於治療癌症的劑僅靶定一種腫瘤進展途徑。因此，在許多實例中，在以一種或更多種化學治療劑治療後，腫瘤發展出多重抗藥性且不再對治療陽性地反應。抑制Hsp90活性的優點之一係許多其客體蛋白質（其大部分係涉及訊息轉導的蛋白質激酶或轉錄因子）已被顯示涉及癌症的進展。因此，抑制Hsp90提供一種同時地使許多用於腫瘤進展之途徑短路的方法。因此，使用本發明之Hsp90抑制劑治療腫瘤（無論是單獨地或是與其他化學治療劑結合）

比其他目前可得的治療法更可能導致腫瘤的退化或根除，且較不可能會導致產生更強烈的多重抗藥性腫瘤。

【實施方式】

在第一方面，本發明提供會抑制 HSP90 的根據式(I) -(V)或表 1 的新穎化合物、以及其醫藥上可接受的鹽，其有用於治療過度增生性疾患（諸如癌症）、感染、免疫疾患與發炎。

在式(II)中：

R^1 為 H、OR^{12} 或 C_1-C_3 烷基。更特別地，R^1 為 H、OH 或甲氧基。

R^2 為 OR^{12} 或鹵基。具體地，R^2 為甲基、F、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基。

R^3 為 H、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基。更具體地，R^3 為 H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基或 C_5-C_6 環烷基。

變數 m 為 0 或 1。更具體地，m 為 1。或者，m 為 0。

R^7 為苯基、$S(O)_pR^{10}$、OR^{10}、$N(R^{10})_2$ 或 $=NN(R^{10})_2$。更特別地，R^7 為 OR^{10}。更具體地，R^7 為 $N(R^{10})_2$。

R^5 與 R^6 獨立地為氫、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個不是氫的 R^5 與 R^6 係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多

個 R^{20} 取代。具體地，R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$ 或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個由 R^6 或 R^7 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代。更具體地，R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代。特別地，R^5 或 R^6 之至少一者為 H。更特別地，R^5 與 R^6 皆為 H。

每個 R^{10} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{12}$、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(S)R^{12}$、$-C(O)SR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-C(S)N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})OR^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、$-S(O)_pOR^{12}$ 或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中由 R^{10} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{20} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{10} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代。具體地，R^{10} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代；每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6

環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$或$NR^{12}COR^{12}$。在一些實例中，每個R^{10}獨立地為H、C_1-C_4烷基，其係視需要地以一個至三個R^{20}取代；或兩個R^{10}部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自N、O與S的附加雜原子的5-7員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個R^{20}取代。具體地，每個R^{10}為H、甲基、乙基、異丙基或丙基。否則，兩個R^{10}部分皆（與其等所接附的N原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌𠯿、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、㗁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個R^{20}取代。更特別地，由兩個R^{10}部分所形成的雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌𠯿；味啉；硫代味啉；4,4-二側氧基硫代味啉；或吡咯啶。

每個R^{12}獨立地為H、C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_7環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的R^{12}係視需要地以一個或更多個R^{20}取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的R^{12}取代基（與其等所接附的原子一起）形成5-7員雜環基或C_3-C_7環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20}取代。更具體地，每個R^{12}獨立地為H或C_1-C_3烷基。

每個R^{20}係獨立地選自由以下所組成的群組C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、

C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{12})_2$、$-OR^{12}$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(S)R^{12}$、$-C(O)SR^{12}$、$-C(S)SR^{12}$、$-C(S)OR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-C(S)N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})OR^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)OR^{12}$、$-OC(S)OR^{12}$、$-OC(NR^{12})OR^{12}$、$-SC(O)R^{12}$、$-SC(O)OR^{12}$、$-SC(NR^{12})OR_{12}$、$-OC(S)R^{12}$、$-SC(S)R^{12}$、$-SC(S)OR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(O)N(R^{12})_2$、$-SC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})R^{12}$、$-SC(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$、$-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pOR^{12}$、$-OS(O)_pN(R^{12})_2$、$-S(O)_pOR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$、$-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$、$-S(O)_pN(R^{12})_2$、$-SS(O)_pR^{12}$、$-SS(O)_pOR^{12}$、$-SS(O)_pN(R^{12})_2$、$-OP(O)(OR^{12})_2$、或$-SP(O)(OR^{12})_2$，其中該由 R^{20} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3 烷基、苯基、苄基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與 C_1-C_5 胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的 R^{20} 部分形成側氧基

（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基(=NR^{12})。更具體地，每個R^{20}獨立地為C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$或$NR^{12}COR^{12}$。其他具體的方面為當每個R^{20}獨立地為F、Cl、Br、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基或$N(R^{12})_2$。更具體地，R^{20}為甲基、乙基丙基或異丙基。

對於式(III)：

變數m為0或1。在一些實例中，m為0。在其他實例中，m為1。

變數r為0、1或2。具體地，r為0。否則，r為1。

R^8為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基。具體地，R^8為甲基或乙基。更具體地，R^8為甲基。

R^3為H、C_1-C_4烷基或C_3-C_6環烷基。具體地，R^3為H、環戊基、環丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、三級丁基、異丁基、正丁基或二級丁基。更具體地，R^3為異丙基或乙基。

R^7為苯基、$S(O)_pR^{31}$、OR^{31}、$N(R^{31})_2$或$=NN(R^{31})_2$。具體地，R^7為OR^{31}或$N(R^{31})_2$。有時，R^7為OR^{31}。其他時候，R^7為$N(R^{31})_2$。

R^{13}與R^{14}獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-7員雜環基、苯基、苄基、5-7員雜芳基、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、或$-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個不是氫的R^{13}與R^{14}係視需要地且

獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14}（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代。具體地，R^{13} 與 R^{14} 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$ 或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個由 R^{13} 或 R^{14} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14}（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代。更具體地，R^{13} 與 R^{14} 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14} 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代。甚至更具體地，R^{13} 或 R^{14} 為 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其視需要地以一個至三個 R^{21} 取代。有時，R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 H。

每個 R^{31} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{32}$、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、$-S(O)_pOR^{32}$ 或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中該由 R^{31} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的氮

原子的 R^{31} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代。具體地，每個 R^{31} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、萘基、5-7 員雜芳基、-C(O)R^{32}、-C(O)OR^{32}、-C(S)R^{32}、-C(O)SR^{32}、-C(O)N(R^{32})$_2$，其中該由 R^{31} 所代表的烷基、烯基、環烷基、雜環基、苯基、萘基與雜芳基係各自獨立地且視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{31} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代。更具體地，R^{31} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代。在另一個實例中，每個 R^{31} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；或兩個 R^{31} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代。視需要地，每個 R^{31} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基。或者，兩個 R^{31} 部分（與其等所接附的 N 原子一起）形成雜環選自由以下者所組成的群組：哌啶、哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代。更具體地，以上雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡；味啉；硫代味啉；哌啶-1 基；N-甲基-哌啶-4 基；4,4-二側氧基硫代味啉；或吡咯啶。

每個 R^{32} 獨立地為 H、C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{32} 係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{32} 取代基（與其等所接附的原子一起）形成 5-7 員雜環基或 C_3-C_7 環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代。具體地，每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

每個 R^{21} 係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{32})_2$、$-OR^{32}$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(S)SR^{32}$、$-C(S)OR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(O)R^{32}$、$-OC(O)OR^{32}$、$-OC(S)OR^{32}$、$-OC(NR^{32})OR^{32}$、$-SC(O)R^{32}$、$-SC(O)OR^{32}$、$-SC(NR^{32})OR^{32}$、$-OC(S)R^{32}$、$-SC(S)R^{32}$、$-SC(S)OR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(O)N(R^{32})_2$、$-SC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})R^{32}$、$-SC(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})OR^{32}$、

$-NR^{32}C(O)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(S)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pOR^{32}$、$-OS(O)_pN(R^{32})_2$、$-S(O)_pOR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pN(R^{32})_2$、$-NR^{32}S(O)_pOR^{32}$、$-S(O)_pN(R^{32})_2$、$-SS(O)_pR^{32}$、$-SS(O)_pOR^{32}$、$-SS(O)_pN(R^{32})_2$、$-OP(O)(OR^{32})_2$、或$-SP(O)(OR^{32})_2$，其中該由 R^{21} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3 烷基、苯基、苄基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與 C_1-C_5 胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的 R^{21} 部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基(=NR^{32})。具體地，每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$。在其他實例中，每個 R^{21} 獨立地為 F、Cl、Br、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基或 $N(R^{32})_2$。更具體地，每個 R^{21} 獨立地為 COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$ 或 $CONR^{32}$。更具體地，R^{21} 為 F。

對於式(IV)：

R^{15} 為 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{42}$、$-N(R^{42})_2$、$-C(NR^{42})R^{42}$、$-C(NR^{42})N(R^{42})_2$、$-S(O)_pR^{42}$ 或 $-S(O)_pN(R^{42})_2$，其中每個由 R^{15} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個 R^{22}

取代，其條件為 R^{15} 為異丙基或 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 以外者。具體地，R^{15} 為以一個或更多個 R^{22} 取代的 C_1-C_4 烷基。更具體地，R^{15} 為以一個 R^{22} 取代的 C_2-C_3 烷基。

每個 R^{42} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{42} 部分一起形成 5-7 員雜環基。

每個 R^{22} 獨立地為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、$-C(O)R^{42}$、$-C(O)OR^{42}$、$-C(O)N(R^{42})_2$、$-N(R^{42})_2$、或 $-NR^{42}C(O)R^{12}$；或兩個接附至相同的原子的 R^{21} 部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基($=NR^{42}$)。具體地，每個 R^{22} 獨立地為鹵基或 5-7 員雜環。更具體地，R^{22} 為味啉基、N-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌啡基、4-乙基哌啡基，或吡咯啶基。

對於式(V)：

N-Het 為哌啶、哌啡、味啉、吡咯啶、咪唑啶、六氫嘧啶或吡唑啶，其各自視需要地且獨立地以一個或兩個 R^{23} 取代。具體地，N-Het 為哌啶基、哌啡基、味啉基或吡咯啶基，其各自視需要地且獨立地以一個 R^{23} 取代。更具體地，N-Het 為味啉基。更具體地，N-Het 為 4-甲基-哌啡基或 4-乙基-哌啡基。

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{52}$、$-N(R^{52})_2$、$-C(NR^{52})R^{52}$、$-C(NR^{52})N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由

R^{16}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個R^{23}取代。具體地，R^{16}為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、-$N(R^{52})_2$、-$C(O)R^{52}$、-$C(O)N(R^{52})_2$、-$S(O)_pR^{52}$或-$S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由R^{16}所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個R^{23}取代。更具體地，R^{16}為$N(R^{52})_2$或以5-7員雜環基取代的C_2-C_3烷基。更具體地，R^{16}為H、C_1-C_6烷基、C_3-C_7環烷基或-$N(R^{52})_2$，其中每個由R^{16}所代表的烷基與環烷基係視需要地以一個或更多個R^{23}取代。

每個R^{52}獨立地為H或C_1-C_4烷基；或兩個接附至相同的氮原子的R^{52}部分一起形成5-7員雜環基。

每個R^{23}獨立地為鹵基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、-$C(O)R^{52}$、-$C(O)OR^{52}$、-$C(O)N(R^{52})_2$、-$N(R^{52})_2$、或-$NR^{52}C(O)R^{52}$；或兩個接附至相同的原子的R^{23}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）。在一些實例中，每個R^{23}為鹵基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、-$N(R^{52})_2$或-$C(O)OR^{52}$。具體地，每個R^{23}為鹵基、C_1-C_3烷基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環或-$C(O)OR^{52}$。更具體地，R^{23}為5-7員雜環基。更具體地，R^{23}為F。

變數s為0、1或2。具體地，s為0或1。更具體地，s為0。否則，s為1。

在一個具體態樣中，對於式(II)之化合物，R^7為OR^{10}；m為0；R^{10}為H或C_1-C_4烷基，其係視需要地以一個或兩

個 R^{20} 取代；每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；及/或每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

在另一個具體態樣中，R^7 為 $N(R^{10})_2$；每個 R^{10} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；或兩個 R^{10} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；及/或每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。在此具體態樣中，每個 R^{10} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基或兩個 R^{10} 部分皆（與其等所接附的 N 原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌𠯿、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代且每個 R^{20} 獨立地為 F、Cl、Br、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基或 $N(R^{12})_2$。在此具體態樣之進一步方面，雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌𠯿、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基硫代味啉、或吡咯啶。

在以上兩個具體態樣之任一者中，R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{12}$、$-C(NR^{12})R^{12}$、$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$ 或

$-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個由 R^6 或 R^7 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代；R^2 為甲基、F、OH，甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基；R^1 為 H、OH 或甲氧基；及/或 R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_5-C_6 環烷基。

或者，對於式(II)的以上具體態樣之任一者，R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代。在一個具體態樣中，R^5 與 R^6 之一為氫。在另一個具體態樣中，R^5 與 R^6 皆為氫。

在本發明之一個具體態樣中，對於式(III)，R^8 為甲基或乙基；R^3 為 H、環戊基、環丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、三級丁基、異丁基、正丁基或二級丁基；r 為 0；R^7 為 $N(R^{31})_2$ 或 OR^{31}；m 為 0；R^{31} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；及/或每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。在此具體態樣中，R^{21} 亦可獨立地為 COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$ 或 $CONR^{32}$。

在另一個具體態樣中，R^3 為異丙基或乙基；R^8 為甲基；r 為 1；在環 C 上的 R^{21} 為 F；R^7 為 OR^{31}；m 為 0；R^{31} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；及/或每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。在此具體態樣中，R^{21} 亦可獨立地為 COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$ 或 $CONR^{32}$。

在另一個具體態樣中，R^3 為異丙基或乙基；R^8 為甲基；r 為 1；在環 C 上的 R^{21} 為 F；R^7 為 $N(R^{31})_2$；m 為 0；每個 R^{31} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；或兩個 R^{31} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；R^{13} 與 R^{14} 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14} 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；及/或每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

在以上具體態樣中，每個 R^{31} 可或者為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基或兩個 R^{31} 部分可與其等所接附的 N 原子一

起形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噚唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；及/或每個 R^{21} 獨立地為 F、Cl、Br、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基或 $N(R^{32})_2$。在一些具體態樣中，R^{13} 與 R^{14} 之至少一者為氫。

在任何對於式(III)之以上具體態樣中，當 R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 C_1-C_4 烷基時，其可以 5-7 員雜環基或一個或更多個 F 原子取代。

在任何對於式(III)之以上具體態樣中，當兩個 R^{31} 部分一起形成 5-7 員雜環時，雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡；味啉；硫代味啉；哌啶-1 基；N-甲基-哌啶-4 基；4,4-二側氧基硫代味啉；或吡咯啶。

在一個具體態樣中，對於式(IV)，R^{15} 為 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{42}$、$-N(R^{42})_2$、$-C(NR^{42})R^{42}$、$-C(NR^{42})N(R^{42})_2$、$-S(O)_pR^{42}$ 或 $-S(O)_pN(R^{42})_2$，其中每個由 R^{15} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個 R^{22} 取代；每個 R^{42} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{42} 部分一起形成 5-7 員雜環基；及/或每個 R^{22} 獨立地為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、$-C(O)R^{42}$、$-C(O)OR^{42}$、$-C(O)N(R^{42})_2$、

$-N(R^{42})_2$、或$-NR^{42}C(O)R^{42}$；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；其條件為R^{15}為異丙基或$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$以外者。

在進一步的具體態樣中，R^{15}為以一個或更多個R^{22}取代的C_1-C_4烷基；且每個R^{22}獨立地為鹵基或5-7員雜環。在另一個具體態樣中，R^{15}為以一個R^{22}取代的C_2-C_3烷基；且R^{22}為味啉基、N-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌啩基、4-乙基哌啩基、或吡咯啶基。

在本發明之一個具體態樣中，對於式(V)，N-Het為哌啶、哌啩、味啉、吡咯啶、咪唑啶、六氫嘧啶或吡唑啶，其各自視需要地且獨立地以一個或兩個R^{23}取代；R^{16}為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{52}$、$-N(R^{52})_2$、$-C(NR^{52})R^{52}$、$-C(NR^{52})N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$或$-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由R^{16}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個R^{23}取代；每個R^{52}獨立地為H或C_1-C_4烷基；或兩個接附至相同的氮原子的R^{52}部分一起形成5-7員雜環基；s為0、1或2；及/或每個R^{23}獨立地為鹵基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)OR^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-N(R^{52})_2$、或$-NR^{52}C(O)R^{52}$；或兩個接附至相同的原子的R^{23}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；其條件為當N-Het為味啉且s為0時，則R^{16}為H、乙基、異丙基、異丁基、丙基、環己基、或以羥基取代的伸乙基、

甲氧基、二甲基胺基、二乙基胺基、吡咯啶、4-甲基哌啉或味啉以外者；當 N-Het 為 4-甲基哌啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H 以外者；當 N-Het 為吡咯啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為以吡咯啶取代的伸乙基、味啉、或 4-甲基-哌啉以外者；且當 N-Het 為 4-甲基哌啉基或 4-乙基哌啉基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為異丙基以外者。

在進一步的具體態樣中，N-Het 為哌啶基、哌啉基、味啉基或吡咯啶基，其各自視需要地且獨立地以一個 R^{23} 取代；R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、$-N(R^{52})_2$、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；及/或每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環或 $-C(O)OR^{52}$。視需要地，在此具體態樣中，s 為 1；且環 A 上的 R^{23} 為 F。或者，s 為 0。

在另一個具體態樣中，N-Het 為味啉基且 R^{16} 為 $N(R^{52})_2$ 或以 5-7 員雜環基取代的 C_2-C_3 烷基。視需要地，在此具體態樣中，s 為 1；且環 A 上的 R^{23} 為 F。或者，s 為 0。

在其他的具體態樣中，N-Het 為 4-甲基-哌啉基或 4-乙基-哌啉基；R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基或 $-N(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；及/或每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、$-N(R^{52})_2$ 或 $-C(O)OR^{52}$。

本發明之一個具體態樣為選自由以下者所組成的群組

的化合物：

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(6-味啉基吡啶-3-基)-N-(3-(4,4-二側氧基-硫代味啉基丙基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(3-(二乙基胺基)丙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(咪啉基甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-味啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-(二乙基胺基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(咪啉基甲基)苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(咪啉基甲基)苯

基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4,4-二側氧基-硫代味啉基苯基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲

醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-4-異丙氧基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯

基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸酯；

2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基甲基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-三級丁基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-環己基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲

醯胺；

5-(5-乙基-2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N',N'-二甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-乙基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(口末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-5-乙基-2-羥苯基)-4-(4-(口末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸酯；

1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯

基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸；

5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(甲磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-味啉基-4-(4-(味啉基甲基)

苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-5-異丙基-2-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-N-(1,1-二側氧基-四氫苯硫-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-三級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-環戊基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-氟-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-乙基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-二級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基亞胺基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基

哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸；

5-(3-環己基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺；

4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((味啉基亞胺基)甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N,N'-(十一烷-1,11-二基)雙(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺)；

N-環戊基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥

基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；且

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

加入化合物

或其醫藥上可接受的鹽。

在一個具體態樣中，本發明包括由式(I)-(V)所代表的

化合物或表 1 的化合物之用途，其係用於製造供治療具有增生性疾患的個體之用的醫藥品。在一個具體態樣中，該增生性疾患為癌症。更具體地，本發明包括由式(I) - (V)所代表的化合物或表 1 的化合物之用途，其係用於治療 c-Kit 相關性癌症、BCR-ABL 相關性癌症、FLT3 相關性癌症,、EGFR 相關性癌症、或非霍奇金氏淋巴瘤。在另一個具體態樣中，該非霍奇金氏淋巴瘤為 B 細胞或 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤之一。更具體地，該 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由勃兒基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、結節邊緣區域 B 細胞淋巴瘤（nodal marginal zone B-cell lymphoma）、漿細胞癌瘤s、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病、套膜細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma）、與淋巴漿細胞性淋巴瘤（lymphoplamacytic lymphoma）/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症所組成的群組。在另一個具體態樣中，該 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由退行性大型細胞淋巴瘤、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤（unspecified peripheral T-cell lymphoma）、與血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤所組成的群組。

在另一個具體態樣中，本發明包含由式(I) - (V)所代表的化合物或表 1 的化合物之用途，其係用於製造供以下之用的醫藥品：在細胞中抑制 Hsp90；治療或抑制血管發生；封阻、阻塞或否則中斷在新血管系中的血流；抑制拓樸異構酶 II；或調節糖皮質素受體之活性。

在另一個具體態樣中，本發明包含由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 的化合物之用途，其係用於製造供以下之用的醫藥品：誘發 BCR-ABL 蛋白質之降解；誘發 c-Kit 蛋白質之降解；誘發 FLT3 蛋白質之降解；或誘發 EGFR 蛋白質之降解。

在另一個具體態樣中，本發明包含由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 的化合物之用途，其係用於製造供以下之用的醫藥品：治療感染；發炎性疾患；免疫疾患；或抑制免疫系統。更具體地，該感染係選自真菌性感染、細菌性感染、病毒性感染與寄生蟲性感染。

在進一步的具體態樣中，本發明包括由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 的化合物組合其他的治療劑以治療以上所列舉的病況之用途。

在另一個具體態樣中，本發明包括由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 的化合物，其用於治療法。此外，本發明包括由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 的化合物組合附加的劑以用於治療法。

A.定義

除非另加明確指明，用於本文之以下術語係定義如下：

用於本文，術語「烷基」意指具有從 1 個至 10 個碳原子的飽和、直鏈或分支、非環狀羥。代表性的直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、與正癸基；而代表性的分支烷基包

括異丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基、以及類似者。術語「(C_1-C_6)烷基」意指具有從 1 個至 6 個碳原子的飽和、直鏈或分支、非環狀羥。在本發明之化合物中所包含的烷基基團可視需要經一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「烯基」意指具有從 2 個至 10 個碳原子以及具有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈或分支、非環狀羥。代表性的直鏈與支鏈(C_2-C_{10})烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的烯基基團可視需要經一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「炔基」意指具有從2個至10個碳原子且具有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或分支、非環狀羥。代表性的直鏈與支鏈炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的炔基基團可視需要經一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「環烷基」意指具有從3個至20個碳原子的飽和、單環或多環、非芳香族羥。代表性的環烷基包括環丙基、1-甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、八氫并環戊二烯基（octahydropentalenyl）、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的環烷基基團可視需要經一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「環烯基」意指在環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵且具有從3個至20個碳原子的單環或多環、非芳香族羥。代表性的環烯基包括環戊烯基、環戊二烯、環己烯基、環己二烯、環庚烯基、環庚二烯、環庚三烯、環辛烯基、環辛二烯、環辛三烯、環辛四烯、環壬烯基、環壬二烯、環癸烯基、環癸二烯、1,2,3,4,5,8-六氫萘基（1,2,3,4,5,8-hexahydronaphthalenyl）、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的環烯基基團可視需要經一個或更

多個取代基取代。

用於本文，術語「伸烷基」意指具有兩個連接點的烷基基團。術語「（C_1-C_6）伸烷基」意指具有一個至六個碳原子的伸烷基基團。直鏈（C_1-C_6）伸烷基基團係較佳的。伸烷基基團的非限制性實例包括伸甲基（-CH_2-）、伸乙基（-CH_2CH_2-）、正伸丙基（-$CH_2CH_2CH_2$-）、異伸丙基（-$CH_2CH(CH_3)$-）、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的伸烷基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「較低碳數」意指具有最多四個碳原子的基團。例如，「較低碳數烷基」意指其具有從1個至4個碳原子的烷基，「較低碳數烷氧基」意指「-O-(C_1-C_4)烷基」，而「較低碳數烯基」或「較低碳數炔基」意指具有從2個至4個碳原子的烯基或炔基。

用於本文，術語「鹵烷基」意指一種烷基基團，其中一個或更多個（包括所有的）氫基係以鹵基基團取代，其中每個鹵基基團係獨立地選自-F、-Cl、-Br、與-I。例如，術語「鹵甲基」意指其中一個至三個氫基已被鹵基基團取代的甲基。代表性的鹵烷基基團包括三氟甲基、溴甲基、1,2-二氯乙基、4-碘丁基、2-氟戊基、以及類似者。

用於本文，「烷氧基」係透過氧連接子連接至另一個部分的烷基基團。在本發明之化合物中所包含的烷氧基基團可視需要經一個或更多個取代基取代。

用於本文，「鹵烷氧基」係透過一個氧連接子連接至

另一個部分的鹵烷基基團。

用於本文，術語「芳香環」或「芳基」意指單環或多環羥，，其含有6個至15個碳原子，其中至少一個環係芳香者。適合的芳基基團之實例包括（但不限於）苯基、甲苯基、蒽基、茚基、茚基、奠基、與萘基，以及苯並稠合碳環部分，諸如5,6,7,8-四氫萘基。在本發明之化合物中所包含的芳基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。在一個具體態樣中，芳基基團為單環的環，其中該環包括6個碳原子，於本文中稱為「（C_6）芳基」。

用於本文，術語「芳烷基」意指透過一個（C_1-C_6）伸烷基基團連接至另一個基團的芳基基團。代表性的芳烷基基團包括苄基、2-苯基-乙基、萘-3-基-甲基以及類似者。在本發明之化合物中所包含的芳烷基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「雜環基」意指典型地含有5員至20員與至少一個雜原子的單環或多環、飽和或不飽和、非芳香族環或環系統。雜環環系統可含有飽和環或不飽和非芳香環，或其混合。3員至10員雜環可含有至多5個雜原子，而7員至20員雜環可含有至多7個雜原子。典型地，雜環具有至少一個碳原子環成員。每個雜原子係獨立地選自氮，其可係氧化的（例如N(O)）或季銨化的、氧以及硫，包括亞碸與碸。雜環可藉由任何雜原子或碳原子連接。代表性的雜環包括味啉基、硫代味啉基、吡咯啶酮基（pyrrolidinonyl）、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、海因基

（hydantoinyl）、戊內醯胺基（valerolactamyl）、環氧乙烷基（oxiranyl）、氧環丁烷基（oxetanyl）、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫苯硫基、四氫硫代哌喃基、以及類似者。雜原子可經技術領域中具有通常知識者已知的保護基團取代，例如，氮原子可以三級丁氧基羰基基團取代。此外，在本發明之化合物中所包含的雜環基可係視需要經一個或更多個取代基取代的。此定義只考慮如此經取代雜環基團之穩定的異構物。

用於本文，術語「雜芳香族」、「雜芳基」、或類似術語意指包括碳原子環成員與一個或更多個雜原子環成員的單環或多環、不飽基。每個雜原子係獨立地選自氮，其可係氧化的（例如 N(O)）或季銨化的、氧、以及硫，包括亞碸與碸。代表性的雜芳基基團包括吡啶基、1-側氧基-吡啶基、呋喃基、苯并[1,3]二噁唑基、苯并[1,4]二噁呯基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、喹啉基、吡唑基、異噻唑基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、三呯基、三唑基、噻二唑基、異喹啉基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、吲哚嗪基（indolizinyl）、咪唑并吡啶基、四唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吲哚基、四氫吲哚基、氮吲哚基、咪唑并吡啶基、喹唑啉基、噌呤基、吡咯并[2,3]嘧啶基、吡唑并[3,4]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、與苯并噻吩基。在一個具體態樣中，雜芳香族環係選自 5-8 員單環雜芳基環。雜芳香族或雜芳基環的連接點可係碳原子或雜原子。在本發明之化

合物中所包含的雜芳基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。用於本文，術語「(C_5)雜芳基」意指5員的雜芳香族環，其中至少一個環之碳原子係以雜原子（例如，氧、硫、或氮）置換。代表性的(C_5)雜芳基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、㗁唑基、咪唑基、噻唑基、異㗁唑基、吡唑基、異噻唑基、吡咔基、三唑基、噻二唑基、以及類似者。As used用於本文，術語「(C_6)雜芳基」意指6員的雜芳香族雜環狀環，其中至少一個環之碳原子係以雜原子（例如，氧、硫、或氮）置換。代表性的(C_6)雜芳基包括吡啶基、嗒咔基、吡咔基、三咔基、四咔基、以及類似者。

用於本文，術語「雜芳烷基」意指透過$(C_1$-$C_6)$伸烷基連接至另一個基團的雜芳基基團。代表性的雜芳烷基包括2-(吡啶-4-基)-丙基、2-(噻吩-3-基)-乙基、咪唑-4-基-甲基、以及類似者。在本發明之化合物中所包含的雜芳烷基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。

用於本文，術語「鹵素」或「鹵基」意指-F、-Cl、-Br、或-I。

用於本文，術語「雜烷基」意指其中在鏈中的一個或更多個內部碳原子係藉由雜原子取代的直鏈或支鏈烷基基團。例如，雜烷基係以式$-[CH_2]_x$-Z-$[CH_2]_y[CH_3]$代表，其中x為正整數且y為0或正整數，Z為O、NR、S、S(O)、或$S(O)_2$，且其中取代碳原子不會造成不穩定的化合物。在本發明之化合物中所包含的雜烷基基團可視需要地以一個或更多個取代基取代。

適用於烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳烷基基團的取代基包括該等形成穩定的本發明之化合物且不會顯著地不利地影響本發明之化合物之反應性或生物活性的取代基。用於烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基、與雜芳烷基的取代基之實例包括烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、雜烷基、烷氧基（其等每一者可視需要地且獨立地經取代）、$-C(O)NR^{28}R^{29}$、$-C(S)NR^{28}R^{29}$、$-C(NR^{32})NR^{28}R^{29}$、$-NR^{33}C(O)R^{31}$、$-NR^{33}C(S)R^{31}$、$-NR^{33}C(NR^{32})R^{31}$、鹵基、$-OR^{33}$、氰基、硝基、$-C(O)R^{33}$、$-C(S)R^{33}$、$-C(NR^{32})R^{33}$、$-NR^{28}R^{29}$、$-C(O)OR^{33}$、$-C(S)OR^{33}$、$-C(NR^{32})OR^{33}$、$-OC(O)R^{33}$、$-OC(S)R^{33}$、$-OC(NR^{32})R^{33}$、$-NR^{30}C(O)NR^{28}R^{29}$、$-NR^{33}C(S)NR^{28}R^{29}$、$-NR^{33}C(NR^{32})NR^{28}R^{29}$、$-OC(O)NR^{28}R^{29}$、$-OC(S)NR^{28}R^{29}$、$-OC(NR^{32})NR^{28}R^{29}$、$-NR^{33}C(O)OR^{31}$、$-NR^{33}C(S)OR^{31}$、$-NR^{33}C(NR^{32})OR^{31}$、$-S(O)_pR^{33}$、$-OS(O)_pR^{33}$、$-NR^{33}S(O)_pR^{33}$、$-S(O)_pNR^{28}R^{29}$、$-OS(O)_pNR^{28}R^{29}$、$-NR^{33}S(O)_pNR^{28}R^{29}$、胍基、$-C(O)SR^{31}$、$-C(S)SR^{31}$、$-C(NR^{32})SR^{31}$、$-OC(O)OR^{31}$、$-OC(S)OR^{31}$、$-OC(NR^{32})OR^{31}$、$-SC(O)R^{33}$、$-SC(O)OR^{31}$、$-SC(NR^{32})OR^{31}$、$-SC(S)R^{33}$、$-SC(S)OR^{31}$、$-SC(O)NR^{28}R^{29}$、$-SC(NR^{32})NR^{28}R^{29}$、$-SC(S)NR^{28}R^{29}$、$-SC(NR^{32})R^{33}$、$-OS(O)_pOR^{31}$、$-S(O)_pOR^{31}$、$-NR^{30}S(O)_pOR^{31}$、$-SS(O)_pR^{33}$、$-SS(O)_pOR^{31}$、$-SS(O)_pNR^{28}R^{29}$、$-OP(O)(OR^{31})_2$、或

$-SP(O)(OR^{31})_2$。此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基、烯基、環烯基、炔基、芳烷基與雜芳烷基基團之任何飽和的部分，亦可以=O、=S、或=N-R^{32}取代。

每個R^{28}與R^{29}獨立地為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基，其中每個由R^{28}或R^{29}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜烷基係視需要地且獨立地經取代。

每個R^{31}與R^{33}獨立地為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、或雜芳烷基，其中每個由R^{31}或R^{33}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、與雜芳烷基係視需要地且獨立地未經取代的。

每個R^{32}獨立地為H、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、$-C(O)R^{33}$、$-C(O)NR^{28}R^{29}$、$-S(O)_pR^{33}$、或$-S(O)_pNR^{28}R^{29}$，其中每個由R^{32}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基與雜芳烷基係視需要地且獨立地經取代。

變數p為0、1或2。

當雜環基、雜芳基、或雜芳烷基基團含有氮原子時，其可為經取代的或未經取代的。當在雜芳基基團的芳香族環之氮原子具有取代基時，氮可為經氧化的或為四級氮。

用於本文，術語「個體」、「患者」、與「哺乳類動

物」係可交替地使用。術語「個體」與「患者」意指一種動物（例如，鳥（諸如雞、鵪鶉、或火雞）或哺乳類動物），較佳為哺乳類動物，包括非靈長動物（例如，牛、豬、馬、綿羊、兔、天竺鼠、大鼠、貓、狗、與小鼠）以及靈長動物（例如，猴、黑猩猩與人類），且更佳為人類。在一個具體態樣中，個體為非人類動物，諸如農場動物（例如，馬、牛、豬、或綿羊）、或寵物（例如，狗、貓、天竺鼠或兔）。在一個較佳的具體態樣中，個體為人類。

除非另加指出，含有反應性官能基（諸如（例如）羧基、羥基、巯基、與胺基部分）的本發明之化合物亦包括其相對應的經保護衍生物。「經保護的衍生物」為該等其中一個或更多個反應性位置被以一個或更多個保護性基團封阻的化合物。用於羥基基團的適合的保護性基團之實例包括苄基、甲氧甲基、烯丙基、三甲矽基、三級丁基二甲矽基、乙酸酯、以及類似者。適合的胺保護性基團之實例包括苄氧羰基、三級丁氧羰基、三級丁基、苄基、與芴甲氧基-羰基(fluorenylmethyloxy-carbonyl，Fmoc)。適合的巯基保護性基團之實例包括苄基、三級丁基、乙醯基、甲氧甲基以及類似者。其他適合的保護性基團對技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的，且包括該等於 T. W. GREENE，PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS，（John Wiley & Sons, Inc.，1981）中所者到者。

用於本文，術語「本發明之化合物」以及類似術語意指式(I) - (V)或表 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽。亦

包括於本發明之範圍內者為式(I) - (V)或表 1 之化合物之溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多形體、或前藥、或經保護的衍生物。

本發明之化合物可含有一個或更多個對掌性中心及/或雙鍵且，因此，以立體異構物（例如雙鍵異構物（即，幾何異構物）、鏡像異構物、或非鏡像立體異構物）存在。根據本發明，本文中所描述的化學結構（包括本發明之化合物）包含所有相對應的化合物之鏡像異構物、非鏡像立體異構物與幾何異構物，即，立體化學性純的形式（例如，幾何異構性純的、鏡像異構性純的、或非鏡像立體異構性純的）與異構物混合物（例如，鏡像異構性、非鏡像立體異構性與幾何異構性混合物）兩者。在一些實例中，一種鏡像異構物、非鏡像立體異構物、或幾何異構物與其他異構物相較會具有較高的活性或改善的毒性或動力學特性。在該等實例中，本發明之化合物之如此鏡像異構物、非鏡像立體異構物、與幾何異購物係較佳的。

當所揭示的化合物係以結構命名或描述時，應瞭解化合物或其醫藥上可接受的鹽之溶劑合物（例如，水合物）亦包括在內。「溶劑合物」意指其中溶劑分子在結晶化過程中被併入至晶格中的結晶形式。溶劑合物可包括水或非水性溶劑，諸如乙醇、異丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺、與乙酸乙酯。當水為併入至溶劑合物之晶格中的溶劑分子時，其典型稱為「水合物」。水合物包括化學計量性水合物以及含有各種量的水的組成物。

當所揭示的化合物係以結構命名或描述時，應瞭解化合物（包括其溶劑合物）可以結晶形式、非結晶形式或其等的混合物存在。化合物或溶劑合物亦可顯現多形性（即以不同的結晶形式存在的能力）。此等不同的結晶形式典型被稱為「多形體」。應瞭解當藉由結構命名或描述時，所揭示的化合物與溶劑合物（例如，水合物）亦包括所有其等的多形體。多形體具有相同的化學組成但不同處在於堆積、幾何排列與其他結晶固態之描述性特徵。因此，多形體可具有不同的物理特徵，諸如形狀、密度、硬度、形變性、穩定性與溶解特徵。多形體典型地會顯現不同的融點、IR光譜與X光能量繞射模式，其等可用於鑑認。技術領域中具有通常知識者會領會到不同的多形體可（例如）藉由改變或調整用於結晶化合物的條件而製造。例如，在溫度、壓力、或溶劑的改變可造成不同的多形體。此外，在某些條件下一種多形體可自發性地轉換成另一種多形體。

當所揭示的化合物係以結構命名或描述時，應瞭解化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或多形體之晶籠化合物（「包容化合物」）亦包括在內。「晶籠化合物」意指一種本發明之化合物（或其鹽），其呈含有具有客體分子（例如，溶劑或水）陷於其中的空間（例如，通道）的晶格的形式。

用於本文，且除非另加指出，術語「前藥」意指一種化合物之衍生物，其可在生物條件（試管內或活體內）下

水解、氧化、或否則反應以提供本發明之化合物。前藥可在生物條件下於發生此等反應後成為活性的，或其等可於其等之未經反應形式具有活性。本發明所考慮的前藥之實例包括（但不限於）式(I) - (V)或表 1 之化合物之類似物或衍生物，其包括生物可水解性部分，諸如生物可水解性醯胺、生物可水解性酯、生物可水解性胺甲酸酯、生物可水解性碳酸酯、生物可水解性脲酸酯（ureide）、與生物可水解性磷酸酯類似物。前藥之其他實例包括式(I) - (V)或表 1 之化合物之衍生物，其包括-NO、$-NO_2$、-ONO、或$-ONO_2$部分。前藥可典型地使用已被熟知之方法製備，諸如該等由 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY，（Manfred E. Wolff 編輯，第 5th 版(1995)）172-178，949-982 所敘述者。

用於本文且除非另加指出，術語「生物可水解性醯胺」、「生物可水解性酯」、「生物可水解性胺甲酸酯」、「生物可水解性碳酸酯」、「生物可水解性脲酸酯」、與「生物可水解性磷酸酯類似物」分別地意指一種醯胺、酯、胺甲酸酯、碳酸酯、脲酸酯、或磷酸酯類似物，其：1）不破壞化合物之生物活性並賦予該化合物活體內的有益特性，諸如改善水溶性、改善在血液中的循環半生期（例如，因為減少前藥的代謝）、改善攝取、改善作用持續期間、或改善作用之開始；或 2）本身為生物不活性的但於活體內轉變成生物活性的化合物。生物可水解性醯胺的實例包括（但不限於）較低碳數烷基醯胺、α-胺基酸醯胺、烷氧基醯

基醯胺、與烷基胺基烷基羰基醯胺。生物可水解性酯的實例包括（但不限於）較低碳數烷基酯、烷氧基醯氧基酯、烷基醯基胺基烷基酯、與膽鹼酯。生物可水解性胺甲酸酯的實例包括（但不限於）較低碳數烷基胺、經取代的伸乙基二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜環狀與雜芳香族胺、與聚醚胺。

用於本文，「Hsp90」包括具有約 90-千道爾頓質量的熱休克蛋白質之家族之每個成員。例如，在人類中高度保守性 Hsp90 家族包括細胞溶質 Hsp90α 與 Hsp90β 異構物、以及 GRP94，其在內質網中找到、以及 HSP75/TRAP1，其在粒腺體基質中找到。

術語「c-kit」或「c-kit 激酶」意指一種膜受體蛋白質酪胺酸激酶，其較佳地在幹細胞因子（stem cell factor，SCF）結合至其細胞外功能域時被活化（Yarden 等人，Embo. J.，(1987) 11:3341-3351；Qiu 等人，Embo. J.，(1988) 7:1003-1011）。c-kit 激酶之全長胺基酸序列較佳係如在 Yarden 等人；與 Qiu 等人（彼等之完整內容，包括任何圖式，係以引用方式納入）中所揭示者。c-kit 激酶之突變版本被術語「c-kit」或「c-kit 激酶」所涵蓋且包括該等落入以下兩個種類者：(1)在人類 c-kit 激酶之密碼子 816（或其在其他物種之相等位置）具有單一胺基酸取代（Ma 等人，J. Invest Dermatol.，(1999) 112:165-170），以及(2)該等具有涉及蛋白質之推定的近膜 z-螺旋者（Ma 等人，J. Biol. Chem.，(1999) 274:13399-13402）此二刊物之完整內容（包

括任何圖式）皆以引用方式納入本文中。

用於本文，「BCR-ABL」係一種融合蛋白質，其導因於來自在染色體 9 上的 c-ABL 蛋白質酪胺酸激酶的基因序列易位至在染色體 22 上的 BCR 序列而產生費城染色體。人類 BCR、ABL、與 BCR-ABL 之概要圖像可參見美國專利申請案第 10/193,651 號（提申日期 2002 年 7 月，其完整教示係以引用方式納入本文中）之圖 1。依據 BCR 基因中的斷點，BCR-ABL 融合蛋白質之尺寸可在 185-230 kDa 變化，但其等必須至少包含來自 BCR 的 OLI 功能域以及來自 ABL 的 TK 功能域以具有轉型活性。在人類最常找到的 BCR-ABL 基因產物係 P230 BCR-ABL、P210 BCR-ABL、與 P190 BCR-ABL。P210 Bcr-Ab 係 CML 的特徵而 P190 BCR-ABL 係 ALL 的特徵。

FLT3 激酶係一種涉及細胞增殖之調節與刺激的酪胺酸激酶受體（Gilliland 等人，Blood (2002)，100:1532-42）。FLT3 激酶在其細胞外區域具有五個類免疫球功能域，且在其細胞質功能域中間具有 75-100 個胺基酸的插入區域。當 FLT3 配體結合時（其造成受體二聚化）時，FLT3 激酶被活化。由 FLT3 配體所造成之 FLT3 激酶之二聚化會活化細胞內激酶活性以及下游基質（包括 Stat5、Ras、磷脂醯肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）、PLCγ、Erk2、Akt、MAPK、SHC、SHP2、與 SHIP）之級聯（Rosnet 等人，Acta Haematol. (1996)，95:218；Hayakawa 等人，Oncogene (2000)，19:624；Mizuki 等人，Blood (2000)，96:3907；Gilliand

等人，Curr. Opin. Hematol. (2002)，9:274-81）。膜結合性與可溶性 FLT3 配體兩者皆結合、二聚化、與隨後活化 FLT3 激酶。

表現 FLT3 激酶之正常細胞包括未成熟的造血性細胞，典型地為 CD34+細胞、胎盤、生殖腺、與腦（Rosnet 等人，Blood (1993)，82:1110-19；Small 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994)，91:459-63；Rosnet 等人，Leukemia (1996)，10:238-48）。然而，透過 FLT3 激酶的增殖之有效刺激典型需要其他造血性生長因子或介白素。FLT3 激酶亦透過其對樹突細胞增殖與分化之調節在免疫功能中扮演重要的角色（McKenna 等人，Blood (2000)，95:3489-497）。

為數眾多的血液學惡性腫瘤會表現 FLT3 激酶，而在其中 AML 最顯著（Yokota 等人，Leukemia (1997)，11:1605-09）。其他 FLT3 表現性惡性腫瘤包括 B 前趨細胞急性淋巴母細胞白血病、骨髓發育不良性白血病、T 細胞急性淋巴母細胞白血病、與慢性骨髓性白血病（Rasko 等人，Leukemia (1995)，9:2058-66）。

與血液學惡性腫瘤相關的 FLT3 激酶突變為活化性突變。換句話說，FLT3 激酶被構成性地活化而不需要被 FLT3 配體結合及二聚化，並因此刺激細胞持續生長。已鑑定出兩種類型的活化性突變：在激酶功能域之活化環中的內部串聯二重複（internal tandem duplecation，ITD）與點突變。用於本文，術語「FLT3 激酶」意指野生型 FLT3 激酶與突變的 FLT3 激酶（諸如具有活化性突變的 FLT3 激酶）兩者。

本文所提供的化合物係有用於治療特徵為不適當的FLT3活性之病況，諸如增生性疾患。不適當的FLT3活性包括（但不限於）導因於在細胞中FLT3之增加或重新表現的提高的FLT3活性、增加的FLT3表現或活性、以及造成構成性活化之FLT3突變。不適當的或異常的FLT3配體與FLT3水平或活性之存在，可使用中廣為人知的方法測定。例如，異常高的FLT3水平可使用商業可購得的ELISA套組測定。FLT3水平可使用流式細胞計數分析、免疫組織化學分析、以及原位雜合技術測定。

用於本文，「表皮生長因子受體」或「EGFR」意指任何具有EGFR或EGFR家族活性的EGFR蛋白質、胜肽、或多肽（例如、HER1、HER2、HER3、及/或HER4）（諸如在於2004年8月20日提申之美國專利申請案第10/923,354號（其完整教示係以引用方式納入本文中）之表I中所顯示的EGFR Genbank編號所編碼者）或任何其他衍生自EGFR基因及/或由EGFR易位所產生之EGFR轉錄物。術語「EGFR」亦意欲包括其他衍生自EGFR異構物（例如、HER1、HER2、HER3、及/或HER4）、突變的EGFR基因、EGFR基因之剪切變異物、與EGFR因多形性的EGFR蛋白質、胜肽、或多肽。

用於本文，「增生性疾患」或「過度增生性疾患」以及其他的相等的術語意指一種涉及細胞之病理性生長的疾病或醫學病況。增生性疾患包括癌症、平滑肌細胞增殖、全身性硬化、肝硬化症、成人呼吸窘迫症候群、特發性心

肌病變、紅斑性狼瘡、視網膜病變（例如糖尿病性視網膜病變或其他視網膜病變）、心臟組織增生、生殖系統相關性疾患症，諸如良性前列腺增生與卵巢囊腫、肺纖維化、子宮內膜異位、纖維瘤病、缺陷瘤（harmatoma）、淋巴管瘤病、類肉瘤病、與纖維樣瘤。非癌性增生性疾患亦包括在皮膚中細胞之過度增生，諸如銀屑病與其各種臨床的形式、Reiter氏症候群、毛髮紅糠疹（pityriasis rubra pilaris）、以及角質形成疾患症之過度增生性變體（例如，光化性角化病、老年性角化病）、硬皮病、以及類似者。

平滑肌細胞增生包括在血管系中的細胞之過度增生，例如，內膜平滑肌細胞增生、再狹窄、與血管閉塞，特別是生物性或物理性介導之血管損傷（例如，與血管修復術相關的血管損傷）後的狹窄。此外，內膜平滑肌細胞增生可包括在血管系之外的平滑肌中的增生，例如，膽管封閉、在有氣喘的患者之肺的支氣管空氣道、在具有腎間質纖維化之患者的腎、以及類似者。

在一個較佳的具體態樣中，增生性疾患係癌症。可藉由本發明之方法治療或預防的癌症包括（但不限於）人類肉瘤與癌瘤，例如，纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、成骨性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、Ewing氏腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、直腸癌、胰臟癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌瘤、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓

質癌、氣管原癌、腎臟細胞癌、肝細胞癌、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胎性癌、Wilms氏瘤、子宮頸癌、睪丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠瘤、星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突膠質瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤；白血病，例如，急性淋巴細胞白血病與急性骨髓性白血病（骨髓母細胞性、前骨髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性、紅白血病）；慢性白血病（慢性骨髓細胞性（顆粒細胞性）白血病與慢性淋巴細胞白血病）；以及真性紅血球增多症、淋巴瘤（霍奇金氏疾病與非霍奇金氏疾病）、多發性骨髓瘤、Waldenstrobm氏巨球蛋白血症、以及重鏈病。

白血病之其他實例包括急性及/或慢性白血病，例如，淋巴細胞白血病(例如，如p388(鼠類)細胞系所例示者)、大顆粒淋巴細胞白血病、與淋巴母細胞白血病；T細胞白血病，例如，T細胞白血病（例如，如CEM、Jurkat、與HSB-2（急性）、YAC-1（鼠類）細胞系所例示者）、T淋巴細胞白血病、與T淋巴母細胞白血病；B細胞白血病（例如，如SB（急性）細胞系所例示者）、與B淋巴細胞白血病；混合細胞白血病，例如，B與T細胞白血病以及B與T淋巴細胞白血病；骨髓性白血病，例如，顆粒細胞白血病、骨髓細胞白血病（例如，如HL-60（原骨髓細胞）細胞系所例示者）、與成骨髓性白血病（例如，如K562（慢性）細胞系所例示者）；嗜中性白血球白血病；嗜曙紅白血球白血

病；單核細胞白血病（例如，如 THP-1（急性）細胞系所例示者）；骨髓單核細胞白血病；Naegeli 形髓性白血病；與非淋巴細胞白血病。其他白血病的實例係敘述於 THE CHEMOTHERAPY SOURCEBOOK（Michael C. Perry 編輯，Williams & Williams (1992)）第 60 章與 HOLLAND FRIE CANCER MEDICINE（Bast 等人 Eds.，第 5 版，B.C. Decker Inc. (2000)）第 36 節。

在一個具體態樣中，所揭示的方法被認為是在治療具有非固體腫瘤（諸如多發性骨髓瘤）的個體中尤其有效。在另一個具體態樣中，所揭示的方法被認為對 T-白血病（例如，由 Jurkat 與 CEM 細胞系所例示者）；B-白血病（例如，由 SB 細胞系所例示者）；前骨髓細胞（promyelocyte，例如，由 HL-60 細胞系所例示者）；子宮肉瘤（例如，由 MES-SA 細胞系所例示者）；單核細胞性白血病（例如，由 THP-1（急性）細胞系所例示者）；與淋巴瘤（例如，由 U937 細胞系所例示者）特別有效。

在一個具體態樣中，所揭示的方法被認為是在治療具有非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma，NHL）的個體尤其有效。淋巴瘤一般被分類為霍奇金氏病（Hodgkin's disease，HD）或非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。NHL 與 HD 之差別在於缺少 Reed-Sternberg 細胞。NHL 的進程與 HD 相比較不可預測且更可能散佈至淋巴節以外的區域。NHL 可進一步被區分成 B 細胞 NHL 與 T 細胞 NHL，兩者各自可再進一步分類成各種不同的次類型。例如，B 細胞 NHL 包

括勃兒基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、結節邊緣區域 B 細胞淋巴瘤、漿細胞癌瘤、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病、套膜細胞淋巴瘤、結節外邊緣區域 B 細胞淋巴瘤與淋巴漿細胞性淋巴瘤/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症。T 細胞 NHL 包括退行性大型細胞淋巴瘤、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤與蕈狀肉芽腫（mycosis fungoides）。

無意受限於任何理論，咸相信本發明之化合物有用於治療 NHL，包括 B 細胞與 T 細胞 NHL，其係因為 Hsp90 在許多 NHL 中被向上調節。特別地，Hsp90 被發現在所有的勃兒基特氏淋巴瘤（5/5，100%）、以及在一次組的濾泡性淋巴瘤（17/28、61%）、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（27/46，59%）、結節邊緣區域 B 細胞淋巴瘤（6/16，38%）、漿細胞癌瘤（14/39，36%）、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病（3/9，33%）、套膜細胞淋巴瘤（12/38，32%）與淋巴漿細胞性淋巴瘤/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症（3/10、30%）中被中度地至強烈地過度表現。此外，在 T 細胞 NHL 中，Hsp90 被發現在一次組的退行性大型細胞淋巴瘤（14/24，58%）、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤（20/65，31%）、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤（8/43，23%）與血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤（2/17，12%)中被中度地至強烈地過度表現（Valbuena 等人，Modern

Pathology (2005)，18:1343-1349）。

一些所揭示的方法可尤其有效於治療其癌症已變成「抗藥性」或「多重抗藥性」之個體。當一種抗癌症藥物不再有效於治療具有癌症的個體時，最初對該抗癌症藥物會反應的該癌症變成對該抗癌症藥物有抗性。例如，許多腫瘤最初會以尺寸減小或甚至變成解緩之方式對使用某種抗癌症藥物之治療反應，以發展出對該藥物之抗性。「抗藥性」腫瘤之特徵為在已似乎轉為解緩後又再恢復其等之生長及/或再出現，即使投藥增加劑量之該抗癌症藥物亦如此。已發展出對二種或更多種抗癌症藥物之抗性的癌症稱為「多重抗藥性的」。例如，癌症轉變成對三種或更多種抗癌症劑有抗性係常見的，其往往係對五種或更多種抗癌症劑具有抗性，且有時對十種或更多種抗癌症劑具有抗性。

用於本文，術語「c-kit相關性癌症」意指一種具有c-kit之異常表現及/或活性的癌症。c-Kit相關性癌症包括白血病、肥胖細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、一些胃腸道與一些中樞神經系統之癌症。此外，c-kit已被指出在女性生殖道（Inoue等人，Cancer Res.，(1994) 54 (11):3049-3053）、來自神經外胚層的肉瘤（Ricotti等人，Blood，(1998) 91:2397-2405）、與和神經纖維瘤病相關的許旺氏細胞癌瘤形成（Ryan等人，J. Neuro. Res.，(1994) 37:415-432）之癌形成中扮演某種角色。。

其他抗增生性或抗癌症治療法可與本發明之化合物組合以治療增生性疾病與癌症。其他可用於與本發明之創造

性抗癌症劑組合的治療法或抗癌症劑包括手術、放射性治療法（包括（但不限於）迦瑪射線、中子束放射性治療法、電子束放射性治療法、質子治療法、體內接近治療法（brachytherapy）、與全身性放射性同位素）、內分泌治療法、生物反應修飾劑（包括（但不限於）干擾素、介白素、與腫瘤壞死因子（tumor necrosis factor，TNF））、高溫與冷凍治療法、減弱任何有害效果的劑（例如，止吐藥）、與其他已核准的化學治療性藥物。

在一個具體態樣中，本發明之化合物為血管靶定劑。在一個方面，本發明之化合物係有效於在「新血管系」中封阻、阻塞、或否則中斷血流。在一個方面，本發明提供一種用於涉及新血管（「新血管系」）之生長的疾病的新穎治療，而該疾病包括，但不限於：癌症、感染性疾病、自體免疫疾患、良性腫瘤，例如血管瘤、聽神經神經瘤、神經纖維瘤、沙眼、與化膿性肉芽腫、關節硬化斑塊、眼部成血管性疾病，例如，糖尿病視網膜病變、早熟之視網膜病變、黃斑變性、角膜移植排斥、新血管系青光眼、晶狀體後纖維組織增生、發紅、視網膜母細胞瘤、持續性過度增生性玻璃體症候群、脈絡膜新血管系化、眼部的葡萄膜炎與翼狀贅肉（不正常血管生長）、類風濕性關節炎、銀屑病、疣、過敏性皮炎、水疱性疾病、卡波西氏（Karposi）肉瘤、延遲的傷口痊癒、子宮內膜異位症、子宮出血、卵巢囊腫、卵巢過度刺激、血管發生、肉芽發生、肥大性疤痕（瘢痕瘤）、接合不全性骨折、硬皮病、沙眼、血管黏

連、血管畸形、DiGeorge 症候群、遺傳性出血性毛細血管擴張（hereditary hemorrhagic telangiectasia，HHT 或 Osler-Webber 症候群）、移植動脈病、再狹窄、肥胖、心肌血管生成、冠狀動脈側枝、腦側枝、動靜脈畸形、缺血性四肢血管生成、原肺高血壓、氣喘、鼻息肉、發炎性腸疾病、牙周病、腹水、腹膜黏連、斑塊新血管系化、毛細血管擴張症、血友病性關節炎、滑膜炎、骨髓炎、骨贅形成、血管纖維瘤、纖維肌性發育不良、傷口肉芽、克隆氏（Crohn）病、與動脈粥樣硬化。血管靶定可藉由任何對技術領域中具有通常知識者而言為已知的方法顯示，諸如於本文實施例 8 中敘述的方法。

用於本文，術語「血管發生（angiogenesis）」意指一種在組織或器官中產生新血管的基礎過程。血管發生涉及許多疾病或病況或與許多疾病或病況有關，而該等疾病或病況包括，但不限於：癌症、眼新血管系疾病、年齡相關性黃斑變性、糖尿病性視網膜病、早熟之視網膜病、角膜移植排斥、新血管系青光眼、晶狀體後纖維組織增生、流行性角膜結膜炎、維生素 A 缺乏、隱形眼鏡配戴過度、特異性角膜炎（atopic keratitis）、上輪部角膜炎（superior limbic keratitis）、翼狀角膜炎乾燥症（pterygium keratitis sicca）、鳩氏症（sjogrens）、痤瘡、疣、濕疹、泡性角膜炎（phylectenulosis）、梅毒、分枝桿菌感染、脂肪變性、化學燒傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、單純皰疹感染、帶狀皰疹感染、原生生物性感染、卡波西氏肉瘤、Mooren 氏

潰瘍、Terrien 氏邊緣變性、邊緣角質層分離、類風濕性關節炎、全身性狼瘡、多發性動脈炎、創傷、Wegener 氏類肉瘤病、鞏膜炎、Stevens-Johnson 氏病、天皰瘡（pemphigoid）、放射角膜切開術（radial keratotomy）、角膜移植排斥、鐮形血球貧血症、肉狀瘤、梅毒、彈性假黃瘤（pseudoxanthoma elasticum）、Paget 氏病、靜脈阻塞、動脈阻塞、頸動脈阻塞疾病、慢性眼色素層炎/vitritis、分枝桿菌性感染、Lyme 氏病、全身性紅斑性狼瘡、Eales 氏病、Behcet 氏病、造成視網膜炎或脈絡膜炎之感染、假定的眼組織漿菌症、Best 氏病、近視、視盤小凹（optic pit）、Stargardt 氏病、睫狀體扁平部炎（pars planitis）；慢性視網膜脫落、黏性過大症候群、弓蟲病、創傷與雷射手術後併發症、與發紅（rubeosis，眼眥（angle）之新血管系化）相關之疾病、纖維小管或纖維狀組織之異常增殖所造成的疾病，包括所有形式的增殖性玻璃體視網膜病、類風濕性關節炎、骨關節炎、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、巴東體症、動脈粥樣硬化、Osler-Weber-Rendu 氏病（亦稱為遺傳性出血性毛細管擴張症或 HHT、肺血管瘤病、初期子癲（pre-eclampsia）、子宮內膜異位、肝臟與腎臟的纖維化、發育異常（器官發生）、皮膚褪色（例如，血管瘤、燄色痣（nevus flammeus）、或簡單痣（nevus simplex））、傷口痊癒、肥大性疤痕，即，瘢痕瘤、傷口肉芽發生、血管黏著、貓抓病（cat scratch disease，Rochele ninalia quintosa）、潰瘍（幽門螺旋桿菌）、角膜結膜炎、齒齦炎、牙周病、齦瘤、肝炎、扁桃腺炎、

肥胖、鼻炎、喉炎、氣管炎、枝氣管炎、細支氣管炎、肺炎、間質性肺纖維化、神經性皮炎、甲狀腺炎、甲狀腺腫大、子宮內膜異位、腎小球性腎炎、胃炎、發炎性骨與軟骨破壞、血栓栓塞性疾病、以及 Buerger 氏病。

於本文，術語「感染」係以其最廣的概念使用且意指任何感染，例如病毒性感染或由微生物所造成者，諸如細菌性感染、真菌性感染或寄生蟲性感染（例如原蟲性、變形蟲性、或蠕蟲）。如此感染之實例可於一些為人熟知的教科書中找到，該等教科書為諸如 GREENWOOD, D.等人，MEDICAL MICROBIOLOGY（Churchill Livingstone Press，2002）；Mims, C.等人，Mims' Pathogenesis of Infectious Disease"(Academic Press，2000)；FIELDS, B. N.等人，FIELDS VIROLOGY（Lippincott Williams and Wilkins，2001）；SANFORD, J. P.等人，THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL Therapy，（Antimicrobial Therapy, Inc.，第 26 版 1996）。

「細菌性感染」包括（但不限於）由以下者所造成的感染：革藍氏陽性細菌，包括仙人掌芽孢桿菌（Bacillus cereus）、炭疽芽孢桿菌（Bacillus anthracis）、肉毒芽胞梭菌（Clostridium botulinum）、難養芽胞梭菌（Clostridium difficile）、破傷風芽孢梭菌（Clostridium tetani）、產氣莢膜芽胞梭菌（Clostridium perfringens）、白喉棒狀桿菌（Corynebacteria diphtheriae）、腸球菌屬（Enterococcus）（鏈球菌屬（Streptococcus）D）、單核球增多性李氏菌（Listeria monocytogenes）、肺炎球菌感染（肺炎鏈球菌

（Streptococcus pneumoniae））、葡萄球菌感染、與鏈球菌感染；革藍氏陰性細菌細菌，包括非病原性腸桿菌屬（Bacteroides）、百日咳嗜血桿菌（Bordetella pertussis）、布氏桿菌屬（Brucella）、弧形菌感染（Campylobacter）、腸出血性大腸桿菌（enterohaemorrhagic Escherichia coli，EHEC/大腸桿菌 0157：H7）、腸侵入性大腸桿菌（enteroinvasive Escherichia coli，EIEC）、腸產毒素性大腸桿菌（enterotoxigenic Escherichia coli，ETEC）、流行性感冒桿菌（Haemophilus influenzae）、幽門螺旋桿菌（Helicobacter pylori）、克留氏肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）、退伍軍人病菌（Legionella）物種、卡他莫拉菌（Moraxella catarrhalis）、淋病雙球菌（Neisseria gonnorrhoeae）、腦膜炎雙球菌（Neisseria meningitidis）、變形桿菌屬（Proteus）物種、繡色假單胞菌（Pseudomonas aeruginosa）、沙門氏菌（Salmonella）物種、志賀氏桿菌（Shigella）物種、霍亂弧菌（Vibrio cholera）與耶氏桿菌（Yersinia）；耐酸菌，包括結核分枝桿菌（Mycobacterium tuberculosis）、胞內禽結核分枝桿菌（Mycobacterium avium-intracellulare）、Myobacterium johnei、麻瘋分枝桿菌（Mycobacterium leprae）、非典型的細菌、披衣菌（Chlamydia）、黴漿菌（Mycoplasma）、立克次體（Rickettsia）、螺旋體（Spirochetes）、梅毒螺旋體（Treponema pallidum）、回歸熱螺旋體（Borrelia recurrentis）、萊姆病原菌（Borrelia burgdorfii）、與出血

性黃疸螺旋體（Leptospira icterohemorrhagiae）；或其他各種各樣的細菌，包括放線菌（Actinomyces）與土壤絲菌（Nocardia）。

術語「真菌」或「真菌性」意指一具有吸引性的營養且缺乏葉綠素的真核性、孢子形成性生物的明確群組。其包括蕈類、黴菌、與酵母菌。「真菌性感染」包括（但不限於）由以下者所造成的感染：煙草赤星病菌（Alternaria alternata）、黃螢光麴菌（Aspergillus flavus）、薰煙色麴菌（Aspergillus fumigatus）、小巢狀麴菌（Aspergillus nidulans）、黑麴菌（Aspergillus niger）、雜色麴菌（Aspergillus versicolor）、皮炎芽生菌（Blastomyces dermatiditis）、白色念珠菌（Candida albicans）、都柏林念珠菌（Candida dubliensis）、克魯氏念珠菌（Candida krusei）、近平滑念珠菌（Candida parapsilosis）、熱帶念珠菌（Candida tropicalis）、Candida glabrata、粗球孢子菌（Coccidioides immitis）、新型隱球菌（Cryptococcus neoformans）、絮狀表皮癬菌（Epidermophyton floccosum）、莢膜組織漿菌（Histoplasma capsulatum）、糠加疹小芽胞菌（Malassezia furfur）、犬小芽胞菌（Microsporum canis）、白黴菌屬（Mucor）物種、巴西副球黴菌（Paracoccidioides brasiliensis）、嗎爾內菲青黴菌（Penicillium marneffei）、環狀皮屑芽胞菌（Pityrosporum ovale）、非卡氏肺囊蟲（Pneumocystis carinii）、申克孢子絲菌（Sporothrix schenkii）、紅色髮癬菌（Trichophyton rubrum）、指間發

癬菌（Trichophyton interdigitale）、毛芽孢子菌（Trichosporon beigelii）、紅酵母屬（Rhodotorula）物種、克勞森酒香酵母菌（Brettanomyces clausenii）、卡斯酒香酵母菌（Brettanomyces custerii）、異酒香酵母菌（Brettanomyces anomalous）、Brettanomyces naardenensis、Candida himilis、間型念珠菌（Candida intermedia）、清酒念珠菌（Candida saki）、馬鈴薯念珠菌（Candida solani）、易變念珠菌（Candida versatilis）、比奇念珠菌（Candida bechii）、無名念珠菌（Candida famata）、解脂念珠菌（Candida lipolytica）、星形念珠菌（Candida stellata）、酸酒念珠菌（Candida vini）、漢氏德巴利氏酵母菌（Debaromyces hansenii）、中間德巴利氏酵母菌（Dekkera intermedia）、布魯塞爾德克酵母菌（Dekkera bruxellensis）、念珠狀地絲菌（Geotrichium sandidum）、費比恩漢遜酵母菌（Hansenula fabiani）、Hanseniaspora uvarum、異常漢遜酵母菌（Hansenula anomala）、季也蒙有孢漢遜酵母菌（Hanseniaspora guillermondii）Hanseniaspora vinae、乳酸克魯維斯酵母菌（Kluyveromyces lactis）、檸檬形克勒克酵母菌（Kloekera apiculata）、馬克斯克魯維酵母菌（Kluveromyces marxianus）、脆壁克魯維酵母菌（Kluyveromyces fragilis）、美極梅奇酵母菌（Metschikowia pulcherrima）、季氏畢赤酵母菌（Pichia guilliermodii）、東方畢赤酵母（Pichia orientalis）、發酵畢赤酵母菌（Pichia fermentans）、膜醭畢赤酵母菌（Pichia

memranefaciens）、紅酵母屬貝酵母菌（Saccharomyces bayanus）、啤酒釀母菌（Saccharomyces cerevisiae）、大連釀母菌（Saccharomyces dairiensis）少孢釀母菌（Saccharomyces exigus）、單孢釀母菌（Saccharomyces uinsporus）、葡萄汁酵母菌（Saccharomyces uvarum）、油脂釀母菌（Saccharomyces oleaginosus）、Saccharomyces boulardii、路德類釀母菌（Saccharomycodies ludwigii）、粟酒裂殖酵母菌（Schizosaccharomyces pombe）、戴爾有孢圓酵母菌（Torulaspora delbruekii）、星形球擬酵母菌（Torulopsis stellata）、Zygoaccharomyces bailli 與魯氏接合酵母菌（Zygosaccharomyces rouxii）。

在真菌中的抗藥性特徵在於抗真菌治療法無法控制真菌感染。用於本文，「抗真菌抗性」意指固有的或原發的抗性（其在暴露至抗真菌劑之前存在）和繼發的或後天的抗性（其在暴露至抗真菌治療法之後發展出）兩者。Hsp90 已被顯示在真菌中會於抗藥性之演化扮演某種角色（Cowen, L.等人，Eukaryotic Cell，(2006) 5(12):2184-2188；Cowen, L.等人，Science，(2005) 309:2185-2189）。已經顯示 Hsp90 依賴性唑類抗性之關鍵介導子係鈣調神經磷酸酶（calcineurin，一種 Hsp90 之客體蛋白質）。鈣調神經磷酸酶對於容忍藉由唑類藥物所施加的膜壓力而言係必須的。Hsp90 使鈣調神經磷酸酶維持穩定並穩定活化。此外，已顯示 Hsp90 對於針對唑類和 echinocandin 的抗藥性之浮現和持續而言係必須的。

「寄生蟲性感染」包括（但不限於）由以下者所造成者的感染：利什曼原蟲（Leishmania）、弓蟲（Toxoplasma）、瘧原蟲（Plasmodia）、泰勒原蟲（Theileria）、棘狀變形蟲（Acanthamoeba）、邊蟲（Anaplasma）、梨形鞭毛蟲（Giardia）、滴蟲（Trichomonas）、錐蟲（Trypanosoma）、球蟲（Coccidia）、與焦蟲（Babesia）。例如，寄生蟲性感染包括該等由以下者所造成者：克氏錐蟲（Trypanosoma cruzi）、盲腸型球蟲（Eimeria tenella）、惡性虐原蟲（Plasmodium falciparum）、間日瘧原蟲（Plasmodium vivax）、卵形瘧原蟲（Plasmodium ovale）、微小隱孢子蟲（Cryptosporidium parvum）、變形纖毛蟲（Naegleria fowleri）、溶組織內阿米巴（Entamoeba histolytica）、Balamuthia mandrillaris、溶組織內阿米巴、曼森氏住血吸蟲（Schistostoma mansoni）、惡性虐原蟲、間日瘧原蟲、卵形瘧原蟲（P. ovale）、三日瘧原蟲（P. malariae）、齧齒瘧原蟲（P. berghei）、杜氏利什曼原蟲（Leishmania donovani）、嬰兒利什曼原蟲（L. infantum）、恰加斯利什曼原蟲（L. chagasi）、墨西哥利什曼原蟲（L. mexicana）、亞瑪遜利什曼原蟲（L. amazonensis）、委瑞內拉利什曼原蟲（L. venezuelensis）、熱帶利什曼原蟲（L. tropics）、大型利什曼原蟲（L. major）、小型利什曼原蟲（L. minor）、埃塞俄比利什曼原蟲（L. aethiopica）、巴西利什曼原蟲（L. Biana braziliensis）、圭亞那利什曼原蟲（L. (V.) guyanensis）、巴拿馬利什曼原蟲（L. (V.) panamensis）、

秘魯利什曼原蟲（L. (V.) peruviana）、布氏羅得西亞錐蟲（Trypanosoma brucei rhodesiense）、布氏岡比亞錐蟲（T. brucei gambiense）、腸梨形鞭毛蟲（Giardia intestinalis）、梨形鞭毛蟲（G. lambda）、弓蟲（Toxoplasma gondii）、陰道滴蟲（Trichomonas vaginalis）、肺胞囊蟲（Pneumocystis carinii）、Acanthamoeba castellani A. culbertsoni、A. polyphaga、A. healyi、(A. astronyxis)、A. hatchetti、A. rhysodes、與旋毛蟲（Trichinella spiralis）。

用於本文，術語「病毒性感染」意指任何病毒性感染之階段，包括孵育（incubation）期、潛伏（latent）或休眠（dormant）期、急性（acute）期、與針對病毒的免疫力之發展與維持。病毒性感染包括（但不限於）該等由以下者所造成者：腺病毒、賴薩熱（Lassa fever）病毒（沙狀病毒）、星狀病毒、漢他病毒、裂谷熱（Rift Valley Fever）病毒（Phlebovirus）、杯狀病毒、伊波拉（Ebola）病毒、馬堡（Marburg）病毒、日本腦炎病毒、登革病毒、黃熱病病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒、G型肝炎病毒、B型肝炎病毒、D型肝炎病毒、第1型單純皰疹病毒、第2型單純皰疹病毒、細胞巨大病毒、艾波斯坦-巴爾二氏（Epstein Barr）病毒、水痘帶狀皰狀病毒、第7型人類皰疹病毒、第8型人類皰疹病毒、流行性感冒病毒、副流行性感冒病毒、德國麻疹病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、風疹病毒、呼吸道融合性病毒、乳頭狀瘤病毒、JC病毒（多瘤病毒）、BK病毒（多瘤病毒）、小病毒、柯薩奇病毒（A型與B型）、A

型肝炎病毒、小兒麻痺病毒、鼻病毒、呼腸病毒、狂犬病病毒（Lyssavirus)、第 1 型與第 2 型人類免疫不全病毒、人類 T 細胞白血病病毒。病毒性感染之實例包括腺病毒急性呼吸疾病、賴薩熱、星狀病毒腸炎、漢他病毒肺症候群、裂谷熱、伊波拉出血熱、馬堡出血熱、日本腦炎、登革熱、黃熱病、C 型肝炎、G 型肝炎、B 型肝炎、D 型肝炎、E 型肝炎、脣泡疹（Cold sores）、生殖器泡疹（Genital sores）、細胞巨大病毒感染、單核白血球增多症、雞痘、帶狀皰疹、人類皰疹病毒感染 7、卡波西氏肉瘤、流行性感冒、支枝氣管炎、德國麻疹（紅疹）、腮腺炎、風疹、支枝氣管炎、乳頭狀瘤（疣)、子宮頸癌、進行性多處腦白質病、腎臟疾病、傳染性紅斑、病毒性心肌炎、腦膜炎、腸炎、肝炎、小兒麻痺、著涼、腹瀉、狂犬病、AIDS、與白血病。

DNA 拓樸異構酶為在所有細胞中出現的酵素，其催化在 DNA 中的拓樸學改變。拓樸異構酶 II（「topo II」）在 DNA 複製、染色體分離、與在真核細胞中細胞核骨架之維持方面扮演重要的角色。該酵素藉由在 DNA 中創造破裂，藉此允許 DNA 股解開並分離而作用。由於該酵素在分裂細胞的重要角色，該酵素對化學治療劑而言係高度有吸引力的目標（尤其是在人類癌症中）。topo II 之抑制可藉由任何中已知的方法測定。參見，例如，Gadelle, D.等人，Biochemical Pharmacology，(2006)，72(10):1207-1216。

糖皮質素受體為類固醇激素細胞核受體家族（其包括糖皮質素受體（glucocorticoid receptor，GR）、雄性激素

受體（androgen receptor，AR）、礦物性皮質激素受體（mineralocorticoid receptor，MR）、雌性激素受體（estrogen receptor，ER）、與助孕素受體（progesterone receptor，PR））之成員。糖皮質素受體結合糖皮質素，諸如皮質醇、皮質固酮、與皮質酮。

「免疫抑制」意指削弱免疫系統之任何組份，其造成免疫功能減弱。此削弱可藉由任何常見的方法測量，包括淋巴球功能之全血分析、淋巴球增生之偵測、與 T 細胞表面抗原之表現之評估。抗綿羊紅血球（sheep red blood cell，SRBC）初級（IgM）抗體反應分析（通常稱做斑塊（plaque）分析）為一種特別的方法。此與其他方法係於 M.I 等人，*Fundam. Appl. Toxicol.* (1992)，*18*: 200-210 中敘述。測量針對 T 細胞依賴性免疫原的免疫反應為另一種特別有用的分析（Dean, J.H.等人，*Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals*，於 PRINCIPLES AND METHOD OF TOXICOLOGY: FOURTH EDITION（A.W. Hayes，編輯）（Taylor & Francis，費城，PA）(2001) 1415-1450）。在一個具體態樣中，於 PBMC 中在糖皮質素受體之表現的減少象徵免疫功能之削弱。需要免疫抑制的患者可由醫師判定，且可包括有免疫或發炎性疾患的患者。例如，已經歷或會經歷器官、組織、骨髓、或幹細胞移植的患者需要免疫抑制，以預防發炎及/或所移植器官或組織之排斥。本發明之一個具體態樣提供需要免疫抑制的患者之治療，其包括將有效量的本發明之化合物投予至患者。

本發明的化合物可用以治療具有免疫疾患的個體。用於本文，術語「免疫疾患」與類似的術語意指由個體之免疫系統所造成的疾病、疾患、或病況，其包括自體免疫疾患。免疫疾患包括該等具有免疫組份的疾病、疾患、或病況與該等實質上或完全由免疫系統-介導者。自體免疫疾患為該等其中個體自己的免疫系統錯誤地攻擊自己，藉此靶定個體自己身體之細胞、組織、及/或器官。例如，自體免疫反應在多發性硬化係針對神經系統且在克隆氏病係針對腸。在其他自體免疫疾患（例如全身性紅斑性狼瘡（狼瘡）），受影響的組織與器官可在具有相同疾病的個體間變化。一個具有狼瘡的人可具有受影響的皮膚與關節，而另一個人可具有受影響的皮膚、腎臟、與肺臟。最後，由免疫系統所造成的對某些組織的損害可為持久的，如在第 1 型糖尿病中胰臟之胰島素製造性細胞之破壞。可使用本發明之化合物與方法改善的特殊自體免疫疾患包括（但不限於）神經系統之自體免疫疾患（例如，多發性硬化、重症肌無力、自體免疫神經變性病，例如 Guillain-Barré、與自體免疫葡萄膜炎）、血液之自體免疫疾患（例如，自體免疫溶血性貧血、致命性貧血與自體免疫血小板減少症）、血管之自體免疫疾患（例如，暫存性動脈炎、抗磷脂症候群、脈管炎，例如華格納氏（Wegener's）肉芽腫病、與 Behcet 氏病）、皮膚之自體免疫疾患（例如，牛皮癬、泡疹樣皮炎、尋常型天皰瘡（pemphigus vulgaris）、與白斑病）、胃腸系統之自體免疫疾患（例如，克隆氏病、潰瘍性結腸

炎、原發性膽硬化、與自體免疫肝炎）、內分泌腺之自體免疫疾患（例如，第 1 型或免疫介導性糖尿病、Grave 氏病、Hashimoto 氏甲狀腺炎、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、與腎上腺之自體免疫疾患）；與多重器官之自體免疫疾患（包括結締組織與肌肉骨骼系統疾病）（例如，類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關節病，例如關節黏連脊椎炎、與鳩氏（Sjogren's）症候群）。此外，其他免疫系統介導的疾病，諸如移植物對抗宿主疾病與過敏性疾患，亦包括在本文的免疫疾患之定義內。因為一些免疫疾患係由發炎造成，被視為免疫疾患的疾患與發炎性疾患間有一些重疊。為了本發明的目的，在如此重疊的疾患之例子中，其可視為免疫疾患或發炎性疾患兩者。於本文中「治療免疫疾患」意指投藥由任何本文所揭示的式所代表的化合物至個體，其具有免疫疾患、如此疾病之徵候、或對如此疾病之傾向，其目的為治癒、緩和、改變、影響、或預防自體免疫疾患、其徵候、或對其傾向。

用於本文，術語「過敏性疾患」意指一種與針對正常無害的物質過敏性反應相關的疾病、病況、或疾患。此等物質可在環境中（例如室內空氣污染物與空氣過敏原）找到或其等可為非環境性（例如該等造成皮膚學或食物過敏者）。過敏原可透過一些途徑（包括藉由吸入、攝取、與皮膚接觸、或注射（包括藉由昆蟲咬））進入身體。許多過敏性疾患與特異反應（atopy，一種產生過敏性抗體 IgE 的傾向）有關。因為 IgE 能夠在身體中任何地方敏感化肥大

細胞，特異反應性個體往往在多於一個器官表現疾病。為了本發明之目的，過敏性疾患包括在再次暴露至敏感化性過敏原（其隨即造成發炎介導子之釋放）後發生的任何過敏。過敏性疾患包括（但不限於）過敏性鼻炎（例如，花粉熱）、竇炎、鼻竇炎、慢性或復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲咬反應、乳膠反應、結膜炎、風疹塊、敏感性與類過敏性反應、特異反應性皮炎、氣喘與食物過敏。

用於本文，術語「氣喘」意指一種肺部疾病、疾患、或病況，其特徵在於可逆性呼吸道阻塞、呼吸道發炎、與增加的對各種刺激的呼吸道反應性。

由本文所揭示的任何式所代表的化合物可用於治療具有發炎性疾患的個體。用於本文，「發炎性疾患」意指一種疾病、疾患、或病況，其特徵在於身體組織之發炎或具有發炎性組份。此等包括局部的發炎反應與全身性發炎。如此發炎性疾患之實例包括：移植排斥，包括皮膚移植物排斥；關節之慢性發炎性疾患，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎與和骨骼再吸收增加有關的骨骼疾病；發炎性腸疾病，諸如迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏（Barrett's）症候群、與克隆氏病；發炎性肺臟疾患，例如氣喘、成人呼吸窘迫症候群與慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛之發炎性疾患，包括角膜營養不良、沙眼、蕁尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經眼炎與眼內炎；齒齦之慢性發炎性疾患，包括齒齦炎與牙周炎；結核病；麻瘋；腎臟之發炎性疾病，包括尿毒症併發症、腎小球性腎炎、與腎病；皮膚

之發炎性疾患，包括硬化性皮炎（sclerodermatitis）、牛皮癬、與濕疹；中樞神經系統之發炎性疾病，包括神經系統之慢性髓鞘脫失性疾病、多發性硬化、AIDS相關性神經退化與阿茲海默氏（Alzheimer's）症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏（Parkinson's）症、亨丁頓氏（Huntington's）症、肌萎縮性偏側硬化症與病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合性（immune-complex）脈管炎、全身性紅斑性狼瘡（systemic lupus erythematosus，SLE）；與心臟之發炎性疾病，例如心肌病、缺血性心臟疾病高膽固醇血症、動脈粥狀硬化；以及各種具有明顯發炎組份的其他疾病，包括初期子癲（preeclampsia）；慢性肝臟衰竭、腦與脊髓創傷。亦可有身體之全身性發炎，實例為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克、或對原發炎性細胞介素反應而由癌症化學治療法誘發的休克，例如，與原發炎性細胞介素相關的休克。如此休克可藉由（例如）用於癌症化學治療法的化學治療劑誘發。

用於本文，術語「醫藥上可接受的鹽」意指自具有酸官能基（諸如羧酸官能基）的式(I) - (V)或表 1 之化合物與醫藥上可接受的無機或有機鹼製備的鹽。適合的鹼包括（但不限於）鹼金屬（例如鈉、鉀、與鋰）的氫氧化物；鹼土金屬（例如鈣與鎂）的氫氧化物；其他金屬（例如鋁與鋅）的氫氧化物；氨、與有機胺，例如未經取代的或經羥基取代的單、雙、或三烷基胺；二環己基胺；三丁基胺；吡啶；N-甲基,N-乙基胺；二乙基胺；三乙基胺；單-、雙-、或三

-(2-羥基-較低碳數烷基胺)，例如單-、雙-、或三-(2-羥基乙基)-胺、2-羥基-三級丁基胺、或三-(羥基甲基)甲基胺、N, N,-二-較低碳數烷基-N-(羥基較低碳數烷基)-胺，例如 N,N-二甲基-N-(2-羥基乙基)-胺、或三-(2-羥基乙基)胺；N-甲基-D-還原葡萄糖胺（glucamine）；以及胺基酸，例如精胺酸、離胺酸、以及類似者。術語「醫藥上可接受的鹽」亦意指自具有鹼官能基（諸如胺官能基）的式(I) - (V)或表 1 之化合物與醫藥上可接受的無機或有機酸製備的鹽。適合的酸包括（但不限於）氫硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、氫氯酸（HCl）、氫溴酸（HBr）、氫碘酸（HI）、硝酸、二硫化氫（hydrogen bisulfide）、磷酸、異菸鹼酸、油酸、單寧酸、泛酸、葡萄糖二酸、乳酸、柳酸、酒石酸、二酒石酸(bitartratic acid,）、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸、延胡索酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、帕莫酸（pamoic acid）、與對甲苯磺酸。

用於本文，術語「醫藥上可接受的溶劑合物」為由一種或更多種醫藥上可接受的溶劑分子與一種或多種任何式(I) - (V)或表 1 的化合物之分子之結合形成的溶劑合物。術語溶劑合物包括水合物（例如，半（hemi）水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物、以及類似者）。

醫藥上可接受的載劑可包含不會過度地抑制化合物之生物活性的惰性成分。醫藥上可接受的載劑應為生物可相容的，即，非毒性的、非發炎性的、非致免疫性的，並且投予至個體後沒有其他不欲的反應。可利用標準的醫藥調

配技術，例如彼等於 REMINGTON, J. P., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Pub. Co.，第 17 版，1985）中所敘述者。用於非經腸投予之適合的醫藥載劑包括（例如）無菌水、生理食鹽水、抑菌食鹽水（包含約 0.9% mg/ml 苄基醇的食鹽水）、經磷酸鹽緩衝的食鹽水、Hank 氏溶液、Ringer 氏乳酸鹽、以及類似者。用於將組成物封入膠囊中（諸如在硬明膠或環右旋糖酐之塗層中）的方法在中係已知的。參見 BAKER 等人，CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS，(John Wiley and Sons，1986)。

用於本文，術語「有效量」意指一種本發明之化合物之量，其足以減輕或改善疾病或疾患之嚴重性、持續期、進展、或侵襲、延緩疾病或疾患之侵襲、延遲或停止疾病或疾患之前進、造成疾病或疾患之退化、預防或延緩與疾病或疾患相關之症狀之復發、發展、侵襲或進展、或提高或改善另一種治療法之治療功效。在本發明之一個具體態樣中，疾病或疾患為增生性疾患。投予至個體之化合物之確切量會依據投予模式、疾病或病況之類型與嚴重性以及依據個體之特徵，例如一般健康、年齡、性別、體重與對藥物的耐受性。例如，對於增生性疾病或疾患，有效量之決定亦會依據細胞增生之程度、嚴重性和種類。技術領域中具有通常知識者會能夠依據此等與其他因子決定適當的劑量。當與其他治療劑共投予時（例如）當與抗癌劑共投予時，任何其他劑之「有效量」會依據所使用的藥物之類型。對已核准的治療劑之適合的劑量係已知的，且可由技

術領域中具有通常知識者根據個體的狀況、所治療病況之類型以及所使用的本發明之化合物之量而調整。若量未明確註記，應假定為有效量。本文以下提供本發明之化合物之有效量之非限制性實例。在一個特殊的具體態樣中，本發明提供治療、管理、或改善疾病或疾患（例如增生性疾患、或其一種或更多種症狀）的方法，該方法包含每天一次，每2天一次、每3天一次、每4天一次、每5天一次、每6天一次、每7天一次、每8天一次、每10天一次、每兩週一次、每三週一次、或每月一次將一劑至少 150 μg/kg，較佳至少 250 μg/kg、至少 500 μg/kg、至少 1 mg/kg、至少 5 mg/kg、至少 10 mg/kg、至少 25 mg/kg、至少 50 mg/kg、至少 75 mg/kg、至少 100 mg/kg、至少 125 mg/kg、至少 150 mg/kg、或至少 200 mg/kg 或更多的一種或更多種本發明之化合物投予至需要其之個體。

除了本發明之化合物以外的治療劑（其已被或目前正被用於治療、控制、或改善疾病或疾患，*例如*增生性疾患、或一種或更多種其症狀）之劑量，可用於本發明之組合治療法中。較佳地，用於該組合治療法中的各個單獨治療劑之劑量係低於單獨治療劑當被獨立地給予以治療、控制、或改善疾病或疾患、或一個或更多個其症狀時的劑量。在本發明之一個具體態樣中，以組合所治療法治療的疾病或疾患為增生性疾患。在一個具體態樣中，增生性疾患為癌症。目前用於治療、控制、或改善疾病或疾患、或一種或更多種其症狀的治療劑之建議劑量，可獲自任何中的參考

文獻。*參見（例如）*GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF BASIS OF THERAPEUTICS 9TH ED，（Hardman 等人，Eds.，NY:Mc-Graw-Hill (1996)）；PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 第 57 版（Medical Economics Co., Inc.，Montvale, NJ (2003)）。

用於本文，術語「治療」意指減小或改善疾病或疾患之進展、嚴重性及/或持續期、延緩疾病或疾患之侵襲、或改善疾病或疾患之一種或更多種症狀（較佳地，一種或更多種可辨別的症狀），其導因於投予一種或更多種治療法（*例如*，一種或更多種治療性劑，諸如本發明之化合物）。術語「治療」亦包含減小發展出疾病或疾患之風險、以及延緩或抑制疾病或疾患之復發。在一個具體態樣中，所治療的疾病或疾患為增生性疾患，諸如癌症。在特殊的具體態樣中，術語「治療」意指改善至少一種疾病或疾患之可測量的物理參數，例如腫瘤的生長，其不必須可由患者辨別。在其他具體態樣中，術語「治療」意指抑制疾病或疾患（例如，增生性疾患）之進展，其係物理地藉由穩定可辨別症狀、生理地藉由穩定物理參數、或兩者。在另一個具體態樣中，術語「治療」增生性疾病或疾患意指減小或穩定腫瘤尺寸或癌性細胞數目、及/或延緩腫瘤形成。在另一個具體態樣中，術語「治療」亦包含將本發明之化合物作為預防性手段投予至有得到本文所述的任何疾病或疾患的傾向（遺傳性或環境性）患者。

「治療病毒性感染」意欲包括產生或回復患者之免疫

系統之免疫利之方面，以及壓抑或抑制病毒複製之方面。

於本文中「治療免疫疾患」意指將由任何本文所揭示的式所代表的化合物投予至具有免疫疾患、如此疾病之症狀、或有得道如此疾病之傾向的個體，其目的為治癒、緩和、改變、影響、或預防自體免疫疾患、其症狀、或得到其的傾向。

於本文中「治療發炎性疾患」意指將本發明之化合物或組成物投予至具有發炎性疾患、如此疾患之症狀或得到如此疾患之傾向的個體，其目的為治癒、緩和、改變、影響、或預防發炎性疾患、其之症狀、或得到其的傾向。

用於本文，術語「治療性劑」意指任何可用於治療疾病或疾患（例如，增生性疾患）或一種或多種其症狀的劑。在某些具體態樣中，術語「治療性劑」意指本發明之化合物。在某些其他具體態樣中，術語「治療性劑」並非意指本發明之化合物。較佳地，治療性劑為已知有用於、或已被用於或目前正被用於治療疾病或疾患（例如，增生性疾患）或一種或多種其症狀的劑。

用於本文，術語「協乘性」意指本發明之化合物與另一種治療性劑之組合，其（當一起服用時）比單獨治療法之加成功效更有效。治療法之組合（*例如*，治療性劑之組合）之協乘性功效允許使用較低劑量的一種或多種治療性劑及/或將該劑以較低頻率投予至具有疾病或疾患（例如，增生性疾患）的個體。使用較低劑量的一種或更多種治療性劑及/或將該治療性劑以較低頻率投予的能力，會減少與

將該劑投予至個體相關的毒性，而不會降低該治療法在治療疾病或疾患之功效。此外，協乘性功效可導致劑在預防、控制、或治療疾病或疾患（例如，增生性疾患）的功效改善。最後，治療法之組合之協乘性功效可避免或減少與單獨使用治療性劑有關的不利的或不想要副作用。

用於本文，術語「副作用」涵蓋治療性劑之不想要的與不利的功效。副作用總是不想要的，但是不想要的功效並非一定是不利的。來自治療性劑之不利的功效對個體而言可為有害的或令人不舒服的或有危險的。副作用包括（但不限於）發燒、發冷、昏睡、胃腸毒性（包括胃與腸潰瘍與腐蝕）、噁心、嘔吐、神經毒性、腎毒性（nephrotoxicity）、腎臟毒性（包括例如乳頭狀壞死與慢性間質性腎炎之病況）、肝毒性（包括提高的血清肝臟酵素水平）、髓毒性（包括白血球減少、髓抑制、血小板減少、與貧血）、口乾、金屬味、懷孕延長、虛弱、困倦、疼痛（包括肌肉痛、骨痛與頭痛）、掉髮、無力、頭昏、椎體外症候群（extra-pyramidal symptoms）、靜坐不能、心血管障礙、與性功能障礙。

用於本文，術語「組合」意指使用多於一種治療性劑。使用術語「組合」並不限制將該等治療性劑投予至具有疾病或疾患（*例如*，增生性失調）的個體的次序。可將第一治療性劑（諸如本發明之化合物）在將第二治療性劑（諸如抗癌症劑）投予至具有疾病或疾患（例如增生性失調，諸如癌症）的個體之前（*例如*，5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、

45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週之前）、同時、或之後（*例如*，5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週之後）投予。

用於本文，術語「治療法」可意指任何可用於預防、治療、控制、或改善疾病或疾患（例如，增生性疾患）或一種或更多種其症狀的程序（protocol）、方法、及/或劑。

用於本文，術語「程序」包括給藥時間表與給藥攝生法。本文的程序為使用的方法且包括治療性程序。

用於本文，「實質上地」包括一化合物的組成物意指該組成物包含大於約80重量%，更佳地大於約90重量%，甚至更佳地大於約95重量%，且最較地大於約97重量%的該化合物。

用於本文，「實質上完全的」反應意指該反應包含大於約80重量%的所欲產物，更佳地大於約90重量%的所欲產物，甚至更佳地大於約95重量%所欲的產物，以及最佳地大於約97重量%的產物。

用於本文，外消旋性混合物意指約 50%的一種鏡像異構物與約 50%的為相對於在該分子中的一個對掌性中心之對應的鏡像異構物。本發明涵蓋本發明化合物之所有鏡像異構性純的、鏡像異構性較多的、非鏡像立體異構性純的、

非鏡像立體異構性較多的、以及外消旋性混合物。

鏡像異構物與非鏡像立體異構物混合物可藉由廣為人知的方法解晰為其等之組份鏡像異構物或非鏡像立體異構物，諸如對掌性相（chiral-phase）氣相層析法、對掌性相高效能液相層析法、將化合物結晶為對掌性鹽錯合物、或將化合物於對掌性溶劑結晶。鏡像異構物與非鏡像立體異構物亦可藉由自非鏡像立體異構性或鏡像異構性純的中間產物、試劑、與催化劑使用廣為人知的非對稱合成方法獲得。

本發明之化合物於本文中係以其等的化學結構及/或化學名稱定義。在一個化合物係以化學結構與化學名稱兩者指出，且該化學結構與該化學名稱矛盾的情況下，係由化學結構決定化合物的身分。

當投予至個體（例如，投予至非人類動物以供獸醫用途或供改善家畜，或投予至人類以供臨床用途）時，本發明之化合物係以經分離的形式、或在醫藥組成物中呈經分離的形式投予。用於本文，「經分離的」意指本發明之化合物與以下者之其他成份分開（a）天然來源，諸如植物或細胞，較佳地為細菌培養物，或（b）合成性有機化學反應混合物。較佳地，本發明之化合物係透過慣用的技術純化。用於本文，「經純化」意指當經分離時，分離物含有分離物重量的至少 95 %，較佳為分離物重量的至少 98%的本發明之化合物，其呈立體異構物混合物、或呈非鏡像立體異構性或鏡像立體異構性純的經分離物。

用於本文，「實質上不含」某化合物的組成物意指該組成物含有少於約 20 重量%，更佳地少於約 10 重量%，甚至更佳地少於約 5 重量%，以及最佳係少於約 3 重量%的該化合物。

本發明只考慮該等導致穩定的結構的取代基之選擇與組合。如此選擇與組合對技術領域中具有通常知識者而言會是顯而易知的且不需過度實驗即可測定。

本發明可藉由參照以下詳細敘述與例示性實施例更完全地了解，而該等實施例係意欲用以例示本發明之非限制性具體態樣。

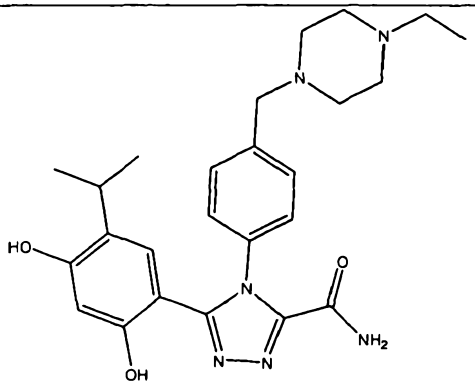
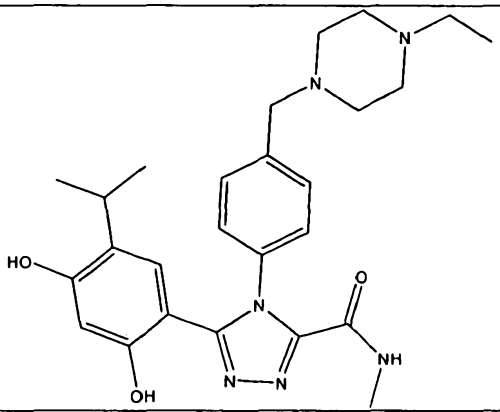
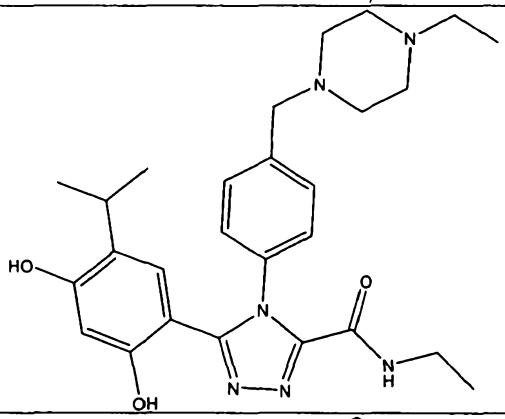
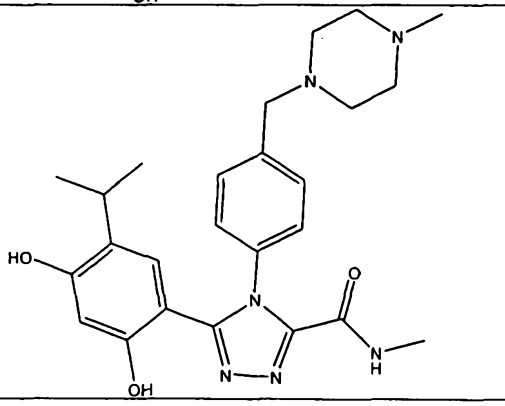
B. 本發明之化合物

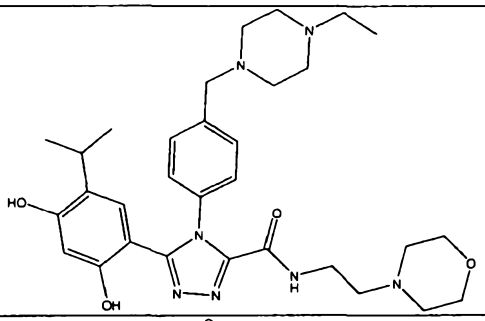
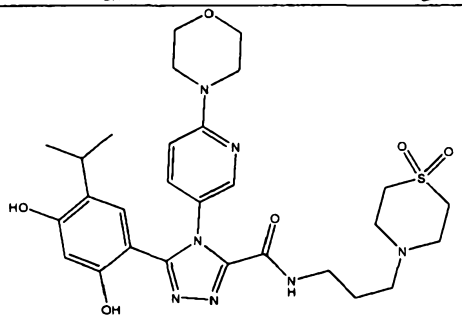
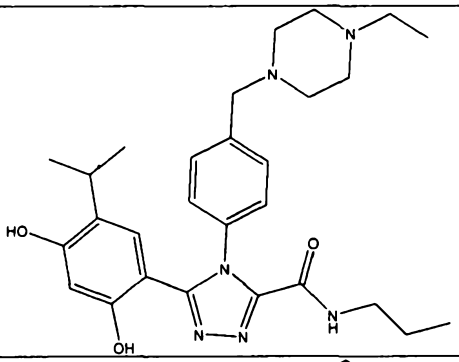
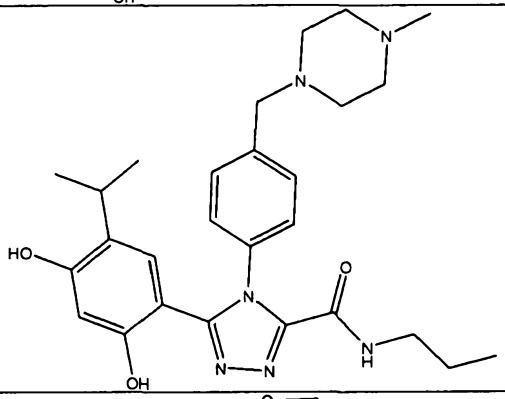
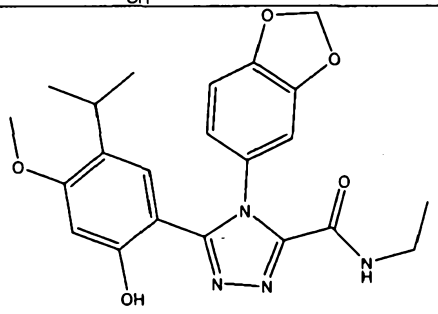
本發明包含具有式(I)、(II)、(III)、(IV)與(V)的化合物、該等於表 1 中提出者、其互變異構物、晶籠化合物、溶劑合物、前藥與醫藥上可接受的鹽。

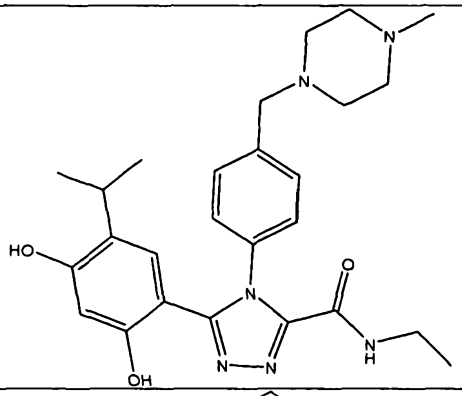
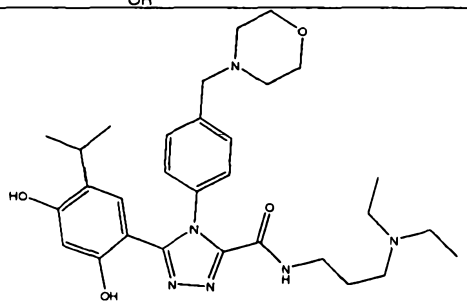
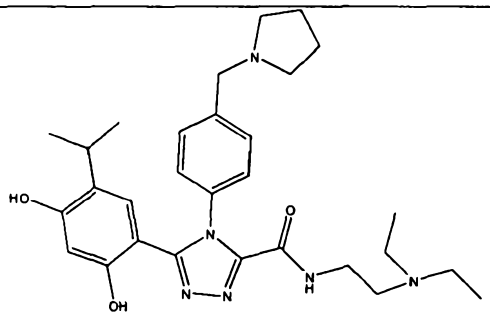
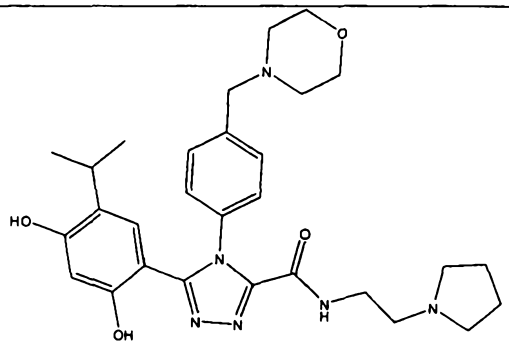
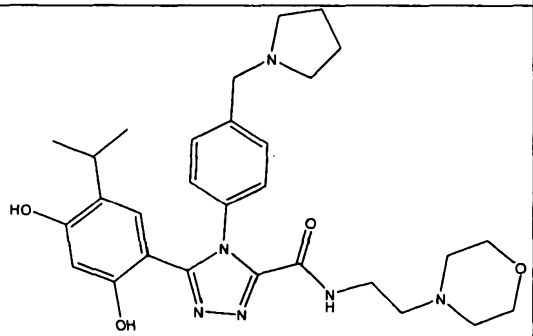
式(I) - (V)與表 1 之化合物會抑制 Hsp90 之活性且特別有用於治療或預防增生性疾患，諸如癌症。此外，式(I) - (V)與表 1 之化合物當組合另一抗癌症劑給藥時特別有用於治療癌症。

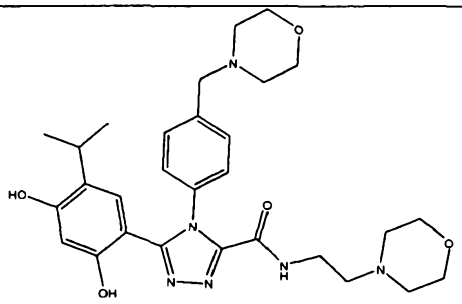
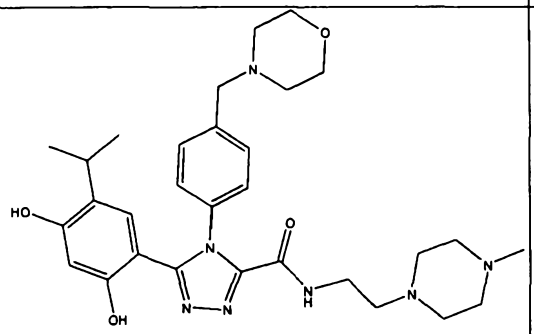
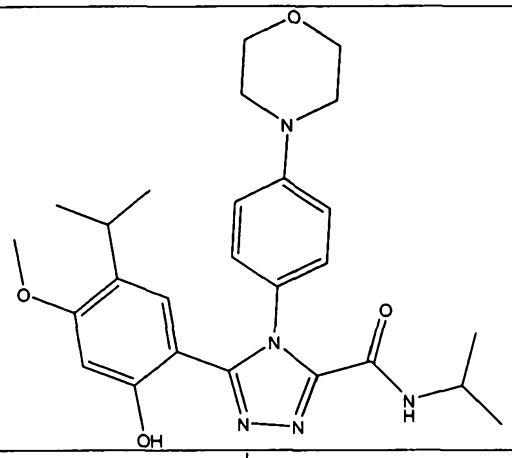
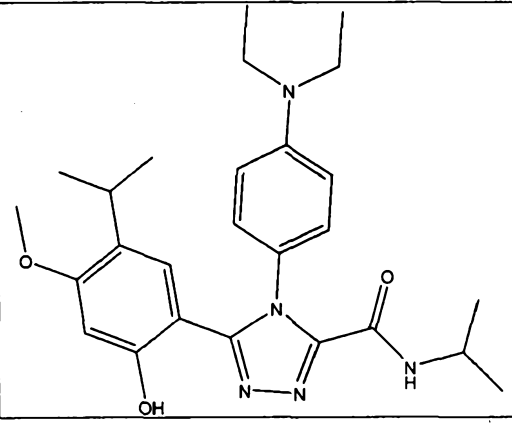
在一個具體態樣中，本發明提供如以下所提出的化合物：

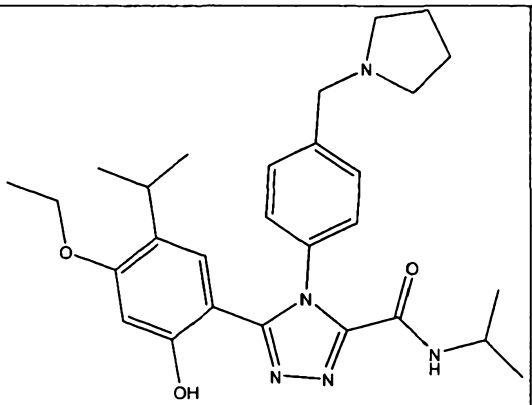
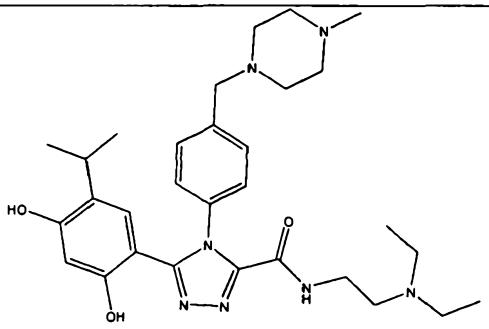
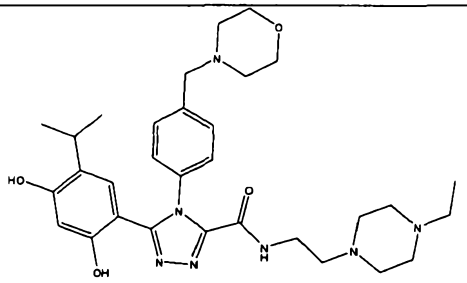
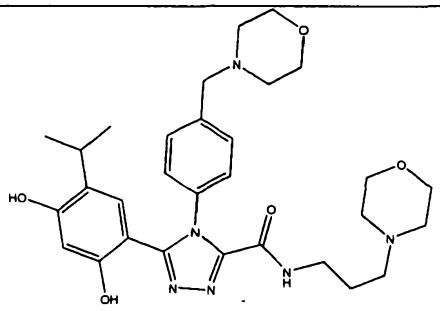
表 1

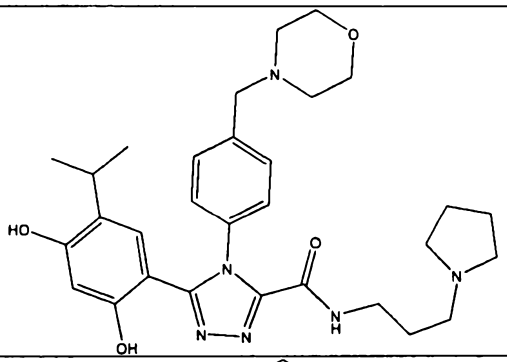
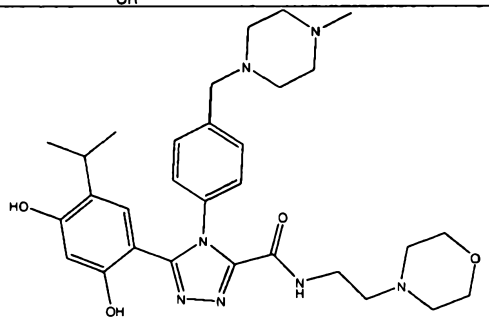
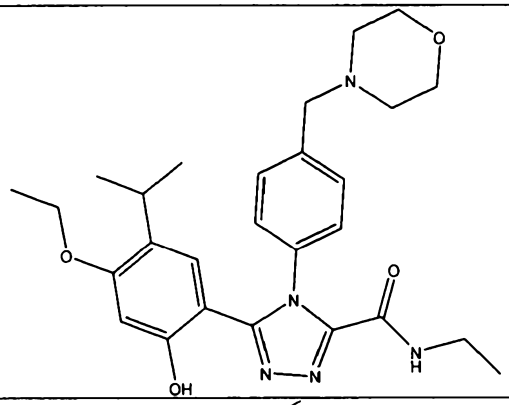
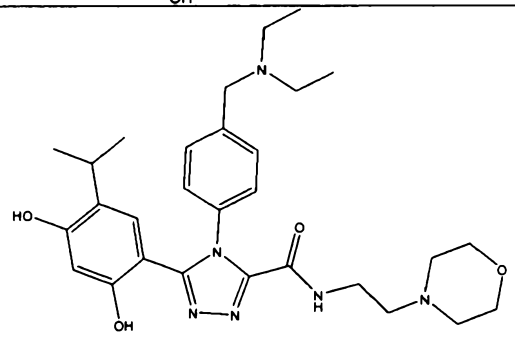
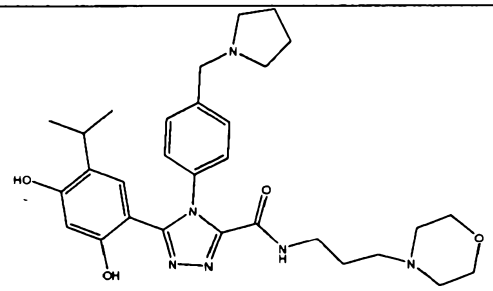
編號	結構	名稱
1		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
2		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
3		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
4		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

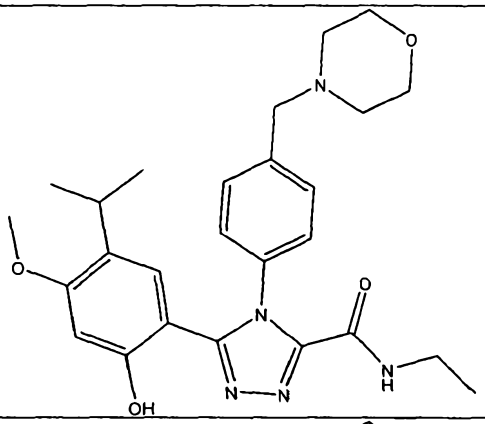
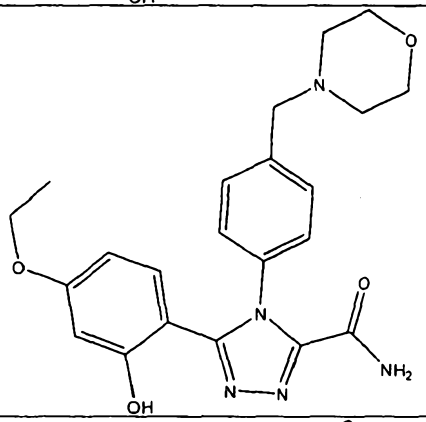
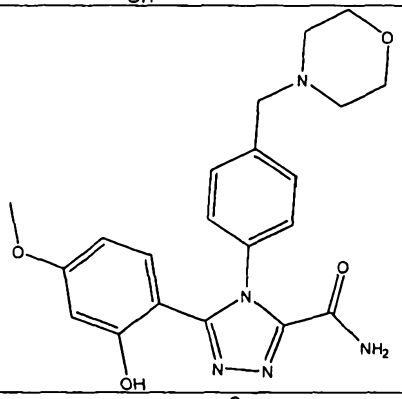
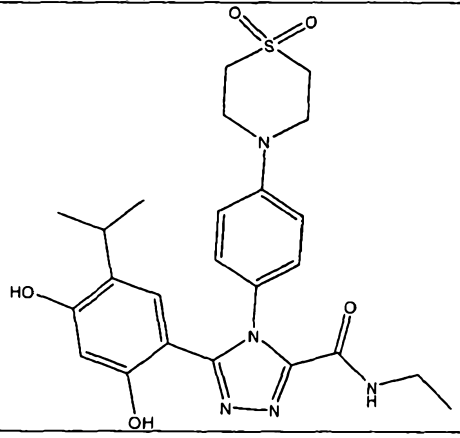
5		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
6		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(6-味啉基吡啶-3-基)-N-(3-(4,4-二側氧基-硫代味啉基丙基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
7		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
8		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
9		4-(苯并[d][1,3]二唔唑-5-基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

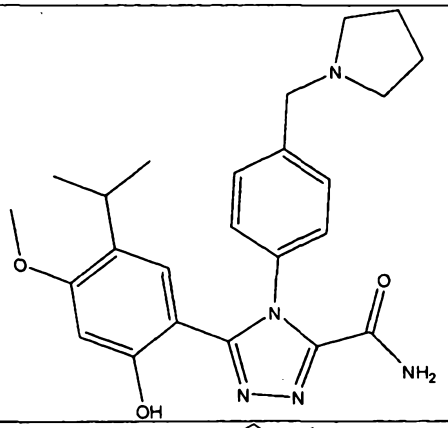
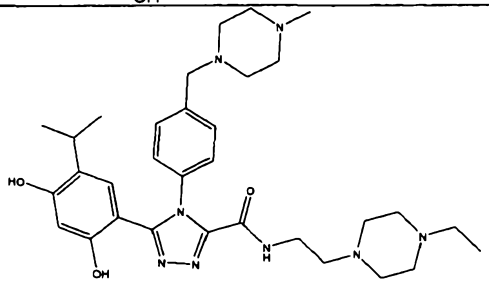
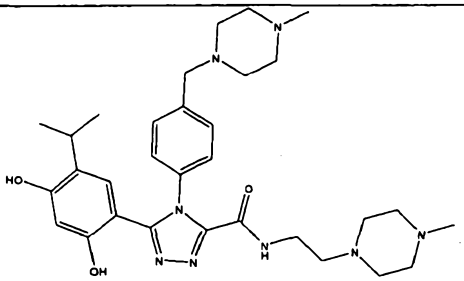
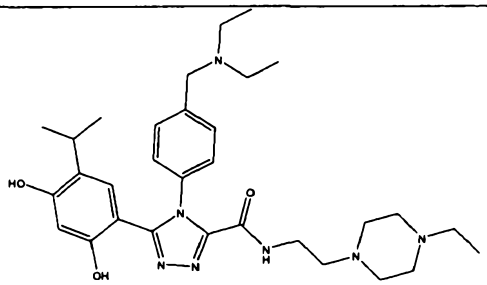
10		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
11		N-(3-(二乙基胺基)丙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
12		N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
13		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
14		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

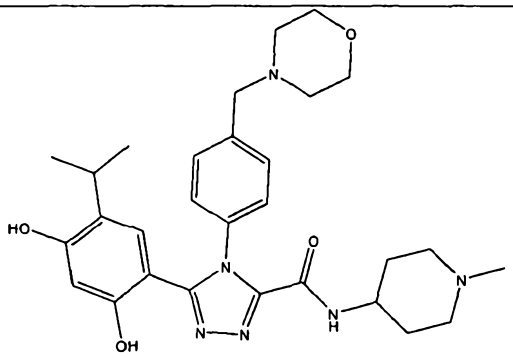
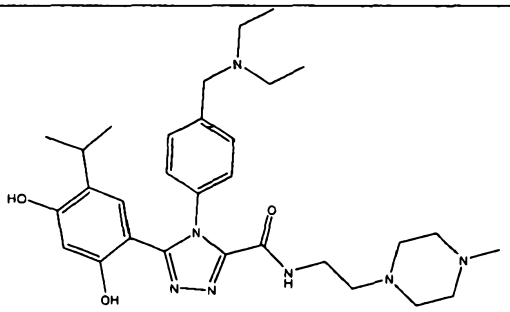
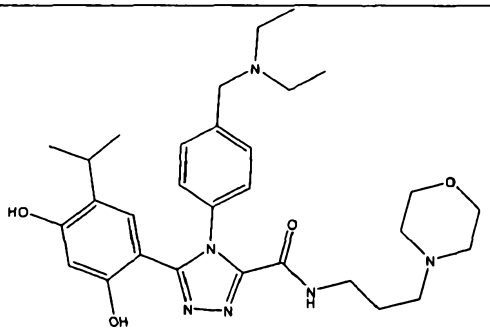
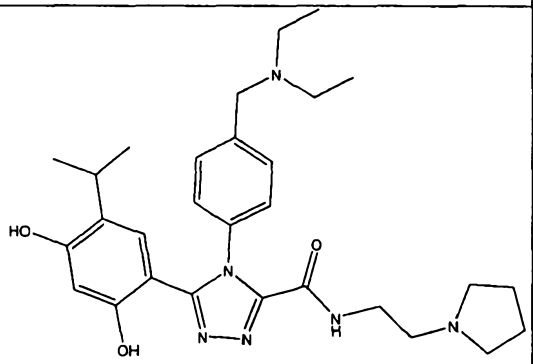
15		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
16		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
17		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-味啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
18		4-(4-(二乙基胺基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

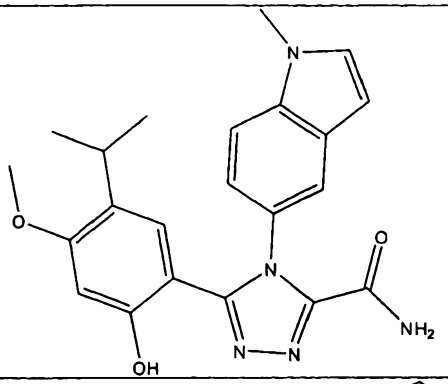
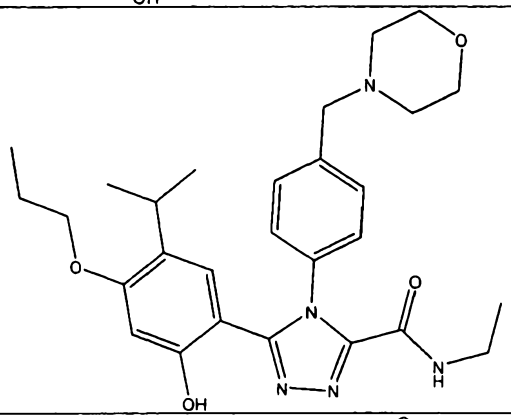
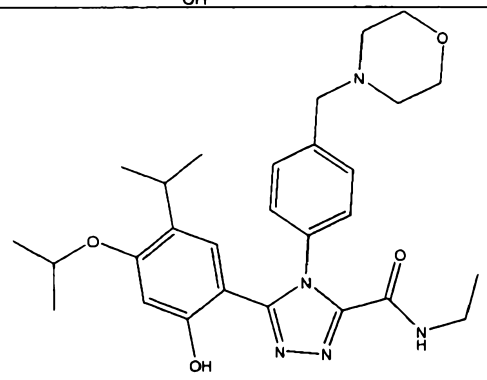
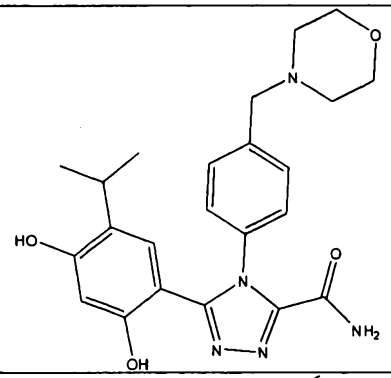
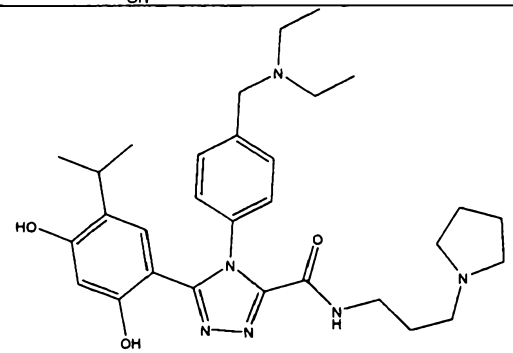
19		5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
20		N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
21		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
22		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

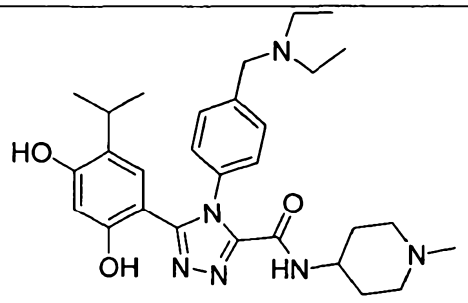
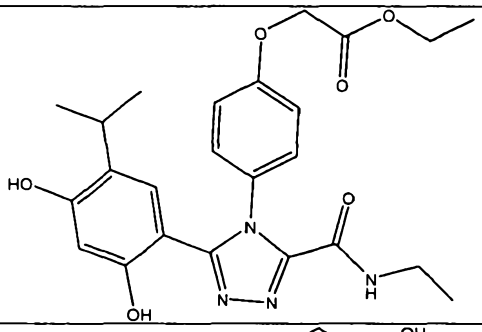
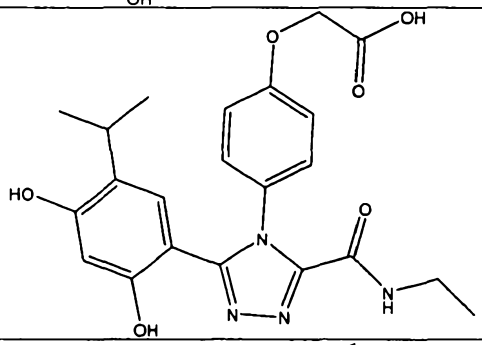
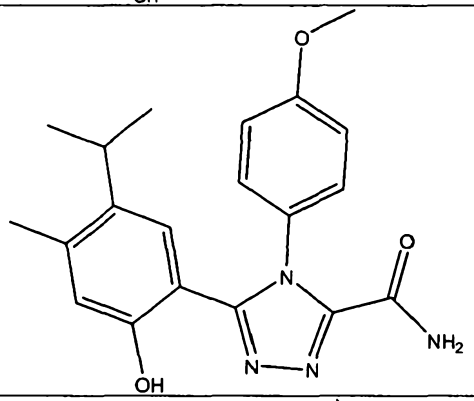
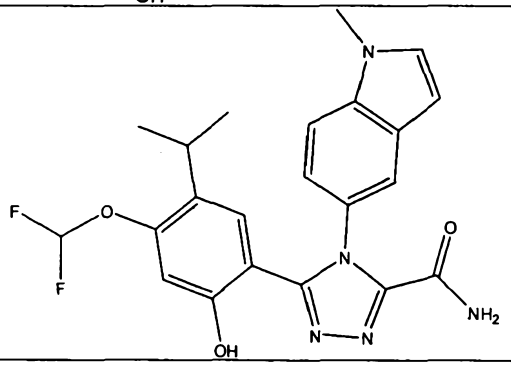
23		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
24		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
25		5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
26		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
27		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

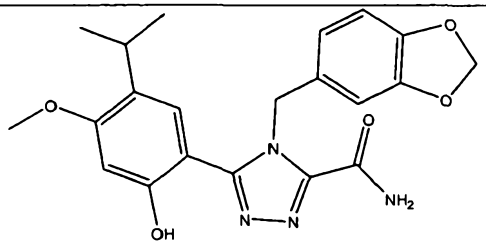
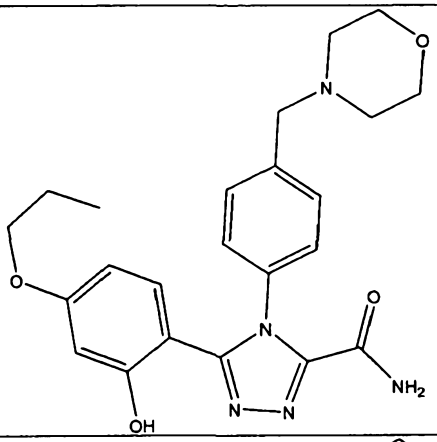
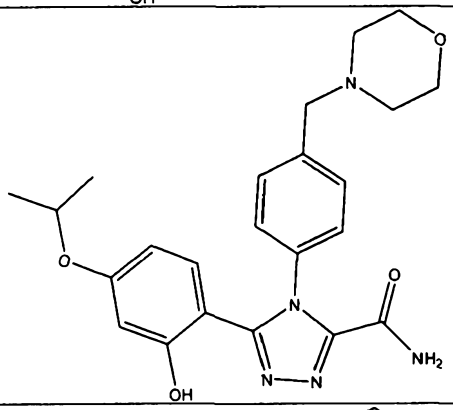
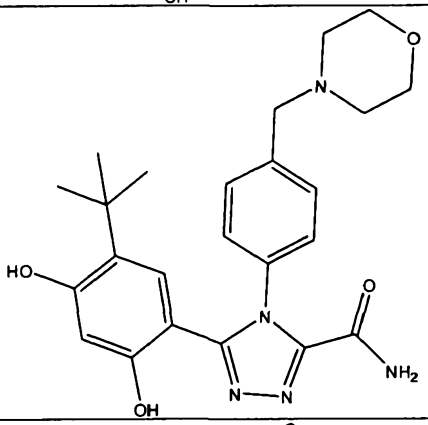
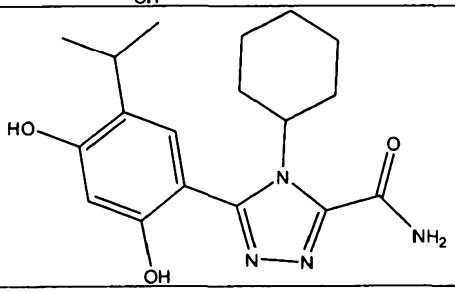
28		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
29		5-(4-乙氧基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
30		5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
31		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4,4-二側氧基-硫代味啉基苯基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

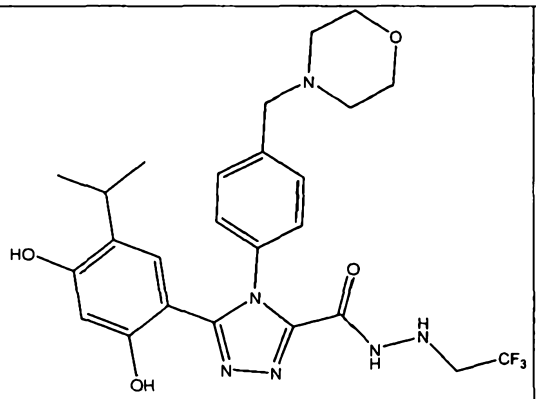
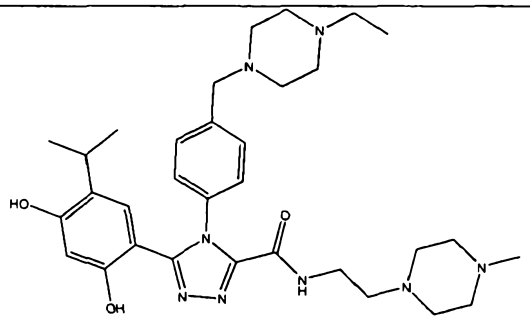
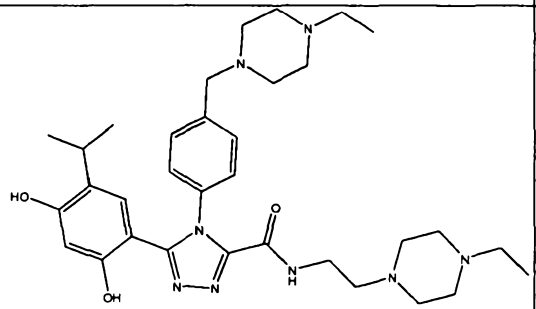
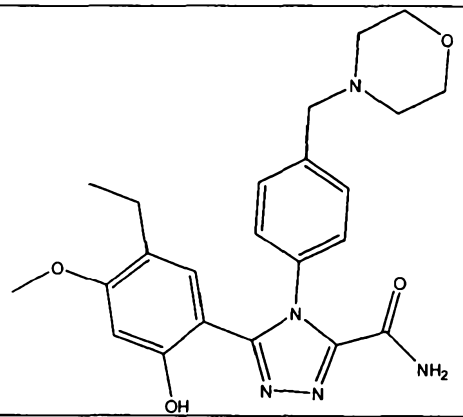
32		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
33		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
34		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
35		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

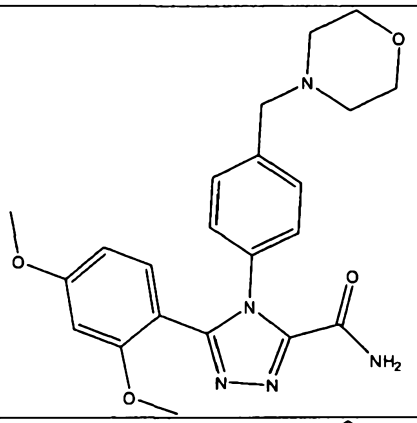
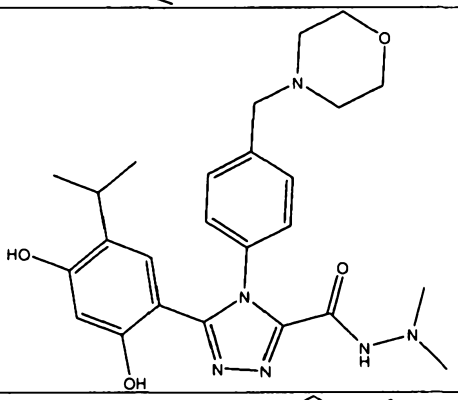
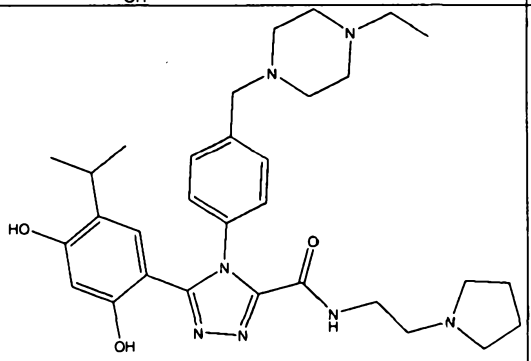
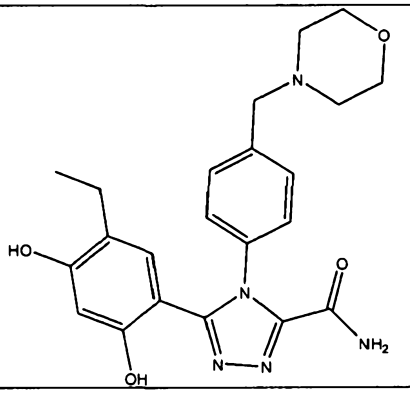
36		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
37		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
38		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
39		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

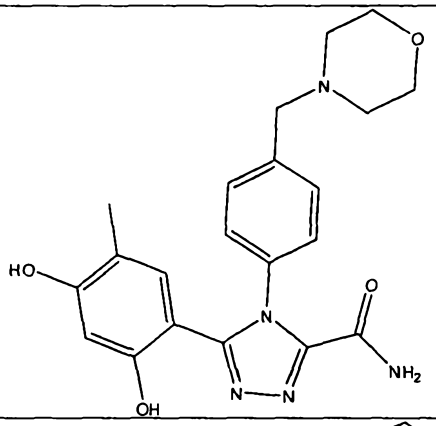
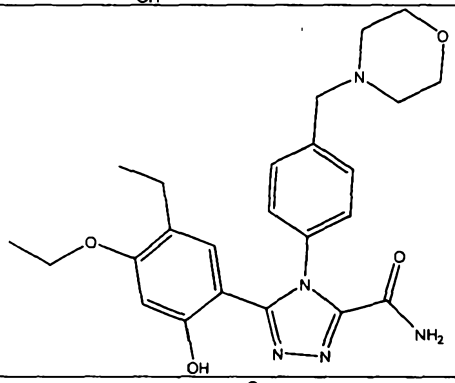
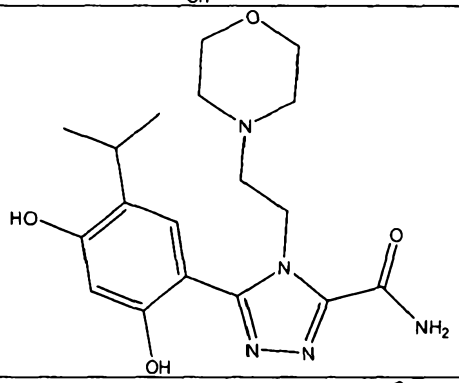
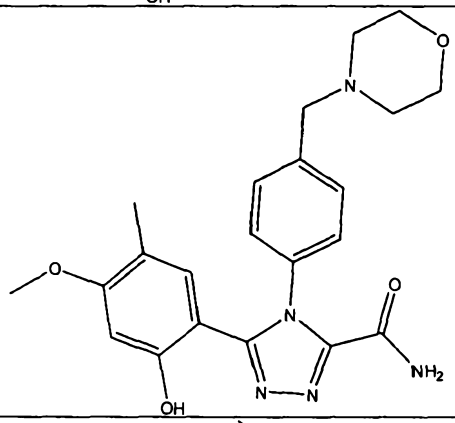
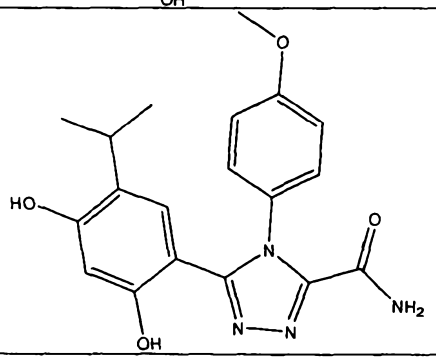
40		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
41		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
42		N-乙基-5-(2-羥基-4-異丙氧基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
43		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
44		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

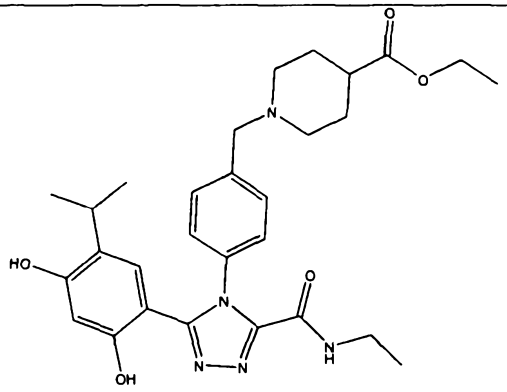
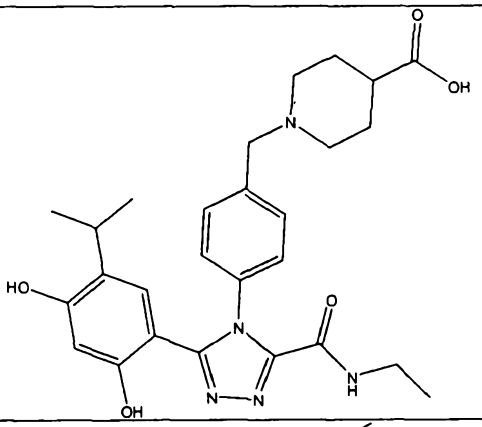
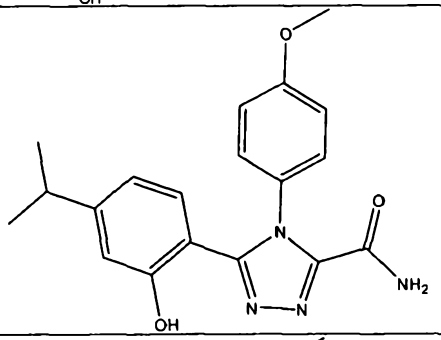
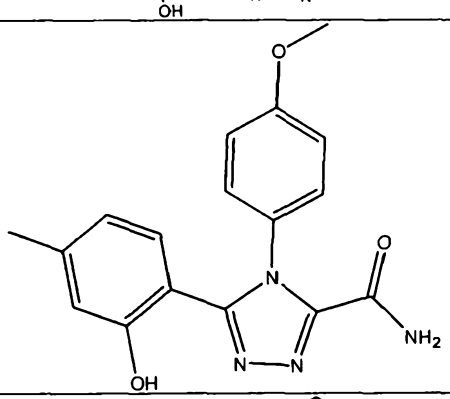
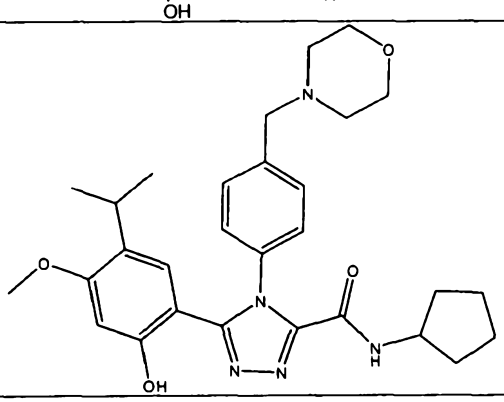
45		4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
46		乙基 2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸酯
47		2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸
48		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
49		5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

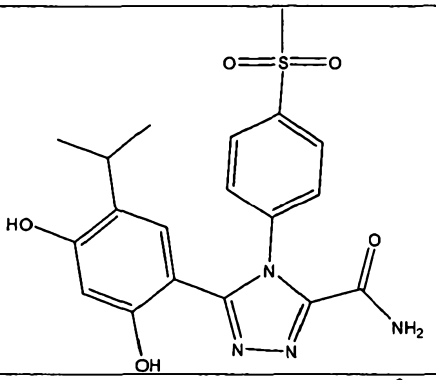
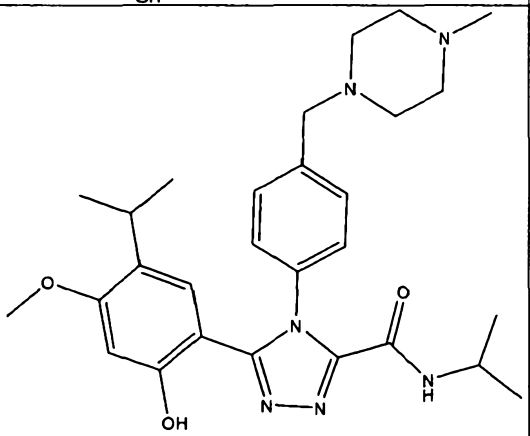
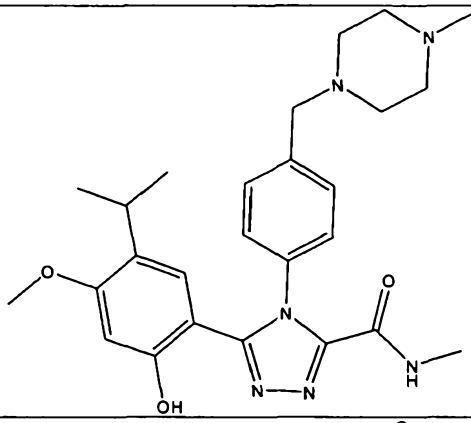
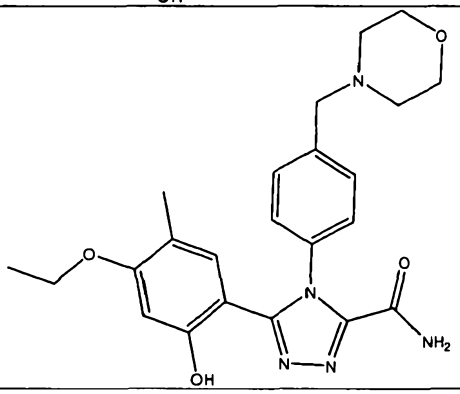
50		4-(苯并[d][1,3]二𠰁唑-5-基甲基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
51		5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
52		5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
53		5-(5-三級丁基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
54		4-環己基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

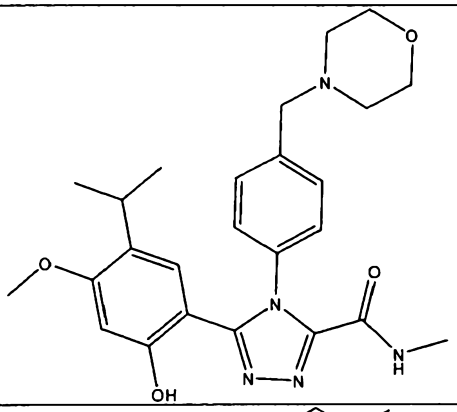
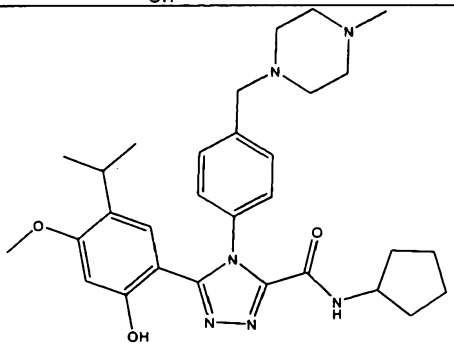
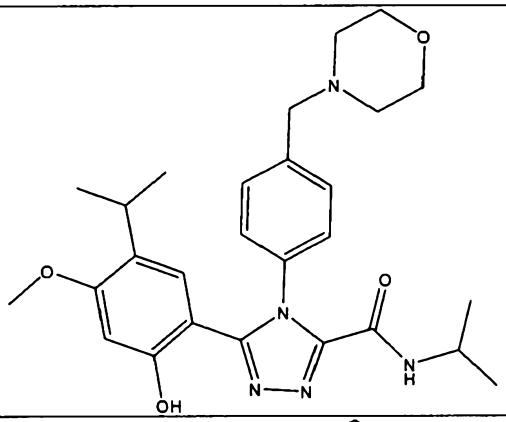
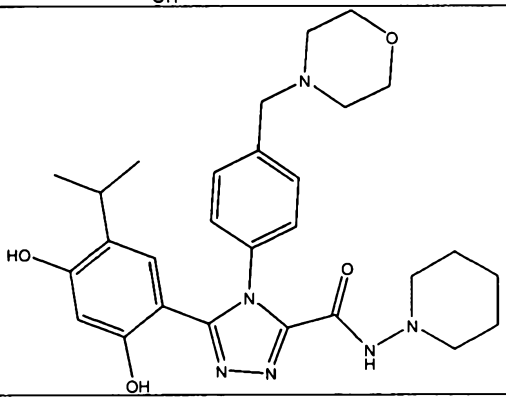
55		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼
56		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
57		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
58		5-(5-乙基-2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

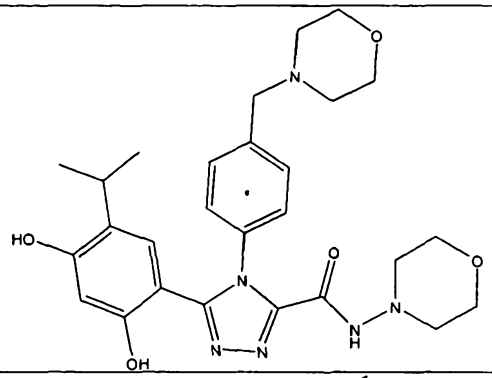
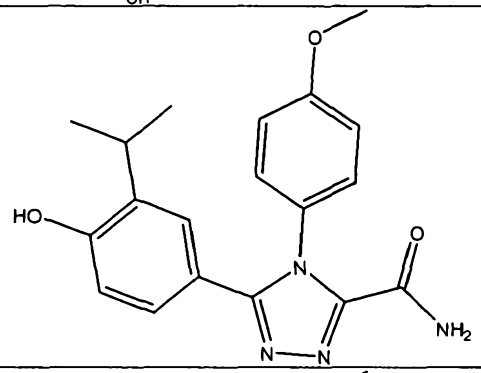
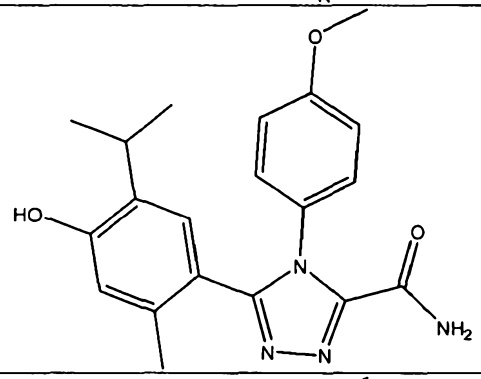
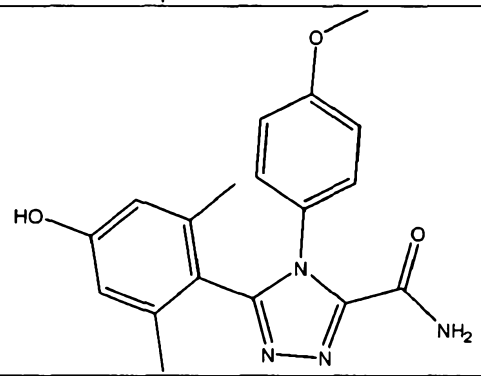
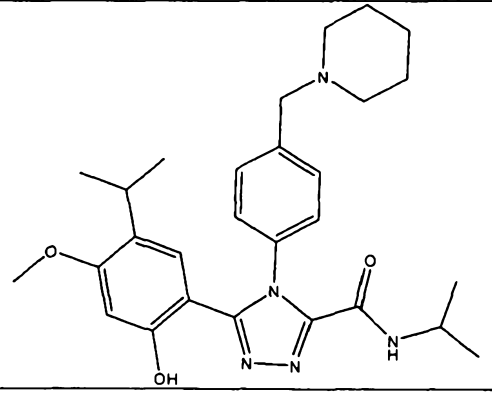
59		5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
60		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N',N'-二甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼
61		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
62		5-(5-乙基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

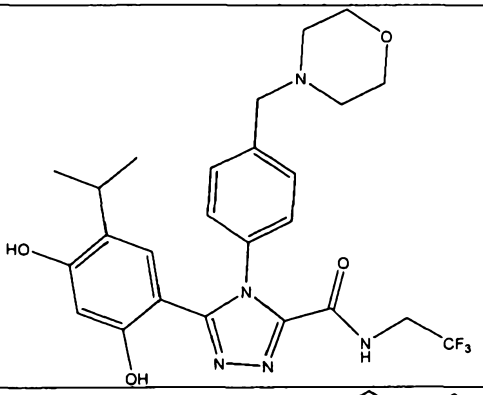
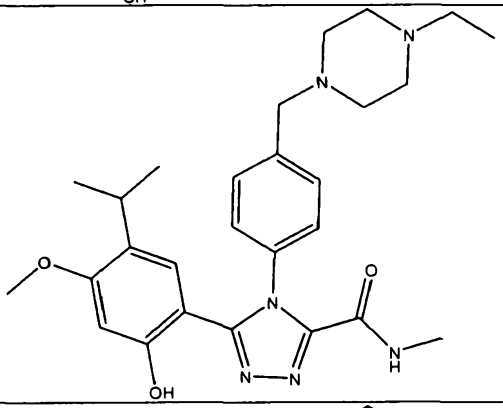
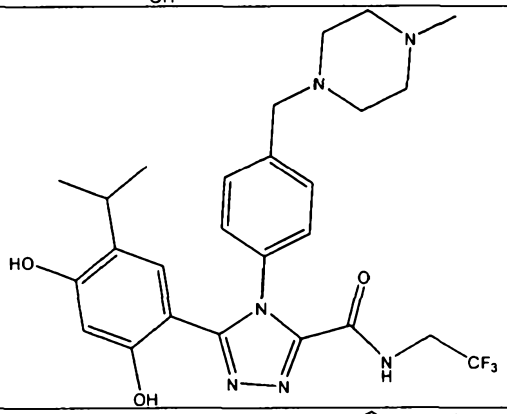
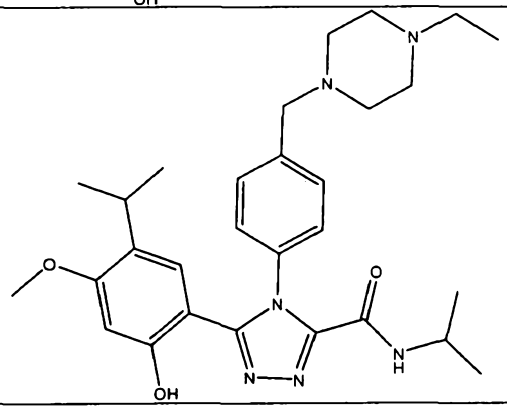
63		5-(2,4-二羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
64		5-(4-乙氧基-5-乙基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
65		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
66		5-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
67		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

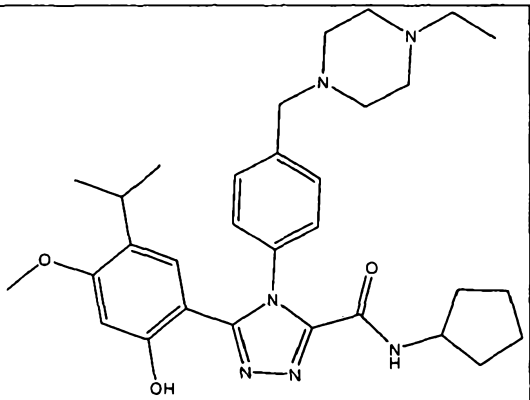
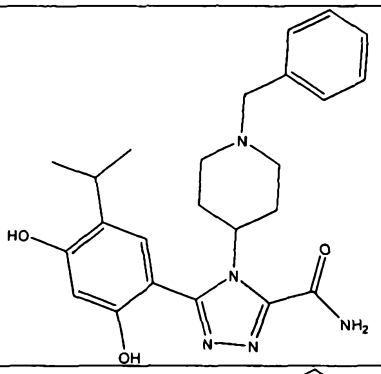
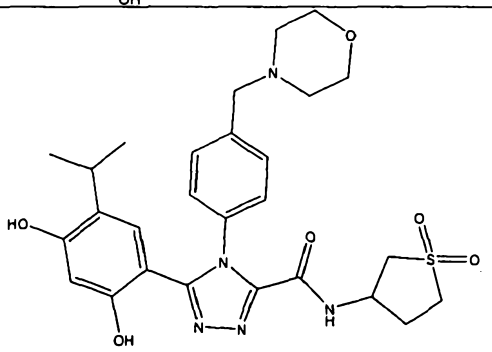
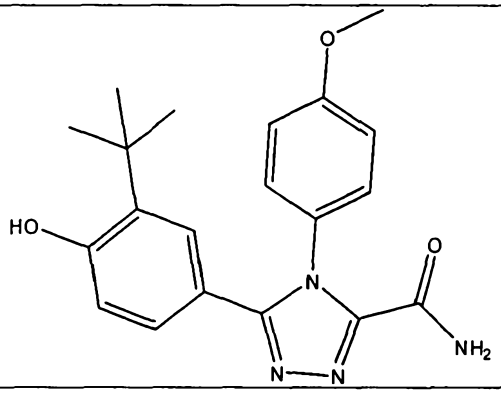
68		乙基 1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸酯
69		1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸
70		5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
71		5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
72		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4--(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

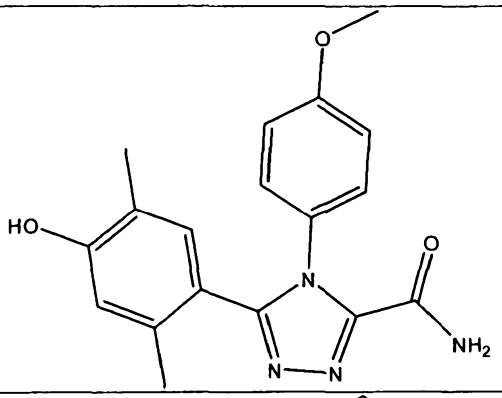
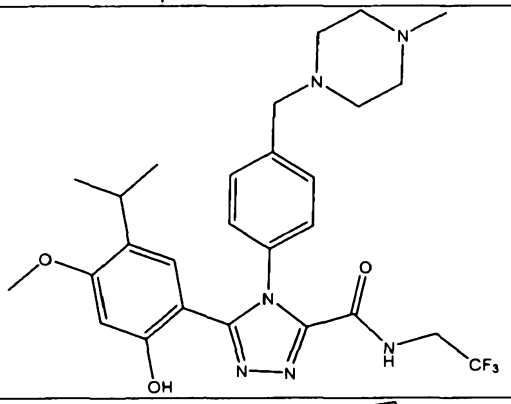
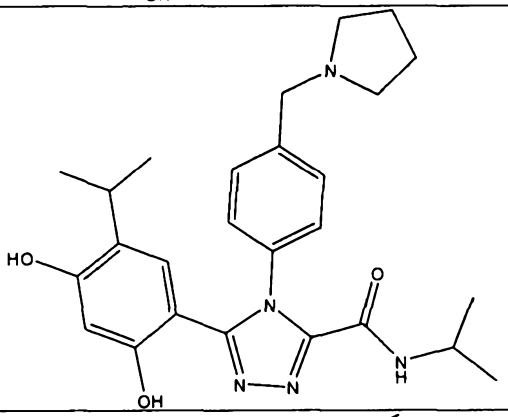
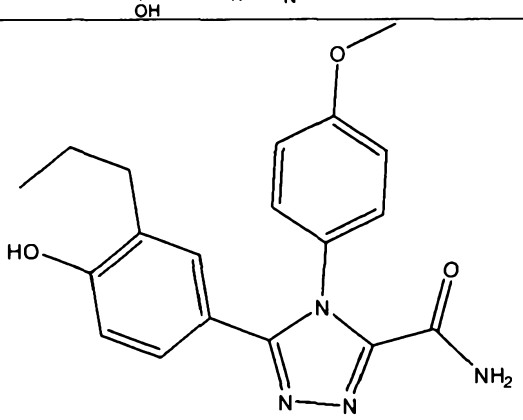
73		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(甲磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
74		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
75		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
76		5-(4-乙氧基-2-羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

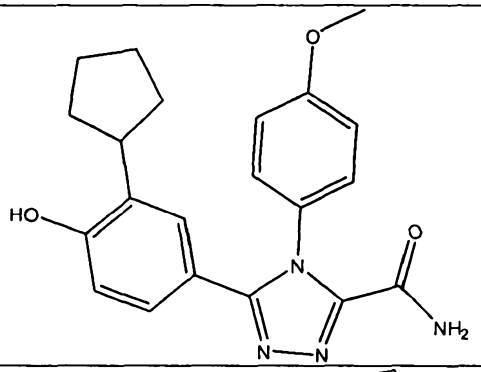
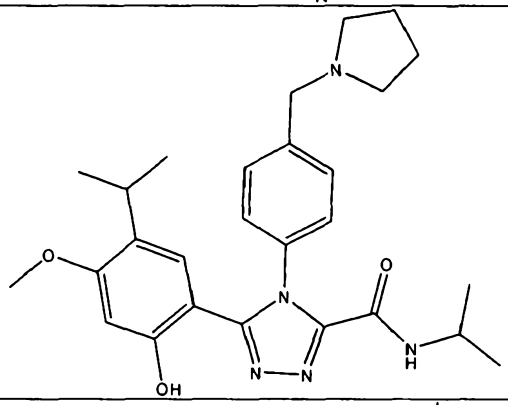
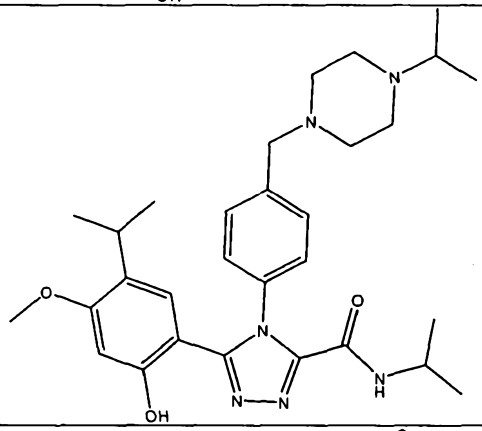
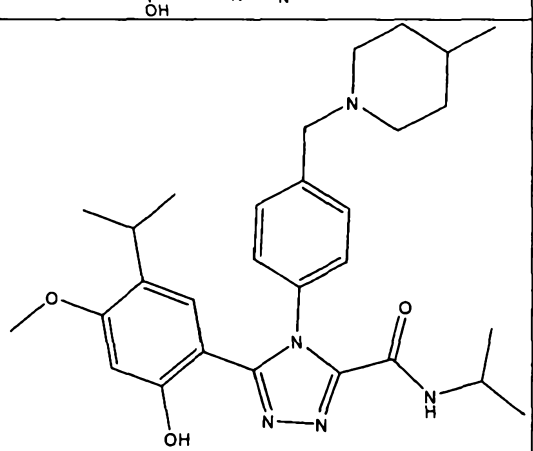
77		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
78		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
79		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
80		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

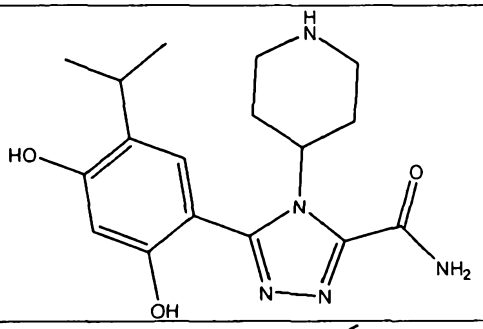
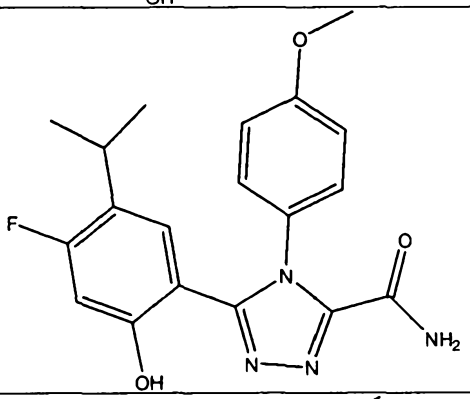
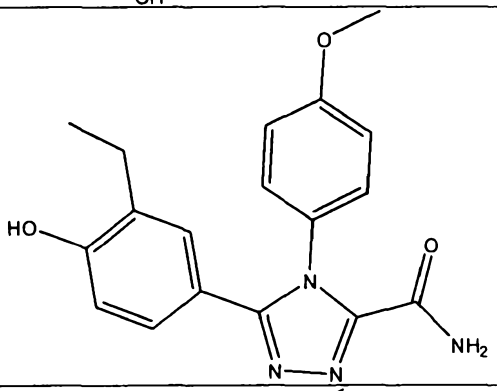
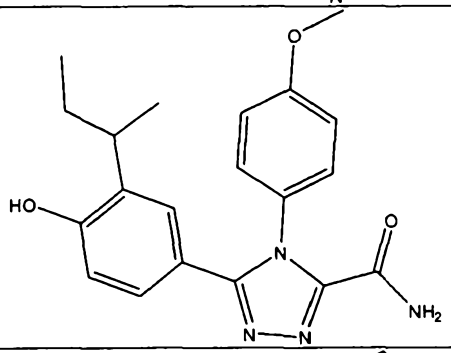
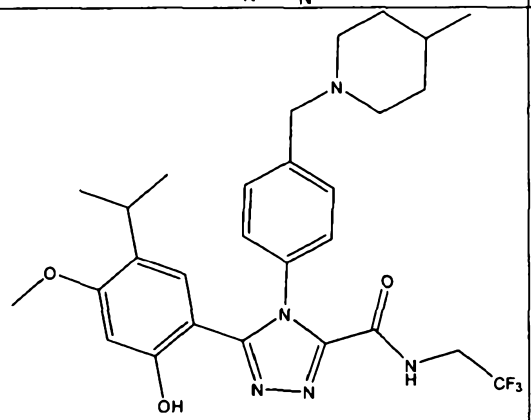
81		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-味啉基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
82		5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
83		5-(4-羥基-5-異丙基-2-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
84		5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
85		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

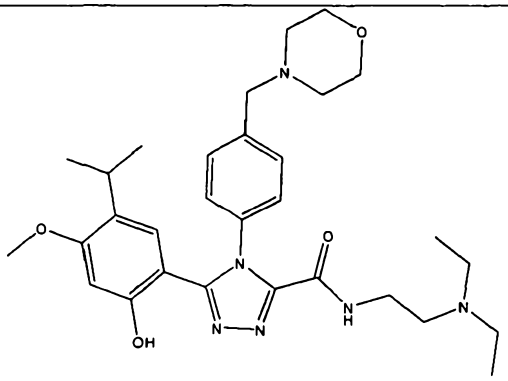
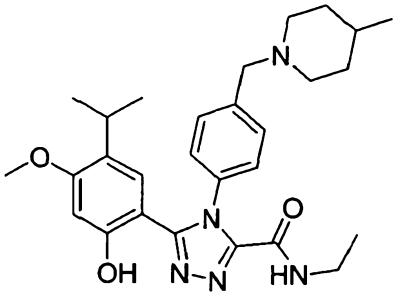
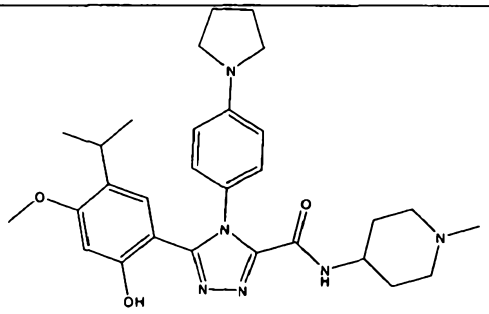
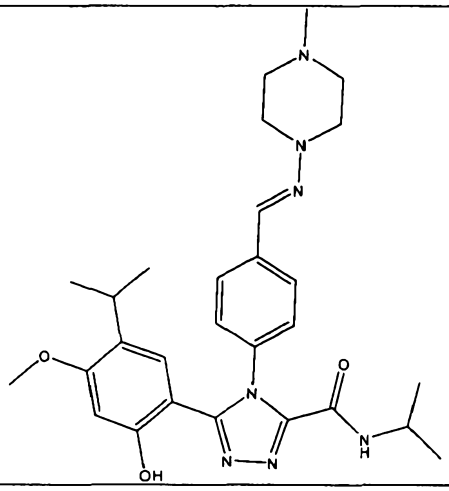
86		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
87		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
88		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
89		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

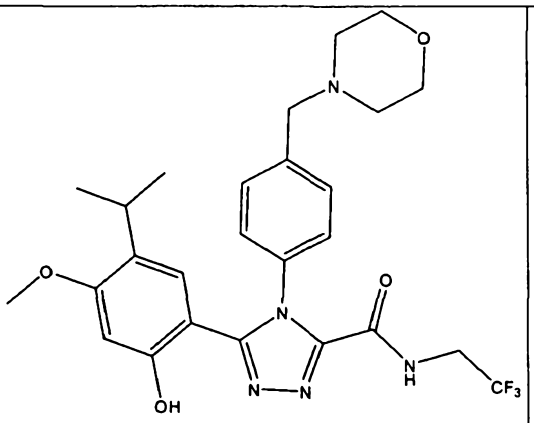
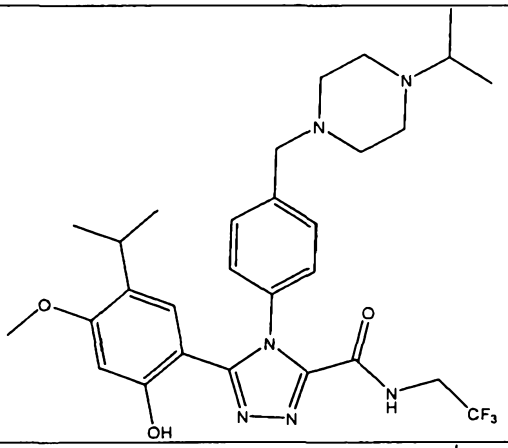
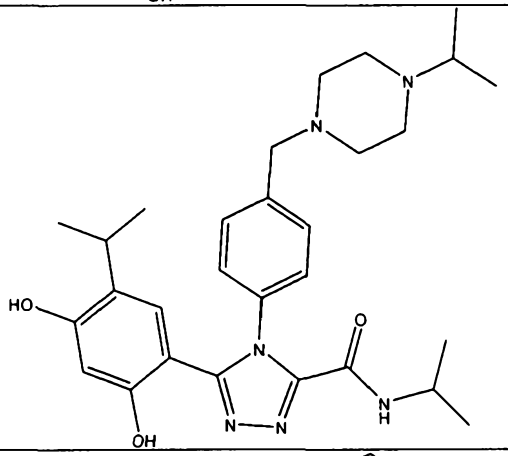
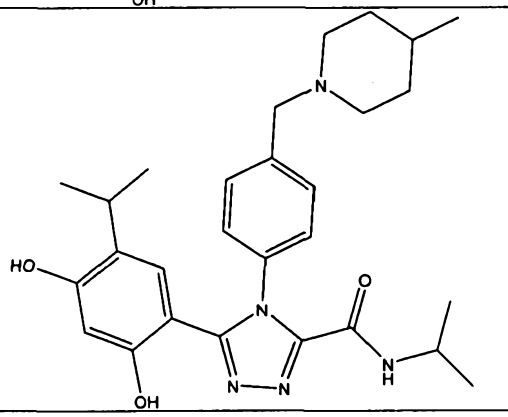
90		N-環戊基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
91		4-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
92		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(1,1-二側氧基-四氫苯硫-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
93		5-(3-三級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

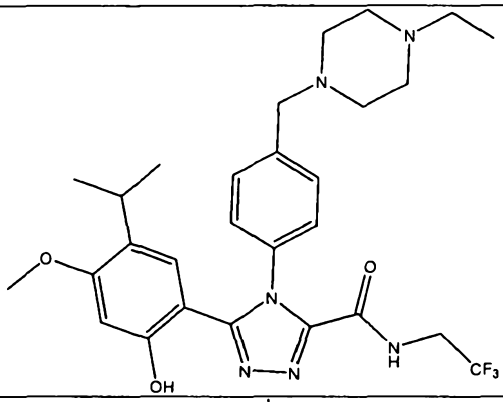
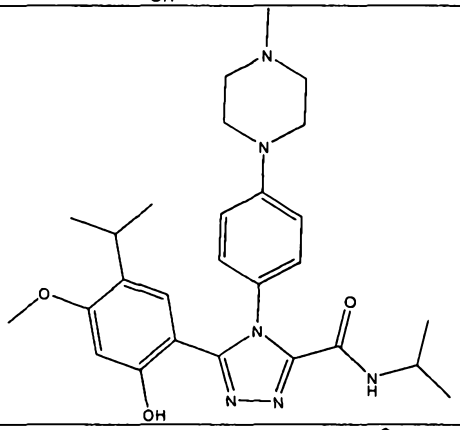
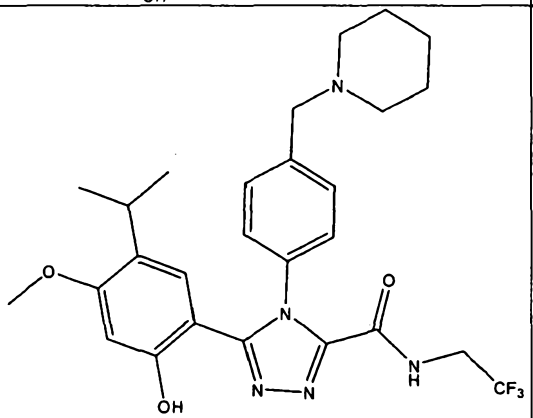
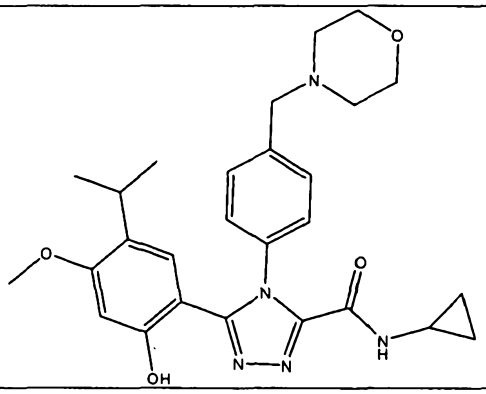
94		5-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
95		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
96		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
97		5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

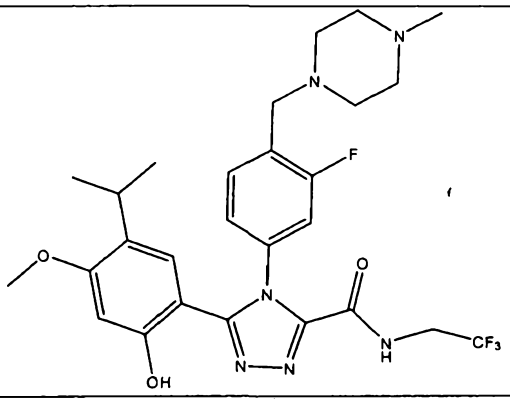
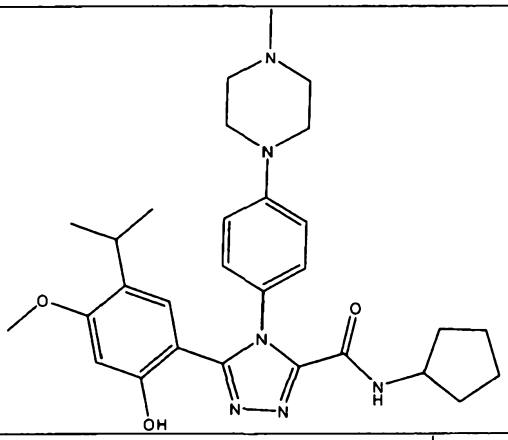
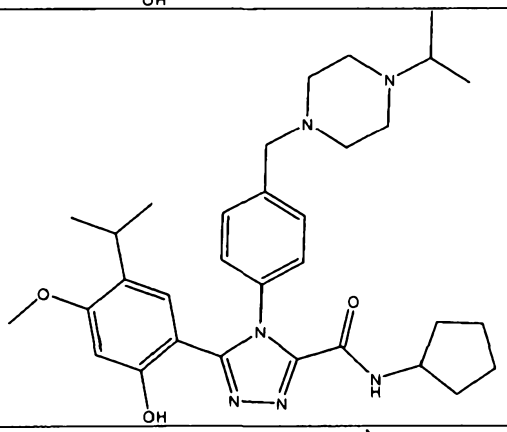
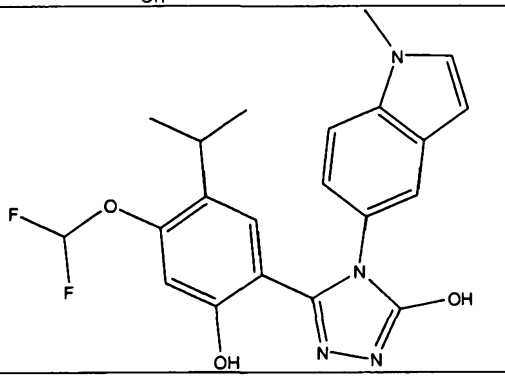
98		5-(3-環戊基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
99		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
100		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
101		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

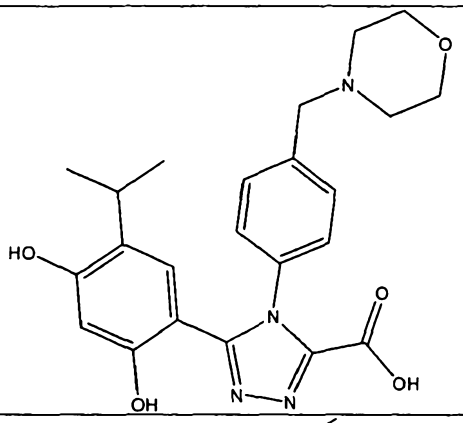
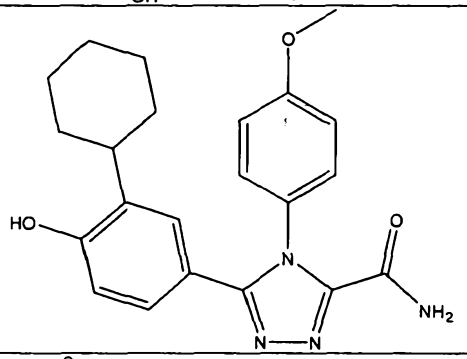
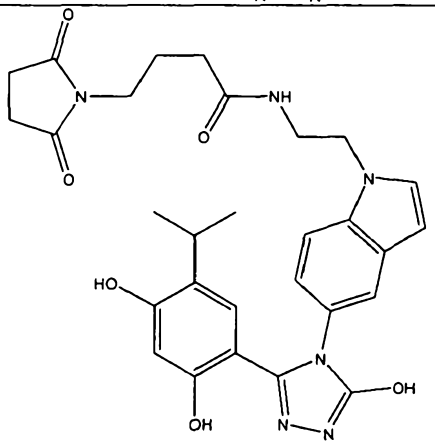
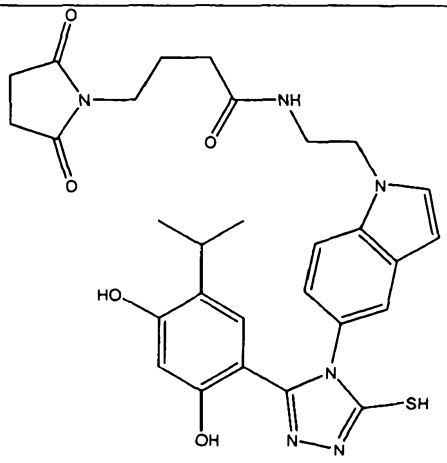
102		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
103		5-(4-氟-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
104		5-(3-乙基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
105		5-(3-二級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
106		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

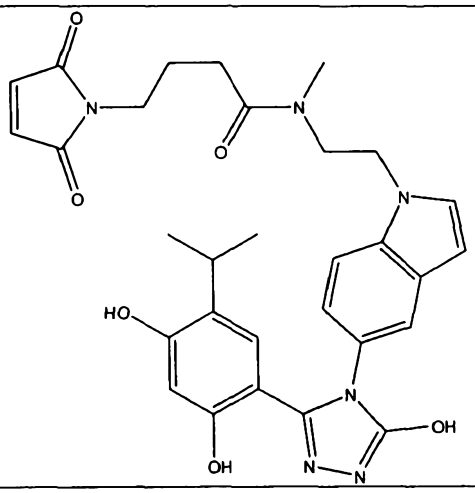
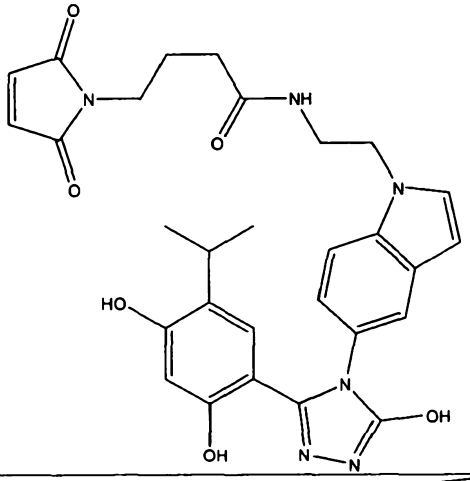
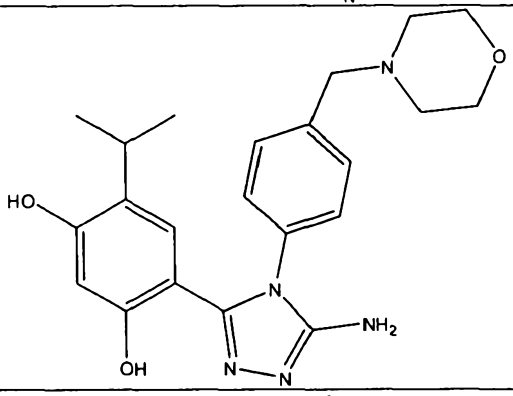
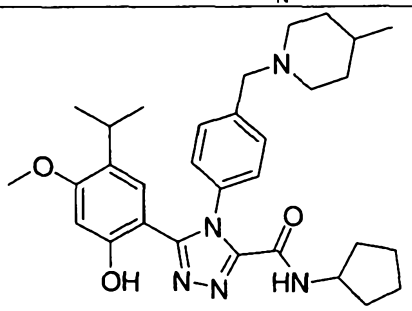
107		N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
108		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
109		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
110		(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基亞胺基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

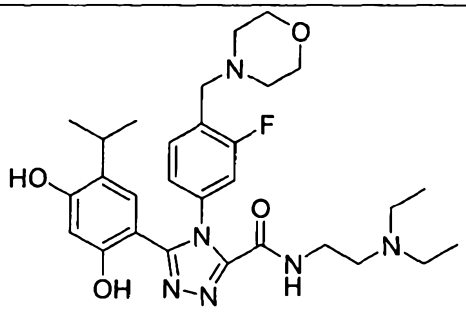
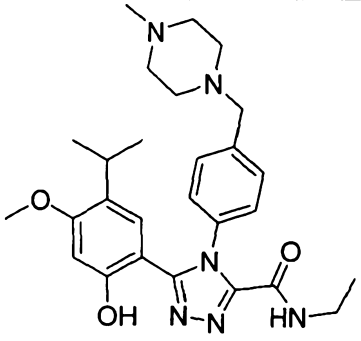
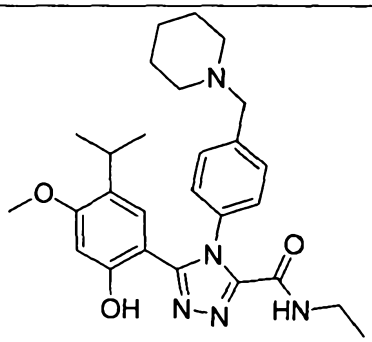
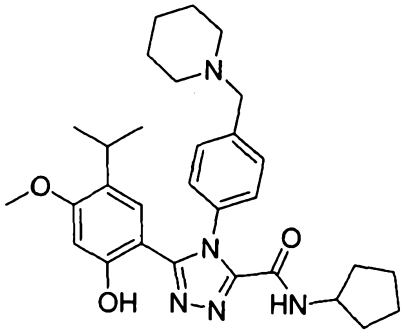
111		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
112		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
113		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
114		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

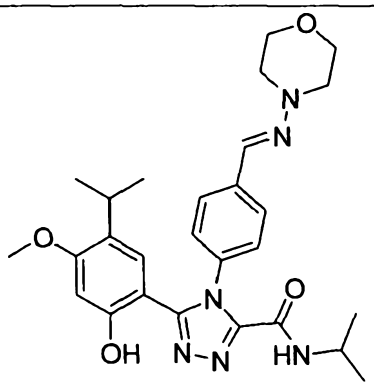
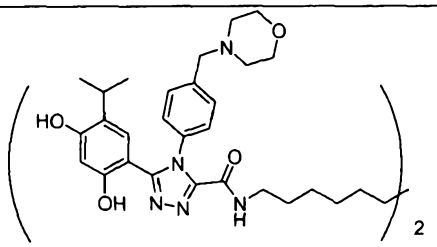
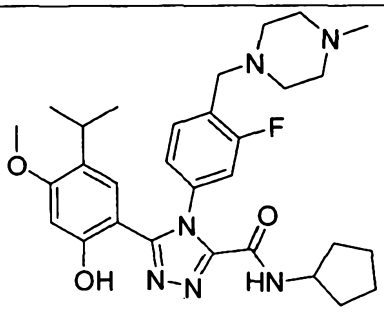
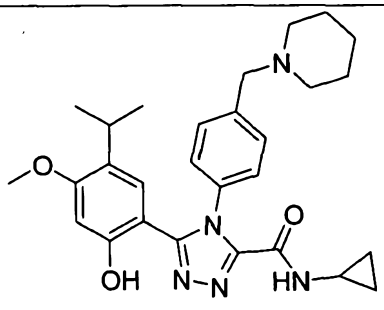
115		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
116		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
117		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
118		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

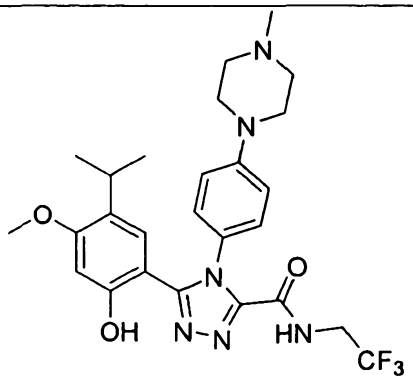
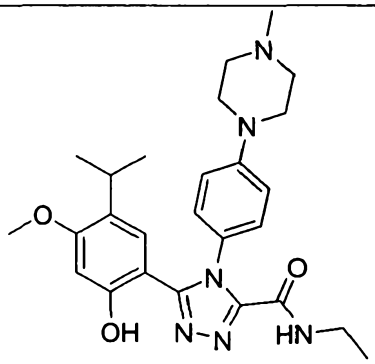
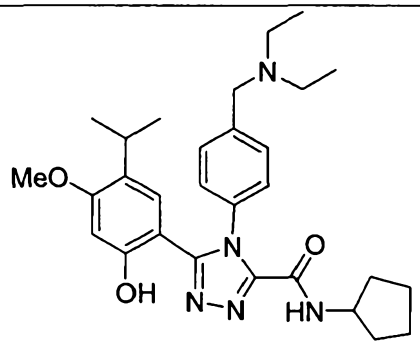
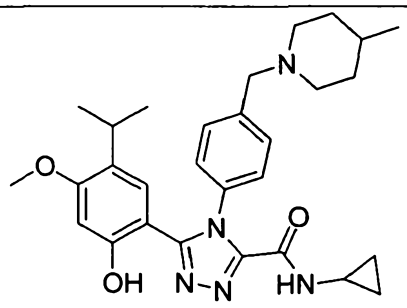
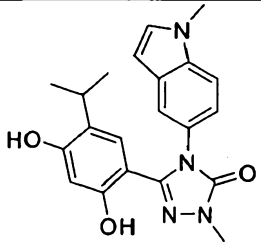
119		4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
120		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
121		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
122		5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇

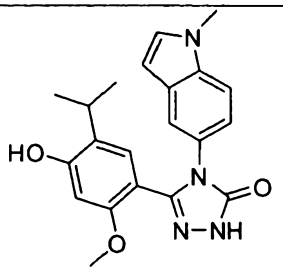
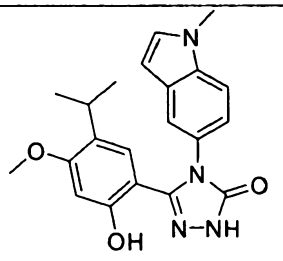
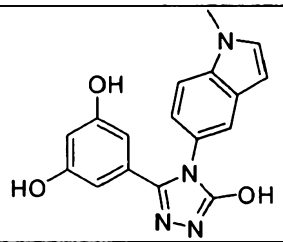
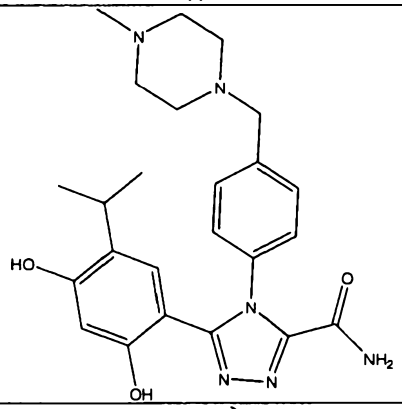
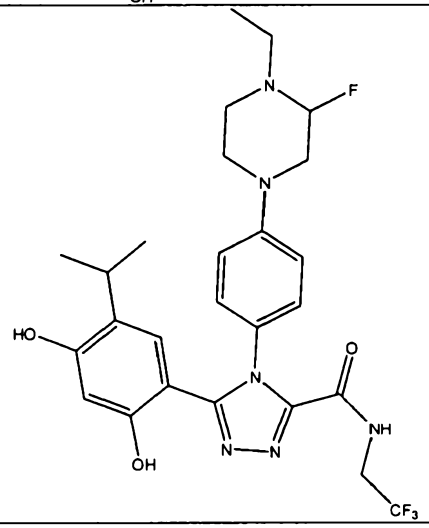
123		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸
124		5-(3-環己基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
125		N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺
126		N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺

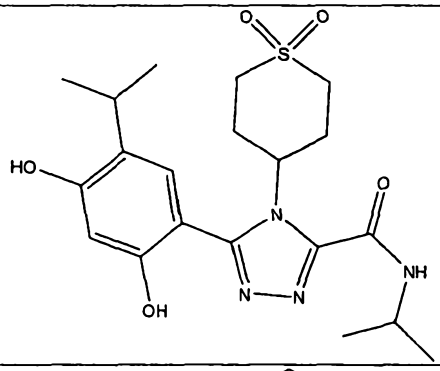
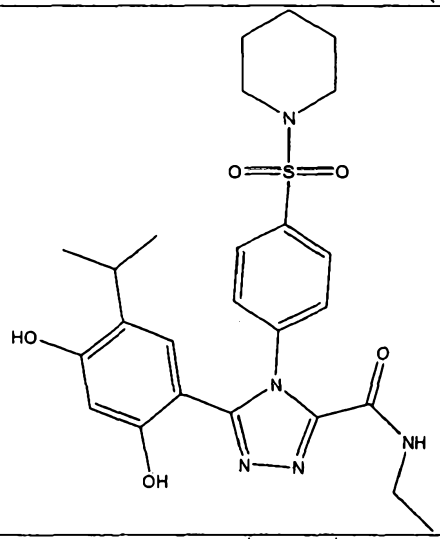
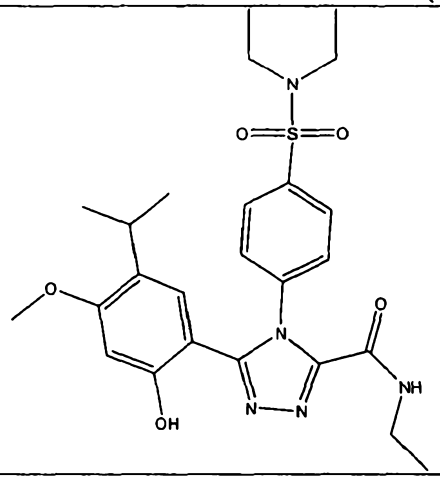
127		N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺
128		N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺
129		4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
130		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

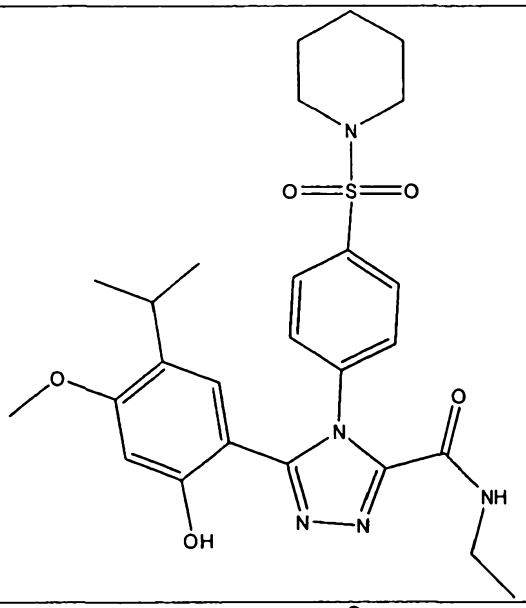
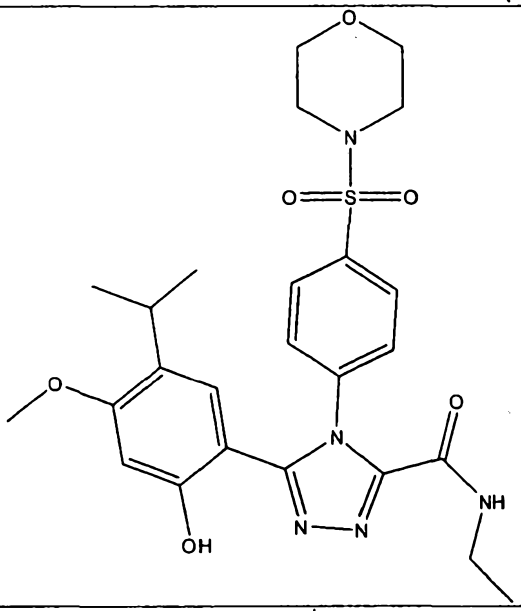
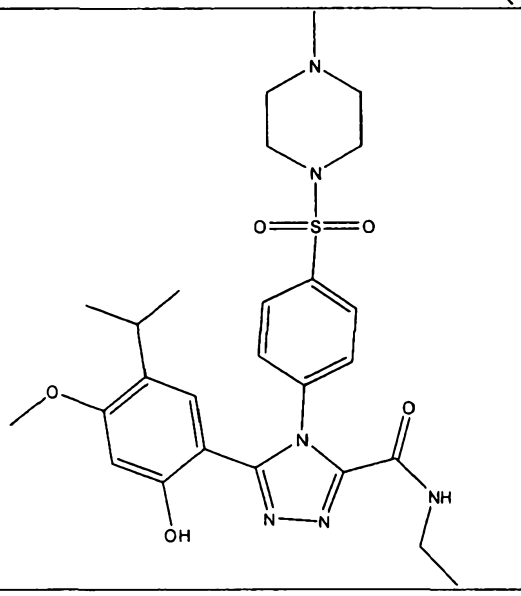
131		N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
132		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
133		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
134		N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

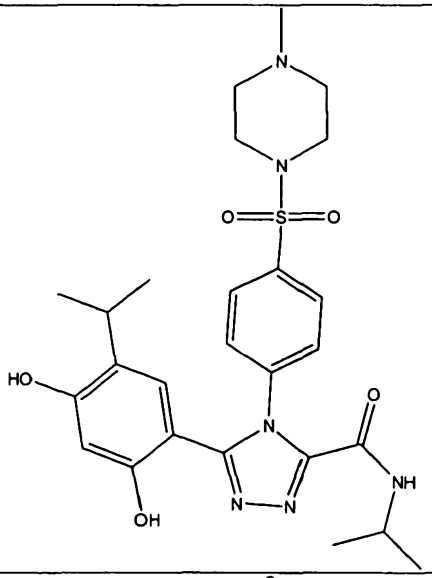
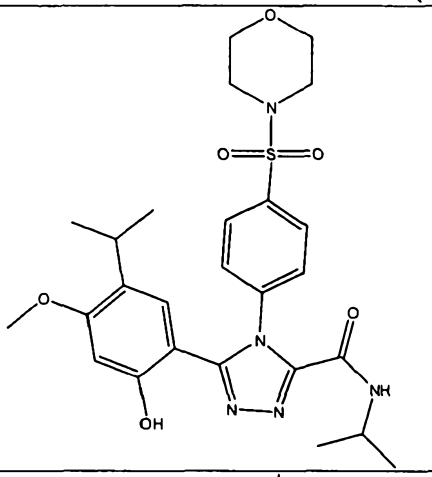
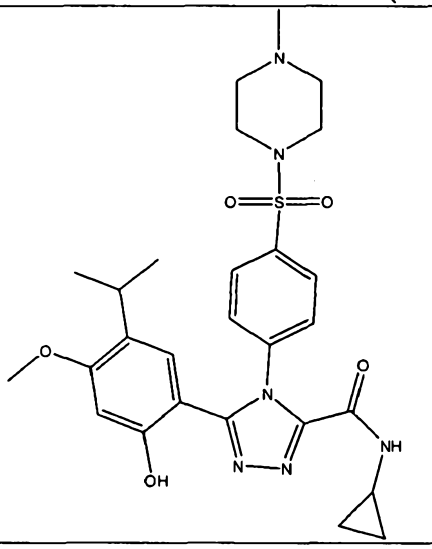
135		(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((味啉基亞胺基)甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
136		N,N'-(十一烷-1,11-二基)雙(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺)
137		N-環戊基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
138		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

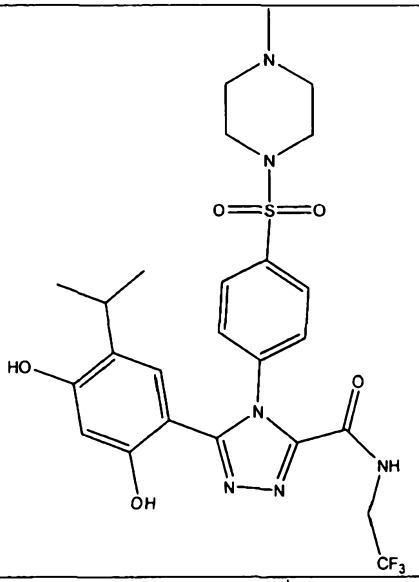
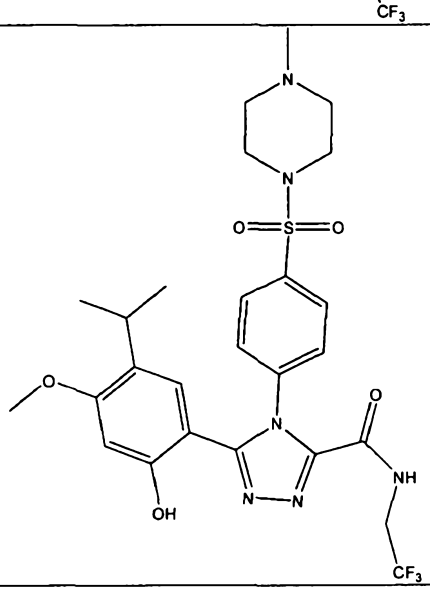
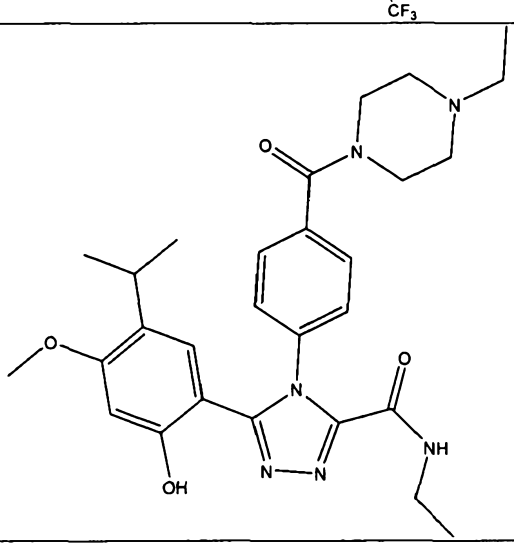
139		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
140		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
141		N-環戊基-4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
142		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
143		3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮

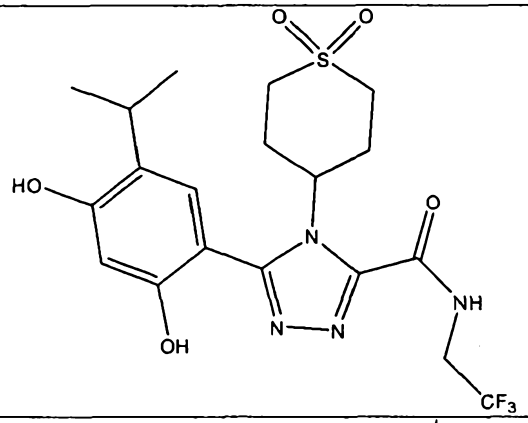
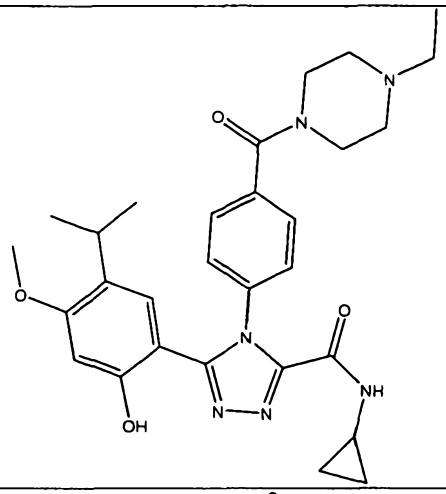
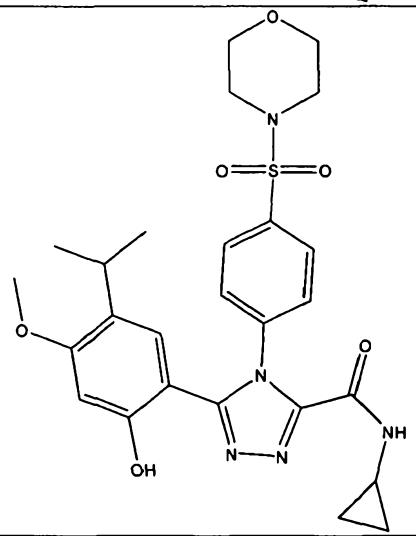
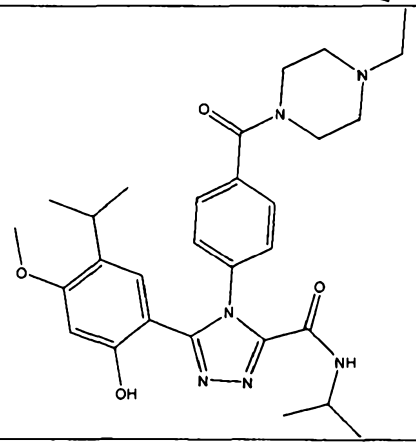
144		3-(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮
145		3-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮
146		5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
147		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
148		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基-3-氟哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

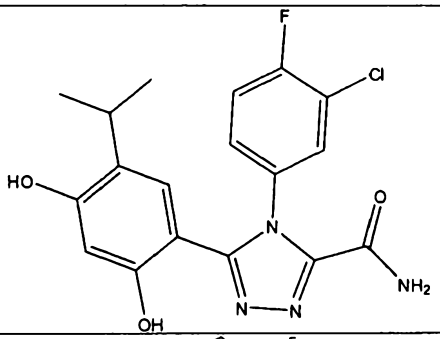
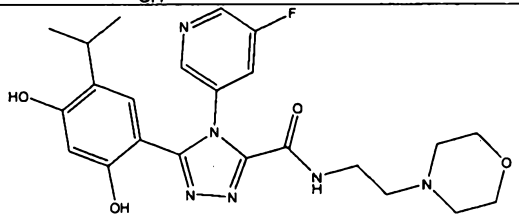
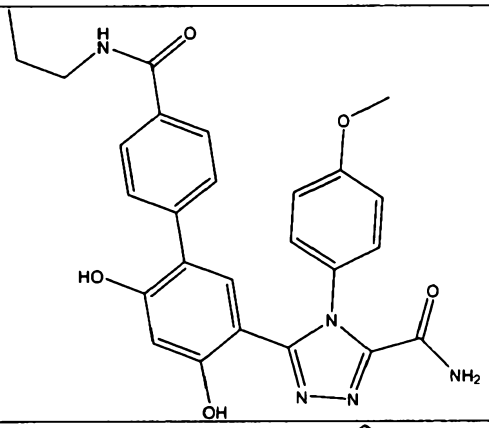
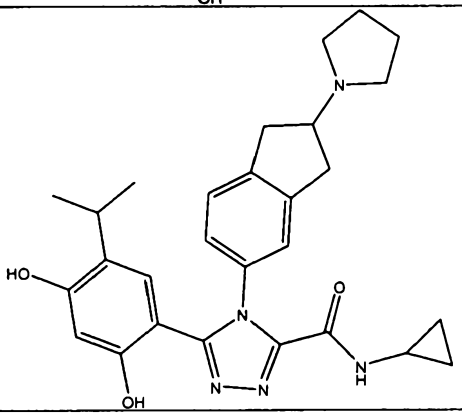
149		
150		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(哌啶-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
151		4-(4-(N,N-二乙基胺磺醯基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

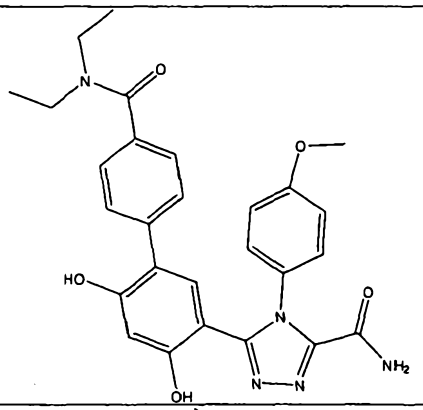
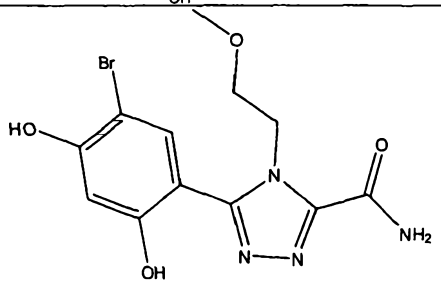
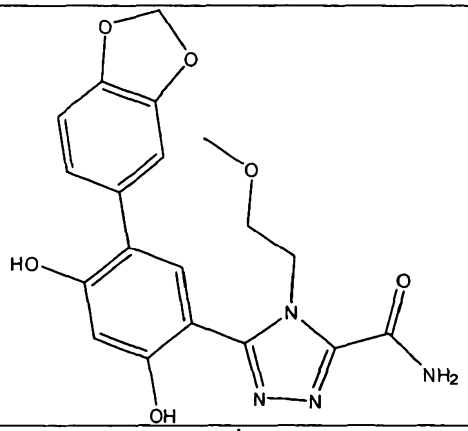
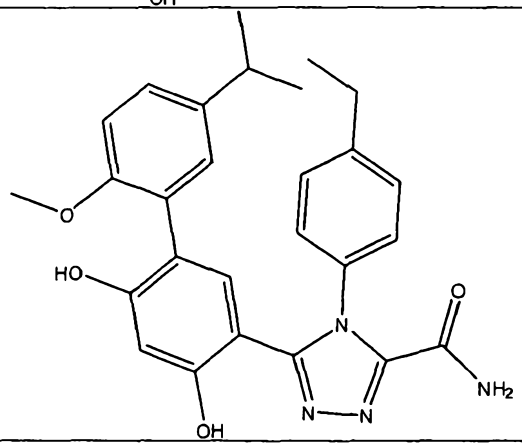
152		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
153		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
154		N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

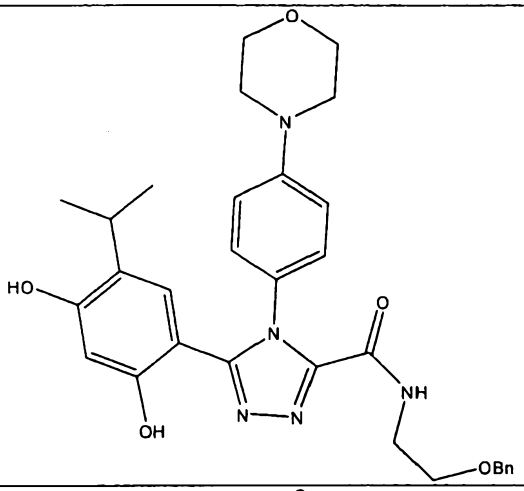
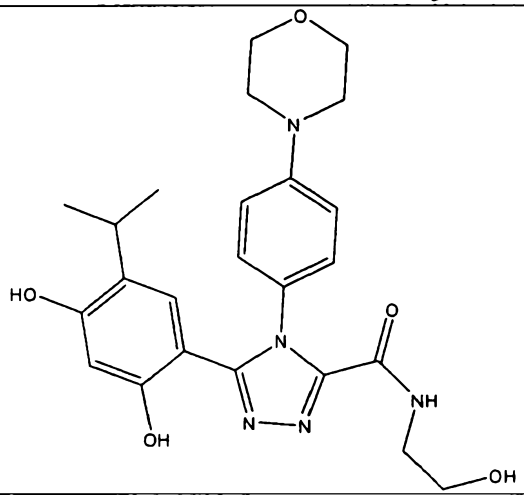
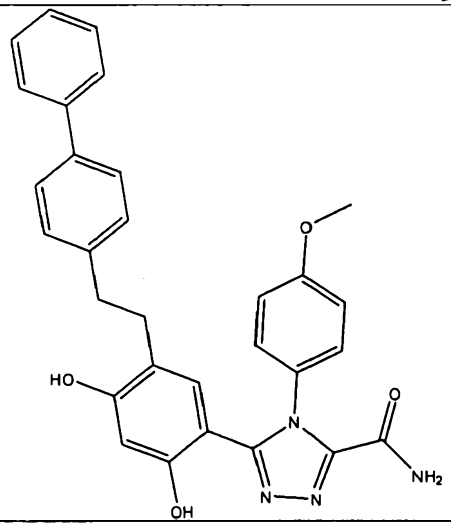
155		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
156		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(味啉磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
157		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

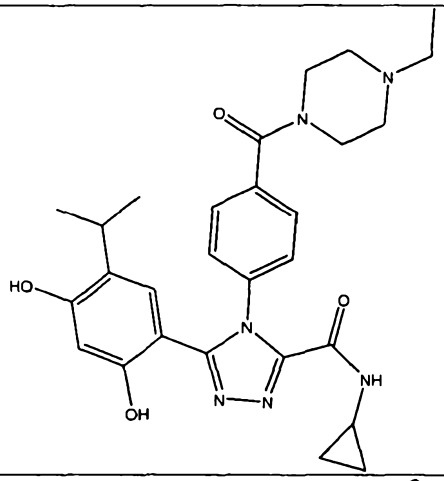
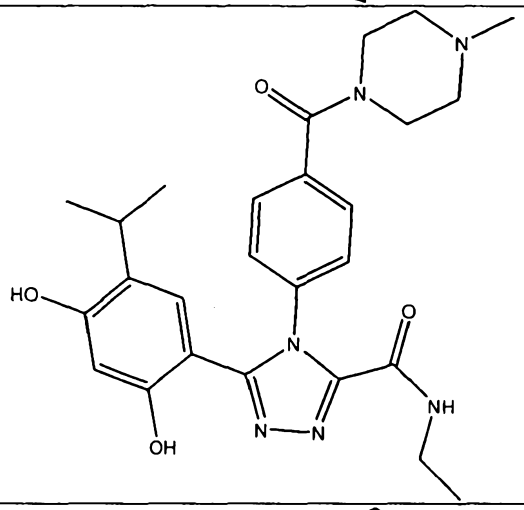
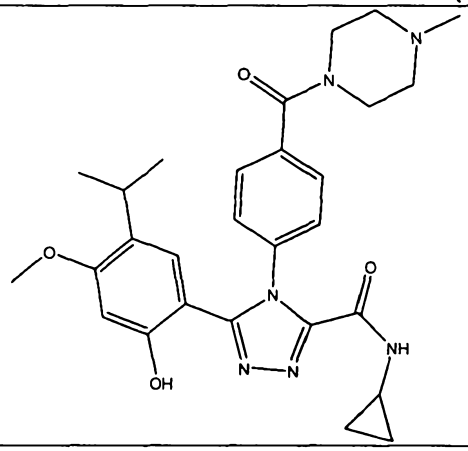
158		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
159		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
160		N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

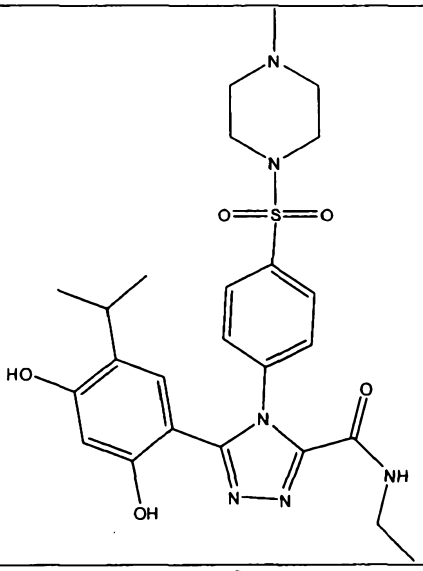
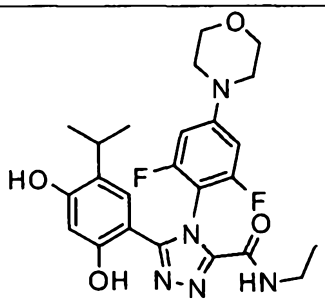
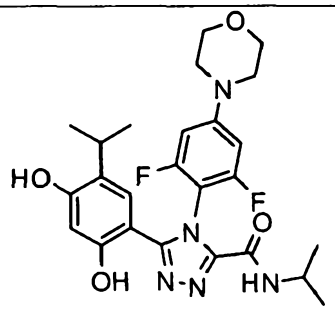
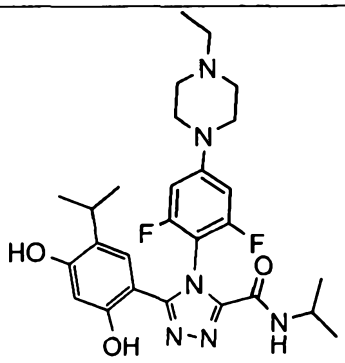
161		
162		N-環丙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
163		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
164		4-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

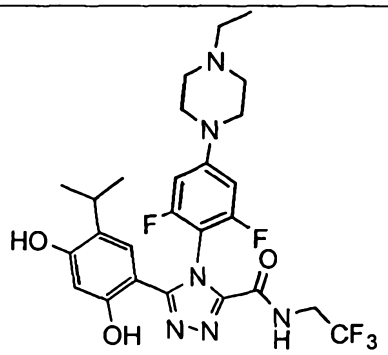
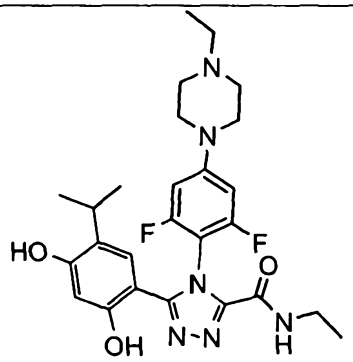
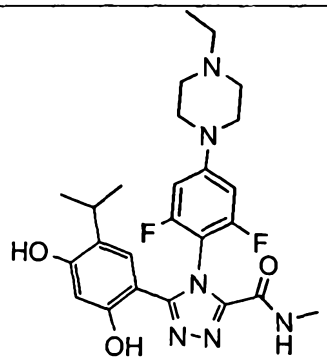
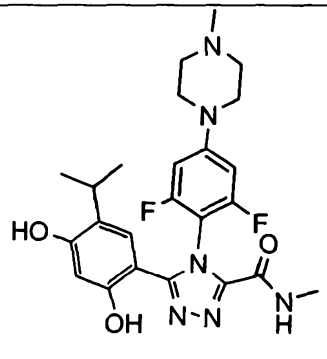
165		4-(3-氯-4-氟苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
166		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
167		5-(4,6-二羥基-4'-(丙基胺甲醯基)聯苯基-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
168		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-(吡咯啶-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

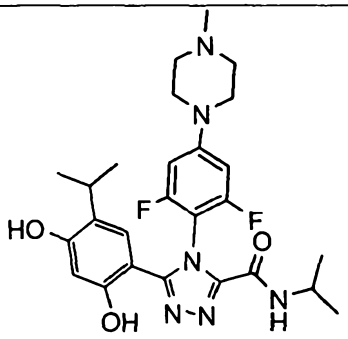
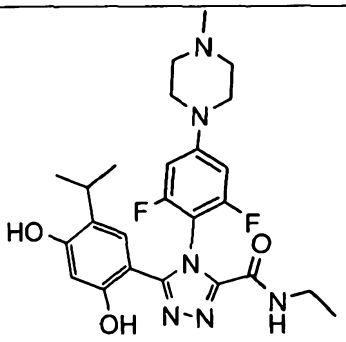
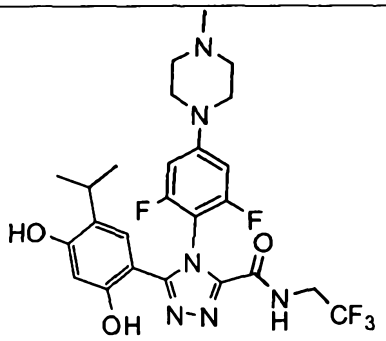
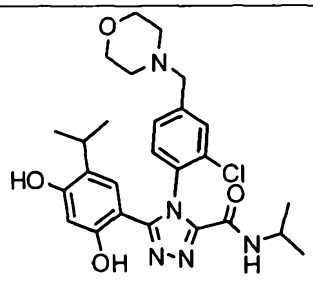
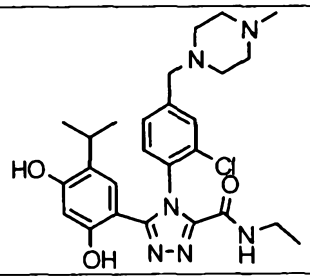
169		5-(4'-(二乙基胺甲醯基)-4,6-二羥基聯苯基-3-基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
170		5-(5-溴-2,4-二羥苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
171		5-(5-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-2,4-二羥苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
172		5-(4,6-二羥基-5'-異丙基-2'-甲氧基聯苯基-3-基)-4-(4-乙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

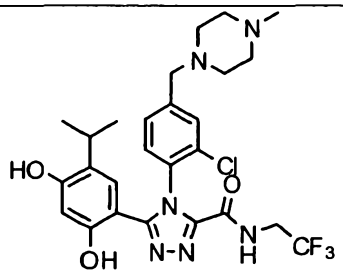
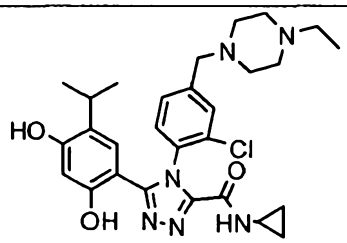
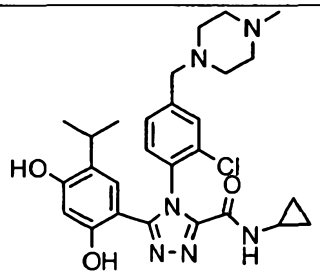
173		N-(2-(苄氧基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-吡啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
174		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-羥基乙基)-4-(4-吡啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
175		5-(5-(2-(聯苯基-4-基)乙基)-2,4-二羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

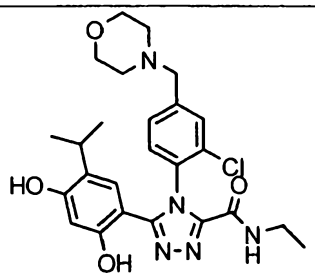
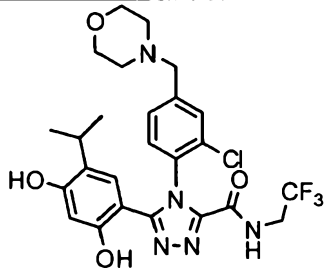
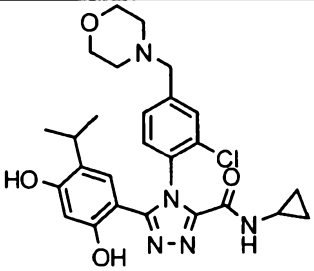
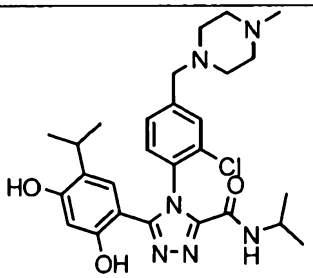
176		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
177		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
178		N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

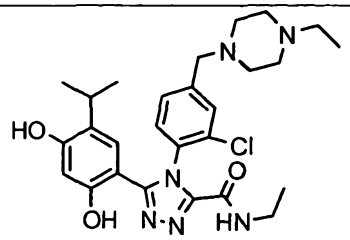
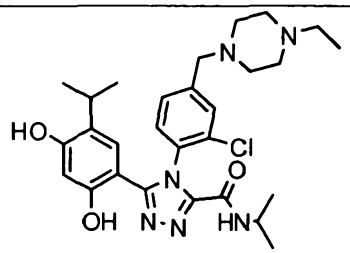
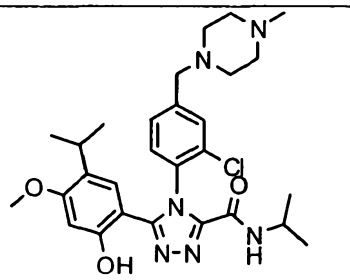
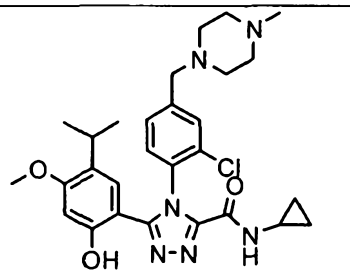
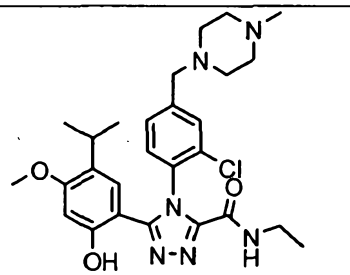
179		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
180		4-(2,6-二氟-4-味啉基苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
181		4-(2,6-二氟-4-味啉基苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
182		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2,6-二氟苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

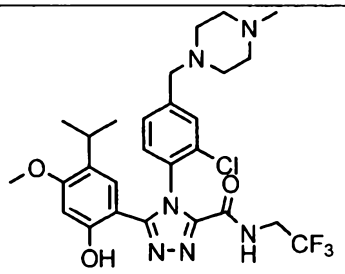
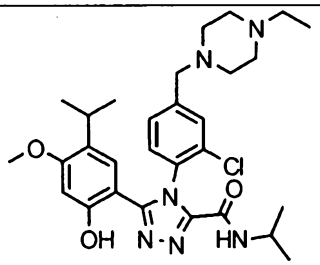
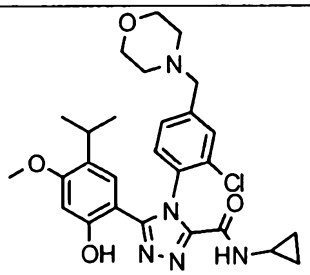
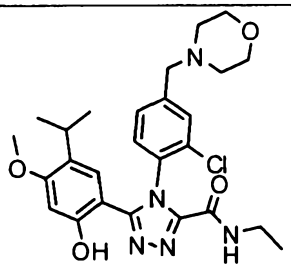
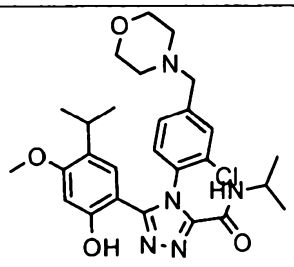
183		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2,6-二氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
184		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2,6-二氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
185		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2,6-二氟苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
186		4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

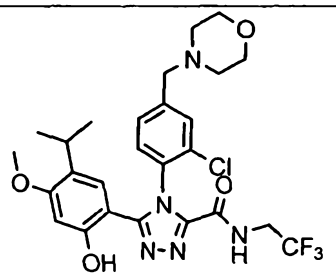
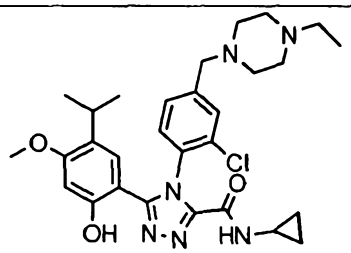
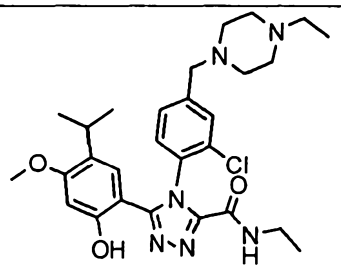
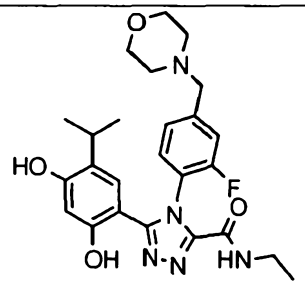
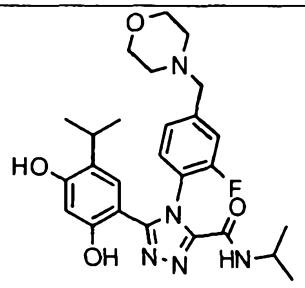
187		4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
188		4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
189		4-(2,6-二氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
190		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
191		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙

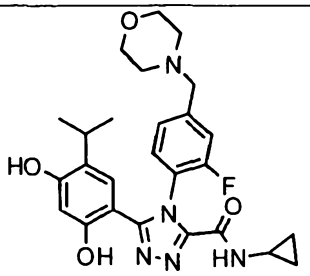
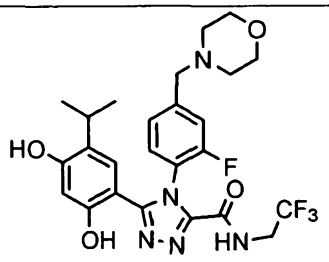
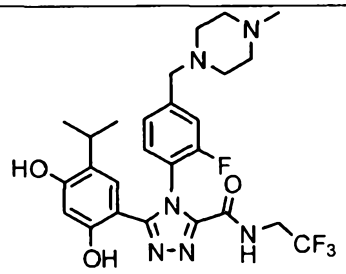
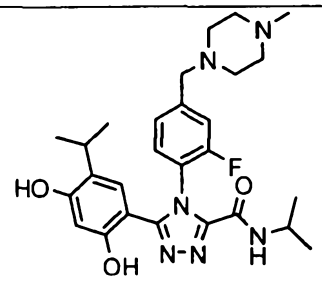
		基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
192		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
193		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
194		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

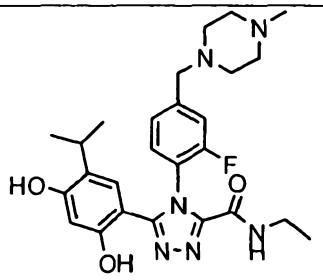
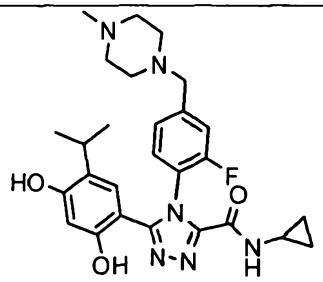
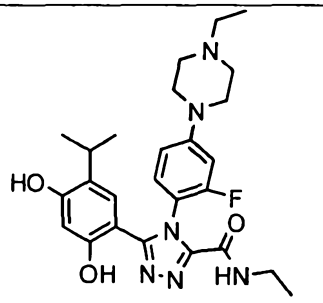
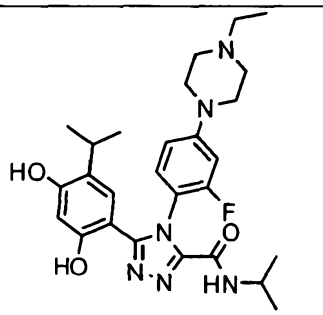
195		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
196		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
197		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
198		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

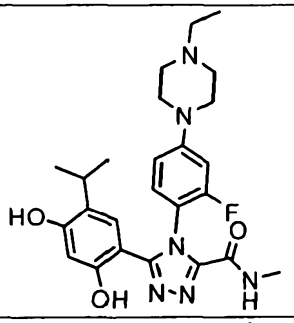
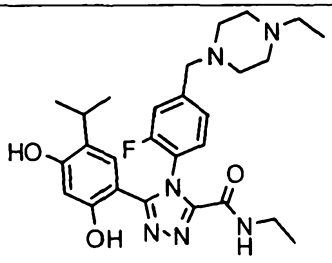
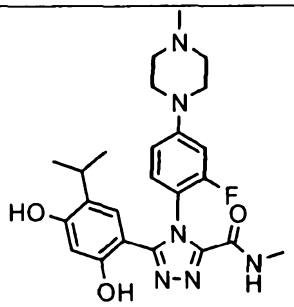
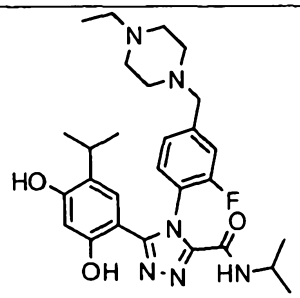
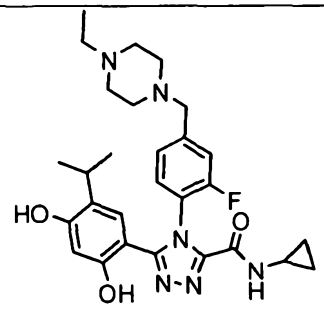
199		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
200		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
201		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
202		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
203		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

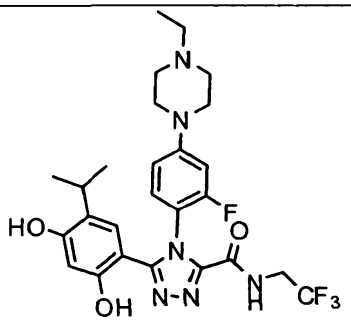
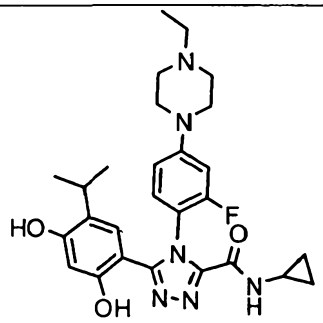
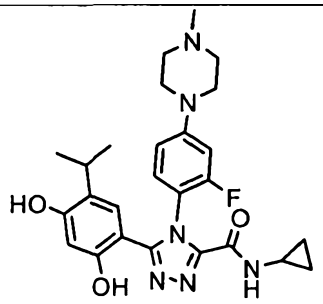
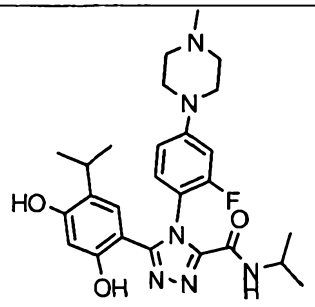
204		4-(2-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
205		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
206		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
207		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
208		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

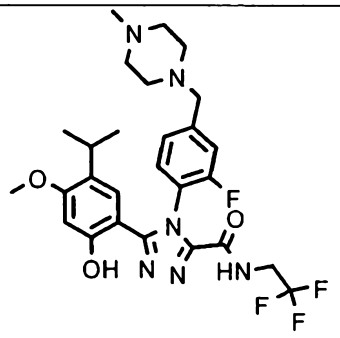
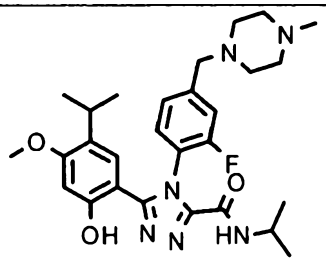
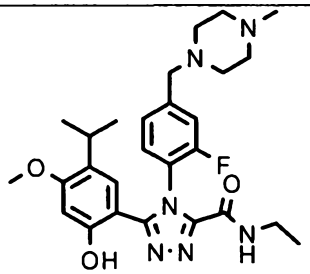
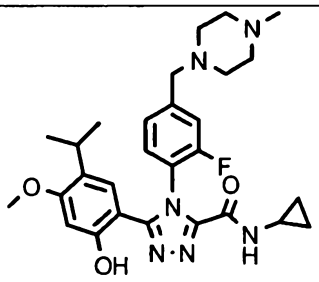
209		4-(2-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
210		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
211		4-(2-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
212		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(2-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
213		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(味啉基甲基)-苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

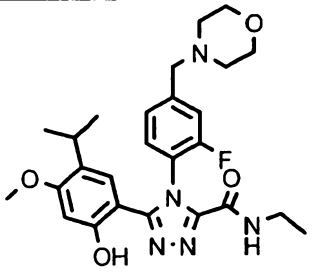
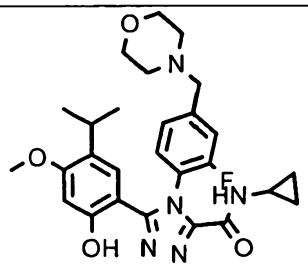
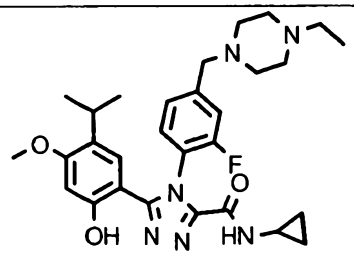
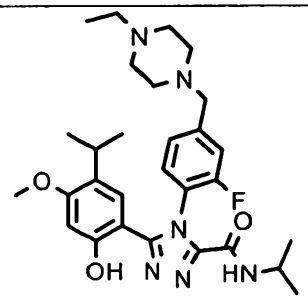
214		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(吡啶基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
215		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(吡啶基甲基)-苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
216		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
217		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

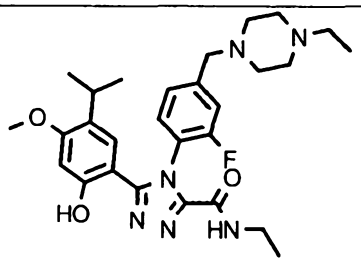
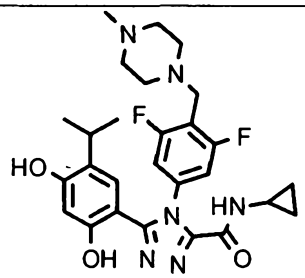
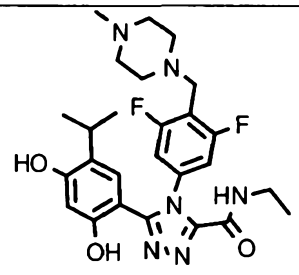
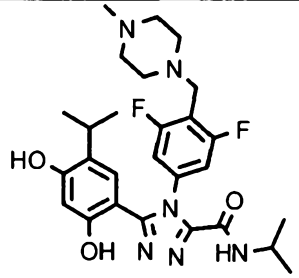
218		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
219		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
220		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
221		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2-氟苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

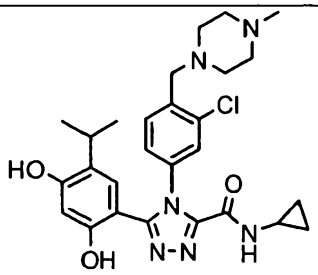
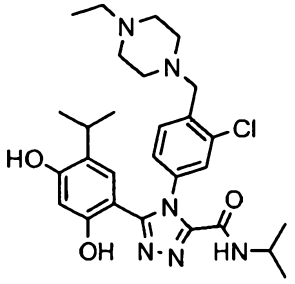
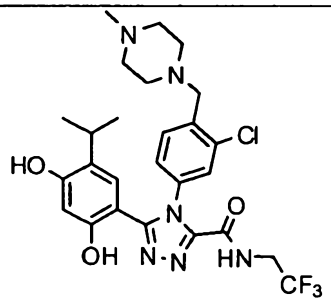
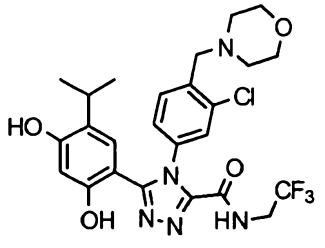
222		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2-氟苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
223		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
224		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
225		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
226		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

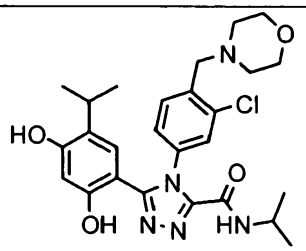
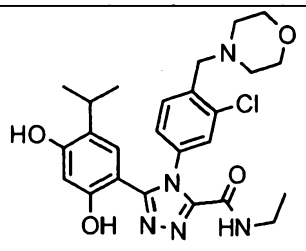
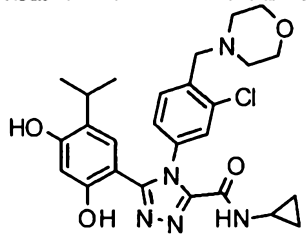
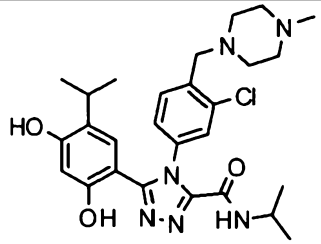
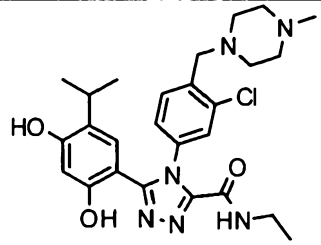
227		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2-氟苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
228		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-2-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
229		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
230		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

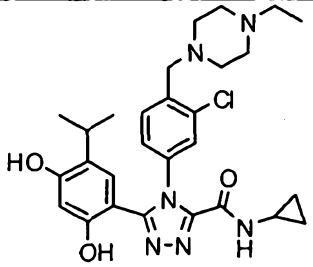
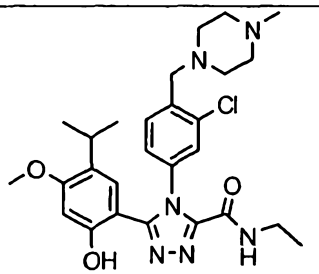
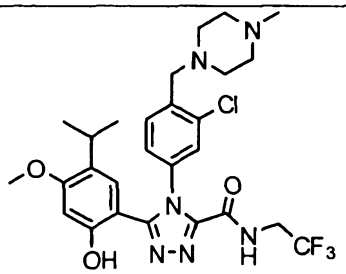
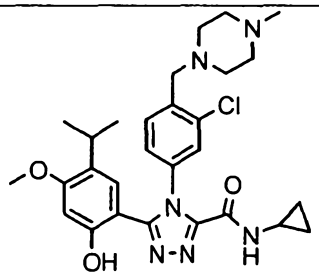
231		4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
232		4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
233		N-乙基-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
234		N-環丙基-4-(2-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

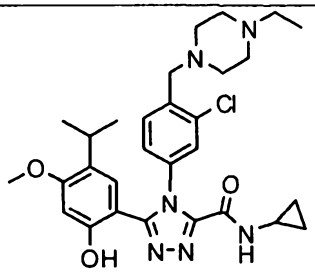
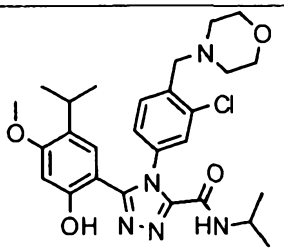
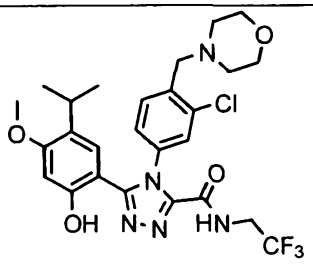
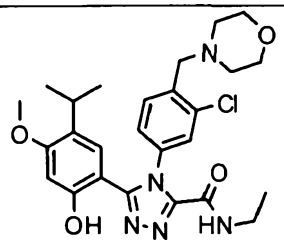
235		N-乙基-4-(2-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
236		N-環丙基-4-(2-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
237		N-環丙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
238		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

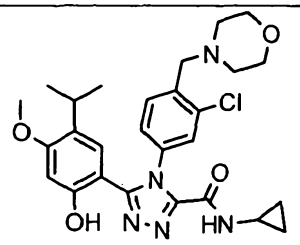
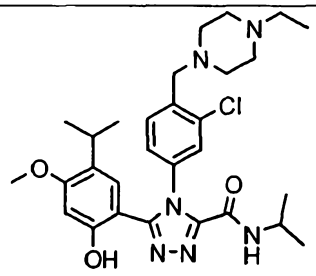
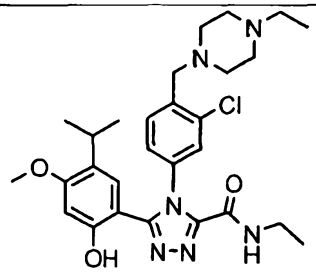
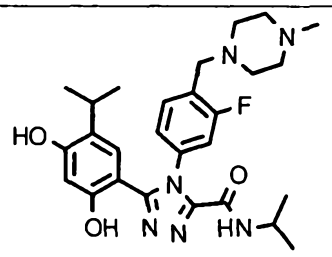
239		N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-2-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
240		N-環丙基-4-(3,5-二氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
241		4-(3,5-二氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
242		4-(3,5-二氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

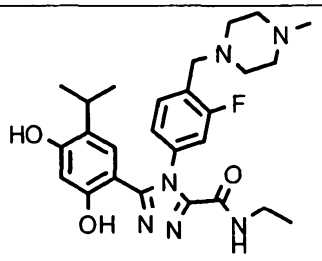
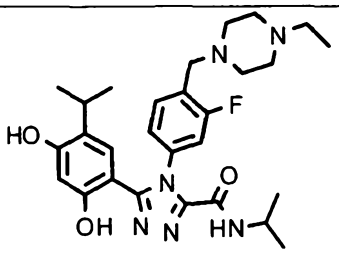
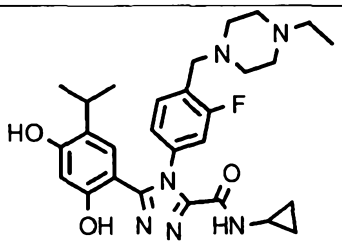
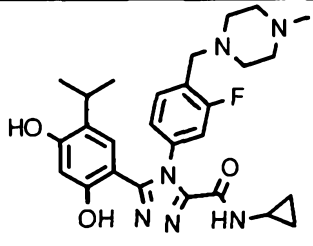
243		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
244		4-(3-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
245		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
246		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

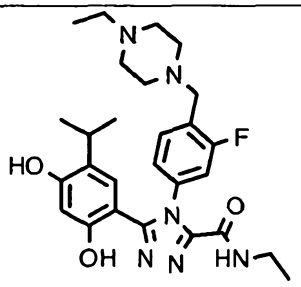
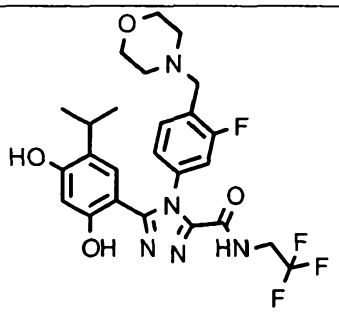
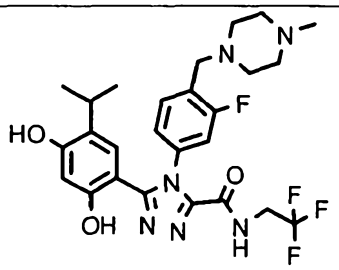
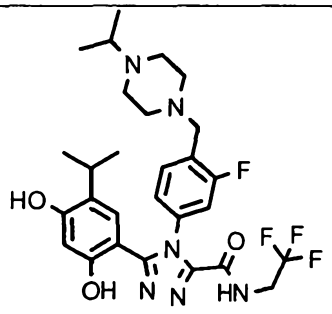
247		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
248		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
249		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
250		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
251		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

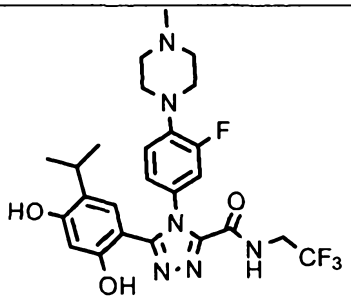
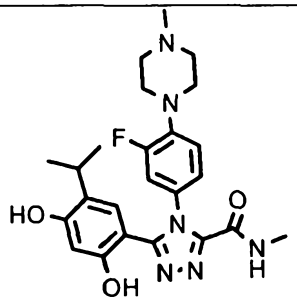
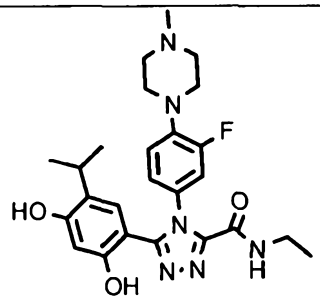
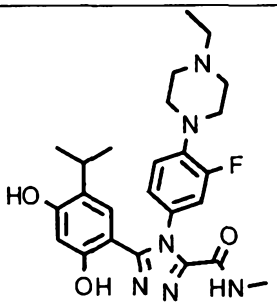
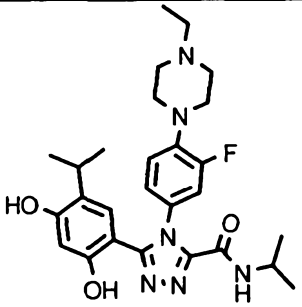
252		4-(3-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
253		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
254		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
255		4-(3-氯-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

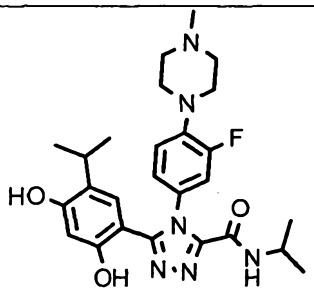
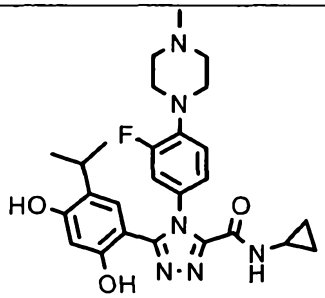
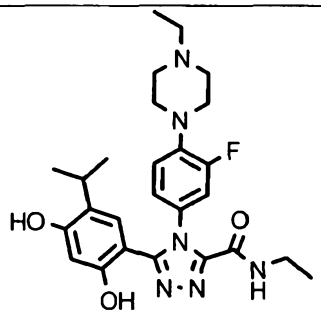
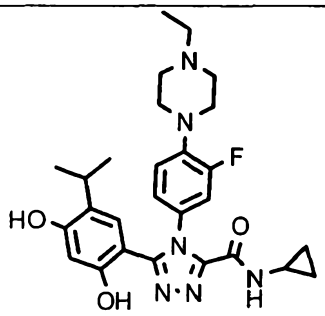
256		4-(3-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
257		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
258		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
259		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

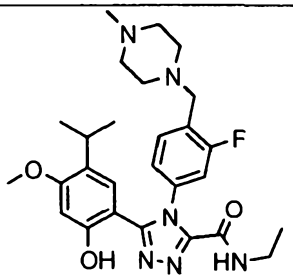
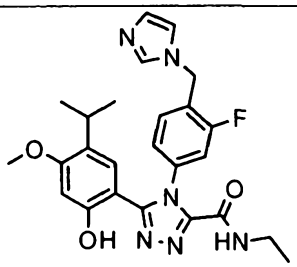
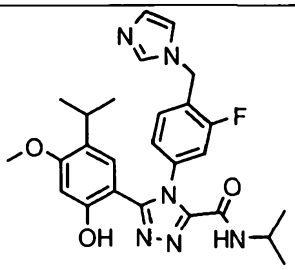
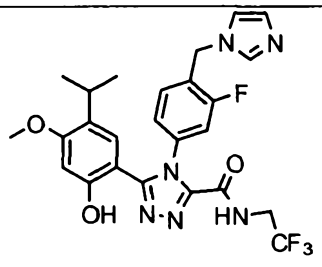
260		4-(3-氯-4-(味啉基甲基)苯基)-N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
261		4-(3-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
262		4-(3-氯-4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
263		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

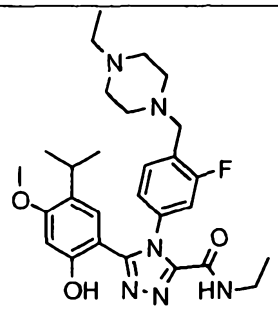
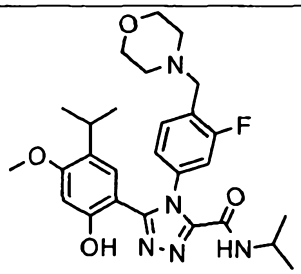
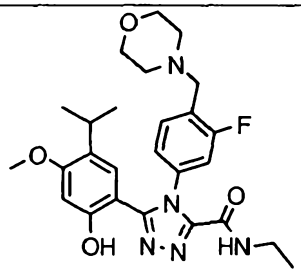
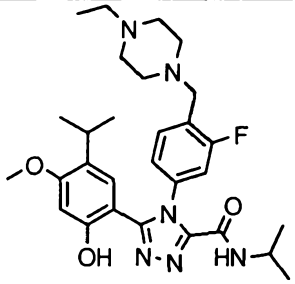
264		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
265		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
266		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
267		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

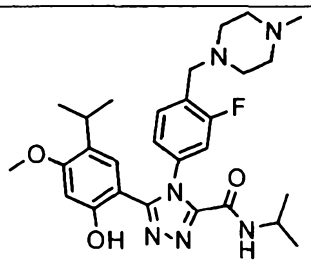
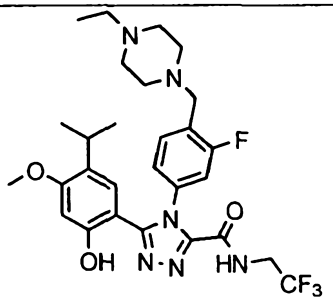
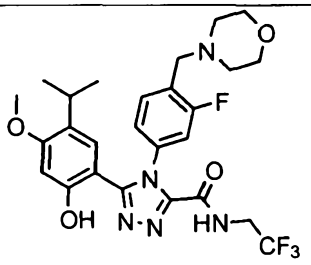
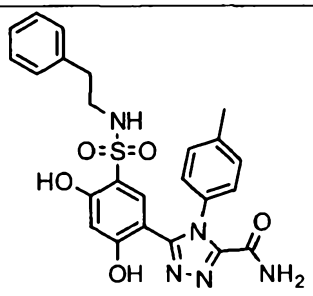
268		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
269		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
270		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
271		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

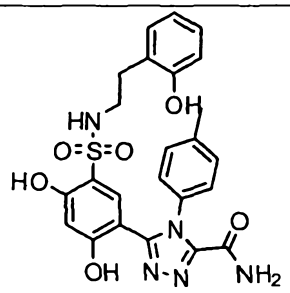
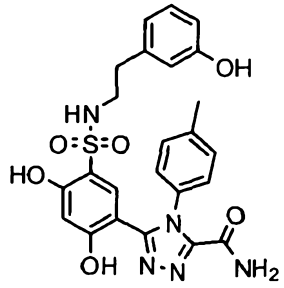
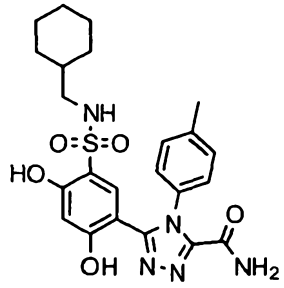
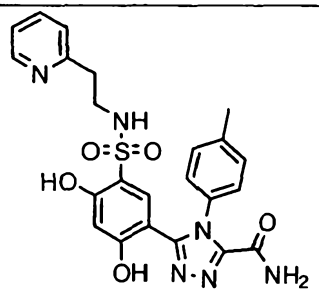
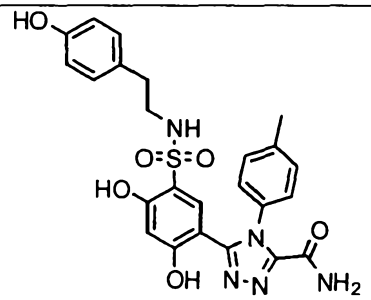
272		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
273		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
274		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(3-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
275		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-3-氟苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
276		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-3-氟苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

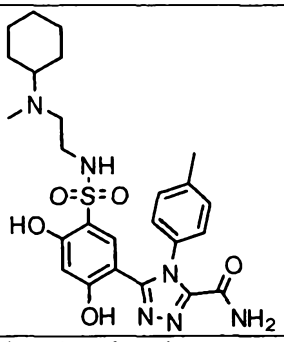
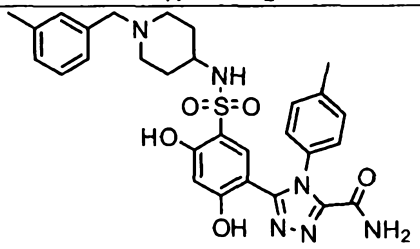
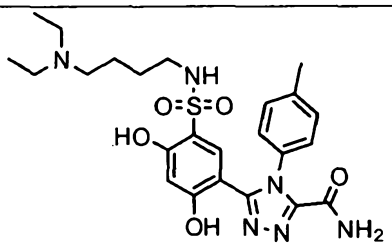
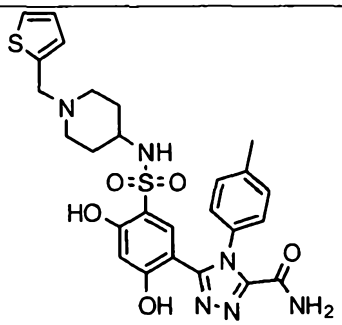
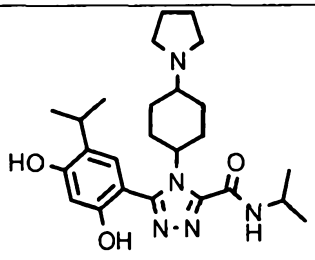
277		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
278		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
279		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
280		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)-3-氟苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

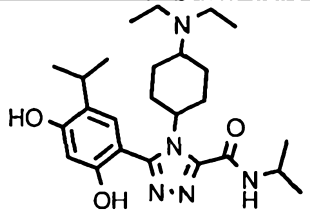
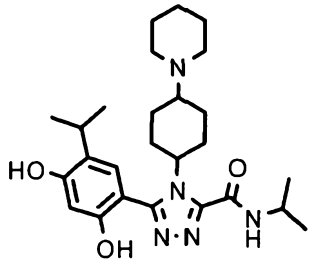
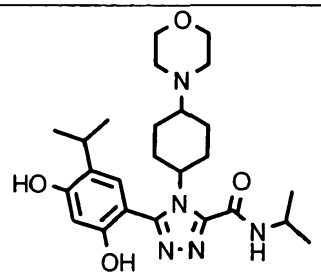
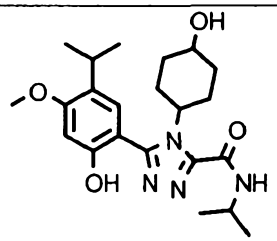
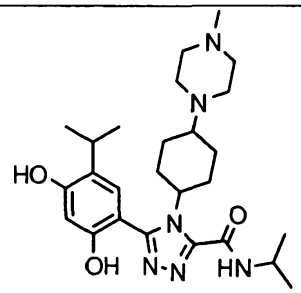
281		N-乙基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
282		4-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
283		4-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
284		4-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

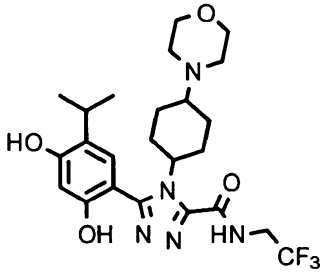
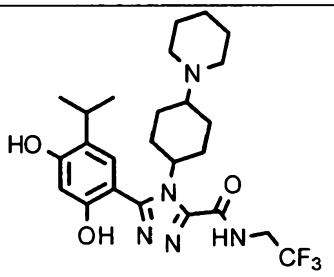
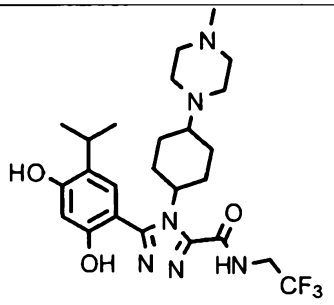
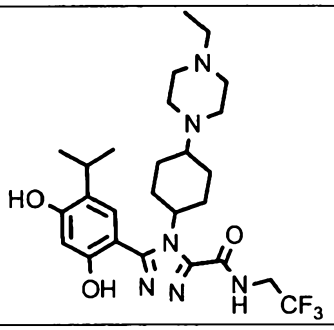
285		N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
286		4-(3-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
287		N-乙基-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
288		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

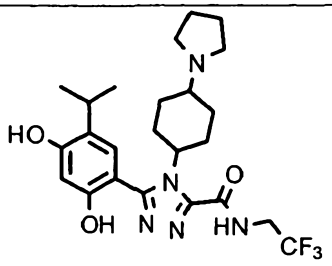
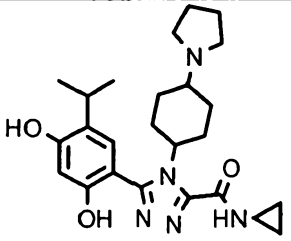
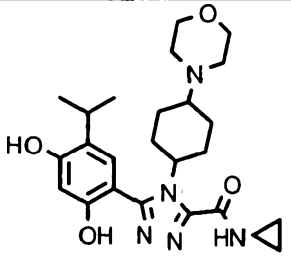
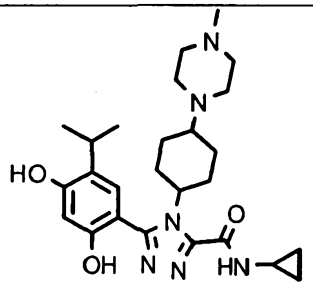
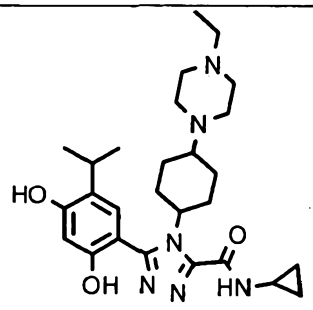
289		4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
290		4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
291		4-(3-氟-4-(味啉基甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
292		5-(2,4-二羥基-5-(N-苯乙胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

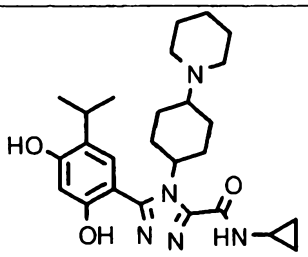
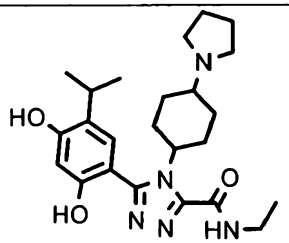
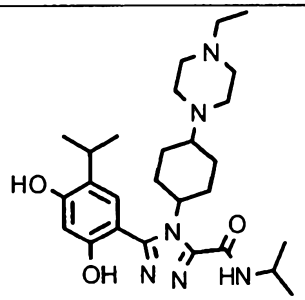
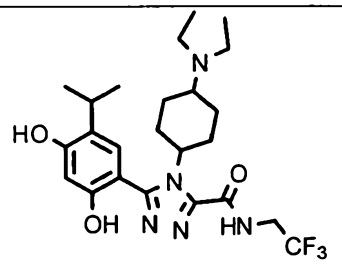
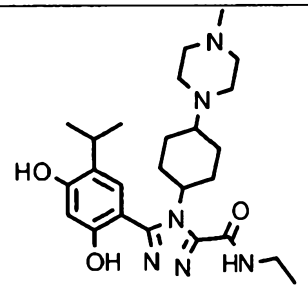
293		5-(2,4-二羥基-5-(N-(2-羥基苯乙基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
294		5-(2,4-二羥基-5-(N-(3-羥基苯乙基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
295		5-(5-(N-(環己基甲基)胺磺醯基)-2,4-二羥苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
296		5-(2,4-二羥基-5-(N-(2-(吡啶-2-基)乙基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
297		5-(2,4-二羥基-5-(N-(4-羥基苯乙基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

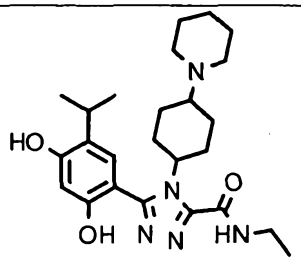
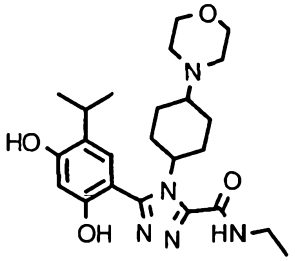
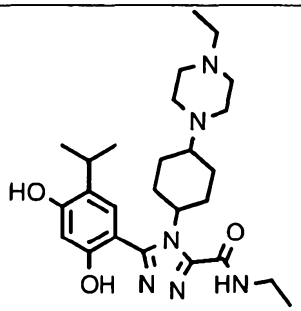
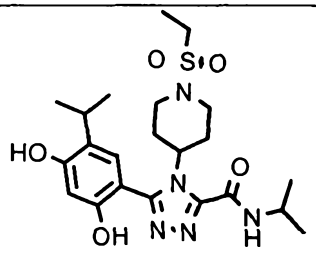
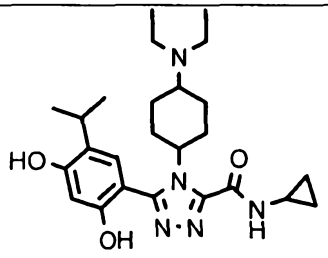
298		5-(5-(N-(2-(環己基(甲基)胺基)乙基)胺磺醯基)-2,4-二羥苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
299		5-(2,4-二羥基-5-(N-(1-(3-甲基苄基)哌啶-4-基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
300		5-(5-(N-(4-(二乙基胺基)丁基)胺磺醯基)-2,4-二羥苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
301		5-(2,4-二羥基-5-(N-(1-(苯硫-2-基甲基)哌啶-4-基)胺磺醯基)苯基)-4-對甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
302		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

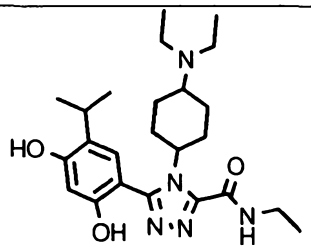
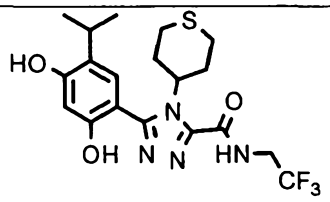
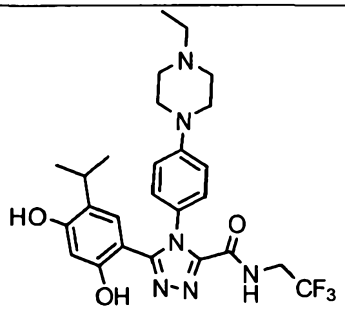
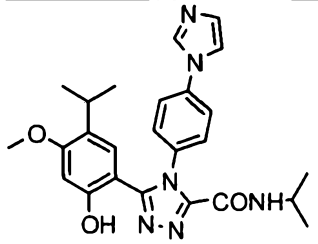
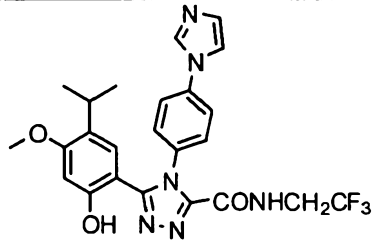
303		4-(4-(二乙基胺基)環己基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
304		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(哌啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
305		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-味啉基環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
306		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-羥基環己基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
307		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

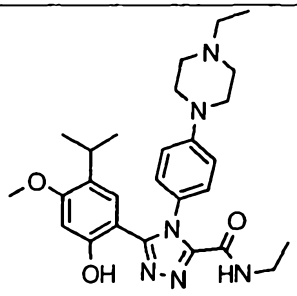
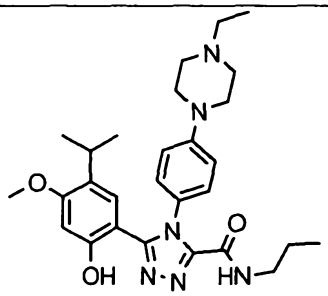
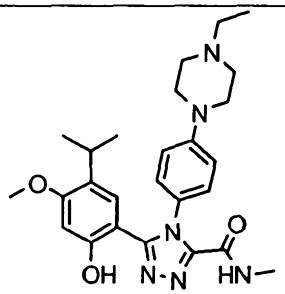
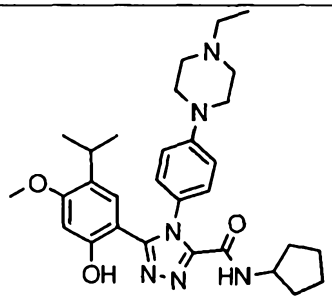
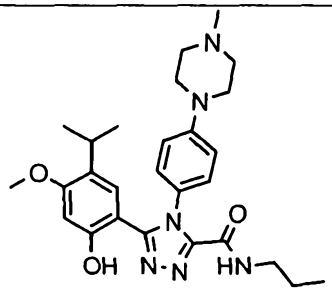
308		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-嗎啉基環己基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
309		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基)環己基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
310		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)環己基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
311		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)環己基

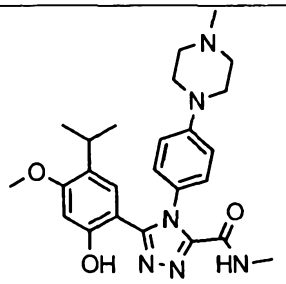
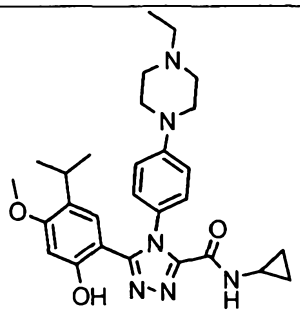
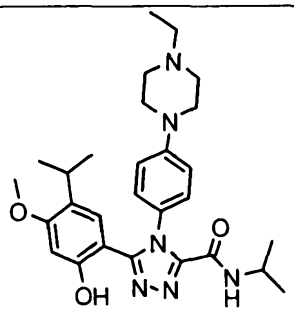
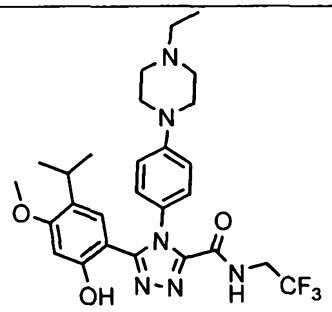
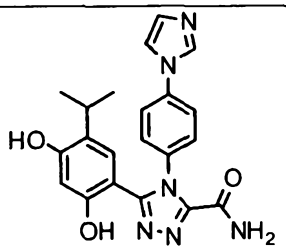
312		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)環己基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
313		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
314		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-味啉基環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
315		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
316		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

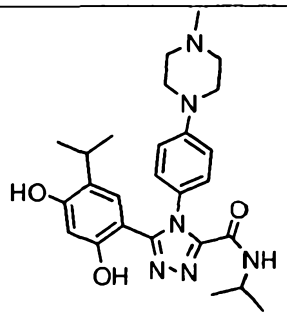
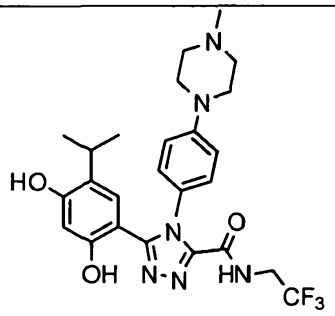
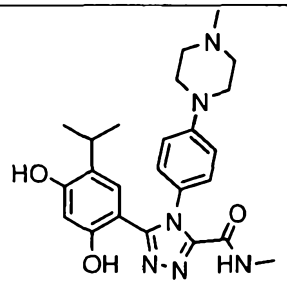
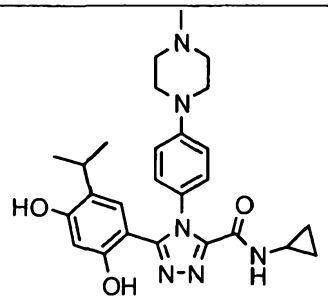
317		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
318		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吡咯啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
319		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)環己基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
320		4-(4-(二乙基胺基)環己基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
321		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

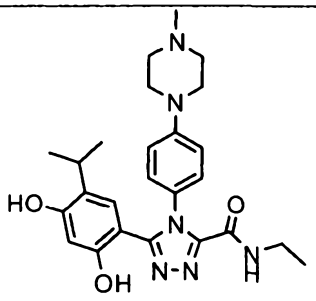
322		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(哌啶-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
323		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-味啉基環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
324		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)環己基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
325		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-(乙磺醯基)哌啶-4-基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
326		N-環丙基-4-(4-(二乙基胺基)環己基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

327		4-(4-(二乙基胺基)環己基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
328		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
329		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
330		4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
331		4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

332		N-乙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
333		4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
334		4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
335		N-環戊基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
336		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

337		5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
338		N-環丙基-4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
339		4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
340		4-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
341		4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

342		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
343		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
345		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺
346		N-環丙基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

347		5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

在某些實例中，存在所揭示的化合物之互變異構形式。應瞭解當化合物藉由本文的一結構式代表時，所有對該化合物而言可能存在的其他互變異構形式皆包含在結構式內。可形成類似互變異構物結構的由本文所揭示的式所代表的化合物亦為較佳的。

技術領域中具有通常知識者會瞭解其他可水解保護性基團可利用於本發明之化合物以獲得本說明所包含的前藥。

C.製造本發明之化合物的方法

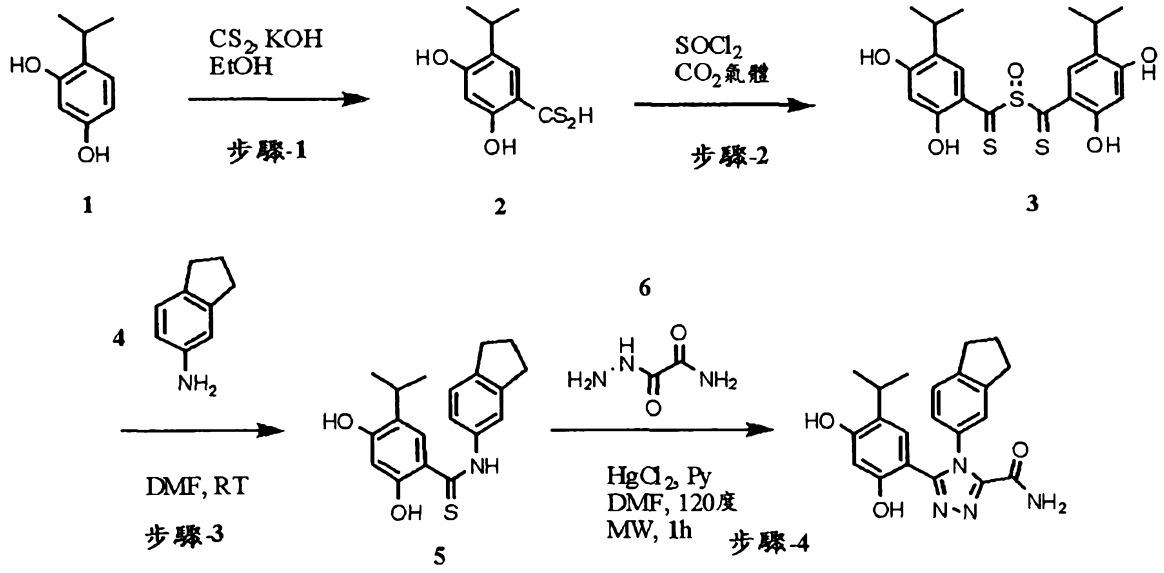
本發明之化合物可經由標準的、廣為人知的合成方法獲得，參見（例如）MARCH, J.，ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY: 反應 S MECHANISMS AND STRUCTURE，（第 4 版，(1992)）。除了在實施例章節中所包括的合成和以下所顯示的合成性流程圖之外，本發明之化合物可使用 PCT 申請案第 PCT/US2008/01693 號、與美國申請案第 11/282,119 號、第 11/506,185 號、與第 11/807,331 號（其等每一者係以引用方式納入本文中）中所揭示的方法製造。

反應性官能基團可在一個或更多個反應步驟期間被保

護，並接著被去保護以恢復原本的官能性。適用於羥基基團的保護性基團之實例包括苄基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、醋酸酯、以及類似者。適合的胺保護性基團之實例包括苄氧基羰基、三級丁氧羰基、三級丁基、苄基和芴基甲氧基-羰基（Fmoc）。適合的硫醇保護性基團之實例包括苄基、三級丁基、乙醯基、甲氧基甲基以及類似者。其他適合的保護性基團對技術領域中具有通常知識者而言係廣為人知的，且包括該等在 T. W. GREENE, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS（John Wiley & Sons (1981)）中找到者。

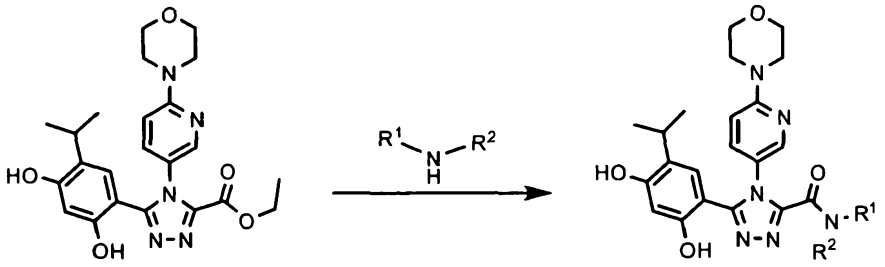
反應性官能基團可在一個或更多個反應步驟期間被保護，接著被去保護以恢復原本的官能性。適用於羥基基團的保護性基團之實例包括苄基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、醋酸酯、以及類似者。適合的胺保護性基團之實例包括苄氧基羰基、三級丁氧羰基、三級丁基、苄基和芴基甲氧基-羰基（Fmoc）。適合的硫醇保護性基團之實例包括苄基、三級丁基、乙醯基、甲氧基甲基以及類似者。其他適合的保護性基團對技術領域中具有通常知識者而言係廣為人知的，且包括該等在以下中找到者：T. W. GREENE, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS，John Wiley & Sons (1981)。

流程圖 I：本發明之三唑化合物之合成



步驟-1 涉及硫羰基化經三取代的苯基(1)以產生(2)。步驟-2 形成硫氧（sulfoxy）橋接的二聚體(3)，其接著在步驟-3 中接受(4)的親核性攻擊以產生(5)。合成的最終步驟（步驟-4）為使用 2-肼基-2-側氧乙醯胺(6)的(5)之環化/脫水反應，其中形成經三取代的 1,3,4-三唑部分。

流程圖 II：經取代醯胺化合物之合成



經二-取代的醯胺可自相對應的醚藉由與一級或二級胺基反應而產生，如在流程圖 II 中所顯示的。

D.本發明之化合物之用途

本發明係關於治療法，其包含將一種或更多種本發明之化合物、以及包含該一種或更多種化合物的組成物投予至個體（較佳為人類個體）以抑制 Hsp90 之活性以治療疾病或疾患（例如增生性疾患）或一種或更多種其症狀。在一個具體態樣中，增生性疾患為癌症。

在另一個具體態樣中，本發明係關於治療其中 c-Kit 之異常表現及/或活化已被指出是有貢獻的因子的癌症。該方法包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至個體。

在一個具體態樣中，本發明係關於治療其中 BCR-ABL 的表現已被指出是有貢獻的因子的癌症。該方法包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至個體。

在一個具體態樣中，本發明係關於治療其中 FLT-3 之異常表現及/或活化已被指出是有貢獻的因子的癌症。該方法包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至個體。

在一個具體態樣中，本發明係關於治療其中 EGFR 之異常表現及/或活化已被指出是有貢獻的因子的癌症。該方法包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至個體。

在一個具體態樣中，本發明係關於治療其中 Hsp90 與正常細胞相比被過度表現的癌症。該方法包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至

個體。其中 Hsp90 被過度表現的癌症之實例包括瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

在一個方面，本發明提供在細胞中抑制 Hsp90 之活性的方法，其包含將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該細胞。在一個具體態樣中，化合物被投予至在一個個體（較佳為哺乳類動物，且更佳為人類）中的細胞。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療增生性疾患的方法，其包含將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，化合物被投予至哺乳類動物以治療或預防增生性疾患。在另一個具體態樣中，該哺乳類動物為人類。在另一個具體態樣中，該增生性疾患為癌症。在另一個具體態樣中，化合物是與一種或更多種其他的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，其他的治療性劑為抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療 c-Kit 相關性癌症的方法，其包含將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，該個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個具體態樣中，化合物被投予至人類以治療 c-kit 相關性癌症。在另一個具體態樣中，化合物是與一種或更多種其他的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，該一種或更多種其他的治療性劑為抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療 BCR-ABL 相

關性癌症的方法，其包含將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，該個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個具體態樣中，化合物被投予至人類以治療或預防 BCR-ABL 相關性癌症。在另一個具體態樣中，化合物是與一種或更多種其他的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，該一種或更多種其他的治療性劑為抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療 FLT3 相關性癌症的方法，其包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個具體態樣中，化合物被投予至人類以治療 FLT3 相關性癌症。在另一個具體態樣中，化合物是與一種或更多種其他的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，該一種或更多種其他的治療性劑為抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療 EGFR 相關性癌症的方法，其包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個具體態樣中，化合物被投予至人類以治療 EGFR 相關性癌症。在另一個具體態樣中，化合物是與一種或更多種其他的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，該一種或更多種其他的治療性劑為抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在個體中治療特徵為與相

同類型之正常細胞相比 Hsp90 被向上調節的癌症的方法，其包含將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個具體態樣中，化合物被投予至人類以治療或預防與 Hsp90 之向上調節相關的癌症。在另一個具體態樣中，與 Hsp90 之向上調節相關的癌症係 DLBCL。在另一個具體態樣中，化合物係與一種或多種額外的治療性劑一起投予。在一個較佳的具體態樣中，該一種或多種額外的治療性劑係抗癌症劑。

在另一個方面，本發明提供在需要治療或抑制血管發生的個體中治療或抑制血管發生的方法，其包括將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至該個體。

在另一個方面，本發明提供在個體中在新血管系中封阻、阻塞、或否則中斷血流的方法，其包括使新血管系與有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物接觸。在一個方面，新血管系係在個體中且在該個體中在新血管系中的血流係藉由將有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物投予至個體而被封阻、阻塞、或否則中斷。在一個方面，該個體為人類。

本發明提供在需要治療感染的個體中治療感染的方法，其包括投予有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物。在一個具體態樣中，個體為哺乳類動物，較佳為人類。在一個方面，本發明係關於治療真菌性感染

的方法。在一個方面，本發明係關於治療酵母菌感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療由念珠菌酵母菌所造成的酵母菌感染的方法。

在另一個具體態樣中，本發明係關於在需要治療真菌藥物抗性的個體中治療真菌藥物抗性的方法，其包括投予有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物、或表 1 所示的化合物。在一個方面，真菌藥物抗性與唑類藥物有關。在另一個方面，真菌藥物抗性與非唑類真菌性藥物有關。在一個方面，唑類真菌藥物為酮康唑（ketoconazole）、邁可那唑（miconazole）、氟康唑（fluconazole）、伊曲康唑（itraconazole）、普沙康唑（posaconazole）、拉夫康唑（ravuconazole）、伏力康唑（voriconazole）、克黴唑（clotrimazole）、益康唑（econazole）、奧西康唑（oxiconazole）、硫康唑（sulconazole）、特康唑（terconazole）、布康唑（butoconazole）、艾沙康唑（isavuconazole）、或噻康唑（tioconazole）。在一個方面，唑真菌藥物為氟康唑。

在一個方面，本發明係關於在需要治療細菌性感染的個體中治療細菌性感染的方法，其包括將有效量的根據式(I)-(V)的化合物或表 1 所示的化合物投予至該個體。在一個方面，本發明係關於治療革蘭氏陽性細菌所造成的細菌性感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療革蘭氏陽性細菌所造成的細菌性感染的方法。

在一個方面，本發明係關於在需要治療病毒性感染的

個體中治療病毒性感染的方法，其包括將有效量的根據式(I)-(V)的化合物或表 1 所示的化合物投予至該個體。在一個方面，本發明係關於治療由流行性感冒病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、或 HIV 病毒所造成的病毒性感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療由 A 型流行性感冒病毒、第 1 型單純皰疹病毒、C 型肝炎病毒、B 型肝炎病毒、HIV-1 病毒、或艾波斯坦-巴爾二氏病毒所造成的病毒性感染的方法。

在一個方面，本發明係關於在需要治療寄生蟲性感染的個體中治療寄生蟲性感染的方法，其包括將有效量的根據式(I)-(V)的化合物或表 1 所示的化合物投予至該個體。在一個方面，本發明係關於治療原蟲性感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療由惡性虐原蟲或克氏錐蟲所造成的感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療由利什曼原蟲所造成的感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療變形蟲性感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療蠕蟲感染的方法。在一個方面，本發明係關於治療由曼森氏住血吸蟲所造成的感染的方法。

在一個方面，本發明之化合物係組合一種或更多種其他的抗感染性治療性劑（諸如抗生素、抗病毒劑、抗真菌劑、及/或抗寄生蟲劑）投予。

本發明提供在需要抑制拓樸異構酶 II 的個體中抑制拓樸異構酶 II 的方法，其包括將有效量的根據式(I)-(V)的化合物或表 1 所示的化合物投予至該個體。在一個具體態樣中，拓樸異構酶 II 與疾病有關，且投予該化合物會治療該

疾病。在一個方面，疾病為增生性疾病。在另一個方面，增生性疾病為癌症。在一個方面，疾病為感染。

本發明提供在需要治療發炎性疾病或疾患的個體中治療發炎性疾病或疾患的方法，其包括投予有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物。在一個具體態樣中，發炎性疾病或疾患係選自由以下者所組成的群組：移植排斥、皮膚移植物排斥、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、和增加的骨骼再吸收有關的骨骼疾病；發炎性腸疾病、迴腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群、克隆氏病；氣喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良、沙眼、蟠尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感神經眼炎、眼內炎；齒齦炎、牙周炎；結核病；麻瘋；尿毒症併發症、腎小球性腎炎、腎病；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性髓鞘脫失疾病、多發性硬化、AIDS 相關性神經退化、阿茲海默氏症、感染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏症、肌萎縮性偏側硬化症病毒性、自體免疫腦炎；自體免疫疾患、免疫複合性脈管炎、全身性紅斑性狼瘡（SLE）；心肌病、缺血性心臟疾病高膽固醇血症、動脈粥狀硬化症、初期子癲；慢性肝臟衰竭、以及腦與脊髓創傷。

本發明提供在需要治療免疫疾病或疾患的個體中治療免疫疾病或疾患的方法，其包括投予有效量的由式(I)-(V)之化合物或表 1 中所示的化合物。在一個具體態樣中，免疫疾病或疾患係選自由以下者所組成的群組：多發性硬

化、重症肌無力、Guillain-Barré、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫溶血性貧血、致命性貧血、自體免疫血小板減少症、暫存的動脈炎、抗磷脂症候群、脈管炎，例如華格納氏（Wegener's）肉芽腫病、Behcet 氏疾病、牛皮癬、泡疹樣皮炎、尋常型天皰瘡、白斑病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、原發性膽硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫介導性糖尿病、Grave 氏病、Hashimoto 氏甲狀腺炎、自體免疫卵巢炎與睪丸炎、腎上腺自體免疫疾患、類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、關節黏連脊椎炎、與鳩氏症候群。

本發明提供在需要抑制免疫反應的個體中抑制免疫反應的方法，其包括投予有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中所示的化合物。在一個具體態樣中，需要免疫抑制的個體為接受器官或組織移植（例如皮膚移植物、或心臟、腎臟、肺臟、肝臟、胰臟、角膜、腸或胃移植、以及類似者）的個體。在另一個具體態樣中，需要免疫抑制的個體為接受幹細胞移植的個體。移植可為同基因的移植（即，來自具有相同遺傳組成的供者）、同種移植（即，來自相同物種的供者）、或異種移植（即，來自不同物種的供者）。

本發明提供在需要抑制發炎性細胞介素（例如 G-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1β、IL-23、IL-6、IL-8、與 TNF-α）之製造的個體中抑制發炎性細胞介素之製造的方法。該方法包括投予有效量的由式(I)-(V)所代表的化合物或表 1 中

所示的化合物至該個體。

1.c-Kit相關性癌症

結合至c-Kit的SCF會保護造血性幹細胞與祖細胞免於凋亡，藉此對群落形成與造血作用產生貢獻（Lee等人，J. Immunol.，(1997) 159:3211-3219）。c-Kit之表現在急性髓性白血病（AML）中頻繁地觀察到，且有時在急性淋巴球性白血病（ALL）中觀察到。回顧請參見 Sperling 等人，Haemat.，(1997) 82:617-621；Escribano 等人，Leuk. Lymph.，(1998) 30:459-466）。雖然 c-Kit 在大多數的 AML 細胞中被表現，其表現對疾病之進展似乎並非為預後性的（Sperling，等人，Haemat. (1997) 82:617-621）。然而，當 SCF 結合 c-Kit 蛋白質時，其會保護 AML 細胞免於由化學治療劑誘發之凋亡（Hassan 等人，Acta. Hem.，(1996) 95:257-262）。因此，由藉由本發明之化合物的 Hsp90 之抑制所造成的 c-Kit 之降解會造成較少被 SCF 保護的細胞，且因此會增強化學治療性劑之功效且可誘發 AML 細胞之凋亡。

來自具有骨髓發育不良症候群（Sawada 等人，血液，(1996) 88:319-327）或慢性骨髓性白血病（CML）（Sawai 等人，Exp. Hem.，(1996) 2:116-122）的患者的細胞之殖系性生長，被發現會藉由 SCF 結合其他細胞因子而顯著地增強。CML 之特徵為骨髓之費城染色體陽性細胞之擴張（Verfaillie 等人，Leuk.，(1998) 12:136-138），其似乎主

要起因於凋亡性死亡的抑制(Jones，Curr. Opin. Onc.，(1997) 9:3-7)。費城染色體的產物(p210.sup.BCR-ABL)已被報導會介導凋亡之抑制(Bedi 等人，Blood，(1995) 86:1148-1158)。自從 p210.sup.BCR-ABL 與 c-Kit RTK 兩者皆抑制凋亡且 p62.sup.dok 已被指出會作為基質(Carpino 等人，Cell，(1997) 88:197-204)。有可能由此等激酶所介導之殖系性擴張係透過一般發訊途徑而發生。然而，c-Kit 亦已被報導會直接地與 p210.sup.BCR-ABL 交互作用，其暗示 c-Kit 可能在 CML 病理學中具有更成因性的角色(Hallek 等人，Brit. J. Haem.，(1996) 94:5-16)。因此，由藉由本發明之化合物的 Hsp90 之抑制所造成的 c-Kit 之降解，在治療 CML 上會被證實為有用。

正常的結腸直腸黏膜不表現 c-Kit(Bellone 等人，J. Cell Physiol.，(1997) 172:1-11)。然而，c-Kit 在結腸直腸癌中被頻繁地表現，且 SCF 與 c-Kit 之自分泌迴路已在許多結腸癌細胞系中被觀察到(Bellone 等人，J. CellPhysiol.，(1997) 172: 1-11；Toyota 等人，Turn. Biol.，(1993) 14:295-302；Lahm 等人，Cell Growth & Differ.，(1995) 6:1111-1118)。此外，藉由使用中和性抗體中斷自分泌迴路以及向下調節 c-Kit 及/或 SCF 顯著地抑制細胞增殖(Lahm 等人，Cell Growth & Differ.，(1995) 6:1111-1118；Bellone 等人，J. Cell Physiol.，(1997) 172:1-11)。

SCF/c-Kit 自分泌迴路已在胃癌細胞系中觀察到，且構成性 c-Kit 活化對胃腸基質腫瘤(gastrointestinal stromal

tumor，GIST）似乎亦係重要的（Turner 等人，Blood，(1992) 80:374-381；Hassan 等人，Digest. Dis. Science，(1998) 43:8-14）。GIST 為最常見的消化系統之間葉腫瘤。大於 90% 的 GIST 會表現 c-Kit，其與此等腫瘤細胞來自 Cajal 之間質性細胞（interstitial cells of Cajal ，ICC）之推定性來源一致 Hirota 等人，Science，(1998) 279:577-580）。在來自許多不同的患者之 GIST 中，c-Kit 表現被觀察到在細胞內近膜功能域有導致構成性活化之突變（Hirota 等人，Science，(1998) 279:577-580）因此，藉由本發明之化合物抑制 Hsp90 所造成的 c-Kit 之降解會是治療此等癌症之有效方法。

雄性生殖細胞腫瘤已被組織學地分類為精細胞瘤（其保留生殖細胞特徵）與非精細胞瘤（其可展現胚胎分化之特徵）。精細胞瘤以及非精細胞瘤兩者皆被認為係始自前侵入性期指定性（preinvasive stage designated）原位癌（carcinoma in situ，CIS）（Murty 等人，Sem. Oncol.，(1998) 25:133-144）。c-Kit 與 SCF 兩者皆已被報導在胚胎發生期間對正常的生殖腺發育為根本的（Loveland 等人，J. Endocrinol.，(1997) 153:337-344）。失去受體或配體之一會造成缺乏生殖細胞的動物。於出生後測試中，c-Kit 已被發現在萊迪希氏細胞（Leydig cell）與精原細胞中被表現，而 SCF 在塞特利氏細胞（Sertoli cell）中被表現（Loveland 等人，J. Endocrinol.，(1997) 153:337-344）。在表現人類乳頭狀瘤病毒 16（human papilloma virus 16，HPV16）E6 與 E7 致癌基因之基因轉殖小鼠中，睪丸腫瘤會高頻率地自

萊迪希氏細胞發展出（Kondoh 等人，J. Virol.，(1991) 65:3335-3339；Kondoh 等人，J. Urol.，(1994) 152:2151-2154）。此等腫瘤表現 c-Kit 與 SCF 兩者，且自分泌迴路可藉由與 E6 和 E7 連結而對與功能性 p53 與視網膜母細胞瘤基因產物的細胞性喪失有關的腫瘤發生有貢獻（Kondoh 等人，Oncogene，(1995) 10:341-347；Dyson 等人，Science，(1989) 243:934-937；Werness 等人，Science，(1990) 248:76-79；Scheffner 等人，Cell，(1990) 63:1129-1136）。SCF 或 c-Kit 之缺陷性發訊突變在表現 HPV16 E6 與 E7 的小鼠中抑制睪丸腫瘤形成（Kondoh 等人，Oncogene，(1995) 10:341-347；Li 等人，Canc. Res.，(1996) 56:4343-4346）。由於 c-Kit 激酶活化在此等動物中對腫瘤發生是中樞性的，抑制 Hsp90（並藉此造成 c-Kit 之降解）的本發明之化合物對於治療與人類乳頭狀瘤病毒相關之睪丸腫瘤會是有用的。

在生殖細胞腫瘤中 c-Kit 之表現顯示受體被大多數的原位癌與精細胞瘤表現，但 c-Kit 只被少數的非精細胞瘤表現（Strohmeyer 等人，Canc. Res.，(1991) 51:1811-1816；Rajpert-de Meyts 等人，Int. J. Androl.，(1994) 17:85-92；Izquierdo 等人，J. Pathol.，(1995) 177:253-258；Strohmeyer 等人，J. Urol.，(1995) 153:511-515；Bokenmeyer 等人，J. Cancer Res. & Clin. Oncol.，(1996) 122:301-306；Sandlow 等人，J. Androl.，(1996) 17:403-408）。因此，藉由本發明之化合物的 Hsp90 之抑制所造成的 c-Kit 降解會是治療此等

癌症之有效方法。

SCF與c-Kit在發育中的嚙齒類動物之整個中樞神經系統中被表現，且其表現之模式暗示其在神經外胚層細胞之生長、移動與分化扮演某種角色。SCF與c-Kit之表現亦已於成人腦中被報導（Hamel 等人，J. Neuro-Onc.，(1997) 35:327-333）。c-Kit 之表現亦已被在正常人類腦組織中觀察到（Tada 等人，J. Neuro.，(1994) 80:1063-1073）。神經膠母細胞瘤與星形細胞瘤（其界定大多數的顱內腫瘤）源自星形細胞之贅瘤性轉型（Levin, V.A.等人，Cancers of the central nervous System，於 CANCER: PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY（DeVita, V.T. 等人，Eds.，Philadelphia: Lippincott-Raven (1997)) 2022 –2082）。c-Kit之表現已在神經膠母細胞瘤細胞系與組織中觀察到（Berdel 等人，Canc. Res.，(1992) 52:3498-3502；Tada 等人，J. Neuro.，(1994) 80:1063-1073；Stanulla 等人，Act. Neuropath.，(1995) 89:158-165）。因此，神經膠母細胞瘤可藉由降解 c-Kit 而治療。使用本發明之化合物抑制 Hsp90 導致 c-Kit、與其他客體蛋白質之降解。

c-Kit 與星形細胞瘤病理學之關聯係較不清楚的。關於在正常星形細胞中 c-Kit之表現的報導已被作出（Natali 等人，Int. J. Canc.，(1992) 52:197-201；Tada 等人，J. Neuro.，(1994) 80:1063-1073）。然而其他人報導其未被表現（Kristt 等人，Neuro.，(1993) 33:106-115）。在前面的實例中，在晚期腫瘤中觀察到高水平的 c-Kit 表現，而在後者的實例中

在星形細胞瘤中研究者無法偵測到任何表現。此外，關於在神經母細胞瘤中 c-Kit 與 SCF 之表現的矛盾報導亦存在。一個研究發現神經母細胞瘤細胞系往往會表現 SCF，但極少表現 c-Kit。在原發性腫瘤中，c-Kit 在約 8%的神經母細胞瘤中被偵測到，而 SCF 被在 18%的腫瘤中找到（Beck 等人，Blood，(1995) 86:3132-3138）。相反的，其他研究已報導所有所檢查的 14 個神經母細胞瘤細胞系皆包含 c-Kit/SCF 自分泌迴路，且受體與配體兩者之表現在 45%的所檢查之腫瘤樣本中被觀察到（Cohen 等人，Blood，(1994) 84:3465-3472）。在兩個細胞系中，抗 c-Kit 抗體會抑制細胞增殖，暗示 SCF/c-Kit 自分泌迴路對生長有貢獻（Cohen 等人，Blood，(1994) 84:3465-3472）。因此，藉由本發明之化合物抑制 Hsp90 所造成的 c-Kit 之降解對治療一些中樞神經系統之癌症會是有效的方法。

2.BCR-ABL 相關性癌症

產生融合蛋白質 BCR-ABL 的費城染色體與大多數的慢性骨髓性白血病（CML）患者（大於 95%）、10-25%的急性淋巴球性白血病（ALL）患者、與約 2-3%的急性髓性白血病（AML）有關。此外，BCR-ABL 為在各種其他血液學惡性腫瘤（包括類似 CML 的顆粒性細胞增殖、髓性單核球性白血病、淋巴瘤、與類紅血球性白血病）中之因子（參見 Lugo 等人，Molecular Cell Bio. (1989)，9:1263-1270；Daley 等人，Science (1990)，247:824-830；Honda, Blood

(1998)，91:2067-2075）。

一些不同種類的證據支持 BCR-ABL 致癌蛋白質（諸如 p210 與 p185 BCR-ABL)在此等白血病中為成因性因子的論點（Campbell & Arlinghaus，Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia，於 ADVANCES IN CANCER RESEARCH，（Klein, VandeWoude 編輯，Orlando，Fla. Academic Press, Inc.，(1991)），57:227-256）。惡性活性大部分係由於 BCR-ABL 蛋白質之高度活化的蛋白質酪胺酸激酶活性以及其與蛋白質基質之異常交互作用（Arlinghaus 等人，於：UCLA SYMPOSIA ON MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, NEW SERIES, Acute Lymphoblastic Leukemia(R. P. Gale & D. Hoelzer，編輯，N.Y.: Alan R. Liss, Inc. (1990)) 108:81-90）。BCR-ABL 致癌蛋白質 p210 BCR-ABL 與 CML 以及 ALL 兩者皆相關，而較小的致癌蛋白質 p185 BCR-ABL 與 ALL 患者相關，雖然一些 CML 患者亦表現 p185(Campbell & Arlinghaus，Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia，於 ADVANCES IN CANCER RESEARCH，（Klein, VandeWoude 編輯，Orlando，Fla. Academic Press, Inc.，(1991)），57:227-256）。

3.FLT3 相關性癌症

FLT3 相關性癌症為其中偵測到不適當的 FLT3 活性的癌症。FLT3 相關性癌症包括血液學的惡性腫瘤，諸如白血病與淋巴瘤。在一些本發明之具體態樣中，FLT3 相關性癌

症包括急性髓性白血病（AML）、B前趨細胞急性淋巴母細胞性白血病、骨髓發育不良性白血病、T細胞急性淋巴母細胞性白血病、混合品系白血病（MLL）與慢性骨髓性白血病（CML）。

4.EGFR相關性癌症

EGFR相關性癌症為其中不適當的EGFR活性（例如，EGFR之過度表現或造成構成性酪胺酸激酶活性的EGFR突變）已被指出為有貢獻因子的癌症。不適當的EGFR活性在諸如以下者的一些人類癌症中已被指出與不利的預後有關：神經母細胞瘤、腸癌（諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤息肉癌與遺傳性非息肉結腸直腸癌）、食道癌、唇癌、喉頭癌、咽下癌、舌癌、唾腺癌、胃癌、腺癌、甲狀腺髓質癌、乳突狀甲狀腺癌、腎癌、腎臟實質（parenchyma）癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨毛膜癌、胰臟癌、前列腺癌、睪丸癌、乳癌、泌尿系統癌、黑色素瘤、腦腫瘤（諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、神經管胚細胞瘤與周圍神經外胚層腫瘤）、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、勃兒基特氏淋巴瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性骨髓白血病（AML）、慢性骨髓白血病（CML）、成人T細胞白血病淋巴瘤、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底細胞癌（basalioma）、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑色素瘤、精細胞瘤、

橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肉瘤、纖維肉瘤、Ewing氏肉瘤、與漿細胞瘤。

特別地，EGFR似乎在人類腦腫瘤之發展中具有重要的角色。編碼EGFR的基因之過度表現、擴增、刪除、與結構性重排之高發生率，已在腦腫瘤之切片中發現。事實上，在神經膠母細胞瘤多型性腫瘤中 EGFR 基因之擴增為已知的最一致基因性改變之一，其中 EGFR 在約 40%的惡性神經膠瘤中被過度表現且 EGFRvIII 突變在約所有神經膠母細胞瘤之 50%中找到。除了神經膠瘤之外，異常的 EGFR 表現亦已在一些鱗狀表皮樣癌與乳癌中被報導。有趣地，證據亦暗示許多具有過度表現 EGFR 的腫瘤的患者與彼等具有不過度表現 EGFR 的腫瘤者相比，具有較差的預後。

非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer，NSCLC）包括鱗狀細胞癌、腺癌、支氣管肺泡癌（bronchioloalveolar carcinoma，BAC）、與大型細胞未分化癌。一次組具有 NSCLC 的患者已被顯示具有在 EGFR 之酪胺酸激酶功能域中的突變，其被認為對疾病之維持為必需的。以 Gefitinib（一種靶定 EGFR 的酪胺酸激酶抑制劑）治療此具有 NSCLC 的次組的患者，已被顯現快速且巨大的臨床反應。因此，可潛在地抑制或減少 EGFR 之異常表現的治療策略在作為可能的抗癌症劑方面係很受關注的。

5.組合治療法與抵抗性癌症之治療

本發明之組合治療法之治療性劑可被相繼地或同時地

投藥。在特殊的具體態樣中，本發明之組合治療法包含一種或更多種本發明之化合物以及至少一種與該化合物具有相同作用機制的其他治療性劑。在另一個特殊的具體態樣中，本發明之組合治療法包含一種或更多種本發明之化合物以及至少一種與該化合物具有不同作用機制的其他治療性劑。在某些具體態樣中，本發明之組合治療法藉由與其他治療性劑一起作用以產生加成或協乘功效，而改善一種或更多種本發明之化合物之治療性功效。在某些具體態樣中，本發明之組合治療法減低與其他治療性劑相關的副作用。在某些具體態樣中，本發明之組合治療法減少本發明之化合物及/或其他治療性劑之有效劑量。

組合治療法之治療性劑可於同一醫藥組成物中投予至個體（較佳為人類個體）。在另供選擇之具體態樣中，組合治療法法之治療性劑可於分開的醫藥組成物中同時投予至個體。在另一個具體態樣中，治療性劑可藉由相同或不同的投予之途徑投予至個體。

在一個特殊的具體態樣中，包含一種或更多種本發明之化合物的醫藥組成物被投予至個體（較佳為人類）以治療、控制、或改善增生性疾患（例如癌症），或其一種或更多種其症狀。根據本發明，本發明之醫藥組成物亦可包含一種或更多種其他治療性劑，其目前正被用於、已被用於、或已知可用於預防增生性疾患、或其症狀。

本發明提供用於在對用於某增生性疾患的現存劑具有抗性（完全的或部份的）的個體中治療該增生性疾患（例

如癌症）或其一種或更多種症狀的方法。該方法包含將有效量的一種或更多種本發明之化合物結合有效量的一種或多種有用於治療該增生性疾患或其症狀的治療性劑投予至該個體。本發明亦提供用於治療增生性疾患、或其症狀的方法，其係藉由將有效量的一種或更多種本發明之化合物組合一種或更多種其他治療性劑投予至需要其的個體，其中該患者已被證明對該其他治療劑具有抗性。

本發明之化合物及/或任何其他治療性劑可藉由任何技術領域中具有通常知識者已知的途徑投予至個體。投予途徑之實例包括（但不限於）非經腸的，例如靜脈內的、皮內的、皮下的、口服的（例如吸入）、鼻內的、經皮的（局部）、經黏膜的及直腸的投予。

6.有用於與本發明之化合物組合的劑

無意受限於任何特殊的理論，咸相信本發明之化合物於治療其癌症已成為抗藥性或多重抗藥性的個體可為特別有效。雖然目前可用的化學治療劑最初可造成腫瘤退化，大多數目前用於治療癌症的劑僅僅靶定一個腫瘤進展的途徑。因此，在許多病例中，在以一種或更多種化學治療劑治療後，腫瘤可變得對該一種或更多種劑有抗性，並不再對治療有陽性反應。抑制 Hsp 90 活性之優點之一為許多其客體蛋白質（其大多為涉及訊息轉導的蛋白激酶或轉錄因子）已被顯示涉及腫瘤之進展。因此，抑制 Hsp90 提供一種同時令用於腫瘤進展的許多途徑短路的方法。因此，咸

相信以本發明之 Hsp 90 抑制劑治療癌症（無論是單獨使用或與其他化學治療劑結合使用）與其他目前可利用的治療法相比，最可能導致腫瘤之退化或根除，且較不可能會導致更侵略性的多重抗藥性腫瘤之發展。

在一個具體態樣中，一種或更多種本發明之化合物可與其他為酪胺酸激酶抑制劑的治療性劑（例如，Gefitinib 或 Erlotinib，其等抑制 EGFR 酪胺酸激酶活性）一起投予。在另一個具體態樣中，本發明之化合物可投予至其癌症已變得對酪胺酸激酶抑制劑（例如，Gefitinib 或 Erlotinib）有抗性的個體。在此具體態樣中，本發明之化合物可單獨投予或組合酪胺酸激酶抑制劑投予。

在另一個具體態樣中，本發明之化合物有用於治療具有已變得對 Imatinib（一種藉由抑制 BCR-ABL 之酪胺酸激酶活性而作用的化學治療劑）有抗性的血液學癌症的個體。在具有處於慢性期以及處於急性轉化期的 CML 的患者中，使用 Imatinib 治療典型地會誘發緩解。然而，在許多病例中（尤其是在彼等處於緩解前急性轉化期的個體中），緩解並非持久的，因為 BCR-ABL 融合蛋白質在酪胺酸激酶功能域發展出使其對 Imatinib 有抗性的突變（Nimmanapalli 等人，Cancer Research (2001)，61:1799-1804；Gorre 等人，Blood (2002)，100:3041-3044）。本發明之化合物藉由抑制 Hsp90 之活性而作用，其瓦解 BCR-ABL/Hsp90 錯合物。當 BCR-ABL 不與 Hsp90 錯合時，其被快速地降解。因此，本發明之化合物有效於治療 Imatinib 抗性癌症，因為彼等透

過不同於 Imatinib 的機制作用。一種或更多種本發明之化合物可單獨地或與 Imatinib 一起投予至具有不對 Imatinib 有抗性的 BCR-ABL 相關性癌症的個體或其癌症已變成對 Imatinib 有抗性的個體。

可與本發明之化合物共投予的抗症癌劑包括汰癌勝™（Taxol™，亦稱作「紫杉醇」）以及汰癌勝™之類似物（諸如剋癌易™（Taxotere™）。紫杉醇為藉由增進並穩定微管形成而作用的廣為人知的抗癌症藥物。具有基本紫杉烷（taxane）骨架作為共通結構性質的化合物亦已被顯示由於穩定化或抑制微管而具有將細胞停止在 G2-M 期的能力。

其他可用於與本發明之化合物組合的抗癌劑包括：阿瓦斯丁（Avastin）、阿德力黴素（Adriamycin）、更生黴素（Dactinomycin）、博萊黴素（Bleomycin）、長春花鹼（Vinblastine）、順氯氨鉑（Cisplatin）、阿西维辛（acivicin）；阿克拉黴素 A（aclarubicin）；鹽酸阿考達唑（acodazole hydrochloride）；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；阿地介白素（aldesleukin）；六甲蜜胺（altretamine）；安波黴素（ambomycin）；醋酸阿美蒽醌（ametantrone acetate）；氨魯米特（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；阿那曲唑（anastrozole）；氨茴黴素（anthramycin）；天冬醯胺酶；曲林菌素（asperlin）；阿扎胞苷（azacitidine）；阿札替哌（azetepa）；阿佐黴素（azotomycin）；巴梯馬斯塔特（batimastat）；苯佐替派（benzodepa）；比卡魯米（bicalutamide）；鹽酸比生群

（bisantrene hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（bisnafide dimesylate）；比折來新（bizelesin）；硫酸博萊黴素；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安（busulfan）；放線菌素 C（cactinomycin）；卡魯睪酮（calusterone）；卡醋胺（caracemide）；卡貝替姆（carbetimer）；卡鉑（carboplatin）；卡莫司汀（carmustine）；鹽酸洋紅黴素 I（carubicin hydrochloride）；卡折來新（carzelesin）；西地芬戈（cedefingol）；苯丁酸氮芥（chlorambucil）；西羅黴素（cirolemycin）；克拉君寶（cladribine）；甲磺酸庫理斯聶陀（crisnatol mesylate）；環磷醯胺；阿糖胞苷（cytarabine）；甲嗪咪唑胺（dacarbazine）；鹽酸柔紅黴素（daunorubicin hydrochloride）；地西他濱（decitabine）；右奧馬鉑（dexormaplatin）；地紮鳥嘌呤（dezaguanine）；甲磺酸地紮鳥嘌呤（dezaguanine mesylate）；地吖醌（diaziquone）；阿黴素（doxorubicin）；鹽酸阿黴素；屈洛昔芬（droloxifene）；檸檬酸屈洛昔芬；丙酸屈他維酮（dromostanolone propionate）；達佐黴素（duazomycin）；依達曲沙（edatrexate）；鹽酸依氟鳥胺酸（eflornithine hydrochloride）；依沙蘆星（elsamitrucin）；恩洛鉑（enloplatin）；恩普氨酯（enpromate）；依匹哌啶（epipropidine）；鹽酸表柔比星（epirubicin hydrochloride）；厄布洛唑（erbulozole）；鹽酸依索比星（esorubicin hydrochloride）；雌莫司汀（estramustine）；

雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑（etanidazole）；依托泊苷（etoposide）；磷酸依托泊苷；依托派（etoprine）；鹽酸法倔唑（fadrozole hydrochloride）；法扎拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；氟尿苷（floxuridine）；磷酸氟達拉濱（fludarabine phosphate）；氟尿嘧啶；氟西他濱（flurocitabine）；磷喹酮（fosquidone）；福司曲星鈉（fostriecin sodium）；吉西他濱（gemcitabine）；鹽酸吉西他濱；羥基脲；鹽酸伊達比星（idarubicin hydrochloride）；異環磷醯胺（ifosfamide）；伊莫福新（ilmofosine）；介白素II(包括重組介白素II、或rIL2)、干擾素阿伐-2a；干擾素阿伐-2b；干擾素阿伐-n1；干擾素阿伐-n3；干擾素貝他-Ia；干擾素加馬-I b；異丙鉑（iproplatin）；鹽酸伊立替康（irinotecan hydrochloride）；醋酸蘭瑞肽（lanreotide acetate）；來托唑（letrozole）；醋酸亮丙里德（leuprolide acetate）；鹽酸利阿唑（liarozole hydrochloride）；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀（lomusitne）；鹽酸洛索蒽醌（losoxantrone hydrochloride）；馬索羅酚（masoprocol）；美登素（maytansine）；鹽酸氮芥（mechlorethamine hydrochloride）；醋酸甲地孕酮（megestrol acetate）；醋酸美侖孕酮（melengestrol acetate）；美法侖（melphalan）；美諾立爾（menogaril）；巯基嘌呤；甲氨蝶呤（methotrexate）；甲氨蝶呤鈉；美托派（metoprine）；美妥替哌（meturedepa）；米丁度胺（mitindomide）；米托卡新（mitocarcin）；米托克羅明

（mitocromin）；米托潔林（mitogillin）；米托馬星（mitomalcin）；絲裂黴素（mitomycin）；米托司培（mitosper）；米托坦（mitotane）；鹽酸米托蒽醌（mitoxantrone hydrochloride）；麥考酚酸（mycophenolic acid）；諾考達唑（nocodazole）；諾拉黴素（nogalamycin）；奧馬鉑（ormaplatin）；奧昔舒崙（oxisuran）；陪門冬酶（pegaspargase）；培利黴素（peliomycin）；奈莫司汀（pentamustine）；硫酸諾拉黴素（peplomycin sulfate）；過磷醯胺（perfosfamide）；哌泊溴烷（pipobroman）；哌泊舒凡（piposulfan）；鹽酸吡羅蒽醌（piroxantrone hydrochloride）；光輝黴素（plicamycin）；普洛美坦（plomestane）；卟吩姆鈉（porfimer sodium）；泊非黴素（porfiromycin）；潑尼氮芥（prednimustine）；鹽酸丙卡巴肼（procarbazine hydrochloride）；嘌羅黴素（puromycin）；鹽酸嘌羅黴素；吡唑呋喃菌素（pyrazofurin）；利波腺苷（riboprine）；羅谷亞胺（rogletimide）；沙芬戈（safingol）；鹽酸沙芬戈；司莫司汀（semustine）；辛曲秦（simtrazene）；斯帕福斯酸鈉（sparfosate sodium）；司帕黴素（sparsomycin）；鹽酸鍺螺銨（spirogermanium hydrochloride）；螺莫司汀（spiromustine）；螺鉑（spiroplatin）；絳色黴素（streptonigrin）；鏈佐星（streptozocin）；磺氯苯脲（sulofenur）；他利黴素（talisomycin）；鐵可加侖鈉（tecogalan sodium）；替加氟（tegafur）；鹽酸替洛蒽醌（teloxantrone hydrochloride）；

替莫泊芬（temoporfin）；替尼泊苷（teniposide）；替羅昔隆（teroxirone）；睾內酯；硫咪嘌呤（thiamiprine）；硫鳥嘌呤；塞替哌（thiotepa）；噻唑呋林（tiazofurin）；替拉扎明（tirapazamine）；檸檬酸托瑞米芬（toremifene citrate）；乙酸曲托龍（trestolone acetate）；磷酸曲西立濱（triciribine phosphate）；三甲曲沙（trimetrexate）；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林（triptorelin）；鹽酸妥布氯唑（tubulozole hydrochloride）；尿嘧啶氮芥（uracil mustard）；烏瑞替哌（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；硫酸長春花鹼（vinblastine sulfate）；硫酸長春新鹼（vincristine sulfate）；長春地辛（vindesine）；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定（vinepidine sulfate）；硫酸長春甘酯（vinglycinate sulfate）；硫酸長春羅新（vinleurosine sulfate）；酒石酸長春瑞賓（vinorelbine tartrate）；硫酸長春羅定（vinrosidine sulfate）；硫酸長春利定（vinzolidine sulfate）；伏氯唑（vorozole）；傑尼鉑（zeniplatin）；淨司他丁（zinostatin）；鹽酸佐柔比星（zorubicin hydrochloride）。

其他可組合本發明之化合物使用的抗癌症藥物包括：20-表-1,25 二羥基維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍（abiraterone）；阿克拉黴素 A；醯基富烯（acylfulvene）；阿迪塞普諾（adecypenol）；阿地介白素；ALL-TK 拮抗劑；氨莫司汀（ambamustine）；阿米達克斯（amidox）；氨磷汀（amifostine）；胺基乙醯丙酸；氨柔比星（amrubicin）；

安吖啶；阿那格雷（anagrelide）；穿心蓮內酯（andrographolide）；血管生成抑制劑；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安塔雷力克司（antarelix）；抗背側化形態發生蛋白-1；抗雄激素；抗雌激素；抗腫瘤同酮（antineoplaston）；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素酯（aphidicolin glycinate）；凋亡基因調節劑；凋亡調控劑；脫嘌呤核酸（apurinic acid）；阿拉伯糖-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；阿蘇勒克藍（asulacrine）；阿他美坦（atamestane）；阿莫司汀（atrimustine）；阿克辛那司他丁 1（axinastatin 1）；阿克辛那司他丁 2；阿克辛那司他丁 3；阿扎司瓊（azasetron）；偶氮毒素（azatoxin）；偶氮酪胺酸；巴卡丁 III（baccatin III）衍生物；巴拉諾（balanol）；BCR/ABL 拮抗劑；苯並克羅林（benzochlorins）；苯甲醯基星形孢菌素（benzoylstaurosporine）；貝他內醯胺衍生物；貝他-愛樂辛（beta-alethine）；貝他克連辛 B（betaclamycin B）；樺酸（betulinic acid）；bFGF 抑制劑；比生群（bisantrene）；雙吖丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德（bisnafide）；比司垂亭 A（bistratene A）；布雷夫雷（breflate）；布度鈦（budotitane）；丁胱亞磺醯亞胺（buthionine sulfoximine）；鈣泊三醇（calcipotriol）；卡佛司丁 C（calphostin C）；喜樹鹼（camptothecin）衍生物；金絲雀痘 IL-2（canarypox IL-2）；卡培他濱（capecitabine）；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生性抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑

（casein kinase inhibitor，ICOS）；栗籽豆鹼（castanospermine）；殺菌肽 B（cecropin B）；西曲瑞克（cetrorelix）；克羅林（chlorlns）；氯喹喔啉磺醯胺（chloroquinoxaline sulfonamide）；西卡前列素（cicaprost）；順-紫質；氯米芬（clomifene）類似物；克黴唑（clotrimazole）；寇立司黴素（collismycin）A；寇立司黴素 B；坎雷司他丁（combretastatin）A4；坎雷司他丁類似物；寇內吉寧（conagenin）；坎比西丁 816（crambescidin 816）；庫理斯聶陀（crisnatol）；隱藻素（cryptophycin）8；隱藻素 A 衍生物；庫拉素 A（curacin A）；環戊蒽醌；環鉑（cycloplatam）；賽普黴素（cypemycin）；阿糖胞苷奧克磷酸鹽（cytarabine ocfosfate）；細胞溶解因子；細胞司他丁（cytostatin）；達昔單抗（dacliximab）；脫氫被囊肽 B（dehydrodidemnin B）；地洛瑞林（deslorelin）；地塞米松（dexamethasone）；右異環磷醯胺（dexifosfamide）；右雷佐生（dexrazoxane）；右維拉帕米（dexverapamil）；被囊肽（didemnin）B；戴度克斯（didox）；二乙基降精素（diethylnorspermine）；二氫-5-氮胞嘧啶核苷（dihydro-5-azacytidine）；9-二噁黴素（9-dioxamycin）；二苯基螺莫司汀；二十二烷醇；多拉司瓊（dolasetron）；去氧氟尿苷（doxifluridine）；屈大麻酚（dronabinol）；道卡黴素（duocarmycin）SA；依布硒（ebselen）；依考莫司汀（ecomustine）；依地福新（edelfosine）；依決洛單抗（edrecolomab）；依氟鳥胺酸（eflornithine）；欖香烯

（elemene）；依米呋（emitefur）；表柔比星（epirubicin）；依普斯特（epristeride）；雌莫司汀類似物；雌激素激動劑；雌激素拮抗劑；依西美坦（exemestane）；法倔唑（fadrozole）；非格司亭（filgrastim）；非那雄胺（finasteride）；福拉佛匹利多（flavopiridol）；福雷扎拉司丁（flezelastine）；福拉司特龍（fluasterone）；氟達拉濱；鹽酸氟柔紅黴素（fluorodaunorunicin hydrochloride）；福酚美克（forfenimex）；福麥斯坦（formestane）；福司曲星（fostriecin）；福莫司汀（fotemustine）；德卟啉釓（gadolinium texaphyrin）；硝酸鎵；加洛他濱（galocitabine）；加尼瑞克（ganirelix）；明膠酶抑制劑；谷胱甘肽抑制劑；赫普沙分（hepsulfam）；賀雷辜林（heregulin）；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素（hypericin）；依班膦酸（ibandronic acid）；伊達比星（idarubicin）；吲哚昔酚（idoxifene）；伊決孟酮（idramantone）；伊莫福新（ilmofosine）；伊洛馬司他（ilomastat）；咪唑并吖啶酮（imidazoacridones）；咪喹莫（imiquimod）；免疫刺激性肽；類胰島素生長因子-1 受體抑制劑；干擾素激動劑；干擾素；介白素；碘苄胍（iobenguane）；碘阿黴素（iododoxorubicin）；甘藷醇（ipomeanol），4-；伊羅普拉（iroplact）；伊索拉定（irsogladine）；異本加唑（isobengazole）；異類黑力寇丁 B（isohomohalicondrin B）；伊他司瓊（itasetron）；加司普拉基諾里（jasplakinolide）；卡哈拉里 F（kahalalide F）；三乙酸片螺素-N（lamellarin-N

triacetate）；蘭瑞肽（lanreotide）；連那黴素（leinamycin）；來格司亭（lenograstim）；硫酸香菇多醣（lentinan sulfate）；來托司他丁（leptolstatin）；白血病抑制因子；白血球阿伐干擾素；亮丙里德（leuprolide）+雌激素+孕酮；亮丙瑞林（leuprorelin）；左旋咪唑（levamisole）；利阿唑（liarozole）；線性聚胺類似物；親脂性雙糖肽；親脂性鉑化合物；利所克里醯胺 7（lissoclinamide 7）；洛鉑（lobaplatin）；蚯蚓氨酸（lombricine）；洛美曲索（lometrexol）；氯尼達明（lonidamine）；洛索蒽醌（losoxantrone）；洛伐他汀（lovastatin）；洛索立賓（loxoribine）；勒托替康（lurtotecan）；德卟啉鎦（lutetium texaphyrin）；來索菲林（lysofylline）；溶解肽；美坦新（maitansine）；甘露司他丁 A（mannostatin A）；馬利馬司他（marimastat）；馬司平（maspin）；基質裂解素（matrilysin）抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆（merbarone）；米特瑞林（meterelin）；甲硫胺酸酶；甲氧氯普胺（metoclopramide）；MIF 抑制劑；米非司酮（mifepristone）；米替福新（miltefosine）；米立司亭（mirimostim）；錯配雙股 RNA；米托胍腙（mitoguazone）；二溴衛茅醇（mitolactol）；絲裂黴素類似物；米托奈法德（mitonafide）；米托毒素（mitotoxin）成纖維細胞生長因子-皂草素（saporin）；米托蒽醌（mitoxantrone）；莫法羅汀（mofarotene）；莫拉司亭（molgramostim）；單株抗體，人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯脂 A+分支桿菌細胞壁 sk；

莫哌達醇（mopidamol）；多重抗藥性基因抑制劑；基於多重腫瘤抑制劑 1 之治療法；氮芥抗癌症劑；印度洋海綿（mycaperoxide）B；分支桿菌細胞壁粹取物；米力雅頗龍（myriaporone）；N-乙醯基地那林（N-acetyldinaline）；N-經取代的苯甲醯胺；那法瑞林（nafarelin）；那葛力司地（nagrestip）；那洛酮（naloxone）+潘他唑新（pentazocine）；那帕平（napavin）；那特平（naphterpin）；那托司亭（nartograstim）；奈達鉑（nedaplatin）；奈莫柔比星（nemorubicin）；奈立膦酸（neridronic acid）；中性肽內切酶；尼魯米特（nilutamide）；尼沙黴素（nisamycin）；氧化氮調節劑；氧化氮抗氧化劑；奈土林（nitrullyn）；O6-苄基鳥嘌呤；奧曲肽（octreotide）；歐基甚農（okicenone）；寡核苷酸；歐那李司酮（onapristone）；昂丹司瓊（ondansetron）；昂丹司瓊；歐拉辛（oracin）；口服細胞因子誘發劑；奧沙孕烯酮（osaterone）；奧沙利鉑（oxaliplatin）；奧艘諾黴素（oxaunomycin）；帕勞胺（palauamine）；棕櫚醯基利索新（palmitoylrhizoxin）；帕米酸（pamidronic acid）；人參三醇（panaxytriol）；帕諾米芬（panomifene）；副細菌素（parabactin）；帕折普汀（pazelliptine）；培爾德辛（peldesine）；聚戊糖聚硫鈉；噴司他丁（pentostatin）；噴卓唑（pentrozole）；十七氟溴辛烷（perflubron）；紫蘇醇（perillyl alcohol）；菲那吉諾黴素（phenazinomycin）；苯基乙酸；磷酸酶抑制劑；皮西巴尼（picibanil）；鹽酸毛果芸香（pilocarpine

hydrchloride）；吡柔比星（pirarubicin）；吡曲克辛（piritrexim）；普雷司亭（placetin）A；普雷司亭 B；纖溶酶原活化子抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；潑尼松（prednisone）；丙基雙-吖啶酮；前列腺素 J2；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質 A 之免疫調節劑；蛋白質激酶 C 抑制劑；蛋白質激酶 C 抑制劑，微藻性；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素（purpurins）；吡唑并吖啶；吡哆化血紅蛋白聚氧乙烯共軛物；raf 拮抗劑；雷替曲塞（raltitrexed）；雷莫司瓊（ramosetron）；ras 法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；去甲基化雷鐵力亭（retelliptine demethylated）；羥乙磷酸錸 Re 186；利索新（rhizoxin）；核酶；RII 視黃醯胺；羅西圖基（rohitukine）；羅莫肽（romurtide）；羅喹美克（roquinimex）；盧比基農（rubiginone）B1；盧巴克西爾（ruboxyl）；聖托平（saintopin）；SarCNU；沙寇非陀（sarcophytol）A；沙莫司亭（sargramostim）；Sdi 1 模擬物；衰老衍生性抑制劑 1；意義寡核苷酸；訊息傳導抑制劑；訊息傳導調節劑；單鏈抗原結合性蛋白質；西佐喃（sizofiran）；索布佐生（sobuzoxane）；硼癸酸鈉；苯基乙酸鈉；索維龍（solverol）；長生素介質（somatomedin）結合蛋白質；索納明（sonermin）；斯帕福斯酸（sparfosic acid）；司皮卡黴素（spicamycin）D；脾潘亭（splenopentin）；海綿司他丁（spongistatin）1；角鯊胺（squalamine）；幹細胞抑制劑；

幹細胞分裂抑制劑；司提皮醯胺（stipiamide）；溶基質素（stromelysin）抑制劑；硫諾辛（sulfinosine）；超活性血管活性腸肽拮抗劑；蘇拉迪司塔（suradista）；蘇拉明（suramin）；苦馬豆素（swainsonine）；合成型糖胺聚糖；他莫司汀（tallimustine）；他莫昔芬甲碘化物（tamoxifen methiodide）；牛磺莫司汀（tauromustine）；他札羅汀（tazarotene）；鐵陸拉皮力（tellurapyrylium）；端粒酶抑制劑；替莫唑胺（temozolomide）；四氯十烷氧化物；四氮胺（tetrazomine）；沙力步拉司丁（thaliblastine）；噻寇拉林（thiocoraline）；血小板生成素；血小板生成素模擬物；胸腺法新（thymalfasin）；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南（thymotrinan）；促甲狀腺激素；乙基初卟啉錫（tin ethyl etiopurpurin）；二氯環戊二烯鈦（titanocene bichloride）；托森亭（topsentin）；托瑞米芬（toremifene）；全能性幹細胞因子；轉譯抑制劑；維A酸（tretinoin）；三乙醯基尿苷；曲西立濱（triciribine）；托烷司瓊（tropisetron）；妥羅雄脲（turosteride）；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑（tyrphostins）；UBC抑制劑；烏苯美司（ubenimex）；泌尿生殖竇衍生性生長抑制性因子；尿激酶受體拮抗劑；伐里歐林B（variolin B）；載體系統，紅血球基因治療法；維拉雷瑣（velaresol）；藜蘆胺（veramine）；維丁（verdins）；文沙亭（vinxaltine）；維塔克辛（vitaxin）；扎諾特隆（zanoterone）；亞芊維（zilascorb）；以及淨司他丁司替美（zinostatin

stimalamer）。較佳的抗癌症藥物係 5-氟尿嘧啶與甲醯四氫葉酸（leucovorin）。

其他可組合本發明之化合物使用的化學治療性劑包括但不限於烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素。有用於在本發明之方法與組成物中治療 T 細胞惡性腫瘤的烷基化劑之實例包括（但不限於）氮芥（例如，甲基雙氧乙基胺（mechloroethamine）、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、等等）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛莫司汀（lomusitne）、等等）、或三氮烯（達卡巴嗪（decarbazine）、等等）。有用於在本發明之方法與組成物中治療 T 細胞惡性腫瘤的抗代謝物之實例包括（但不限於）葉酸類似物（例如，甲氨蝶呤）、嘧啶類似物（例如，阿糖胞苷）、與嘌呤類似物（例如，巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。有用於在本發明之方法與組成物中治療 T 細胞惡性腫瘤的天然產物之實例包括（但不限於）長春花生物鹼（例如，長春花鹼、長春新鹼）、鬼臼毒素（epipodophyllotoxin，例如，依托泊苷）、抗生素（例如，柔紅黴素、阿黴素、博萊黴素）、酵素（例如，L-天冬醯胺酶）、與生物反應調節劑（例如，干擾素阿伐）。

可組合本發明之化合物使用的烷基化劑之實例包括（但不限於）氮芥（例如，甲基雙氧乙基胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖、等等）、伸乙亞胺與甲基蜜胺（例如，六甲蜜胺（hexamethlymelamine）、塞替哌）、烷基磺酸酯（例如，白消安）、亞硝基脲（例如，卡莫司汀、洛

莫司汀、司莫司汀、鏈佐星、等等）、或三氮烯（例如，達卡巴嗪、等等）。有用於在本發明之方法與組成物中治療癌症之抗代謝物的實例包括（但不限於）葉酸類似物（例如，甲氨蝶呤）、嘧啶類似物（例如，氟尿嘧啶、氟去氧尿苷（floxouridine）、阿糖胞苷）、與嘌呤類似物（例如，巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。有用於在本發明之方法與組成物中治療癌症之天然產物的實例包括（但不限於）長春花生物鹼（例如，長春花鹼、長春新鹼）、鬼臼毒素（例如，依托泊苷、替尼泊苷）、抗生素（例如，放射菌素 D、柔紅黴素、阿黴素、博萊黴素、光輝黴素、絲裂黴素）、酵素（例如，L-天冬醯胺酶）、或生物反應調節劑（例如，干擾素阿伐）。有用於在本發明之方法與組成物中治療癌症的激素與拮抗劑之實例包括（但不限於）腎上腺皮質類固醇（例如，潑尼松）、孕酮（例如，己酸羥基孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羥孕酮（medroxyprogesterone））、雌激素（例如，二乙基己烯雌酚（diethlystilbestrol）、乙炔雌二醇）、抗雌激素（例如，他莫昔芬）、雄激素（例如，丙酸睾酮、氟甲睾酮（fluoxymesterone））、抗雄激素（例如，氟他醯胺（flutamide））、與促性腺激素釋放激素類似物（例如，亮丙里德）。其他可在本發明之方法與組成物中用於治療癌症的劑包括鉑配位錯合物（例如，順氯氨鉑、卡鉑（carboblatin））、蒽二酮（例如，米托蒽醌）、經取代的脲（例如，羥基脲）、甲基肼衍生物（例如，丙卡巴肼）、腎上腺皮質抑制劑（例如，米托坦、氨魯米特）。

藉由因為穩定化或抑制微管而將細胞停止於 G2-M 期而作用且可組合本發明之化合物使用的抗癌症劑之實例包括（但不限於）以下市售藥物與開發中的藥物：厄布洛唑（Erbulozole，亦稱作 R-55104）、多拉司他丁 10（Dolastatin 10）（亦稱作 DLS-10 與 NSC-376128）、2-羥乙磺酸米佛布林（Mivobulin isethionate，亦稱作 CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、迪司可德莫理德（Discodermolide，亦稱作 NVP-XX-A-296）、ABT-751（Abbott，亦稱作 E-7010）、阿爾托來丁（Altorhyrtin，例如阿爾托來丁 A 與阿爾托來丁 C）、海綿司他丁（例如海綿司他丁 1、海綿司他丁 2、海綿司他丁 3、海綿司他丁 4、海綿司他丁 5、海綿司他丁 6、海綿司他丁 7、海綿司他丁 8、與海綿司他丁 9）、鹽酸西馬多丁（Cemadotin hydrochloride，亦稱作 LU-103793 與 NSC-D-669356）、埃博黴素（Epothilone，例如埃博黴素 A、埃博黴素 B、埃博黴素 C（亦稱作去氧埃博黴素 A 或 dEpoA）、埃博黴素 D（亦稱作 KOS-862、dEpoB、與去氧埃博黴素 B）、埃博黴素 E、埃博黴素 F、埃博黴素 B N-氧化物、埃博黴素 A N-氧化物、16-氮雜-埃博黴素 B、21-胺基埃博黴素 B（亦稱作 BMS-310705）、21-羥基埃博黴素 D（亦稱作去氧埃博黴素 F 與 dEpoF）、26-氟埃博黴素）、奧利司他丁 PE（Auristatin PE，亦稱作 NSC-654663）、索布利多丁（Soblidotin，亦稱作 TZT-1027）、LS-4559-P（Pharmacia，亦稱作 LS-4577）、LS-4578（Pharmacia，亦稱作 LS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559

（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸長春新鹼、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877（Fujisawa，亦稱作WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF，亦稱作ILX-651與LU-223651）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armad/Kyowa Hakko）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/Kyowa Hakko）、IDN-5005（Indena）、隱藻素52（亦稱作LY-355703）、AC-7739（Ajinomoto，亦稱作AVE-8063A與CS-39.HCl）、AC-7700（Ajinomoto，亦稱作AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl與RPR-258062A）、維提來霧醯胺（Vitilevuamide）、土布來辛A（Tubulysin A）、卡那丹索（Canadensol）、矢四菊素（Centaureidin，亦稱作NSC-106969）、T-138067（Tularik，亦稱作T-67、TL-138067與TI-138067）、COBRA-1（Parker Hughes Institute，亦稱作DDE-261與WHI-261）、H10（Kansas State University）、H16（Kansas State University）、殺癌素A1（Oncocidin A1，亦稱作BTO-956與DIME）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、菲加諾里B（Fijianolide B）、勞里馬里（Laulimalide）、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute，亦稱作SPIKET-P）、3-IAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱作MF-569）、那可辛（Narcosine，亦稱作NSC-5366）、那司卡派（Nascapine）、D-24851（Asta Medica）、A-105972

（Abbott）、半阿司特林（Hemiasterlin）、3-BAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱作MF-191）、TMPN（Arizona State University）、乙醯丙酮酸瓦那多辛（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（Tularik）、蒙沙特羅（Monsatrol）、依那諾辛（Inanocine）（亦稱作NSC-698666）、3-IAABE（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik，亦稱作T-900607）、RPR-115781（Aventis）、艾路瑟羅賓（Eleutherobin，例如去甲基艾路瑟羅賓、去乙醯艾路瑟羅賓、異艾路瑟羅賓A、與Z-艾路瑟羅賓）、卡利貝歐苷（Caribaeoside）、卡利貝歐林（Caribaeolin）、哈利康得林B（Halichondrin B）、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、重氮醯胺A（Diazonamide A）、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、塔卡羅諾里A（Taccalonolide A）、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、戴歐索抑素（Diozostatin）、(-)-苯基阿夕斯丁（(-)-Phenylahistin，亦稱作NSCL-96F037）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）、肌基質蛋白B（Myoseverin B）、D-43411（Zentaris，亦稱作D-81862）、A-289099（Abbott）、A-318315（Abbott）、HTI-286（Wyeth，亦稱作SPA-110，三氟醋酸鹽）、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、利司伐抑素磷酸鈉（Resverastatin phosphate sodium）、BPR-0Y-007（National Health Research Institutes）、與SSR-250411（Sanofi）。

7.有用於與本發明之化合物組合的抗感染劑

在一個關於感染的具體態樣中，其他治療性劑可為抗感染劑。在一個具體態樣中，抗感染劑係選自抗真菌劑、抗細菌劑、抗病毒劑或抗寄生蟲劑。

可與本發明之化合物共投予的抗真菌劑包括（但不限於）聚烯抗真菌劑（例如，兩性黴素（amphotericin）與耐絲菌素（nystatin））、唑抗真菌劑（例如，酮康唑（ketoconazole）、咪可納唑（miconazole）、氟康唑（fluconazole）、伊曲康唑（itraconazole）、普沙康唑（posaconazole）、拉夫康唑（ravuconazole）、伏立康唑（voriconazole）、克黴唑、益康唑（econazole）、奧昔康唑（oxiconazole）、硫康唑（sulconazole）、特康唑（terconazole）、布康唑（butoconazole）、與噻康唑（tioconazole））、阿莫羅芬（amorolfine）、布替萘芬（butenafine）、萘替芬（naftifine）、特比萘芬（terbinafine）、氟胞嘧啶（flucytosine）、華光黴素（nikkomycin）Z、卡泊芬淨（caspofungin）、米卡芬淨（micafungin，FK463）、阿尼芬淨（anidulafungin，LY303366）、灰黃黴素（griseofulvin）、環吡酮胺（ciclopiroxolamine）、托萘酯（tolnaftate），椎管內（intrathecal）、haloprogrin 與十一碳烯酸酯。

可與本發明之化合物共投予的抗細菌劑包括（但不限於）磺胺藥物（sulfa drug，例如，對胺氨苯磺醯胺

（sulfanilamide））、葉酸類似物（例如，三甲氧苄二胺嘧啶（trimethoprim））、貝他-內醯胺（例如，penacillin、頭孢菌素）、胺基醣苷（例如，鏈黴素（stretomycin）、康黴素（kanamycin）、新黴素（neomycin）、健他黴素（gentamycin））、四環黴素（tetracycline，例如，氯四環黴素（chlorotetracycline）、氧四環素（oxy tetracycline）與多西環素（doxycycline））、巨環內酯（例如，紅黴素（erythromycin）、阿奇黴素（azithromycin）與克拉黴素（clarithromycin））、林可醯胺（lincosamide，例如，克林達黴素（clindamycin））、鏈黴殺陽素（streptogramin，例如，奎奴普丁（quinupristin）與達福普汀（dalfopristin））、氟喹啉酮（例如，環丙沙星（ciprofloxacin）、左氧氟沙星（levofloxacin）與莫西沙星（moxifloxacin））、多肽（例如，多黏菌素（polymixin））、雷發平（rifampin）、莫匹羅星（mupirocin）、環絲胺酸、胺基環多元醇（例如，觀黴素（spectinomycin））、醣肽（例如，萬古黴素（vancomycin））、噁唑烷酮（例如，利奈唑酮（linezolid））、核醣體、氯黴素、梭鏈孢酸（fusidic acid）與甲硝唑（metronidazole）。

可與本發明之化合物共投予的抗病毒劑包括（但不限於）恩曲他濱（Emtricitabine，FTC）；拉脈優錠（Lamivudine，3TC）；Carbovir；無環鳥苷（Acyclovir）；干擾素；泛昔洛韋（Famciclovir）；噴昔洛韋（Penciclovir）；齊多夫定（Zidovudine，AZT）；去羥肌苷（Didanosine，ddI）；扎

西他濱（Zalcitabine，ddC）；司他夫定（Stavudine，d4T）；泰諾福韋 DF（Tenofovir DF，Viread）；阿巴卡韋（Abacavir，ABC）；L-(-)-FMAU；L-DDA 磷酸酯前藥；β-D-二氧環戊烷核苷，例如 β-D-二氧環戊烷基-鳥嘌呤（DG）、β-D-二氧環戊烷基-2,6-二胺基嘌呤（DAPD）與 β-D-二氧環戊烷基-6-氯嘌呤（ACP）；非-核苷 RT 抑制劑，例如奈韋拉平（Nevirapine，衛滋（Viramune））、MKC-442、依法韋侖（Efavirenz，Sustiva）、地拉韋啶（Delavirdine，Rescriptor）；蛋白酶抑制劑，例如安普那韋（Amprenavir）、Atazanavir、Fosamprenavir、茚地那韋（Indinavir）、Kaletra、Nelfinavir、利托那韋（Ritonavir）、沙奎那維（Saquinavir）、AZT、DMP-450；組合治療，例如 Epzicom（ABC+3TC）、Trizivir（ABC+3TC+AZT）與 Truvada（FTC+Viread）；Omega IFN（BioMedicines Inc.）；BILN-2061（Boehringer Ingelheim）；Summetrel（Endo Pharmaceuticals）；羅擾素 A（Roferon A，F. HoffmaN-La Roche）；派羅欣（Pegasys，F. HoffmaN-La Roche）；派羅欣/Ribaravin（F. HoffmaN-La Roche）；驍悉（CellCept，F. HoffmaN-La Roche）；威擾素（Wellferon，GlaxoSmithKline）；Albuferon-α（Human GenOMe Sciences）；左旋韋林（Levovirin，ICN Pharmaceuticals）；IDN-6556（Idun Pharmaceuticals）；IP-501（Indevus Pharmaceuticals）；Actimmune（InterMune）；幹複津 A（Infergen A，InterMune）；ISIS 14803（ISIS Pharmaceuticals）；JTK-003（Japan Tobacco）；派羅欣

/Ceplene（Maxim Pharmaceuticals）；Ceplene（Maxim Pharmaceuticals）；Civacir（Nabi Biopharmaceuticals）；內含子（Intron）A/Zadaxin（RegeneRx）；左旋韋林（Ribapharm）；Viramidine（Ribapharm）；Heptazyme（Ribozyme Pharmaceuticals）；內含子 A（Schering-Plough）；PEG-內含子（Schering-Plough）；Rebetron（Schering-Plough）；利巴韋林（Ribavirin，Schering-Plough）；PEG-內含子/利巴韋林（Schering-Plough）；Zadazim（SciClone）；利比（Rebif，Serono）；IFN-β/EMZ701（Transition Therapeutics）；T67（Tularik Inc.）；VX-497（Vertex Pharmaceuticals）；VX-950/LY-570310（Vertex Pharmaceuticals）；Omniferon（Viragen）；XTL-002（XTL Biopharmaceuticals）；SCH 503034（Schering-Plough）；艾沙托立賓（isatoribine）與其前藥 ANA971 與 ANA975（Anadys）；R1479（Roche Biosciences）；Valopicitabine（Idenix）；NIM811（Novartis）；Actilon（Coley Pharmaceuticals）；Pradefovir（Metabasis Therapeutics）；扎那米偉（zanamivir）；adefovir、adefovir dipivoxil、奧司他偉（oseltamivir）；vidarabine；gancyclovir；纈更昔洛韋（valganciclovir）；金剛胺（amantadine）；金剛乙胺（rimantadine）；瑞樂沙（relenza）；克流感（tamiflu）；金剛胺；entecavir 與 pleconaril。

可與本發明之化合物共投予的抗寄生蟲劑包括（但不限於）阿維菌素（avermectin）、美貝黴素（milbemycin）、

祿芬隆（lufenuron）、益達胺（imidacloprid）、有機磷酸鹽、菊酯（pyrethroid）、磺胺劑（sufanamide）、碘氫醌（iodquinol）、糠酯酰胺（diloxanide furoate）、甲硝唑、巴龍黴素（paromycin）、阿奇黴素、奎納克林（quinacrine）、呋氮唑酮（furazolidone）、替硝唑（tinidazole）、奧硝唑（ornidazole）、牛初乳、牛可透析白血球粹取物、氯奎（chloroquine）、氯奎磷酸酯、地克珠利（diclazuril）、依氟鳥胺酸、巴龍黴素（paromomycin）、戊烷脒（pentamidine）、嘧啶甲胺（pyrimethamine）、螺旋黴素（spiramycin）、三甲氧苄二胺嘧啶-磺胺甲異噁唑、阿苯達唑（albendazole）、奎寧、奎尼啶、四環素、嘧啶甲胺-磺胺多辛（sulfadoxine）、美爾奎寧（mefloquine）、多西環黴素、氯苯胍（proguanil）、克林達黴素、蘇拉明、美拉胂醇（melarsoprol）、二脒那秦（diminazene）、硝呋替莫（nifurtimox）、spiroarsoranes、酮康唑、特比萘芬、洛伐他汀、葡萄糖酸銻鈉（sodium stibobgluconate）、N-甲基還原葡糖胺銻酸酯、兩性黴素 B、安樂普利諾（allopurinol）、伊曲康唑、磺胺二吡、二氨二苯碸（dapsone）、三甲曲沙、克拉黴素、羅紅黴素（roxithromycin）、阿托伐醌（atovaquone）、阿普西特（aprinocid）、替硝唑、美帕克林（mepacrine）氫氯化物、吐根素（emetine）、聚胺基丙基雙胍、巴龍黴素、苯並咪唑、吡喹酮（praziquantel）與阿苯達唑。

8.有用於組合本發明之化合物的類固醇或非類固醇抗發炎劑

在一個具體態樣中，關於自體免疫、過敏性、與發炎性病況，該一種或更多種其他的治療性劑可為類固醇或非類固醇抗發炎劑。特別有用的非類固醇抗發炎劑包括（但不限於）乙醯柳酸；伊布洛芬（ibuprofen）；diclofenac；naproxen；苯噁洛芬（benoxaprofen）；氟比洛芬（flurbiprofen）；非諾洛芬（fenoprofen）；flubufen；酮洛芬（ketoprofen）；吲哚洛芬（indoprofen）；吡洛芬（piroprofen）；卡洛芬（carprofen）；噁丙嗪（oxaprozin）；普拉洛芬（pramoprofen）；慕羅洛芬（muroprofen）；三噁洛芬（trioxaprofen）；舒洛芬（suprofen）；氨布洛芬（aminoprofen）；噻洛芬酸（tiaprofenic acid）；氟洛芬（fluprofen）；布氯酸（bucloxic acid）；吲哚美辛（indomethacin）；舒林酸（sulindac）；托美汀（tolmetin）；佐美酸（zomepirac）；硫平酸（tiopinac）；齊多美辛（zidometacin）；阿西美辛（acemetacin）；芬替酸（fentiazac）；環氯茚酸（clidanac）；oxpinac；甲芬那酸（mefenamic acid）；甲氯芬那酸（meclofenamic acid）；氟芬那酸（flufenamic acid）；尼福密酸（niflumic acid）；妥菲那密酸（tolfenamic acid）；二氟尼柳（diflurisal）；氟苯柳（flufenisal）；；水楊酸衍生物，包括乙醯柳酸、水楊酸鈉、三水楊酸鎂膽鹼、雙水楊酯（salsalate）、二氟尼柳（diflunisal）、水楊酸水楊酸（salicylsalicylic acid）、

柳氮磺吡啶（sulfasalazine）與 olsalazin；對-氨基苯酚衍生物，包括乙醯胺苯酚與非那西汀（phenacetin）；吲哚與茚醋酸，包括吲哚美辛（indomethacin）、舒林酸與依托度酸（etodolac）；雜芳基醋酸，包括托美汀、diclofenac 與酮咯酸（ketorolac）；鄰胺苯甲酸（芬那酸（fenamate））、包括甲芬那酸與甲氯芬那酸；烯醇酸，包括奧昔康（oxicam，吡羅昔康（piroxicam）、舒多昔康（sudoxicam）、伊索昔康（isoxicam）與替諾昔康（tenoxicam））；吡唑啶二酮（苯丁唑酮（phenylbutazone）、oxyphenthartazone）；與脂肪酮（alkanone），包括萘丁美酮（nabumetone）；與其醫藥上可接受的鹽和其混合物。對於 NSAID 之更多細節描述，參見 Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout，於 GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF Therapeutics（P. B. Molinhoff & R. W. Ruddon 編輯，第 9 版(1996)）617-57；2 GLEN R. HANSON, ANALGESIC, ANTIPYRETIC AND ANTI- Inflammatory DRUGS IN REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY（A.R. Gennaro 編輯，第 19 版(1995))1196-1221。

特別是關於過敏性疾患，用於組合本發明之化合物的其他的治療性劑可為抗組織胺。有用的抗組織胺包括（但不限於）氯雷他定（loratadine）、西替利嗪（cetirizine）、非索非那定（fexofenadine）、地氯雷他定（desloratadine）、雙苯羥基胺、氯苯那敏（chlorpheniramine）、氯環淨

（chlorcyclizine）、吡拉明（pyrilamine）、普敏太定（promthazine）、特非那定（terfenadine）、多慮平（doxepin）、卡比沙明（carbinoxamine）、氯馬斯汀（clemastine）、曲吡那敏（tripelennamine）、溴苯那敏（brompheniramine）、羥嗪（hydroxyzine）、環淨（cyclizine）、美其敏（meclizine）、賽庚啶（cyproheptadine）、苯茚胺（phenindamine）、阿伐斯丁（acrivastine）、氮卓斯汀（azelastine）、左卡巴斯汀（levocabastine）與其等之混合物。對於抗組織胺之更多細節敘述，參見 GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF Therapeutics（第 10 版(2001)）651-57。

免疫抑制劑包括糖皮質素、皮質類固醇，諸如潑尼松或 Solumedrol；T 細胞封阻劑，諸如環孢靈（cyclosporin）A 與 FK506；嘌呤類似物，諸如硫唑嘌呤（azathioprine，Imuran）；嘧啶類似物，諸如胞嘧啶阿拉伯醣苷（arabinoside)；烷基化劑，諸如氮芥、苯丙胺酸氮芥、buslfan 與環磷醯胺；葉酸類似物，諸如胺喋呤（aminopterin）與甲氨蝶呤；抗生素，諸如雷帕黴素（rapamycin）、放線菌素 D、絲裂黴 C、puramycin、與氯黴素；人類 IgG；抗淋巴球蛋白（antilymphocyte globulin，ALG）；與抗體，諸如抗 CD3（OKT3）、抗 CD4（OKT4）、抗 CD5、抗 CD7、抗 IL-2 受體、抗阿伐/貝他 TCR、抗 ICAM-1、抗 CD20（Rituxan）、抗 IL-12 與針對免疫毒素的抗體。

E.組成物與投予治療法的方法

本發明提供用於治療增生性疾患（諸如癌症）之組成物。在一個特殊具體態樣中，組成物包含一種或更多種本發明之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥。在另一個具體態樣中，除了本發明之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、或前藥以外，本發明之組成物包含一種或更多種治療性劑。在另一個具體態樣中，本發明之組成物包含一種或更多種本發明之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥、以及一種或更多種其他的治療性劑。在另一個具體態樣中，該組成物包含本發明之化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、或前藥、以及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑。

於較佳的具體態樣中，本發明之組成物為呈單一單位劑量形式的醫藥組成物。本發明之醫藥組成物與劑量形式包含呈相對量的一種或更多種活性成份且係以使給定的醫藥組成物或劑量形式可用於治療或預防增生性疾患（諸如癌症）的方式調配。較佳的醫藥組成物與劑量形式包含式(I)-(V)之化合物或表 1 中的化合物，其視需要地組合一種或更多種其他的治療性劑。在一個具體態樣中，醫藥組成物包括一種或更多種其他的治療性劑，諸如一種或更多種其他的抗發炎劑或一種或更多種免疫抑制劑。

醫藥組成物可於治療法中使用以（例如）治療具有感染的哺乳類動物。在一個具體態樣中，醫藥組成物包括一種或更多種其他的治療性劑，諸如一種或更多種其他的抗感染劑。

在另一個具體態樣中，本發明為本文所揭示的式(I)-(V)之任一者之化合物、或表 1 中的化合物之用途，其係用於製造供治療具有感染的哺乳類動物之用的醫藥品。

在另一個具體態樣中，本發明為本文所揭示的式(I)-(V)之任一者之化合物、或表 1 中的化合物之用途，其係用於製造供治療具有發炎性或自體免疫疾患的哺乳類動物或治療需要免疫抑制的哺乳類動物之用的醫藥品。

本發明之醫藥組成物係經調配以與其所欲投予途徑相容。投予途徑之實例包括（但不限於）非經腸的，例如靜脈內的、皮內的、皮下的、口服的（例如吸入）、鼻內的、經皮的（局部性）、經黏膜的、及直腸的投予。在一個特殊具體態樣中，組合物係根據例行程序調配成適用於靜脈內地、皮下地、肌肉內地、口服地、鼻內地或局部地投予至人類的醫藥組成物。在較佳的具體態樣中，醫藥組成物係根據例行程序調配以用於皮下投予至人類。

本發明之單一單位劑量形式係適用於口服地、黏膜地（例如鼻地、舌下地、陰道地、頰地、或直腸地）、非經腸地（例如皮下地、靜脈內地、快速注射（bolus injection）、肌肉內地、或動脈內地）、或經皮地投予至患者。劑量形式之實例包括（但不限定）：錠劑；片劑（caplet）；膠囊，

例如軟式彈性明膠膠囊；扁形膠囊；糖錠劑；菱形片劑（lozenge）；分散劑；栓劑；軟膏；粥劑（泥敷劑）；糊劑；粉末；敷料；乳霜；硬膏；溶液；貼片；氣溶膠（例如鼻噴劑或吸入劑）；凝膠；適用於口服地或黏膜地投予至患者的液體劑量形式，包括懸浮劑（例如水性或非水性液體懸浮劑、水包油乳劑或油包水液體乳劑）、溶液、與酏劑；適用於非經腸地投予至患者的液體劑量形式；及可被重建以提供適用於非經腸地投予至患者的液體劑量形式的滅菌固體（例如結晶或非晶形固體）。

本發明之劑量形式之成分、形狀及類型典型地會根據其等之用途而變化。例如，適用於黏膜投予的劑量形式可含有與用於治療相同適應症的口服劑量形式相比較少量的活性成份。本發明之此方面所屬技術領域中具有通常知識者而言會是顯而易知的。參見（例如）REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES（第 18 版，Mack Publishing，Easton PA. (1990)）。

典型的醫藥組成物及劑量形式包含一種或更多種賦形劑。適合的賦形劑對技術領域中具有通常知識者而言為熟知的，且本文提供適合的賦形劑之非限制性實例。一種特定賦形劑是否適合併入一種醫藥組成物或劑量形式內係根據技術領域中已熟知的各種因素，其包括（但不限於）該劑量形式將被投予至患者的方法。例如，口服劑量形式（諸如錠劑）可包含不適合用於非經腸劑量形式的賦形劑。

特殊賦形劑之適用性亦可根據劑量形式中的特殊活性

成份而定。例如，某些活性成份之分解可被某些賦形劑（諸如乳糖）加速，或當暴露至水時會加速。包含一級或二級胺的活性成份（例如，N-去甲基文拉法新（N-desmethylvenlafaxine）及N,N-二去甲基文拉法新（N,N-didesmethylvenlafaxine）係尤其易於受到此加速分解之影響。因此，本發明涵蓋其含有少量（若有）乳糖的醫藥組成物及劑量形式。用於本文，術語「不含乳糖」意指乳糖存在（若有）的量不足以實質上增加一種活性成份的降解速率。本發明之不含乳糖的組成物可包含於技術領域中已熟知及被列示於美國藥典（U.S. Pharmocopia，USP）SP（XXI）/NF（XVI）中的賦形劑。一般，不含乳糖的組成物包含醫藥上可相容的且醫藥上可接受量的活性成份、黏著劑/充填劑及潤滑劑。較佳的不含乳糖的劑量形式包含活性成份、微晶纖維素、預膠化的澱粉、及硬脂酸鎂。

本發明進一步涵蓋無水醫藥組成物及無水劑量形式，因為水可促進某些化合物之降解。例如，添加水（例如5%）於製藥技術中被廣泛地接受作為模擬長期儲放的方法以測定特徵（諸如儲存半衰期或調配物隨時間之安定性）。參見（例如）JENS T. CARSTENSEN，DRUG STABILITY: PRINCIPLES & PRACTICE（第2版(1995)）379-80。實際上，水與熱會加速某些化合物之降解。本發明之無水醫藥組成物與劑量形式可使用無水或含低水分成分以及低水分或低濕氣條件製備。若在製造、包裝及/或儲存期間預期會實質上與水分及/或溼氣接觸，則包含乳糖與至少一種含有一級

或二級胺的活性成份的醫藥組成物及劑量形式較佳係無水的。

無水醫藥組成物應以使其無水性質得以維持之方式製備及儲存。因此，無水組成物較佳係使用已知會預防暴露至水的材料包裝以使其等能被包含於適合的處方套組中。適合的包裝實例包括（但不限於）密封鋁箔、塑膠、單位劑量容器（例如小瓶）、發泡包裝及條狀包裝。

本發明進一步涵蓋包含一種或更多種會減低活性成份會降解的速率的化合物的醫藥組成物及劑量形式。此等化合物（於本文稱作「穩定劑」）包括（但不限於）抗氧化劑，諸如抗壞血酸、pH緩衝劑或鹽緩衝劑。

1）口服劑量形式

適用於口服投予的本發明之醫藥組成物可呈分開的劑量形式，諸如（但不限於）錠劑（如可咀嚼錠劑）、片劑、膠囊、及液體（如經調味的糖漿）。如此劑量形式含有預決定量的活性成份，且可藉由技術領域中具有通常知識者所熟知的製藥方法製備。一般參見 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES（18th 版，Mack Publishing，Easton，PA (1990)）。

本發明之代表性口服劑量形式係藉由將在混合物中的活性成份與至少一種根據習知藥學化合技術的賦形劑組合而製備。根據欲用於投予的製備物之形式，賦形劑可採用各種不同形式。例如，適用於口服液體或氣溶膠劑量形式

的賦形劑包括（但不限於）水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑與著色劑。適用於固體口服劑量形式（例如粉末、錠劑、膠囊與片劑）的賦形劑之實例包括（但不限於）澱粉、糖類、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏著劑與崩解劑。

因為錠劑與膠囊易於投予，所以其等代表最有利的口服劑量單位形式（其中使用固體賦形劑）。若所欲，錠劑可藉由標準水性或非水性技術塗覆。如此劑量形式可藉由任何製藥方法製備。一般，醫藥組成物及劑量形式係藉由均勻地且緊密地將活性成份與液體載劑、經細分的固體載劑、或二者混合，然後（若需要）將產物塑造成所欲之外觀而製備。

例如，錠劑可藉由壓縮或壓模而製備。壓縮錠劑可藉由於適合的機械中，壓縮呈不流動形式（諸如粉末或顆粒）的活性成分（視需要地與賦形劑混合）而製備。壓模錠劑可藉由於適合的機械中，將以惰性液體稀釋劑溼潤的粉末化活性成分之混合物壓模而製造。

可被用於本發明之口服劑量形式的賦形劑之實例包括（但不限於）黏著劑、填充劑、崩解劑與潤滑劑。適用於醫藥組成物及劑量形式的黏著劑包括（但不定於）玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然或合成膠，諸如阿拉伯膠、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀特拉卡甘膠、瓜爾膠、纖維素與其衍生物（例如乙基纖維素、醋酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉）、聚乙

烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠化之澱粉、羥丙基甲基纖維素、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適合形式包括（但不限於）商品名為AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（可購自 FMC Corporation，Marcus Hook，PA）之物質、及其混合物。一種特殊的黏著劑為微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物，商品名為 AVICEL RC-581。適合的無水或低水分賦形劑或添加劑包括AVICEL-PH-103J 及 Starch 1500 LM。

適用於本文所揭示的醫藥組成物及劑量形式的填充劑之實例包括（但不限於）滑石、碳酸鈣（例如顆粒或粉末）、微晶纖維素、粉末狀纖維素、右旋糖、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠化之澱粉及其混合物。本發明之醫療組成物中的黏著劑或填充劑典型地以從約 50 至約 99 重量百分比的醫藥組成物或劑量形式存在。

崩解劑可用於本發明之醫藥組成物中以提供當暴露至水性環境時會崩解的錠劑。含有過多崩解劑的錠劑可能在儲存中崩解，而含有太少者則可能不會以所欲速率崩解或不會於所欲條件下崩解。所使用的崩解劑之量係基於調配物之類型而變化，且對技術領域中具有通常知識者而言係顯而易知的。典型的醫藥組成物包含從約 0.5 至約 15 重量%之崩解劑，較佳為從約 1 至約 5 重量%之崩解劑。

可用於本發明之醫藥組成物及劑量形式的崩解劑包括（但不限於）瓊脂-瓊脂、海藻酸、其他褐藻膠、碳酸鈣、

微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、其他纖維素、交聚維酮（crospovidone）、波拉克林鉀（polacrilin potassium）、澱粉乙醇酸鈉、預膠化之澱粉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、黏土、膠類及其混合物。

可用於本發明之醫藥組成物及劑量形式中的潤滑劑包括（但不限於）硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕礦物油、甘油、山梨醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油（例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及/或與大豆油）、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。其他的潤滑劑包括（例如）賽洛伊得（syloid）矽石凝膠（AEROSIL 200，由 W.R. Grace Co.，Baltimore，MD 生產）、合成矽石之凝固氣溶膠（由 Degussa Co.，Plano，TX 販售）、CAB-O-SIL（由 Cabot Co.，Boston，MA 販售）及其混合物。若使用，潤滑劑典型係以少於其等所要併入的醫藥組成物或劑量形式之約 1 重量%的量使用。

2）受控制釋放劑量形式

本發明之活性成份可藉由受控制釋放方式或藉由技術領域中具有通常知識者已熟知的遞送裝置而投予。實例包括（但不限於）該等於以下美國專利案描述者：3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、

5,354,556 與 5,733,566。可使用如此劑量形式以提供一種或更多種活性成份之緩慢或受控制釋放，其使用（例如）羥丙基甲基纖維素、聚合物基質、凝膠、可通透膜、滲透系統、多層塗層、微顆粒、脂質粒、微球體或其組合。可無困難地選擇技術領域中具有通常知識者已知的適合受控制釋放調配物（包括該等於本文所描述者），以與本發明之活性成份一起使用。本發明因此涵蓋適用於口服投予的單一單位劑量形式，例如（但不限定）適用於受控制釋放之錠劑、膠囊、凝膠蓋及片劑。

所有受控制釋放醫藥產品皆具有改善藥物治療超越由其等之非受控制相對物所達到者的共通目標。理想地，經最適化設計的受控制釋放製劑於醫學治療之用途的特徵在於最少化用以在最少時間內治癒或控制病況的藥物物質。受控制釋放調配物之優點包括擴展藥物之活性、減少劑量頻率及增加患者之順從度。

大多數受控制釋放調配物係經設計以在最初釋放會產生所欲治療效果的最初量的藥物（活性成份），且之後逐漸且持續地釋出其他量的藥物以在延長的時間期間內保持此治療功效之水平。為了在體內保持此藥物之相對固定水平，藥物必須以類似於該藥物被代謝及從體內排泄出之速率的速率釋放。活性成份之受控制釋放可藉由各種不同條件刺激，該等條件包括（但不限定於）pH、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

3）非經腸劑量形式

非經腸劑量形式可藉由各種途徑投予至患者，該等途徑包括（但不限於）皮下的、靜脈內的（包括快速注射）、肌肉內的及動脈內的。由於非經腸投予典型會繞過患者對抗污染物之天然防禦機制，故非經腸劑量形式較佳為無菌的或能夠於投予至患者前滅菌。非經腸劑量形式之實例包括（但不限於）準備好以用於注射之溶液、準備好以溶解或懸浮於用於注射的醫藥上可接受媒劑中的乾燥產物、準備好以用於注射之懸浮液及乳劑。

可用以提供本發明之非經腸劑量形式的適合媒劑為技術領域中具有通常知識者所熟知。實例包括（但不限於）：注射 USP 用水；水性媒劑，諸如（但不限於）氯化鈉注射液、林格氏（Ringer's）注射液、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液、與乳酸化林格氏注射液；水可混溶之媒劑，諸如（但不限於）乙醇、聚乙二醇與聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如（但不限定於）玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苄酸苄酯。

亦可將增加一種或更多種本文中所揭示的活性成份之溶解度的化合物併入本發明之非經腸劑量形式中。

4）經皮、局部、及黏膜劑量形式

本發明之經皮、局部、及黏膜劑量形式包括（但不限於）眼藥溶液、噴劑、氣溶膠、乳霜、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳劑、懸浮劑、或技術領域中具有通常知識者已知

的其他形式。參見（例如）REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(第 16 與 18 版，Mack Publishing，Easton PA (1980 & 1990)）與 INTRODUCTION TO PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS（第 4 版，Lea & Febiger，Philadelphia (1985)）。適用於治療口腔內黏膜組織的劑量形式可被調配成漱口水或口部凝膠。此外，經皮劑量形式包括「儲存類型(reservoir type)」或「基質類型(matrix type)」貼片，其可敷於皮膚及佩帶一段特定時間，以使所欲量的活性成份可穿透皮膚。

可用以提供本發明所涵蓋的經皮、局部、及黏膜劑量形式的適合賦形劑（例如載劑及稀釋劑）與其他物質，為熟習製藥技術者所熟知，且係根據給定醫藥組成物或劑量形式將施用的特殊組織而定。根據此事實，代表性之賦形劑包括（但不限定）水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物，以形成洗劑、酊劑、乳霜、乳劑、凝膠或軟膏，其係無毒且係醫藥上可接受的。若所欲，可將濕化劑或濕潤劑加至醫藥組成物及劑量形式。如此其他成份之實例於技術領域中是熟知的。參見（例如）REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES（第 16 與 18 版，Mack Publishing，Easton PA (1980 & 1990)）。

視所欲治療之特殊組織而定，其他組分可於以本發明之活性成分治療之前、與其結合、或之後使用。例如，穿透增效劑可用以協助將活性成分遞送至組織。適宜的穿透增效劑包括（但不限於）：丙酮；各種醇，諸如乙醇、油

醇與四氫呋喃醇；烷基亞碸，諸如二甲基亞碸；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啶酮，諸如聚乙烯基吡咯啶酮；Kollidon 等級（共聚維酮（Povidone）、聚維酮（Polyvidone））；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯類，諸如 Tween 80（聚山梨糖醇酯 80）與 Span 60（去水山梨糖醇單硬脂酸酯）。

亦可調整醫藥組成物或劑量形式之 pH 值，或醫藥組成物或劑量形式欲施用的組織之 pH 值，以改善一種或更多種活性成份之遞送。類似地，可調整溶劑載劑之極性、其離子強度或張性以改善遞送。亦可將化合物（諸如硬脂酸鹽）加至醫藥組成物或劑量形式中，以有利地改變一種或更多種活性成份之親水性或親脂性，以改善遞送。關於此方面，硬脂酸鹽可作為用於調配的脂質媒劑、作為乳化劑或界面活性劑及作為遞送增進劑或穿透增進劑。活性成份之不同的鹽、水合物或溶劑合物可用以進一步調整所成組成物的性質。

5）投予的劑量與頻率

本發明之化合物或醫藥組成物會有效於治療疾病或疾患（例如增生性疾患，諸如癌症）或其一種或更多種症狀的量，會根據疾病之本性與嚴重度以及活性成份被投予之途徑而定。頻率與劑量亦會根據對各患者之特定因素，根據投予的特殊治療法（例如，治療性劑）、疾患或疾病之嚴重性、投予途徑、以及患者之年齡、體重、反應、與過

去的醫藥史而改變。有效劑量可自衍生自試管內或動物模型試驗系統的劑量反應曲線外推。適合的攝生法可由技術領域中具有通常知識者藉由考量此等因素，及藉由依照（例如）於文獻中所報導與於 PHYSICIAN'S DESK REFERENCE（第57版，2003）中所建議的劑量而選擇。

小分子之例舉性劑量包括毫克或微克量的小分子每公斤個體或樣本重（例如，約 1 mg/kg 至約 500 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg、或約 0.001 mg/kg 至約 0.05 mg/kg）。

一般地，用於本文所述病況的本發明之化合物之建議每日劑量範圍落入每天從約 0.01 mg 至約 1000 mg 的範圍，其呈單一、每天一次劑給予，較佳呈分開劑整天給予。在一個具體態樣中，每日劑量係以等分劑每日投予兩次。特別地，每日劑量範圍應係每天從約 5 mg 至約 500 mg，更特別地，在每天約 10 mg 至約 200 mg 間。於處理患者時，治療法應以較低劑量開始，可能為約 1 mg 至約 25 mg，且若需要增加至多至每天約 200 mg 至約 1000 mg，其呈單劑或分開劑，視患者之整體反應而定。在某些個案中，可能需要使用超出本文所揭示的範圍的活性成份之劑量，此對本發明所屬技術領域中具有通常知識者而言會是顯而易知的。此外，應注意臨床或主治醫師會了解如何及何時結合各別患者反應而中斷、調整或終止治療法。

不同的治療有效量可用於不同的疾病或疾患，如本發明所屬技術領域中具有通常知識者會輕易知道的。類似地，足以預防、控制、治療或改善如此疾病或疾患(例如增

生性疾患)但不足以引起（或足以減少）與本發明之化合物相關的有害效果的量，亦為上述劑量與給藥頻率計畫表所涵蓋。此外，當患者被投予多個劑量的本發明之化合物時，並不需要全部的劑量皆相同。例如，可增加投予至患者的劑量以改善化合物之預防性或治療性功效或其可減少或減輕特定患者所經歷的一種或更多種副作用。

於一個特殊具體態樣中，被投予以預防、治療、控制、或改善在患者中的疾患（諸如癌症）或其一種或更多種症狀的本發明之組成物或本發明之化合物之劑量係 150 μg/kg，較佳係 250 μg/kg、500 μg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、或 200 mg/kg 患者體重或更多。在另一個具體態樣中，被投予以預防、治療、處理、或改善在患者中的增生性疾患（諸如癌症）或其一種或更多種症狀的本發明之組成物或本發明之化合物之劑量係 0.1 mg 至 20 mg、0.1 mg 至 15 mg、0.1 mg 至 12 mg、0.1 mg 至 10 mg、0.1 mg 至 8 mg、0.1 mg 至 7 mg、0.1 mg 至 5 mg、0.1 至 2.5 mg、0.25 mg 至 20 mg、0.25 至 15 mg、0.25 至 12 mg、0.25 至 10 mg、0.25 至 8 mg、0.25 mg 至 7m g、0.25 mg 至 5 mg、0.5 mg 至 2.5 mg、1 mg 至 20 mg、1 mg 至 15 mg、1 mg 至 12 mg、1 mg 至 10 mg、1 mg 至 8 mg、1 mg 至 7 mg、1 mg 至 5 mg、或 1 mg 至 2.5 mg 的單位劑量。

除了本發明之化合物以外的預防性或治療性劑（其已被或目前正被用於預防、治療、控制、或改善疾病或疾患，

例如增生性疾患，諸如癌症，或其一種或更多種症狀）之劑量可組合本發明之治療法使用。較佳地，低於該等已用於或目前正用於預防、治療、控制、或改善疾病或疾患（例如增生性疾患）或其一種或更多種症狀者的劑量係組合本發明之治療法使用。目前用於預防、治療、控制、或改善疾病或疾患（例如增生性疾患，諸如癌症）或其一種或更多種症狀的劑之建議劑量可獲自技術領域中之任何參考文獻，其包括（但不限於）Hardman 等人，*編輯*，1996，Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 第 9 版，Mc-Graw-Hill，New York；Physician's Desk Reference (PDR)第 57 版，2003，Medical Economics Co., Inc.，Montvale，NJ，其等之完整內容係以引用方式納入本文中。

在某些具體態樣中，當本發明之化合物組合另一種治療法投予時，該等治療法係分開少於 5 分鐘、分開少於 30 分鐘、分開 1 小時、分開約 1 小時、分開約 1 至約 2 小時、分開約 2 至約 3 小時、分開約 3 至約 4 小時、分開約 4 至約 5 小時、分開約 5 至約 6 小時、分開約 6 至約 7 小時、分開約 7 至約 8 小時、分開約 8 至約 9 小時、分開約 9 至約 10 小時、分開約 10 至約 11 小時、分開約 11 至約 12 小時、分開約 12 至約 18 小時、分開約 18 至約 24 小時、分開約 24 至約 36 小時、分開約 36 至約 48 小時、分開約 48 至約 52 小時、分開約 52 至約 60 小時、分開約 60 至約 72 小時、分開約 72 至約 84 小時、分開約 84 至約 96 小時或

約 96 至約 120 小時投予。在一個具體態樣中，二種或多種治療法係於同一次患者看診內投予。

在某些具體態樣中，一種或更多種本發明之化合物與一種或更多種其他治療法係循環地投予。循環治療法涉及投予第一種治療法一段時間，接著投予第二種治療法一段時間，接著投予第三種治療法一段時間，等等，並重複此順序投予（亦即循環），以減低對其中一種劑發展出抗性、以避免或減少其中一種劑之副作用、及/或以增進治療功效。

在某些具體態樣中，可重複投予相同的本發明之化合物，且該等投予可分開至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月、或 6 個月。於其他具體態樣中，可重複投予相同的預防性或治療性劑，且該等投予可分開至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。

在一個特殊的具體態樣中，本發明提供預防、治療、控制、或改善增生性疾患（諸如癌症）或其一種或更多種症狀的方法，該方法包含將劑量為至少 150 μg/kg，較佳為至少 250 μg/kg、至少 500 μg/kg、至少 1 mg/kg、至少 5 mg/kg、至少 10 mg/kg、至少 25 mg/kg、至少 50 mg/kg、至少 75 mg/kg、至少 100 mg/kg、至少 125 mg/kg、至少 150 mg/kg、或至少 200 mg/kg 或更多的一種或更多種本發明之化合物每天一次，較佳地，每 2 天一次、每 3 天一次、每 4 天一次、每 5 天一次、每 6 天一次、每 7 天一次、每 8 天一次、每 10 天一次、每兩週一次、每三週一次、或每個月

一次，投予至需要其的個體。

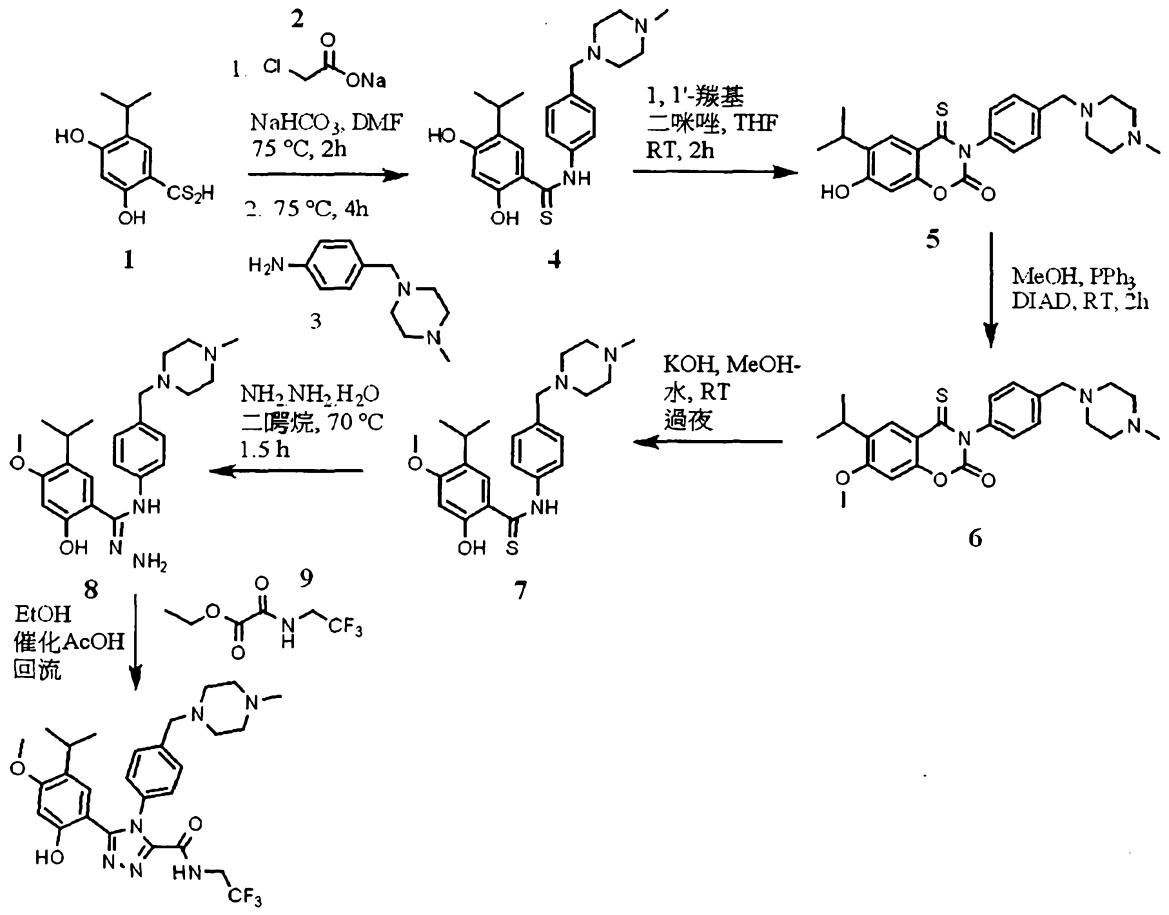
F.其他具體態樣

本發明之化合物可用作為研究工具（例如，以評估新藥劑之作用之機制、以使用親和力層析分離新藥物發現標的、在 ELISA 或類 ELISA 分析中作為抗原、或在試管內或活體內分析中作為標準品）。本發明之化合物與組成物之此等與其他用途與具體態樣對於技術領域中具有通常知識者而言會是明顯的。

本發明進一步藉由參照詳細敘述本發明之化合物之製備的以下實施例而定義。對於該等技術領域中具有通常知識者而言，以下是明顯的：可實施許多修改（對物質與方法兩者）而不會偏離本發明之目的與興趣。以下實施例係提出以協助瞭解本發明，且不應被視為特別地限制本文所敘述與所主張的發明。本發明之變體（包括目前已知的或之後開發的所有相等物之取代，其會落入技術領域中具有通常知識者之視界內）與在調配的改變或在實驗設計的小改變，應被視為落入併入本文的發明之範圍內。

實施例

實施例 1：化合物 95 之合成



步驟-1：將氯乙酸鈉 **2**（12.8 g，109.5 mmol）加至化合物 **1**（16.7 g，73 mmol）與 $NaHCO_3$（18.5 g，219 mmol）於無水 DMF 中的溶液。在加入後，將混合物於 75°C 攪拌 2 小時，並於相同的溫度將化合物 **3**（15 g，73 mmol）逐部分加至所得的混合物且將溶液攪拌 4 小時，將混合物冷卻至室溫並倒入冰水中。將所得的沈澱物過濾，以水清洗並乾燥以得到標的化合物。量：20g；黃色固體；產率：75%。

步驟-2：於 0ºC 將 1,1'-羰基二咪唑（5.37 g，33.17 mmol）逐部分加至化合物 **4**（13.7 g，33.17 mmol）於 THF（150 ml）中的懸浮液並將所得的混合物於室溫攪拌 2 小時。加入水並將分離出的有機層與水層以乙酸乙酯粹取。將有機結合，以水、滷水清洗並以 Na_2SO_4 乾燥。將有機溶

液過濾並在真空中濃縮以得到 11.2 g 的所欲產物，產率 77.2%。

步驟-3：將化合物 **5**（**10** g，58.8 mmol）接著將 CH_3OH（1.88 g）逐滴加至 0ºC 的 PPh_3（15.4 g，58.8 mmol）與 DIAD（11.9 g，58.8 mmol）在 THF（200 ml）中的溶液。在約 2 小時的期間將混合物緩慢回溫至室溫。在確認起始物質 **5** 耗盡後，將混合物以水驟冷，以乙酸乙酯粹取，以 Na_2SO_4 乾燥並在真空中濃縮以得到 6g 的黃色固體。產率 58.2%。

步驟-4：將化合物 **6**（6 g，13.7 mmol）與 KOH（3.8 g，68 mmol）於 $MeOH/H_2O$（200 ml/30 ml）中的懸浮液於室溫攪拌過夜。以甲醇濃縮接著以鹼中和（至 pH 6-7）以及使用乙酸乙酯粹取常規清洗得到呈油的化合物 **7**。將此進一步藉由通過短矽膠管柱（CH_2Cl_2: MeOH=10:1）純化以得到 4 g 的所欲產物，產率 71%。

步驟-5：將化合物 10（3.0 g，7.26 mmol）與化合物 **11**（2.2 g，44.0 mmol)之懸浮液在 N_2 大氣下於 80℃ 在 100 mL 二噁烷中攪拌 1.5 小時。在確認反應完成後，將混合物倒入 250 mL H_2O 中並以乙酸乙酯粹取。將乙酸乙酯相以滷水清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，濃縮以得到呈黃色半固體的粗產物。

步驟-6:在 N_2 大氣下於回流在 25 mL EtOH 中將化合物 **8**（自先前的步驟粗製）、化合物 **9**（2.0 g，10.1 mmol）與 8 滴的 AcOH 攪拌 6 小時並於室溫過夜。將所形成的沈澱物過濾並將母液濃縮以於 $EtOH/Et_2O$ 中沈澱產物以得到所欲

產物（1.8 g，粉紅色固體）產率：45%（2步驟）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 9.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{36}N_6O_3$ 的 ESMS：492.28。ESMS 實際值：493.3 (M^+)。

化合物 1-94、96-124、與 130-147 係藉由類似於針對化合物 95 例示者的方法製造。

化合物 1

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.60 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29-7.39 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{32}N_6O_3$ 的 ESMS：464.56；實際值：465.3 (M^+)。

化合物 4

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H),

3.45-3.49 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.87-2.94 (m,. 1H), 2.67-2.69 (m, 3H), 2.37-2.39 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{32}N_6O_3$ 的 ESMS：464.56；實際值：465.3 (M^+)。

化合物 7

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.58 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.95-8.97 (m, 1H), 7.30-7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.20(q, J = 6.8Hz, 2H), 2.85-2.87 (m, 1H), 2.51 (s, 8H), 1.48-1.50 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.82 (, J = 8.0 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。對於 $C_{28}H_{38}N_6O_3$ 的 ESMS：506.6；實際值：505.4 (M^-)。

化合物 8

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.95-8.97 (m, 1H), 7.29-7.38 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H)，2.90-2.92 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 0.82 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。對於 $C_{27}H_{36}N_6O_3$ 的 ESMS：492.61；實際值：491.4 (M^-)。

化合物 9

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 11.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 6H)。對於 $C_{22}H_{24}N_4O_5$ 的 ESMS：424.45；實際值：423.2 (M^-)。

化合物 10

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.61 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29-7.39 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 5H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{34}N_6O_3$ 的 ESMS：478.59；實際值：501.3 (M^+)。

化合物 11

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29-7.40 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 10H), 1.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.8Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_4$ 的 ESMS：550.69；實際值：549.4 (M^-)。

化合物 12

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.18-3.21 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 10H), 1.71 (s, 4H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.8Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_3$ 的 ESMS：520.67；實際值：521.4 (M^+)。

化合物 17

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ 11.72 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.9Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.13 (sept., J = 4.8Hz, 1H), 3.87 (t, J = 3.6Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (t, J = 3.6Hz, 4H), 2.98 (sept., J = 5.1Hz, 1H), 1.23 (d, J = 4.8Hz, 6H), 0.75 (d, J = 5.1Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{33}N_5O_4$ 的 ESMS：479.25；實際值：480.2 $(M+H)^+$。

化合物 18

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.15-4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.60-2.62 (m, 4H), 2.10 (s, 2H),

1.26 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.13 (t, J = 6.4Hz, 6H), 0.76 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{37}N_5O_3$ 的 ESMS：479.61；實際值：480.6 (M^+)。

化合物 19

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ 11.64 (bs, 1H), 7.54 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.31 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.21 (bs, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.01 (q, J = 5.1Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (sept, J = 5.1Hz, 1H), 2.57 (bs, 4H), 1.81 (q, J = 2.4Hz, 4H), 1.39 (t, J = 5.1Hz, 3H), 0.73 (d, J = 5.1Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{31}N_5O_3$ 的 ESMS：449.24；實際值：450.2 $(M+H)^+$。

化合物 20

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.73 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.26-7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.14-3.25 (m, 2H), 2.89-2.91 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 13H), 2.08-2.10 (m, 3H), 1.10 (t, J = 8 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 8Hz, 6H), 0.81 (d, J = 4 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{43}N_7O_3$ 的 ESMS：549.7；實際值：548.4 (M^-)。

化合物 21

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 9.76

(s, 1H), 8.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.58-3.59 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.90-2.92 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 15H), 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{43}N_7O_4$ 的 ESMS：577.72；實際值：576.5 (M^-)。

化合物 22

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 9.82 (s, 1H),9.07 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.56-3.58 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.19 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 1.99-2.37 (m, 10H), 1.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{40}N_6O_5$ 的 ESMS：564.68；實際值：563.3 (M^-)。

化合物 23

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.54 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.08 ((t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.37-739 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 10H), 1.56-1.67 (m, 6H), 0.82 (d, J = 8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{40}N_6O_4$ 的 ESMS：548.68；實際值：547.4(M^-)。

化合物 24

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27-7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.47-3.55 (m, 4H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 12H), 2.15 (s, 3H), 1.09 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{41}N_7O_4$ 的 ESMS：563.7；實際值：562.4 (M^-)。

化合物 25

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 9.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.98 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{35}N_5O_4$ 的 ESMS：493.6；實際值：494.4 (M^+)。

化合物 26

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.52-3.54 (m, 6H), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 2H), 2.34-2.38 (m, 6H), 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.80 (d, J

= 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_4$ 的 ESMS：536.67；實際值：537.3 (M^+)。

化合物 27

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.59 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.58-3.61 (m, 6H), 3.18-3.22 (m, 2H), 2.90-2.93 (m, 1H), 2.32-2.33 (m, 4H), 2.26-2.30 (m, 6H), 1.71 (s, 4H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{40}N_6O_4$ 的 ESMS：548.68；實際值：547.4 (M^-)。

化合物 28

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.30-7.39 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), .12-3.19 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.2Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{33}N_5O_4$ 的 ESMS：479.6；實際值：480.3 (M^+)。

化合物 29

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20-7.31 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.31-6.33 (m, 2H), 3.92 (q, J

= 6.8 Hz, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.46-3.47 (m, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。對於 $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 的 ESMS：423.47；實際值：422.3 (M^-)。

化合物 30

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.23 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.31 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.33-6.35 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.34 (s, 4H)。對於 $C_{21}H_{23}N_5O_4$ 的 ESMS：409.44；實際值：432.3 (M^+)。

化合物 31

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.89 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11-7.26 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.11-3.21 (m, 6H), 2.90-2.97 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{24}H_{29}N_5O_5S$ 的 ESMS：499.58；實際值：522.3 (M^+)。

化合物 32

對於 $C_{24}H_{29}N_5O_3$ 的 ESMS：435.23；實際值：436.2 $(M+H)^+$。

化合物 33

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.55 (s, 1H),

9.84 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.24-3.28 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 20H), 2.10 (s, 3H), 0.98 (t. J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{32}H_{46}N_8O_3$ 的 ESMS：590.76；實際值：589.4 (M^+)。

化合物 34

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.29-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.25-3.27 (m, 2H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.20-2.38 (m, 18H), 2.14-2.16(m, 6H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{44}N_8O_3$ 的 ESMS：576.73；實際值：575.4 (M^+)。

化合物 35

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25-3.27 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 10H), 0.96-1.01 (m, 9H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{45}N_7O_3$ 的 ESMS：563.73；實際值：562.4(M^-)。

化合物 36

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.58-3.60 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.90-2.92 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.56-1.59 (m, 4H), 0.83 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{38}N_6O_4$ 的 ESMS：534.65；實際值：535.3 (M^+)。

化合物 37

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25-3.27 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{43}N_7O_3$ 的 ESMS：549.71；實際值：548.5 (M^-)。

化合物 38

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.57-3.59 (m, 6H), 3.17-3.20 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 6H), 1.58-1.62 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_4$ 的 ESMS：550.69；實際值：551.3 (M^+)。

化合物 39

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.79 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.27-7.39 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.88-2.94 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 8H), 1.65 (s, 4H), 0.98 (t. J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_3$ 的 ESMS：520.67；實際值：543.4 (M^+)。

化合物 40

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ 11.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.46-6.44 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (sept, J = 5.1Hz, 1H), 0.59 (d, J = 5.1Hz, 6H)。對於 $C_{22}H_{23}N_5O_3$ 的 ESMS：405.18；實際值：406.1 $(M+H)^+$。

化合物 41

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.78 (s, 1H), 9.00 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.32-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 4H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2

Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_5O_4$ 的 ESMS：507.62；實際值：530.3(M^+).

化合物 42

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.77 (s, 1H), 9.00 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.56-3.57 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_5O_4$ 的 ESMS：507.62；實際值：508.3 (M^+)。

化合物 43

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20-7.31 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.34 (s, 4H)。對於 $C_{20}H_{21}N_5O_4$ 的 ESMS：395.41；實際值：418.2 (M^+)。

化合物 44

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.57 (s, 2H),

3.17-3.21 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.35-2.38 (m, 6H), 1.57-1.60 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.80 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_3$ 的 ESMS：534.69；實際值：535.3 (M^+)。

化合物 45

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.87-1.89 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 4H), 1.00 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_3$ 所計算的 SMS: 520.67；實際值：521.3 (M^+)。

化合物 46

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 11.59 (br s, 1H)；7.26-7.32 (m, 3H)；7.08 (d, J = 6.9 Hz, 2H)；6.53 (s, 1H)；6.44 (s, 1H)；5.38 (br s, 1H)；4.66 (s, 2H)；4.30 (q, J = 5.4 Hz, 2H)；3.97 (m, 2H)；2.90 (hept, J = 5.1 Hz, 1H)；1.32 (t, J = 6.3 Hz, 3H)；1.22 (t, J = 5.4 Hz, 3H)；0.81 (d, J = 5.1 Hz, 6H)。對於 $C_{24}H_{29}N_4O_6$ 所計算的 ESMS $(M + H)^+$: 469.2；實際值：469.2。

化合物 47

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 13.08 (br s, 1H)；10.49 (br s, 1H)；9.73 (s, 1H)；8.96 (s, 1H)；7.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H)；6.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H)；6.93 (s, 1H)；6.34 (s, 1H)；4.69 (s, 2H)；3.17 (m, 2H)；2.93 (hept, J = 5.1 Hz, 1H)；1.05 (t, J = 5.4 Hz, 3H)；0.87 (d, J = 5.1 Hz, 6H)。對於 $C_{22}H_{25}N_4O_6$ 所計算的 ESMS $(M + H)^+$: 440.2；實際值：440.2。

化合物 48

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 0.90 (s, 6H)。對於 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 366.17；實際值 m/z 367.2 $(M^+ + H)$。

化合物 49

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.89 (hept., J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 6.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 10.78 (bs, 1H)。ESMS ($C_{22}H_{21}F_2N_5O_3$)：計算值 441.16；實際值：442.2 [$M+H^+$]。

化合物 50

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ 10.90 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (J = 1.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.2Hz, 6.0Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.57 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (sept, J = 5.1Hz, 1H), 0.93 (d. J = 5.1Hz, 6H)。對於 $C_{21}H_{22}N_4O_5$ 的 ESMS：410.16；實際值：411.1 $(M+H)^+$。

化合物 51

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.28 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20-7.31 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.31-6.33 (m, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.33 (s, 4H),1.63-1.72 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。對於 $C_{23}H_{27}N_5O_4$ 的 ESMS：437.49；實際值：438.3 (M^+)。

化合物 52

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.24 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.31 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.30-6.31 (m, 2H), 4.78-4.54 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{23}H_{27}N_5O_4$ 的 ESMS：437.49；實際值：438.4 (M^+)。

化合物 53

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.58 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), .58-3.60 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.03 (s, 9H)。對於 $C_{24}H_{29}N_5O_4$ 的 ESMS：451.52；實際值：452.3 (M^+)。

化合物 56

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.24-3.35 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 17H), 2.15 (s, 3H), 0.99 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.4Hz, 6H)。對於 $C_{32}H_{46}N_8O_3$ 的 ESMS：590.76；實際值：591.4 (M^+)。

化合物 57

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.27-7.36 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 18H), 1.00 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{33}H_{48}N_8O_3$ 的 ESMS：604.79；實際值：605.4 (M^+)。

化合物 58

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.36 (s, 2H), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。對於 $C_{23}H_{27}N_5O_4$ 的 ESMS：437.49；實際值：438.3 (M^+)。

化合物 59

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 8.31 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.29 (s, 4H)。對於 $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 的 ESMS：423.47；實際值：424.2 (M^+)。

化合物 60

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):11.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.75 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.52 (s, 4H), 0.77 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{32}N_6O_4$ 的 ESMS：480.56；實際值：479.3 (M^-)。

化合物 61

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.28-2.33 (m, 14H), 1.67 (s, 4H), 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{43}N_7O_3$ 的 ESMS：561.72；實際值：560.5 (M^-)。

化合物 62

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm):10.32 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.23-7.35 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4Hz, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.56 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.48 (s, 2H), 2.34 (s, 4H), 2.17-2.23 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。對於 $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 的 ESMS：423.47；實際值：424.2 (M^+)。

化合物 63

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 9.88 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.74-3.75 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 4H), 1.88 (s, 3H)。對於 $C_{21}H_{23}N_5O_4$ 的 ESMS：409.44；實際值：410.3 (M^+)。

化合物 64

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.28-7.38 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.23-2.25 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。對於 $C_{24}H_{29}N_5O_4$ 的 ESMS：451.52；實際值：452.2 (M^+)。

化合物 65

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 9.84 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.34-3.37 (m, 4H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{18}H_{25}N_5O_4$ 的 ESMS：375.42；實際值：376.4 (M^+)。

化合物 66

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25-7.35 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.85 (s, 3H)。對於 $C_{22}H_{25}N_5O_4$ 的 ESMS：423.47；實際值：424.2 (M^+)。

化合物 67

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 352.15；實際值 m/z 353.2 (M^+ + H)。

化合物 68

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3), δ (ppm): 11.60 (br s, 1H)；7.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H)；7.30-7.40 (m, 3H)；6.54 (s, 1H)；6.42 (s, 1H)；6.17 (br s, 1H)；4.66 (s, 2H)；4.15 (q, J = 5.4 Hz, 2H)；3.56 (s, 2H)；3.44 (m, 2H)；2.84-2.94 (m, 3H)；1.77-2.36 (m, 8H)；1.28 (t, J = 6.3 Hz, 3H)；1.19 (t, J = 5.4 Hz, 3H)；0.74 (d, J = 5.1 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{39}N_4O_5$ 所計算的 ESMS $(M + H)^+$: 536.3；實際值：536.3。

化合物 69

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 13.08 (br s, 1H)；10.67 (br s, 2H)；8.97 (s, 1H)；7.37 (d, J = 6.3 Hz, 2H)；7.29 (d, J = 6.3 Hz, 2H)；6.58 (s, 1H)；6.35 (s, 1H)；3.48 (s, 2H)；3.13-3.20 (m, 2H)；2.91 (hept, J = 5.1 Hz, 1H)；2.76-2.79 (m, 2H)；1.50-2.21 (m, 8H)；1.0 (t, J = 5.4 Hz, 3H)；0.81 (d, J = 5.1 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{35}N_4O_5$ 的 ESMS (M

+ H)$^+$: 508.3；實際值：508.3。

化合物 70

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 352.15；實際值 m/z 353.1 (M^+ + H)。

化合物 71

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。對於 $C_{17}H_{16}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 324.12；實際值 m/z 325.1 (M^+ + H)。

化合物 72

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.81 (s, 1H), 8.88 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.32-7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 1.76-1.77 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (s, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{37}N_5O_4$ 的 ESMS：

519.64；實際值:520.6 (M^+)。

化合物 74

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{38}N_6O_3$ 的 ESMS：506.64；實際值：507.5 (M^+)。

化合物 75

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.85 (s, 1H), 8.89-8.93 (m, 1H), 7.32-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34-2.40 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{34}N_6O_3$ 的 ESMS：478.5；實際值：479.5 (M^+)。

化合物 76

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.25-7.35 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.31

(t, J = 6.8 Hz, 3H)。對於 $C_{23}H_{27}N_5O_4$ 的 ESMS：437.49；實際值：438.5 (M^+)。

化合物 77

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10. 83 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.70 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.39 (s, 4H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{31}N_5O_4$ 的 ESMS：465.54；實際值：466.5 (M^+)。

化合物 78

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 8.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.34-2.36 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.47 (s, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{40}N_6O_3$ 的 ESMS：532.68；實際值：531.6 (M^-)。

化合物 78

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.84 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.41 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.02-4.02 (m, 1H),

3.75 (s, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.34-2.39 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.70-2.73 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.45-1.47 (m, 4H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{40}FN_6O_3$ 的 ESMS：532.68；實際值：533.5 (M^+)。

化合物 79

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.80 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.38 (s, 4H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{35}N_5O_4$ 的 ESMS：493.6；實際值：494.5 (M^+)。

化合物 80

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.28-7.41 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.58-3.60(m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.86-2.88 (m, 4H), 2.51(s, 4H), 1.50-1.52 (m, 4H), 1.30-1.33 (m. 2H), 0.84 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{36}N_6O_4$ 的 ESMS：520.62；實際值：519.6 (M^-)。

化合物 81

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.44 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.28-7.41 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.58-3.60 (m, 8H), 3.50 (s, 2H), 2.90-2.92 (m, 1H), 2.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.36-2.38 (m, 4H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{34}N_6O_5$ 的 ESMS：522.6；實際值：521.5 (M^-)。

化合物 82

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.81 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 352.15；實際值 m/z 353.2 (M^+ + H)。

化合物 83

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 366.17；實際值 m/z 367.2 (M^+ + H)。

化合物 84

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H),

7.72 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)。對於 $C_{18}H_{18}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 338.14；實際值 m/z 339.1 (M^+ + H)。

化合物 85

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.86 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 1.49-1.52 (m, 4H), 1.41-1.42 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_5O_3$ 的 ESMS：491.63；實際值：492.3 (M^+)。

化合物 86

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.42 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.59 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.51 (s, 4H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{25}H_{28}F_3N_5O_4$ 的 ESMS：519.52；實際值：520.1 (M^+)。

化合物 87

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.85 (s, 1H), 8.91

(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32-7.40 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.69-2.70 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.29-2.34 (m, 9H), 0.99 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{36}N_6O_3$ 的 ESMS：492.61；實際值：491.6 (M^-)。

化合物 88

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.45 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.29-7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{31}F_3N_6O_3$ 的 ESMS：532.56；實際值：531.5 (M^-)。

化合物 89

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.75 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.92-2.99 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 7H), 1.08-1.14 (m, 9H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_3$ 的 ESMS：520.67；實際值：521.6 (M^+)。

化合物 90

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.78 (s, 1H), 8.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.42 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.48-1.50 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{42}N_6O_3$ 的 ESMS：546.70；實際值：545.7 (M^-)。

化合物 91

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 9.71 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.24-4.26 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.32-2.35 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 2H), 1.40 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{24}H_{29}N_5O_3$ 的 ESMS：435.52；實際值：434.6 (M^-)。

化合物 92

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.44 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.58-3.60 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 5H), 2.18-2.23 (m, 2H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{33}N_5O_6S$ 的 ESMS：555.65；實際值：556.5 (M^+)。

化合物 93

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。對於 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 366.17；實際值 m/z 367.2 (M^+ + H)。

化合物 94

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。對於 $C_{18}H_{18}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 338.14；實際值 m/z 339.1 (M^+ + H)。

化合物 95

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 9.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.33-2.38 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{33}F_3N_6O_3$ 的 ESMS：546.58；實際值：547.3 (M^+)。

化合物 96

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 4H), 1.72 (s, 4H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{33}N_5O_3$ 的 ESMS：463.57；實際值：462.6 (M^-)。

化合物 97

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.75 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。對於 $C_{19}H_{20}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 352.15；實際值 m/z 353.2 (M^+ + H)。

化合物 98

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 - 3.03 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 1.21 - 1.02 (m, 2H)。對於 $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 378.17；實際值 m/z 379.2 (M^+ + H)。

化合物 99

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.80 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.46-2.50 (m, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 的 ESMS：477.6；實際值：476.5 (M^-)。

化合物 100

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.81 (s, 1H), 8.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.92-2.98 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 8H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_3$ 的 ESMS：534.69；實際值：535.5 (M^+)。

化合物 100

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.80 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.35-2.43 (m,

6H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.97 (s, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_3$ 的 ESMS：534.69；實際值：535.5 (M^+)。

化合物 101

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.86 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 1.93 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.32-1.34 (m, 1H), 1.08-1.19 (m, 8H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{39}N_5O_3$ 的 ESMS：505.65；實際值：506.4 (M^+)。

化合物 102

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 9.68 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 2H), 1.61-1.64 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{17}H_{23}N_5O_3$ 的 ESMS：345.4；實際值：368.3 (M^+)。

化合物 103

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.93 (hept.,

J = 6.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). ESMS ($C_{19}H_{19}FN_4O_3$): calc. 370.14；實際值：371.2 [$M+H^+$]。

化合物 104

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。對於 $C_{18}H_{18}N_4O_3$ 的 ESMS *m/z* 338.14；實際值 *m/z* 339.2 (M^+ + H)。

化合物 105

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。對於 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS *m/z* 366.17；實際值 *m/z* 367.2 (M^+ + H)。

化合物 106

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.72 (s, 1H), 9.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H),

6.49 (s, 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 1.93 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.32-1.33 (m, 1H), 1.10-1.18 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{34}F_3N_5O_3$ 的 ESMS：545.6；實際值：546.6 (M^+)。

化合物 107

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{42}N_6O_4$ 的 ESMS：550.69；實際值：551.6 (M^+)。

化合物 108

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 2H), 1.19-1.20 (m, 1H), 1.13-1.14 (m, 2H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_5O_3$ 的 ESMS：491.6；實際值：492.6 (M^+)。

化合物 109

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.96 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.94-2.98 (m, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 5H), 1.55-1.65 (m, 4H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 的 ESMS：518.65；實際值：519.6 (M^+)。

化合物 110

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.49 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.91-3.95 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.10-3.13 (m, 5H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_7O_3$ 的 ESMS：519.64；實際值：518.6 (M^-)。

化合物 111

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 9.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.33-7.39 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.92-2.96 (m,

1H), 2.35-2.37 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{30}F_3N_5O_4$ 的 ESMS：533.54；實際值：534.5 (M^+)。

化合物 112

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 9.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.37 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 8H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{37}F_3N_6O_3$ 的 ESMS：574.64；實際值：575.5 (M^+)。

化合物 113

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.57 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.91-3.92 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.40-2.44 (m, 7H), 1.08 (t, J = 6.0 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{40}N_6O_3$ 的 ESMS：520.67；實際值：521.6 (M^+)。

化合物 114

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.62 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 2.78-2.81 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 3H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 7H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{37}N_5O_3$ 的 ESMS：491.63；實際值：492.5 (M^+)。

化合物 115

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.69 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 228-2.38 (m, 10H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{28}H_{35}F_3N_6O_3$ 的 ESMS：560.61；實際值：561.5 (M^+)。

化合物 116

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 11.00 (s, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.19-3.22 (m, 4H), 2.94-3.00 (m, 1H), 2.45 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{36}N_6O_3$ 的 ESMS：492.61；實際值：493.6 (M^+)。

化合物 117

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.71 (s, 1H), 9.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31-7.38 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.33 (s, 4H), 1.48-1.51 (m, 4H), 1.39-1.40 (m, 2H), 0.83 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{33}F_3N_5O_3$ 的 ESMS：531.57；實際值：532.5 (M^+)。

化合物 118

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32-7.42 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.93-2.97 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.56-0.58 (m, 2H)。對於 $C_{27}H_{33}N_5O_4$ 的 ESMS：491.58；實際值：492.6 (M^+)。

化合物 119

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.43 (s, 1H), 9.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.19-7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.96-3.03 (m, 1H), 2.67-2.69 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 0.90 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{32}F_4N_6O_3$ 的 ESMS：564.57；實際值：565.5 (M^+)。

化合物 120

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 11.02 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.51 (s, 4H), 2.45 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.78-1.79 (m, 2H), 1.48-1.51 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{38}N_6O_3$ 的 ESMS：518.65；實際值：519.6 (M^+)。

化合物 121

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 8.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 8H), 1.76-1.77 (m, 2H), 1.62-1.63 (m, 2H), 1.47 (s, 4H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{32}H_{44}N_6O_3$ 的 ESMS：560.73；實際值：559.6 (M^-)。

化合物 121

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.81 (s, 1H), 8.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.98-4.05 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.92-2.96 (m, 1H), 2.51-2.53 (m,

1H), 2.39-2.44 (m, 7H), 1.74-1.76 (m, 2H), 1.60-1.62 (m, 2H), 1.46-1.48 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{32}H_{44}N_6O_3$ 的 ESMS：534.69；實際值：535.5 (M^+)。

化合物 122

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ 0.74 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.97 (hept., J = 6.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.75 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 9s, 1 H)。ESMS ($C_{21}H_{20}F_2N_4O_3$)：計算值 414.15；實際值：415.1 [$M+H^+$]。

化合物 124

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.69 - 0.85 (m, 10H)。對於 $C_{22}H_{24}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 392.18；實際值 m/z 393.2 (M^+ + H)。

化合物 130

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.40 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.04-4.06 (m, 3H), 3.75 (s,

1H), 3.48 (s, 2H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 1.56-1.63 (m, 4H), 1.46-1.47 (m, 4H), 1.33-1.35 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。對於 $C_{31}H_{41}N_5O_3$ 的 ESMS：531.6；實際值：532.6 (M^+)。

化合物 131

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.75 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.57-3.59 (m, 6H), 3.20-3.25 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{39}FN_6O_4$ 的 ESMS：554.65；實際值：555.7 (M^+)。

化合物 132

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.84 (s, 1H), 8.87 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.32-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{22}H_{36}N_6O_3$ 的 ESMS：492.61；實際值：493.5 (M^+)。

化合物 133

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.87 (s, 1H), 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.31-7.39 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.49-1.52 (m, 4H), 1.40-1.41 (m, 2H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{35}N_5O_3$ 的 ESMS：477.6；實際值：476.5 (M^-)。

化合物 134

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.86 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 4H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.43-3.46 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.71-1.73 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 10H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{39}N_5O_3$ 的 ESMS：517.66；實際值：518.6 (M^+)。

化合物 135

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.49 (s, 1H), 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.77 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.121-3.13 (m, 4H), 2.95-3.01 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz,

6H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{27}H_{34}N_6O_4$ 的 ESMS：506.6；實際值：505.5 (M^-)。

化合物 136

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.56 (s, 2H), 9.77 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.29-7.40 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 8H), 6.60 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.58-3.60 (m, 8H), 3.50 (s, 4H), 3.10-3.15 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 8H), 104.-1.43 (m, 4H), 1.17-1.24 (m, 29H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 12H)。對於 $C_{58}H_{76}N_{10}O_8$ 的 ESMS：1041.29；實際值：1042.0 (M^+)。

化合物 137

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 8.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.96-2.99 (m, 1H), 2.26-2.39 (m, 7H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 4H), 0.82 (d, J = 8.0 Hz, 6H)。對於 $C_{30}H_{39}FN_6O_3$ 的 ESMS：550.67；實際值：551.5 (M^+)。

化合物 138

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.84 (s, 1H), 9.03

(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 1.49-1.51 (m, 4H), 1.39-1.40 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.53-0.65 (m, 4H)。對於 $C_{28}H_{35}N_5O_3$ 的 ESMS：489.61；實際值：488.6 (M^-)。

化合物 139

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 10.86 (s, 1H), 9.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01 (s, 4H), 2.96-3.00 (m, 1H), 2.45-2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 0.86 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{31}F_3N_6O_3$ 的 ESMS：532.56；實際值：531.5 (M^-)。

化合物 140

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 11.00 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.14-3.19 (m, 6H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.43-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.05 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{26}H_{34}N_6O_3$ 的 ESMS：478.59；實際值：479.5 (M^+)。

化合物 141

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.89 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.92-2.95 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.60-1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.00 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{29}H_{39}N_5O_3$ 的 ESMS：505.65；實際值：506.5 (M^+)。

化合物 142

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 10.85 (s, 1H), 9.04 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 1H), 1.13-1.16 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.63-0.66 (m, 2H), 0.50-0.55 (m, 2H)。對於 $C_{29}H_{37}N_5O_3$ 的 ESMS：503.64；實際值：504.3 (M^+)。

化合物 143

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H),

0.91 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 378.17；實際值 m/z 379.1 (M^+ + H)。

化合物 144

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。對於 $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 378.17；實際值 m/z 379.1 (M^+ + H)。

化合物 145

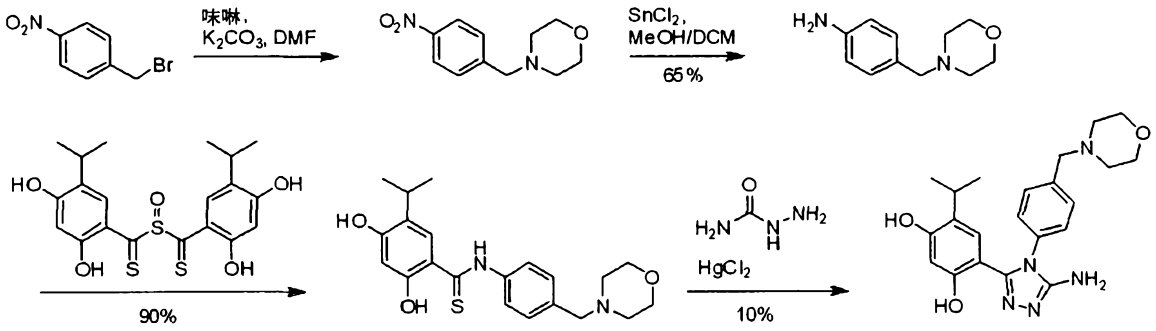
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。對於 $C_{21}H_{22}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 378.17；實際值 m/z 379.1 (M^+ + H)。

化合物 146

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。對於 $C_{17}H_{14}N_4O_3$ 的 ESMS m/z 322.11；實際值

m/z 323.1 (M^+ + H)。

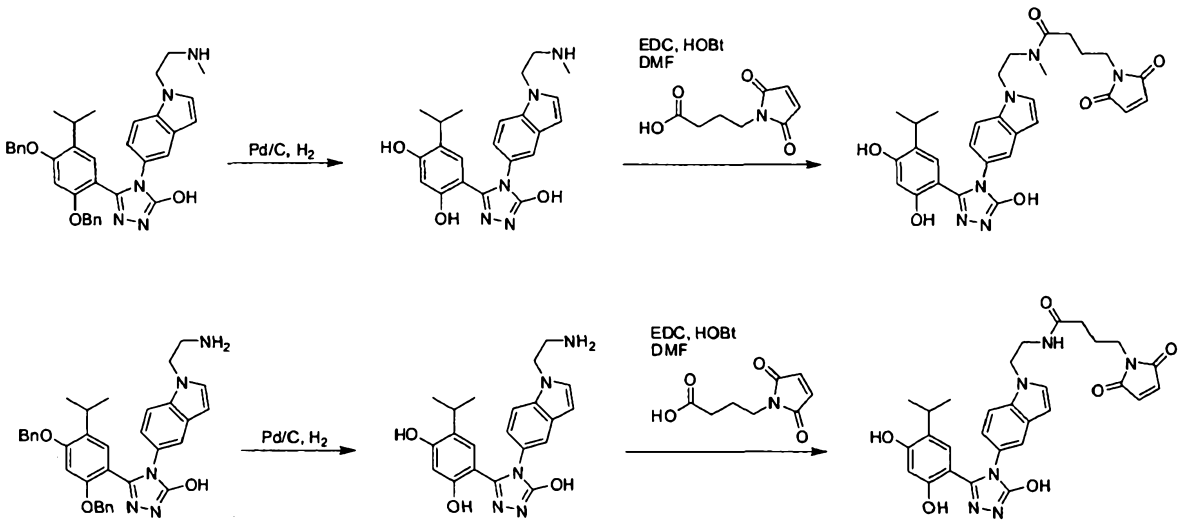
實施例 2 -化合物 129 之合成



於室溫將 4-(味啉基甲基)苯胺（577 mg，3.0 mmol）加至於 10 ml DMF 中的亞磺醯基雙((2,4-二羥基-5-異丙基苯基)甲硫酮)（746 mg，1.7 mmol）。將其攪拌 2 小時並並接著加至 20 ml 水中。將 pH 調整至 7-8 並接著以乙酸乙酯粹取。將結合的粹取物以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並移出溶劑。將粗產物藉由以 DCM / MeOH（5-10%）在矽石上層析而純化以產生 1.23 g（2.8 mmol）。接著將硫醯胺（289 mg，0.66 mmol)加至於 8 ml DMF 中的肼甲醯胺(147 mg，1.32 mmol)與氯化汞(210 mg，0.79 mmol)。加入吡啶(244 ul，3.0 mmol)並將混合物於 120 °C 在微波反應器中加熱 2 小時。將粗混合物過濾，濃縮並藉由使用 DCM/MeOH（0-10%）在矽石上層析而純化以產生 28 mg（0.07 mmol）4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二酚。

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, J = 8.2, 2H), 7.27 (d, J = 8.3, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.33 (d, J = 2.3, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (dt, J = 6.8, 13.6, 1H), 2.49 (m, 4H), 0.85 (dd, J = 2.1, 6.9, 6H)。ESMS($C_{22}H_{27}N_5O_3$)：計算值 409.21；實際值：411.2 [$M+2H^+$]。

實施例 3 -化合物 127 與 128 之合成



將苄基醚 [5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-(2-(甲基胺基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇（294 mg，0.5 mmol）溶解在 6 ml 的脫氣乙酸乙酯與乙醇（1：1）中。加入 50 mg Pd/C（10%）並將混合物於室溫在氫（氣球）下攪拌 6 小時。在過濾後，將溶劑移出並將粗產物藉由使用 DCM / MeOH（5-20%）/ NH_4OH（0.5%）在上矽石層析而純化以產生 203 mg（0.5 mmol）4-(5-羥基-4-(1-(2-(甲基胺基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二酚。將此胺（203 mg）於室溫加至在 9 ml DCM / DMF（2：1）中的 4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-

吡咯-1-基)丁酸（110 mg，0.6 mmol）、EDC（154 mg，0.8 mmol）與 HOBt（108 mg，0.8 mmol）。將混合物攪拌 12 小時並接著加入乙酸乙酯與水。將水相使用乙酸乙酯粹取兩次並將結合的有機粹取物以滷水清洗並以 $MgSO_4$ 乾燥。將粗產物藉由使用 DCM / MeOH（0-8%）在矽石上層析而純化以產生 133 mg（0.23 mmol）N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺。

化合物 127

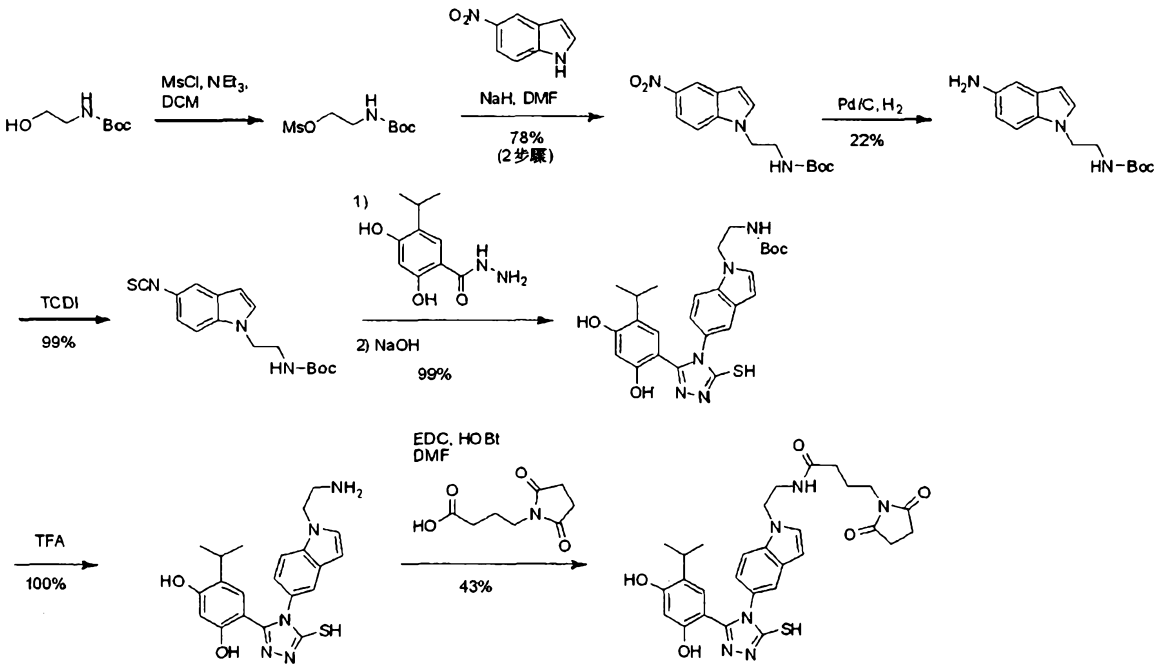
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (d, *J* = 4.6, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.6 - 7.3 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.7, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.3, 2H), 3.55 (dd, *J* = 6.8, 13.9, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.8, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.89 (dt, *J* = 6.9, 13.6, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.0, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 0.87 - 0.76 (m, 6H)。ESMS（$C_{30}H_{32}N_6O_6$）：計算值 572.24；實際值：573.2 [$M+H^+$]。

化合物 128

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, *J* = 1.8, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.2, 1H), 7.06 (dd, *J* = 1.9, 8.6, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.42 - 6.37 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.27 (t, *J* = 6.0, 2H),

3.51 (m, 4H), 2.80 (dt, J = 8.1, 16.2, 1H), 2.13 (t, J = 7.3, 2H), 1.90 (dt, J = 7.1, 13.9, 2H), 0.46 (d, J = 6.9, 6H)。ESMS($C_{29}H_{30}N_6O_6$)：計算值 558.22；實際值：559.2 [M+H^+]。

實施例 4 -化合物 126 之合成



步驟-1：於 0°C 將硝基吲哚（1.98 g，12.2 mmol）加至於 30 ml DMF 中的 NaH（336 mg，14.0 mmol）。30 分鐘後，於 0°C 依次地加入在 10 ml DMF 中的 166 mg（1 mmol）碘化鈉與 3.35 g（14 mmol）2-(三級丁氧羰基胺基)乙基甲磺酸酯。將混合物加溫至室溫並攪拌過夜。將其以水驟冷並以乙酸乙酯粹取。將結合的粹取物以 Na_2SO_4 乾燥並藉由使用己烷/乙酸乙酯（20-50 %）在矽石上層析而純化以產生 2.90 g（9.5 mmol）產物。

步驟-2：

將硝基化合物（2.9 g，9.5 mmol）溶解在 150 ml 脫氣乙酸乙酯與乙醇（2：1）中。加入 500 mg Pd/C（10%）並將混合物於室溫在氫（氣球）下攪拌 6 小時。在過濾後移出溶劑並將粗產物藉由使用己烷/乙酸乙酯在矽石上層析而純化以產生 566 mg（2.1 mmol）產物。

步驟-3：

將胺（280 mg，1 mmol）加至在 2 ml 乙酸乙酯中的二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮（214 mg，1.2 mmol）。將混合物於 55°C 攪拌 1 小時。將反應以水驟冷並以乙酸乙酯粹取。將粹取物以 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以產生 317 mg 產物。

步驟-4：

將 2,4-二羥基-5-異丙基苯醯肼（168 mg，0.8 mmol）加至於 4 ml 乙醇中的異硫氰酸酯（317 mg，1 mmol）。將其於 55°C 攪拌 2 小時並接著在真空下濃縮。加入 2 ml 乙醇與 2 ml NaOH 水溶液（2 N）並將混合物在微波反應器中於 110°C 加熱 1 小時。加入水並將 pH 以 HCl（2 N）調整至 7。將沈澱物濾出並產生 417 mg（0.8 mmol）產物。

步驟-5：

將 Boc-三唑（204 mg，0.4 mmol）溶解於 4 ml DCM 與 2 ml 三氟乙酸中。將其於 0°C 攪拌 3 小時並接著濃縮。將粗產物用於下一個步驟。

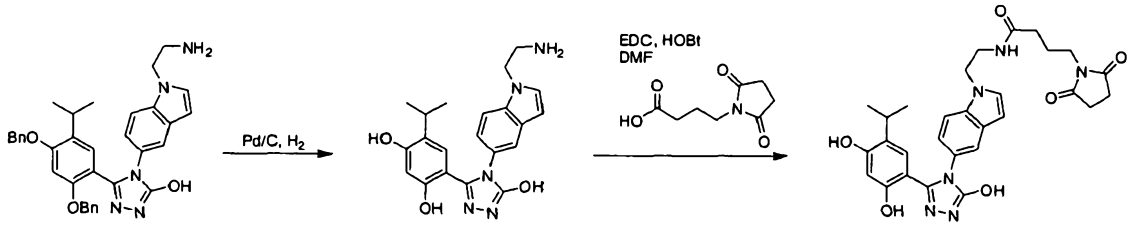
步驟-6：

將此胺（82 mg，0.2 mmol）於室溫加至在 3 ml DMF 中的 4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁酸（56 mg，0.3

mmol）、EDC（67 mg，0.35 mmol）與 HOBt（47 mg，0.35 mmol）。將混合物攪拌 12 小時並接著加入乙酸乙酯與水。將水相以乙酸乙酯粹取兩次並將結合的有機粹取物以滷水清洗並以 $MgSO_4$ 乾燥。將粗產物藉由使用 DCM / MeOH（0-8%）在矽石上層析而純化以產生 50 mg（0.09 mmol）產物。

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.97 (t, J = 5.6, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.1, 1H), 6.97 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.1, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.2, 2H), 3.2 - 3.4 (m, 4 H), 2.91 (dt, J = 6.8, 13.7, 1H), 2.60 (s, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.9, 6H)。ESMS（$C_{29}H_{32}N_6O_5S$）：計算值 576.22；實際值：577.2 [M+H^+]。

實施例 5 -化合物 125 之合成



將苄基醚[4-(1-(2-胺基乙基)-1H-吲哚-5-基)-5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇（188 mg，0.33 mmol）溶解在 6 ml 脫氣 THF /甲醇（1：1）中。加入 50 mg

Pd/C（10%）並將混合物於室溫在氫（氣球）下攪拌 5 小時。在過濾後將溶劑移出並將粗產物藉由使用 DCM / MeOH（5-20%）/ NH_4OH（0.5%）在矽石上層析而純化以產生 71 mg（0.18 mmol）4-(5-羥基-4-(1-(2-(甲基胺基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二酚。將此胺（50 mg，0.125）於室溫加至在 1.5 ml DMF 中的 4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁酸（26 mg，0.14 mmol）、EDC（38 mg，0.2 mmol）與 HOBt（27 mg，0.2 mmol）。將混合物攪拌 12 小時並接著加入乙酸乙酯與水。將水相以乙酸乙酯粹取兩次並將結合的有機粹取物以滷水清洗並以 $MgSO_4$ 乾燥。將粗產物藉由使用 DCM / MeOH（3-10 %）在矽石上層析而純化以產生 34 mg（0.061 mmol）產物。

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (d, J = 1.9, 1H), 6.93 (dd, J = 1.9, 8.7, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.41 (d, J = 3.0、1H), 6.21 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.3, 2H), 3.3 (m, 4H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.59 (s, 4H), 2.02 (t, J = 7.6, 2H), 1.67 (dt, J = 7.4, 14.6, 2H), 0.86 (d, J = 6.9, 6H)。ESMS（$C_{29}H_{32}N_6O_6$）：計算值 560.24；實際值：561.2 [$M+H^+$]。

實施例 6：Hsp90 之抑制

Hsp90 蛋白質係獲自 Stressgen（Cat#SPP-770）。分析

緩衝溶液：100 mM Tris-HCl，pH 7.4，20 mM KCl，6 mM $MgCl_2$。孔雀石綠（0.0812% w/v）（M9636）與聚乙烯醇 USP（2.32% w/v）（P1097）係獲自 Sigma。孔雀石綠分析（方法細節參見 *Mol. Med.*，*85*:149 (2003)）係用於檢查 Hsp90 蛋白質之 ATPase 活性。簡而言之，於 96 槽孔盤中將在分析緩衝溶液（100 mM Tris-HCl，pH 7.4，20 mM KCl，6 mM $MgCl_2$）中的 Hsp90 蛋白質單獨與 ATP 混合（負對照組）或在格爾德黴素（正對照組）或本發明之化合物之存在下與 ATP 混合。將孔雀石綠試劑加入至反應。將混合物於 37 °C 培養 4 小時並將檸檬酸鈉緩衝溶液（34% w/v 檸檬酸鈉）加入至反應。將盤使用於 620 nm 的吸收藉由 ELISA 讀取機讀取。

實施例 7：藉由抑制 Hsp90 活性的 Hsp90 客體蛋白質之降解

A.細胞與細胞培養

將來自美國菌種保存中心，VA，USA 的人類高-Her2 乳癌 BT474（HTB-20）、SK-BR-3（HTB-30）與 MCF-7 乳癌（HTB-22）生長在有 4 mM L-麩醯胺酸與抗生素（100IU/ml 青黴素與 100 ug/ml 鏈黴素；GibcoBRL）的 Dulbecco 氏經修改 Eagle 培養基（Dulbecco's modified Eagle's medium）中。為獲得指數性細胞生長，將細胞每三天定期地以胰蛋白酶處理、計數並以 $0.5x10^6$ 個細胞/ml 的細胞密度接種。所有的實驗皆在細胞繼代後 1 天進行。

B.在以本發明之化合物處理後細胞中 Her2 的降解

1.方法 1

於 DMEM 培養基中將 BT-474 細胞以 0.5μM、2μM、或 5μM 的 17AAG（正對照組）或 0.5μM、2μM、或 5μM 的本發明之化合物處理過夜。在處理後，每個細胞質樣本係藉由在冰上培養細胞溶胞緩衝溶液（#9803，Cell Signaling Technology）10 分鐘而自 $1x10^6$ 個細胞製備。將用作為細胞溶質部分之所得的上清液溶解於用於 SDS-PAGE 的樣本緩衝溶液，並在 SDS-PAGE 凝膠上跑膠，藉由使用半乾燥轉移轉漬至硝基纖維素膜上。對硝基纖維素之非專一性結合係使用含有 0.5% Tween 的於 TBS 中的脫脂牛奶於室溫封阻 1 小時，接著以抗 Her2/ErB2 mAb（兔 IgG，#2242，Cell Signaling）與抗微管蛋白（T9026，Sigma）作為家務對照組蛋白質而偵測。使用與 HRP 共軛的山羊抗兔 IgG（H+L）和與 HRP 共軛的馬抗小鼠 IgG（H+L)作為二級 Ab(#7074、#7076，Cell Signaling）且 LumiGLO 試劑，20x 過氧化物（#7003，Cell Signaling）係用於成像。

當細胞以本發明之化合物處理時，預期到 Her2（一種 Hsp90 的客體蛋白質）被降解。0.5μM 的 17AAG（用作為正對照組的已知 Hsp90 抑制子）造成 Her2 之部分降解。

2.方法 2

將 MV-4-11 細胞（20,000 個細胞/槽孔）培養於 96 槽孔盤中並維持於 37 °C 數小時。將細胞以各種濃度的本發

明之化合物或 17AAG（正對照組）處理並於 37 °C 培養 72 小時。細胞存活係以 Cell Counting Kit-8（Dojindo Laboratories, Cat. # CK04）測量。

藉由本發明之化合物的 Her2 降解的 IC_{50} 範圍列於以下表 2。

表 2：本發明之化合物抑制 Hsp90 的 IC_{50} 範圍

IC_{50} (μM)	化合物編號
≤0.05	1-4、7、8、10、11、14、21-23、27、31、35、36、38、44、46、60、68、80、86、88、96、113、114
0.5 ≥x > 0.05	5、12、13、15-17、20、24、26、28、32-34、37、39、45、54、55、57、61、62、69、72、73、77-79、81、85、87、89-92、95、99-101、108、111、112、115、117-119、121、129、131-134、137、138、141、142、147
1 ≥x > 0.5	6、9、53、56、63、74、109、110、116、120、123、130
5 ≥x >1	40、43、47、48、50、75、106、107、125、126、135、136、139、140
20 ≥x > 5	19、25、29、49、51、52、58、64-67、76、82、98、102、122、127、143
20 < x ≤ 50	30、41、42、59、93、97、103、105
> 50	70、71、83、84、94、104、124、144-146

C.在以本發明之化合物處理的細胞之表面上的 Her2 之螢光染色

在以本發明之化合物處理後，將細胞以 1xPBS/1%FBS 洗滌兩次並接著於 4°C 以抗 Her2-FITC（#340553，BD）染色 30 分鐘。接著將細胞在 FACS 緩衝溶液中洗滌三次，之

後於 0.5 ml 1%三聚甲醛中固定。在 FACSCalibur 系統上獲得數據。使用同型吻合的對照組以建立樣本之非專一性染色以及以設定螢光標記。每個樣本總共紀錄 10,000 個事件。數據係使用 CellQuest 軟體（BD Biosciences）分析。

D.凋亡分析

在以本發明之化合物處理之後，將細胞以 1xPBS/1%FBS 洗滌一次，並接著於 4°C 在結合緩衝溶液中以與 FITC 共軛的膜聯蛋白 V 與碘化丙錠（PI）（所有皆獲自 BD Biosciences）染色共 30 分鐘。流式細胞計數分析係使用 FACSCalibur（BD Biosciences）進行且每個樣本總共紀錄 10,000 個事件。數據係使用 CellQuest 軟體（BD Biosciences)分析。相對螢光係在減去對照組螢光之後計算。

E.以本發明之化合物處理後在細胞中的 c-Kit 之降解

將兩個白血病細胞系（HEL92.1.7 與 Kasumi-1）用於檢驗藉由本發明之 Hsp90 抑制劑誘發的 c-Kit 降解。將細胞（$3x10^5$ 每槽孔）以 17AAG（0.5 μM）、或本發明之化合物處理約 18 小時。收集細胞並於 1200 rpm 離心（SORVALL RT 6000D）5 分鐘。丟棄上清液，並將細胞以 1xPBS 洗滌一次。離心後，將細胞以與 FITC 共軛的 c-Kit 抗體（MBL International，Cat# K0105-4）在 100 ml 1X PBS 中於 4°C 染色 1 小時。讀取樣本並使用 FACSCalibur 流式細胞計數器（Becton Dicknson）分析。

選擇 c-Kit（一種酪胺酸激酶受體與一種 Hsp90 客體蛋白質之一）並用於基於 FACS 的降解分析中。預期到本發明之化合物以劑量依賴性方式誘發 c-Kit 降解。預期到本發明之化合物有效於治療 c-Kit 相關性腫瘤，諸如白血病、肥胖細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌、一些胃腸道（包括 GIST）癌症與一些中樞神經系統癌症。

藉由所選本發明之化合物的 c-Kit 降解的 IC_{50} 範圍列於以下表 3。

表 3：本發明之化合物抑制 Hsp90 的 IC_{50} 範圍

IC_{50} (μM)	化合物編號
0.5 ≥x > 0.05	80
1 ≥x > 0.5	75、85、101
2 ≥x >1	87、95

F.在以本發明之化合物處理後細胞中 c-Met 之降解

可測驗本發明之 Hsp90 抑制劑誘發 c-Met（一種 Hsp90 客體蛋白質，其係以高水平表現於數類非小細胞肺癌中）之降解的能力。將 NCI-H1993（ATCC，cat# CRL-5909）以 5 X 10^5 個細胞/槽孔接種在 6 槽孔盤。將細胞以 17AAG(100 nM 或 400 nM）或本發明之化合物（100 nM 或 400 nM）處理，並於處理 24 小時後製備細胞溶胞產物。將等量的蛋白質用於西方墨漬分析。預期到本發明之化合物由於抑制 Hsp90 而在此細胞系中強力地誘發 c-Met 之降解。

實施例 8：在裸鼠異種移植模型中針對人類腫瘤細胞系 MDA-MB-435S 的抗腫瘤活性

人類腫瘤細胞系，MDA-MB-435S（ATCC #HTB-129；G. Ellison、等人，Mol. Pathol. 55:294-299，2002）係獲自美國菌種保存中心（美國，維吉尼亞州，馬納沙斯）。將細胞系培養於自 50% Dulbecco 氏經修改 Eagle 培養基（高葡萄糖）、50% RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）、1% 100X L-麩醯胺酸、1% 100X 青黴素-鏈黴素、1% 100X 丙酮酸鈉與 1% 100X MEM 非必須胺基酸製備的生長培養基中。FBS 係獲自 Sigma-Aldrich Corp.（美國，密蘇里州，聖路易斯），而所有其他試劑皆獲自 Invitrogen Corp.（美國，加利福尼亞州，喀斯巴德）。將約 4-5 x 10^6 個已於液態氮中冷凍保存的細胞於 37°C 快速解凍並轉移至含有 50 ml 生長培養基的 175 cm^2 組織培養燒瓶，並接著於 37°C 在 5% CO_2 培養器中培養。每 2-3 天置換生長培養基，直到燒瓶變成 90%匯合，其典型在 5-7 天內。為了繼代與擴展細胞系，將 90%匯合燒瓶以 10 ml 的室溫磷酸鹽緩衝食鹽水（phosphate buffered saline，PBS）洗滌，並將細胞藉由加入 5 ml 1X 胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並於 37°C 培養直到細胞自燒瓶表面剝離而分離。為使胰蛋白酶失活，加入 5 ml 的生長培養基並接著將燒瓶之內容物離心以將細胞小丸化。將上清液吸出並將細胞小丸再懸浮於 10 ml 的生長培養基中，並使用血球計測定細胞數目。將約 1-3 x 10^6 個

細胞每燒瓶接種入含有 50 ml 生長培養基的 175 cm^2 燒瓶，並於 37°C 在 5% CO_2 培養器中培養。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上繼代過程直到已獲得足夠植入小鼠的細胞。

六到八週大，雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸鼠）小鼠係獲自 Charles River Laboratories（美國，麻薩諸塞州，威明頓）。將動物以 4-5 隻/籠養在小籠中，光/暗循環為 12 小時/12 小時，使其等在使用前至少適應 1 週，並以正常實驗室飼料餵養且讓動物可隨意取得食物。研究係在動物為 7 至 12 週大時進行植入。為將腫瘤細胞植入裸鼠中，將細胞如上述以胰蛋白酶處理，於 PBS 中洗滌，並以 50 x 10^6 個細胞/mL 的濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 口徑的針與 1 cc 注射器，將 0.1 mL 的細胞懸浮液皮下注射入每隻裸鼠之脂體（corpus adiposum）。脂體係位於腹面腹部臟器在髖骨（骨盆骨）與股骨連接處腹右四分之一的脂肪體。接著允許腫瘤在活體內發展直到其等達到體積約 150 mm^3，其在植入後典型地需要 2-3 週。腫瘤體積（V）係藉由卡尺測量腫瘤的寬度（W）、長度（L）、與厚度（T）並使用以下式計算而得： $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$。隨機地將動物分至各處理組，以使在開始給藥時每組腫瘤體積相似。

測試化合物的儲存溶液係藉由將適合量的每種化合物利用在超音波水浴中超音波震盪而溶解於二甲基亞碸（DMSO）而製備。儲存溶液係於研究開始時製備，儲存在 -20°C，並每天新鮮稀釋以用於給藥。亦製備在 80% D5W（5% 右旋糖水溶液，Abbott Laboratories，美國，伊利諾州，北

芝加哥）之 20% Cremophore RH40（聚氧基 40 氫化蓖麻油；BASF Corp.，德國，盧威斯哈芬，Aktiengesellschaft）溶液，其藉由首先將 100% Cremophore RH40 於 50-60°C 加熱直到液化且澄清，使用 100% D5W 1：5 稀釋，再加熱直到澄清，並接著混合均勻。此溶液在使用前於室溫儲存至多 3 個月。為製備用於每日給藥之調配物，將 DMSO 儲存溶液使用 20% Cremophore RH40 進行 1：10 稀釋。用於給藥之最終調配物包含 10% DMSO、18% Cremophore RH40、3.6%右旋糖、68.4%水、與適合量的測試物。動物係以此溶液以 10 ml 每公斤體重以每週五天的時間表（週一至週五，而週六週日不給藥）腹膜內（intraperitoneal，IP）注射共 3 週。

預期到本發明之化合物在裸鼠中造成 MDA-MB-435S 細胞生長速率減少，其程度大於 100 mg/kg 體重劑量的 Hsp90 抑制劑 17-AAG 所造成者。

實施例 9：針對人類的抗腫瘤活性

在裸鼠異種移植模型中的腫瘤細胞

人類鱗狀非小細胞肺癌細胞系，RERF-LC-AI（RCB0444；S. Kyoizumi，等人，*Cancer. Res.* 45:3274-3281，1985），係獲自 Riken 細胞銀行（日本，茨城，筑波）。將細胞系培養於自 50% Dulbecco 氏經修改 Eagle 培養基（高葡萄糖）、50% RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1% 100X L-麩醯胺酸、1% 100X 青黴素-鏈黴素、1% 100X 丙酮酸鈉與 1% 100X MEM 非必須胺基酸製備

的生長培養基中。FBS係獲自美國菌種保存中心（美國，維吉尼亞州，馬納沙斯），而所有其他試劑係獲自 Invitrogen Corp.（美國，加利福尼亞州，喀斯巴德）。將約 4-5 x 10^6 個已於液態氮中冷凍保存的細胞於 37°C 快速解凍，並轉移至含有 50 ml 生長培養基的 175 cm^2 組織培養燒瓶，並接著於 37°C 在 5% CO_2 培養器中培養。

每 2-3 天置換生長培養基，直到燒瓶變成 90%匯合，其典型在 5-7 天內。為了繼代與擴展細胞系，將 90%匯合燒瓶以 10 ml 的室溫磷酸鹽緩衝食鹽水（PBS）洗滌，並將細胞藉由加入 5 ml 1X 胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並於 37°C 培養直到細胞自燒瓶表面剝離而分離。為使胰蛋白酶失活，加入 5 ml 的生長培養基並接著將燒瓶之內容物離心以將細胞小丸化。將上清液吸出並將細胞小丸再懸浮於 10 ml 的生長培養基中，並使用血球計測定細胞數目。將約 1-3 x 10^6 個細胞每燒瓶接種入含有 50 ml 生長培養基的 175 cm^2 燒瓶，並於 37°C 在 5% CO_2 培養器中培養。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上繼代過程直到已獲得足夠植入至小鼠的細胞。

七到八週大，雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸鼠）小鼠係獲自 Charles River Laboratories（美國，麻薩諸塞州，威明頓）。動物以 4-5 隻/籠養在小籠中，光/暗循環為 12 小時/12 小時，使其等在使用前至少適應 1 週，並以正常實驗室飼料餵養且讓動物可隨意取得食物。研究係在動物為 8 至 12 週大時進行植入。為將 RERF-LC-AI 腫瘤細胞植入裸鼠中，將細胞

如上述以胰蛋白酶處理，於 PBS 中洗滌，並以 50 x 10^6 個細胞/ml 的濃度再懸浮於 50%未經補充的 RPMI 培養基 1640 與 50% Matrigel Basement Membrane Matrix（#354234；BD Biosciences；美國；麻薩諸塞州；貝德福）中。使用 27 口徑的針與 1 cc 注射器，將 0.1 mL 的細胞懸浮液皮下地注射入每隻裸鼠之脅腹。腫瘤體積（V）係藉由卡尺測量腫瘤的寬度（W）、長度（L）、與厚度（T）並使用以下式計算而得： $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$。

分離活體內繼代的 RERF-LC-AI 腫瘤細胞（RERF-LC-AI^{IVP}）以改善在裸鼠中相對於母細胞系的腫瘤植入速率。允許 RERF-LC-AI 腫瘤活體內發展直到其等達到約體積 250 mm^3，其在植入後需要約 3 週。將小鼠透過 CO_2 窒息安樂死，並在無菌層流操作台（laminar flow hood）中將其等的外皮以 70%乙醇滅菌。使用滅菌技術，割出腫瘤並於 50 ml PBS 中使用解剖刀切成小方塊。單細胞懸浮液係使用 55 ml Wheaton Safe-Grind 組織研磨機（目錄編號 62400-358；VWR International，美國，賓夕法尼亞州，西赤斯特）藉由將杵上下插入 4-5 次而不扭轉以製備。將懸浮液通過 70 μM 尼龍細胞過濾器過濾，並接著離心以小丸化細胞。將所得的小丸再懸浮於 0.1 M NH_4Cl 以溶胞污染性紅血球，並接著立即地離心以小丸化細胞。將所得的小丸再懸浮於生長培養基中，並以 1-3 個腫瘤/燒瓶或約 10 x 10^6 個細胞/燒瓶接種至含有 50 ml 的生長培養基的 175 cm^2 燒瓶。於 37°C 在 5% CO_2 培養器過夜培養後，藉由使用 PBS

潤洗兩次而移出非附著性細胞，並接著以新鮮的生長培養基餵養培養物。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上繼代過程，直到獲得足夠用於植入至小鼠的細胞。

接著將 RERF-LC-AI^{IVP} 細胞如以上移植，並允許腫瘤活體內發展直到大部分腫瘤體積達到平均 100-200 mm^3，其在植入後典型地需要 2-3 週。丟棄具有橢圓形、非常小的或大的腫瘤之動物，而只選擇帶有展現固定生長速率之腫瘤的動物以用於研究中。隨機地將動物分至各處理組，以使每組在開始給藥時平均腫瘤體積類似。

HSP90 抑制劑，17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素（17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin，17-AAG），可用作為正對照組（Albany Molecular Research，美國，紐約州，奧巴尼）。測試物之儲存溶液係藉由將適當量的每種化合物在超音波水浴中超音波震盪而溶解於二甲基亞碸（DMSO）中以製備。儲存溶液係每週製備，儲存於-20°C 中並每天新鮮稀釋以用於給藥。亦製備在 80% D5W（5%右旋糖水溶液；Abbott Laboratories，美國，伊利諾州，北芝加哥）中的 20% Cremophore RH40（聚氧基 40 氫化蓖麻油；BASF Corp.，德國，盧威斯哈芬，Aktiengesellschaft）溶液，其藉由首先將 100% Cremophore RH40 於 50-60°C 加熱直到液化且澄清，使用 100% D5W 1：5 稀釋，再加熱直到澄清，並接著混合均勻。此溶液在使用前於室溫儲存至多 3 個月。為製備用於每日給藥之調配物，將 DMSO 儲存溶液使用 20% Cremophore RH40 進行 1：10 稀釋。用於給藥之最終調配物

包含 10% DMSO、18% Cremophore RH40、3.6%右旋糖、68.4%水與適合量的測試物。動物係腹膜內地（i.p.）使用此溶液以 10 ml每公斤體重以每週 5 天的時間表（週一、週二、週三、週四、與週五，週六與週日不給藥）注射共 15 劑。

預期到以本發明之化合物處理在裸鼠中造成 RERF-LC-AI^{IVP} 人類肺臟腫瘤細胞生長速率減少。

實施例 10：在裸鼠腫瘤模型中的壞死

小鼠乳癌細胞系 EMT6（ATCC #CRL-2755）係獲自美國菌種保存中心（ATCC；美國，維吉尼亞州，馬納沙斯）。將細胞系培養於自 50% Dulbecco氏經修改 Eagle培養基(高葡萄糖）、50% RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1% 100X L-麩醯胺酸、1% 100X 青黴素-鏈黴素、1% 100X 丙酮酸鈉與 1% 100X MEM 非基礎胺基酸製備的生長培養基中。FBS 係獲自 ATCC，而所有其他試劑係獲自 Invitrogen Corp.（美國，加尼福尼亞州，喀斯巴德）。將約 4-5 x 10^6 個於液態氮中冷凍保存的細胞於 37°C 快速解凍並轉移至含有 50 ml 生長培養基的 175 cm^2 組織培養燒瓶，並接著在 37°C 培養於 5% CO_2 的培養器中。每 2-3 天更換生長培養基直到燒瓶成為 90%匯合，其典型地需要 5-7 天。為繼代並擴展細胞系，將 90%匯合的燒瓶以 10 mL 的室溫磷酸鹽緩衝食鹽水（PBS）清洗，並藉由加入 5 mL 1X 胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen)且於 37°C 培養直到細胞自燒瓶表面剝離而分

離細胞。為使胰蛋白酶失活，加入 5 mL 的生長培養基並接著離心燒瓶的內含物以將細胞沈澱成小丸。將上清液吸出並將細胞沈澱小丸再懸浮於 10 mL 的生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將約每燒瓶 1-3 x 10^6 個細胞接種至含有 50 mL 的生長培養基之 175 cm^2 燒瓶中，並在 37 °C 培養於 5% CO_2 的培養器內。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上繼代步驟直到獲得足夠用於植入小鼠的的細胞。

七到八週大，雌性 Crl：CD-1-*nu*BR（裸鼠）小鼠係獲自 Charles River Laboratories(美國，麻薩諸塞州，威明頓)。將動物以 4-5 隻/籠養在小籠中，光/暗循環為 12 小時/12 小時，使其等在使用前至少適應 1 週，並以正常實驗室飼料餵養且讓動物可隨意取得食物。研究係在動物為 8 至 10 週大時進行植入。為將 EMT6 腫瘤細胞植入裸鼠中，將細胞如上述以胰蛋白酶處理，於 PBS 中清洗，並以 10 x 10^6 個細胞/mL 的濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 口徑的針與 1 cc 注射器，將 0.1 mL 的細胞懸浮液皮下地注射入每隻裸鼠的脅腹。

接著允許腫瘤在活體內發展直到大部分達到腫瘤體積 75-125 mm^3，其在植入後典型地需要 1 週。丟棄具有橢圓形、非常小的或大的腫瘤之動物，而只選擇帶有展現固定生長速率之腫瘤的動物以用於研究中。腫瘤體積（V）係藉由卡尺測量腫瘤的寬度（W）、長度（L）、與厚度（T）並使用以下式計算而得： $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$。動

物被隨機地分至各處理組以使每組在開始給藥時具有~100 mm^3 腫瘤體積中位數。

為於 DRD 中調配本發明之化合物，測試物的儲存溶液係藉由將適合量的化合物利用在超音波水浴中超音波震盪而溶解於二甲基亞碸（DMSO）而製備。亦製備在 5%右旋糖水溶液（Abbott Laboratories，美國，伊利諾州，北芝加哥）之 20% Cremophore RH40(聚氧基 40 氫化蓖麻油；BASF Corp.，德國，盧威斯哈芬，Aktiengesellschaft）溶液，其藉由首先將 100% Cremophore RH40 於 50-60°C 加熱直到液化且澄清，使用 100% D5W 1：5 稀釋，再加熱直到澄清，並接著混合均勻。此溶液在使用前於室溫儲存至多 3 個月。為製備用於給藥之 DRD 調配物，將 DMSO 儲存溶液使用 20% Cremophore RH40 進行 1：10 稀釋。用於給藥之最終 DRD 調配物包含 10% DMSO、18% Cremophore RH40、3.6%右旋糖、68.4%水、與適合量的測試物。

帶有腫瘤的動物被給予單一的靜脈內（i.v.）快速注射 DRD 載劑或調配於 DRD 中的本發明之化合物，兩者皆為 10 mL 每公斤體重。接著，在藥物處理 4-24 小時後，切下腫瘤，將其切成兩半，並以 10%經中性緩衝的福馬林固定過夜。將每個腫瘤包埋於石蠟中，而在石蠟塊中切面面朝下，並粗切直到獲得完整的切片。從每塊腫瘤，製備 5 μM 連續切片並以蘇木精及伊紅染色。玻片係手動地使用光學顯微鏡，以 10 x 10 正方形格子標線評估。在腫瘤中壞死的百分比係於 200X 放大下，藉由計算含有壞死之格子正方形的總

數與含有活腫瘤細胞之格子正方形的總數而定量。

相對於在以載劑處理的腫瘤中所觀察到的基線壞死，預期到本發明之化合物造成於 EMT6 腫瘤中央之壞死組織增加。如對血管性靶定機制之作用所預期的，壞死之快速開始係與血流至腫瘤減低（導致缺氧以及腫瘤細胞死亡）相符合。

實施例 11：在裸鼠腫瘤模型中的血管中斷活性

小鼠乳癌細胞系 EMT6（ATCC #CRL-2755）係獲自美國菌種保存中心（ATCC；美國，維吉尼亞州，馬納沙斯）。將細胞系培養於自 50% Dulbecco 氏經修改 Eagle 培養基(高葡萄糖）、50% RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1% 100X L-麩醯胺酸、1% 100X 青黴素-鏈黴素、1% 100X 丙酮酸鈉與 1% 100X MEM 非基礎胺基酸製備的生長培養基中。FBS 係獲自 ATCC，而所有其他試劑係獲自 Invitrogen Corp.（美國，加尼福尼亞州，喀斯巴德）。將約 4-5 x 10^6 個於液態氮中冷凍保存的細胞於 37°C 快速解凍並轉移至含有 50 ml 生長培養基之 175 cm^2 組織培養燒瓶，且接著於 37°C 培養在 5% CO_2 的培養器中。每 2-3 天更換生長培養基直到燒瓶成為 90%匯合，其典型地需要 5-7 天。為繼代並擴展細胞系，90%匯合的燒瓶係以 10 mL 的室溫磷酸鹽緩衝食鹽水（PBS）清洗，並藉由加入 5 mL 1X 胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen)且接著於 37°C 培養直到細胞自燒瓶表面剝離而分離細胞。為使胰蛋白酶失活，加入 5 mL 的生長培養基，

並接著離心燒瓶的內含物以將細胞沈澱成小丸。將上清液吸出並將細胞沈澱小丸再懸浮於 10 mL 的生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將約每燒瓶 1-3 x 10^6 個細胞接種至含有 50 mL 的生長培養基之 175 cm^2 燒瓶中，並於 37 °C 培養在 5% CO2 的培養器內。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上繼代程序直到獲得足夠用於植入小鼠的的細胞。

七到八週大，雌性 Crl：CD-1-*nu*BR（裸鼠）小鼠係獲自 Charles River Laboratories(美國，麻薩諸塞州，威明頓)。將動物以 4-5 隻/籠養在小籠中，光/暗循環為 12 小時/12 小時，使其等在使用前至少適應 1 週，並以正常實驗室飼料餵養且讓動物可隨意取得食物。研究係在動物為 8 至 10 週大時進行植入。為將 EMT6 腫瘤細胞植入至裸鼠，將細胞如上述以胰蛋白酶處理，於 PBS 中清洗，並以 10 x 10^6 細胞/mL 的濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 口徑的針與 1 cc 注射器，將 0.1 mL 的細胞懸浮液皮下地注射入每隻裸鼠的脅腹。

對於伊凡氏藍染劑分析（Evans Blue dye assay），允許腫瘤在活體內發展直到大部分達到腫瘤體積 40-90 mm^3（以最小化腫瘤壞死的程度），其在植入後典型地需要 4-6 天。丟棄具有可看見之壞死、橢圓形、非常小、或非常大腫瘤的動物，而只選擇帶有展現固定生長速率之腫瘤的動物以使用。腫瘤體積（V）係藉由卡尺測量腫瘤的寬度（W）、長度（L）、與厚度（T）並使用以下式計算而得：V = 0.5326

x（L x W x T）。將動物隨機地分至各處理組以使每組在開始給藥時具有約 125 mm^3 或約 55 mm^3 的腫瘤體積中位數以用於伊凡氏藍染劑分析。

為調配本發明之化合物以用於給藥，將適當量的化合物溶解於 5%右旋糖水溶液（D5W；Abbott Laboratories，美國，伊利諾州，北芝加哥）中。以載劑處理的動物係以 D5W 給藥。

為進行伊凡氏藍染劑分析，帶有腫瘤的動物於 0 小時以載劑或測試物給藥，並接著於+1 小時時 i.v.注射 100 μL 的於 0.9% NaCl 中的 1%（w/v）伊凡氏藍染劑（Sigma #E-2129；美國，密蘇里州，聖路易斯）溶液。在+4 小時時將腫瘤切下，秤重，並藉由在 60 °C 於 50 μL 1 N KOH 培養 16 小時而將組織分離。為抽出染劑，加入 125 μL 的 0.6 N 磷酸與 325 μL 丙酮，並激烈地螺旋震盪樣本及接著以 3000 RPM 離心 15 分鐘以使細胞殘骸沉澱成小丸。200 μL 上清液之光學吸光度接著在 Triad 分光光度計（Dynex Technologies，美國，維吉尼亞州，善提伊）中於 620 nM 測量。將來自未注射染劑之以載劑或測試物處理的動物之類似大小群組的背景 OD_{620} 值作為背景而減去。OD_{620} 值接著對腫瘤重量標準化，並計算相對於以載劑處理腫瘤之染劑攝取。

為測驗本發明之化合物之血管中斷活性，利用伊凡氏藍染劑分析以測量腫瘤血液體積（Graff 等人，Eur. J. Cancer 36：1433-1440 (2000)）。伊凡氏藍染劑藉由在染劑之磺酸

基和白蛋白中離胺酸殘基的末端陽離子氮原子間的靜電交互作用，而與血清白蛋白形成錯合物。染劑以非常慢的速度離開循環，其主要係藉由擴散至血管外組織，同時仍與白蛋白結合。由腫瘤所吸收的白蛋白-染劑錯合物位於非壞死組織之細胞外空間，而細胞內攝取與在壞死區域之攝取係可忽略的。在腫瘤中所出現的染劑之量係對腫瘤血液體積與微血管滲透性的測量。預期到本發明之化合物相較於以載體處理的動物造成腫瘤染劑攝取之實質上減少。此穿透至腫瘤的染劑減少與有導因於腫瘤血管系之封鎖的流至腫瘤的血流之損失一致，且與血管中斷機制的作用一致。

實施例 12：在人類 PBMC 中發炎性細胞介素之製造之抑制

人類 PBMC 係使用 Ficoll 400 與泛影鈉（diatrizoate sodium）（密度 1.077 g/mL）溶液分離，並以 RosetteSep（StemCell Technologies）純化。將 PBMC 以人類 IFN-γ（800 U/ml，Pierce Biotechnology #R-IFNG-50）起動，使用培養基（RPMI 1640、10% FBS、1% Pen/Strep）以 $0.5x10^6$/100μL/槽孔接種於 96-槽孔 U 型底盤，並於 37°C 培養過夜。接著將細胞以 1μg/ml 的 LPS（脂多糖，Sigma#L2654-1MG）或 0.025%的 SAC（金黃色葡萄球菌 *Cowan* 品系（*Staphyl°C°Ccus Aureus Cowan*），CalbioChem-NovabioChem Corp. #507858）刺激，並以不同的濃度的測試化合物（最終 DMSO 濃度小於 0.5%）處理 16-18 小時。收集約 180μl/槽孔的上清液並使用 ELISA 套組

或 Bio-plex（Bio-Rad）測量以測定細胞介素製造之水平。細胞存活係使用 Cell Counting Kit-8（Dojindo Molecular Technologies, Inc.）測定。預期到本發明之化合物廣泛地抑制前發炎性細胞介素之製造。

實施例 13：大鼠與人類 PBMC 中糖皮質素受體水平之抑制

細胞製備：

收集來自健康的人類自願者與雄性SD大鼠之全血樣本並立即地如以下分離 PBMC。將 5 ml 的全血使用相等體積的滅細 1x PBS 稀釋。將稀釋過的血液小心地鋪在滅細離心管中而不擾亂含有 5 ml Ficoll-paque 加上密度梯度溶液的底層。將分層的血液在室溫以 1500 x g 離心 30 分鐘。將含有 PBMC 之中間的薄層小心地移出，轉移至另一個滅細離心管，並以 PBS 洗滌兩次以移出 Percoll。將經分離的大鼠與人類 PBMC 培養於 10%胎牛血清/DMEM 中。

處理：

將大鼠與人類 PBMC 以 DMSO（對照組）、本發明之化合物、或 17-DMAG 以 0、1、5、25、或 100 nM（於 DMSO 中）的濃度處理 16 小時。接著收集細胞並於冰冷 PBS 潤洗，並儲存在液態氮中直到進一步分析。

免疫轉漬

PBMC 係於西方溶胞緩衝溶液（10 mmol/L HEPES、42

mmol/L KCl、5 mmol/L $MgCl_2$、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1% Triton X-100，新鮮地以得自 Pierce（美國，伊利諾州，洛克福）的 1x 蛋白酶抑制劑混合物補充）中製備。溶胞蛋白質濃度係藉由雙喹啉-4-羧酸（bicinchoninic acid）分析（Pierce）定量並標準化。將等量的的蛋白質裝載至 10 % NuPAGE Bis-Tris Gels（Invitrogen）上並接著轉移至聚二氟亞乙烯膜上。將膜在 TBST 中於 5%牛乳中封阻。加入來自 Santa Cruz Biotechnology, Inc.的糖皮質素受體之初級抗體並於室溫伴隨搖晃培養 1 小時。將轉漬膜於 TBST 中廣泛地洗滌，接著加入二級抗體並於 4°C 伴隨溫和的搖晃培養過夜。再次將轉漬膜廣泛地洗滌，並以 SuperSignal West Femto 受質（Pierce）顯影。藉由得自 Bio-Rad 的 Quantity One 軟體進行免疫轉漬分析以測量總 GR 之水平。

實施例 14：在人類 PBMC 與腎臟細胞中，以及在數種人類癌症細胞系中糖皮質素受體水平之抑制

細胞製備：

正常人類腎臟近端小管上皮細胞與 MV-4-11、Kasumi-1、和 Hela 之腫瘤細胞系係各自獲自 Cambrex Bioproducts 與美國菌種保存中心。將細胞以 10%胎牛血清/DMEM 培養。

收集來自健康人類自願者之全血樣本並立即分離 PBMC，如實施例 10 所述。將經分離的人類 PBMC 培養於

10%胎牛血清/DMEM 中。

處理：

將人類 PBMC、kasumi-1、Mv-4-11、Hela、與人類腎臟近端小管上皮細胞以 DMSO(對照組)、本發明之化合物、17-DMAG 以 0、5、25、或 100 nM（於 DMSO 中）之濃度處理 16 小時。接著收集細胞並於冰冷 PBS 中潤洗，並儲存在液態氮中直到進一步分析。

免疫轉漬

PBMC、腎臟與與腫瘤細胞小丸係於西方溶胞緩衝溶液（10 mmol/L HEPES、42 mmol/L KCl、5 mmol/L $MgCl_2$、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1% Triton X-100，新鮮地以得自 Pierce（美國，伊利諾州，洛克福）的 1x 蛋白酶抑制劑混合物補充）中製備。溶胞蛋白質濃度係藉由雙喹啉-4-羧酸（bicinchoninic acid）分析（Pierce）定量並標準化。將等量的的蛋白質裝載至 10 % NuPAGE Bis-Tris Gels(Invitrogen)上並接著轉移至聚二氟亞乙烯膜上。將膜在 TBST 中於 5%牛乳中封阻。加入來自 Santa Cruz Biotechnology, Inc.的糖皮質素受體之初級抗體並於室溫伴隨搖晃培養 1 小時。將轉漬膜於 TBST 中廣泛地洗滌，接著加入次級抗體並於 4°C 伴隨溫和的搖晃培養過夜。再次將轉漬膜廣泛地洗滌，並以 SuperSignal West Femto 受質（Pierce）顯影。預期到本發明之化合物在癌症細胞中以及

在正常 PBMC 與腎臟細胞中抑制糖皮質素受體之表現。

實施例 15：活體內糖皮質素受體水平之抑制

將雄性成年 Sprague-Dawley（SD）大鼠，每組五隻，隨機地指派至接受如表 3 中所示的處理的五個檢驗組：

表 3

處理組	所接受的處理
G1	5 mL/kg 的載劑（5% DMSO/ 13.5%Cr-RH40/ D5W）
G2	6 mg/kg 的 17-DMAG
G3	5 mg/kg 的太平洋紫衫醇
G4	80 mg/kg 的本發明之化合物
G5	50 mg/kg 的本發明之化合物

將檢驗化合物通過尾靜脈靜脈內每日投予共四天。將所有的大鼠於研究第 5 天犧牲。對每隻動物收集約 1-2 mL 的血液樣本。接著將血液樣本一起倒成一組以分離 PBMC。將 PBMC 分離並使用會辨識糖皮質素受體的抗體製備免疫轉漬，如於實施例 13 與 14 所述。

所有本文引用的刊物、專利申請案、專利案、與其他文件之完整內容皆以引用方式納入本文中。若有矛盾，則按照本發明之說明書（包括定義）。此外，所揭示的材料、方法、與實例僅係用於說明而非意欲為限制。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201011003

C07D	403/10	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	413/10	2006.01
C07D	401/12	2006.01
C07D	405/06	2006.01
C07D	401/10	2006.01
A61K	31/5377	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61P	29/00	2006.01
A61P	37/00	2006.01
A61P	33/00	2006.01
A61P	31/10.	2006.01
A61P	35/00	2006.01

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫

※申請案號：98126703

※申請日：98.8.10　　※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

調節 HSP90 活性的三唑化合物

Triazole Compounds that Modulate HSP90 Activity

二、中文發明摘要：

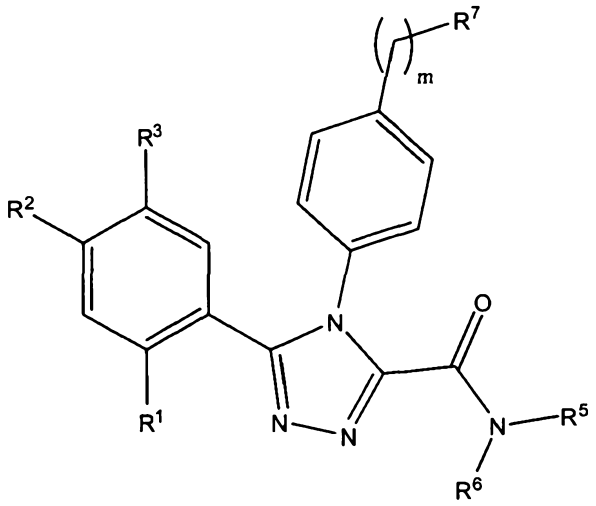
本發明係關於經取代的三唑化合物與包括經取代的三唑化合物的組成物。本發明進一步關於在需要抑制 Hsp90 之活性的個體中抑制 Hsp90 之活性的方法與供在需要治療過度增生性疾患（諸如癌症）的個體中治療過度增生性疾患之用的方法，其包括將本發明之經取代的三唑化合物、或包括如此化合物的醫藥組成物投予至該個體。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to substituted triazole compounds and compositions comprising substituted triazole compounds. The invention further relates to methods of inhibiting the activity of Hsp90 in a subject in need thereof and methods for treating hyperproliferative disorders, such as cancer, in a subject in need thereof comprising administering to the subject a substituted triazole compound of the invention, or a pharmaceutical composition comprising such a compound.

七、申請專利範圍：

1.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

R^1為 H、OR^{12}或 C_1-C_3烷基；

R^2為 OR^{12}或鹵基；

R^3為 H、C_1-C_6烷基或 C_3-C_6環烷基；

m 為 0 或 1；

R^7為苯基、$S(O)_pR^{10}$、OR^{10}、$N(R^{10})_2$或 $=NN(R^{10})_2$；

R^5與 R^6獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個不是氫的 R^5與 R^6係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20}取代；或 R^5與 R^6（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{20}取代；

每個 R^{10}係獨立地選自 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6

炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14員雜芳基、-OR^{12}、-$N(R^{12})_2$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(S)R^{12}$、-$C(O)SR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$、-$C(S)N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})OR^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、-$C(NR^{12})N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})SR^{12}$、-$S(O)_pR^{12}$、-$S(O)_pOR^{12}$或-$S(O)_pN(R^{12})_2$，其中該由R^{10}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個R^{20}取代；或兩個接附至相同的氮原子的R^{10}部分一起形成5-14員雜環基或5-14員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20}取代；

每個R^{12}獨立地為H、C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_7環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的R^{12}係視需要地以一個或更多個R^{20}取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的R^{12}取代基（與其等所接附的原子一起）形成5-7員雜環基或C_3-C_7環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20}取代；且

每個R^{20}係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14員雜芳基、C_3-C_7環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20}芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、-$N(R^{12})_2$、-OR^{12}、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(S)R^{12}$、-$C(O)SR^{12}$、-$C(S)SR^{12}$、-$C(S)OR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$、-$C(S)N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})OR^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、

$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)OR^{12}$、$-OC(S)OR^{12}$、$-OC(NR^{12})OR^{12}$、$-SC(O)R^{12}$、$-SC(O)OR^{12}$、$-SC(NR^{12})OR_{12}$、$-OC(S)R^{12}$、$-SC(S)R^{12}$、$-SC(S)OR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(O)N(R^{12})_2$、$-SC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})R^{12}$、$-SC(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$、$-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pOR^{12}$、$-OS(O)_pN(R^{12})_2$、$-S(O)_pOR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$、$-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$、$-S(O)_pN(R^{12})_2$、$-SS(O)_pR^{12}$、$-SS(O)_pOR^{12}$、$-SS(O)_pN(R^{12})_2$、$-OP(O)(OR^{12})_2$、或$-SP(O)(OR^{12})_2$，其中該由$R^{20}$所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基,、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{20}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基（$=NR^{12}$）；

其條件為R^1與R^3之一為氫。

2.根據申請專利範圍第1項的化合物，其中R^7為OR^{10}；

m為0；

R^{10}為H或C_1-C_4烷基，其係視需要地以一個或兩個R^{20}

取代；

每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

3.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^7 為 $N(R^{10})_2$；

每個 R^{10} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

或兩個 R^{10} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

4.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中每個 R^{10} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基。

5.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中兩個 R^{10} 部分皆（與其等所接附的 N 原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌𠯿、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、嗯唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

每個 R^{20} 獨立地為 F、Cl、Br、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基或 $N(R^{12})_2$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

6.根據申請專利範圍第 5 項的化合物，其中該雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基硫代味啉、或吡咯啶。

7.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其中 R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、-$C(O)R^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、-$C(NR^{12})N(R^{12})_2$、-$S(O)_pR^{12}$ 或 -$S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個由 R^6 或 R^7 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代。

8.根據申請專利範圍第 7 項的化合物，其中 R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代。

9.根據申請專利範圍第 1-8 項中任一項的化合物，其中 R^5 或 R^6 之至少一者為 H。

10.根據申請專利範圍第 9 項的化合物，其中 R^5 與 R^6 皆為 H。

11.根據申請專利範圍第 1-10 項中任一項的化合物，其

中 R^2 為甲基、F、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基。

12.根據申請專利範圍第 1-11 項中任一項的化合物，其中 R^1 為 H、OH 或甲氧基。

13.根據申請專利範圍第 1-12 項中任一項的化合物，其中 R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_5-C_6 環烷基。

14.5-(4-乙氧基-2-羥苯基)-4-(4-(□末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(□末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(□末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(□末啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-三級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-環戊基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

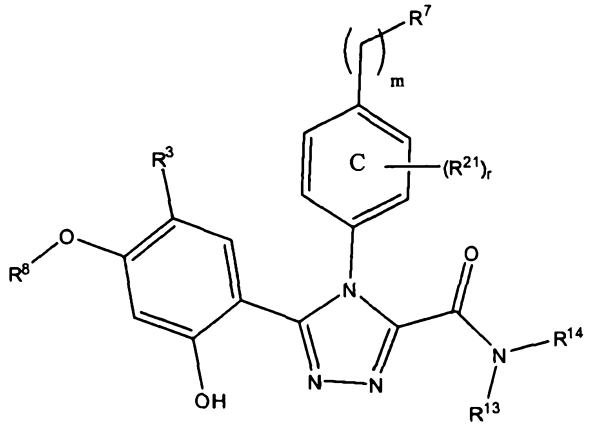
5-(3-乙基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-二級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；與

5-(3-環己基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

15.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

m為0或1；

r為0、1或2；

R^8為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^7 為苯基、$S(O)_pR^{31}$、OR^{31}、$N(R^{31})_2$ 或 $=NN(R^{31})_2$；

R^{13} 與 R^{14} 獨立地為氫、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個不是氫的 R^{13} 與 R^{14} 係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14}（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；

每個 R^{31} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{32}$、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、$-S(O)_pOR^{32}$ 或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中該由 R^{31} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{31} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；

每個 R^{32} 獨立地為 H、C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{32} 係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{32} 取代基（與其等所接附的原子一起）形成

5-7 員雜環基或 C_3-C_7 環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；且

每個 R^{21} 係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{32})_2$、$-OR^{32}$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(S)SR^{32}$、$-C(S)OR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(O)R^{32}$、$-OC(O)OR^{32}$、$-OC(S)OR^{32}$、$-OC(NR^{12})OR^{32}$、$-SC(O)R^{32}$、$-SC(O)OR^{32}$、$-SC(NR^{32})OR^{32}$、$-OC(S)R^{32}$、$-SC(S)R^{32}$、$-SC(S)OR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(O)N(R^{32})_2$、$-R^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})R^{32}$、$-SC(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})OR^{32}$、$-NR^{32}C(O)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(S)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pOR^{32}$、$-OS(O)_pN(R^{32})_2$、$-S(O)_pOR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pN(R^{32})_2$、$-NR^{32}S(O)_pOR^{32}$、$-S(O)_pN(R^{32})_2$、$-SS(O)_pR^{32}$、$-SS(O)_pOR^{32}$、$-SS(O)_pN(R^{32})_2$、$-OP(O)(OR^{32})_2$、或 $-SP(O)(OR^{32})_2$，其中該由 R^{21} 所代表的烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基,、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基（=NR^{32}）。

16.根據申請專利範圍第15項的化合物，其中R^8為甲基或乙基；且R^3為H、環戊基、環丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、三級丁基、異丁基、正丁基或二級丁基。

17.根據申請專利範圍第16項的化合物，其中R^3為異丙基或乙基；且R^8為甲基。

18.根據申請專利範圍第15-17項的化合物，其中r為1且在環C上的R^{21}為F。

19.根據申請專利範圍第15-17項中任一項的化合物，其中r為0。

20.跟據申請專利範圍第15-19項中任一項的化合物，其中R^7為OR^{31}或$N(R^{31})_2$；且

每個R^{31}係獨立地選自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環基、苯基、萘基、5-7員雜芳基、-$C(O)R^{32}$、-$C(O)OR^{32}$、-$C(S)R^{32}$、-$C(O)SR^{32}$、-$C(O)N(R^{32})_2$，其中該由R^{31}所代表的烷基、烯基、環烷基、雜環基、苯基、萘基與雜芳基係各自獨立地且視需要地以一個或更多個R^{21}取代；或兩個接附至相同的氮原子的R^{31}部分一起形成5-14員雜環基或5-14員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立

地以一個或更多個 R^{21} 取代。

21.根據申請專利範圍第 20 項的化合物，其中 R^7 為 OR^{31}；

m 為 0；

R^{31} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；

每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；且

每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

22.根據申請專利範圍第 21 項的化合物，其中每個 R^{21} 獨立地為 COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$ 或 $CONR^{32}$。

23.根據申請專利範圍第 20 項的化合物，其中 R^7 為 $N(R^{31})_2$；

每個 R^{31} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；或兩個 R^{31} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；

每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；且

每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

24.根據申請專利範圍第 23 項的化合物，其中每個 R^{31} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基。

25.根據申請專利範圍第23項的化合物，其中兩個R^{31}部分皆（與其等所接附的N原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個R^{21}取代；

每個R^{21}獨立地為F、Cl、Br、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基或$N(R^{32})_2$；且

每個R^{32}獨立地為H或C_1-C_3烷基。

26.根據申請專利範圍第23項的化合物，其中該雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡；味啉；硫代味啉；哌啶-1基；N-甲基-哌啶-4基；4,4-二側氧基硫代味啉；或吡咯啶。

27.根據申請專利範圍第15-26項中任一項的化合物，其中R^{13}與R^{14}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$或$-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個由R^{13}或R^{14}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{21}取代；或R^{13}與R^{14}（與其等所接附的氮原子一起）形成5至7員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個R^{21}取代。

28.根據申請專利範圍第27項的化合物，其中R^{13}與R^{14}獨立地為H、C_1-C_6烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個R^{21}

取代；或 R^{13} 與 R^{14} 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代。

29.根據申請專利範圍第 15-28 項中任一項的化合物，其中 R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；且每個 R^{21} 為 F。

30.根據申請專利範圍第 15-29 項中任一項的化合物，其中 R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 H。

31.5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-味啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-(二乙基胺基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-4-異丙氧基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基

甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-乙基-2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-5-乙基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(哌啶-1-

基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基亞胺基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯

基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(3-氟-4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啉-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌

咔-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌咔-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；且

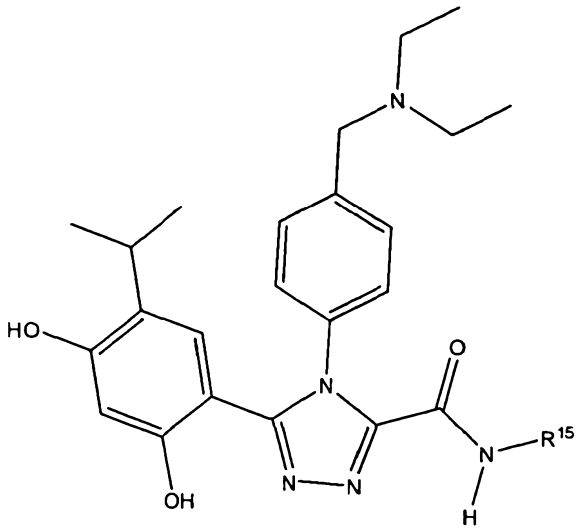
N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；且

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

32.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

R^{15}為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、-$C(O)R^{42}$、-$N(R^{42})_2$、-$C(NR^{42})R^{42}$、-$C(NR^{42})N(R^{42})_2$、-$S(O)_pR^{42}$或-$S(O)_pN(R^{42})_2$，其中每個由R^{15}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個R^{22}取代；

每個R^{42}獨立地為H或C_1-C_4烷基；或兩個接附至相同的氮原子的R^{42}部分一起形成5-7員雜環基；且

每個R^{22}獨立地為鹵基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、-$C(O)R^{42}$、-$C(O)OR^{42}$、-$C(O)N(R^{42})_2$、-$N(R^{42})_2$、或-$NR^{42}C(O)R^{42}$；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；

其條件為R^{15}為異丙基或-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$以外者。

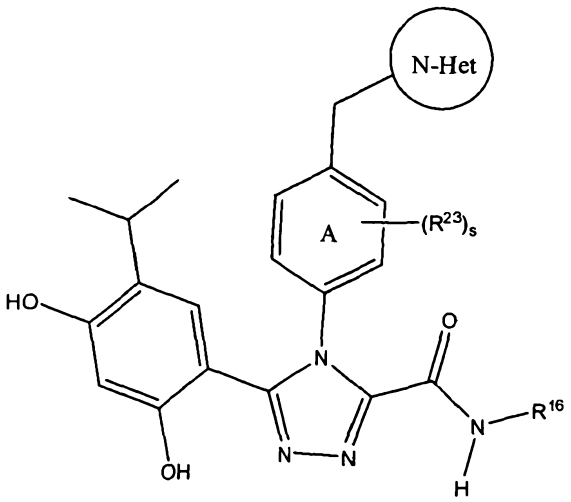
33.根據申請專利範圍第32項的化合物，其中R^{15}為以一個或更多個R^{22}取代的C_1-C_4烷基；且每個R^{22}獨立地為鹵基或5-7員雜環。

34.根據申請專利範圍第33項的化合物，其中R^{15}為以

一個 R^{22} 取代的 C_2-C_3 烷基；且 R^{22} 為味啉基、N-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌啩基、4-乙基哌啩基、或吡咯啶基。

35.4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啩-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啩-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；與
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
或其醫藥上可接受的鹽。

36.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

N-Het為哌啶、哌啡、味啉、吡咯啶、咪唑啶、六氫嘧啶或吡唑啶，其各自視需要地且獨立地以一個或兩個 R^{23} 取代；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{52}$、$-N(R^{52})_2$、$-C(NR^{52})R^{52}$、$-C(NR^{52})N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；

每個 R^{52} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{52} 部分一起形成 5-7 員雜環基；且

每個 R^{23} 獨立地為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)OR^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-N(R^{52})_2$、或 $-NR^{52}C(O)R^{52}$；或兩個接附至相同的原子的 R^{23} 部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；

s 為 0、1 或 2；

其條件為當 N-Het 為味啉且且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H、

乙基、異丙基、異丁基、丙基、環己基、或以羥基取代的伸乙基、甲氧基、二甲基胺基、二乙基胺基、吡咯啶、4-甲基哌啉或味啉以外者；

當 N-Het 為 4-甲基哌啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H 以外者；

當 N-Het 為吡咯啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為以吡咯啶取代的伸乙基、味啉、或 4-甲基-哌啉以外者；且

當 N-Het 為 4-甲基哌啉基或 4-乙基哌啉基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為異丙基以外者。

37.根據申請專利範圍第 36 項的化合物，其中 N-Het 為哌啶基、哌啉基、味啉基或吡咯啶基，其各自視需要地且獨立地以一個 R^{23} 取代；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、$-N(R^{52})_2$、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；且

每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環或 $-C(O)OR^{52}$。

38.根據申請專利範圍第 37 項的化合物，其中 s 為 1；且環 A 上的 R^{23} 為 F。

39.根據申請專利範圍第 37 或 38 項的化合物，其中 N-Het 為味啉基且 R^{16} 為 $N(R^{52})_2$ 或以 5-7 員雜環基取代的 C_2-C_3 烷基。

40.根據申請專利範圍第 37 或 38 項的化合物，其中

N-Het 為 4-甲基-哌啡基或 4-乙基-哌啡基；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基或 -$N(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；且

每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、-$N(R^{52})_2$ 或 -$C(O)OR^{52}$。

41.5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-吡咯基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(3-(二乙基胺基)丙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-嗎啉基乙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-嗎啉基乙基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-N-(3-嗎啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(嗎啉基甲基)苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-嗎啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-嗎啉基丙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙

基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吡咯啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啉基甲基)苯基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N',N'-二甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啉基甲基)苯基)-N-(哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-味啉基-4-(4-(味啉基甲基)

苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(1,1-二側氧基-四氫苯硫-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸酯；

1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)

苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

42.5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；與

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺；

4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)

丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺；

4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；與

N-環戊基-4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

43.5-(4-氟-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(6-味啉基吡啶-3-基)-N-(3-(4,4-二側氧基-硫代味啉基丙基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二□唑-5-基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4,4-二側氧基-硫代味啉基苯基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸酯；

2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二□唑-5-基甲基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

5-(5-三級丁基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(□味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-環己基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-乙基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(□味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(甲磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-5-異丙基-2-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((味啉基亞胺基)甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N,N'-(十一烷-1,11-二基)雙(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺)；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；與

5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

或其醫藥上可接受的鹽。

44.一種在細胞中抑制 Hsp90 的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該細胞。

45.一種在需要治療增生性疾患的個體中治療增生性疾患的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項

中任一項的化合物投予至該個體。

46.一種在需要治療癌症的個體中治療癌症的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

47.一種誘發 c-Kit 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至需要誘發 c-Kit 蛋白質之降解的個體。

48.一種在需要治療 c-Kit 相關性癌症的個體中治療 c-Kit 相關性癌症的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

49.一種誘發 BCR-ABL 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至需要誘發 BCR-ABL 蛋白質之降解的個體。

50.一種在需要治療 BCR-ABL 相關性癌症的個體中治療 BCR-ABL 相關性癌症的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

51.一種誘發 FLT3 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至需要誘發 FLT3 蛋白質之降解的個體。

52.一種在需要治療 FLT3 相關性癌症的個體中治療 FLT3 相關性癌症的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

53.一種誘發 EGFR 蛋白質之降解的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予

至需要誘發 EGFR 蛋白質之降解的個體。

54.一種在需要治療 EGFR 相關性癌症的個體中治療 EGFR 相關性癌症的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

55.一種在需要治療或抑制血管發生的個體中治療或抑制血管發生的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

56.一種在新血管系中封阻、阻塞、或否則中斷血流的方法，其包括使新血管系與有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物接觸。

57.根據申請專利範圍第 56 項的方法，其中該新血管系係在一個體中且在新血管系中的血流在個體中藉由將有效量的化合物投予至該個體而被封阻、阻塞、或否則中斷。

58.根據申請專利範圍第 57 項的方法，其中該個體為人類。

59.一種治療非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至需要治療非霍奇金氏淋巴瘤的個體。

60.根據申請專利範圍第 59 項的方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

61.根據申請專利範圍第 60 項的方法，其中該 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由勃兒基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、

結節邊緣區域 B 細胞淋巴瘤（nodal marginal zone B-cell lymphoma）、漿細胞癌瘤、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病、套膜細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma）、與淋巴漿細胞性淋巴瘤（lymphoplamacytic lymphoma）/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症所組成的群組。

62.根據申請專利範圍第 59 項的方法，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

63.根據申請專利範圍第 62 項的方法，其中該 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由退行性大型細胞淋巴瘤、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤（unspecified peripheral T-cell lymphoma）、與血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤所組成的群組。

64.一種在需要治療感染的個體中治療感染的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

65.一種在需要治療真菌性感染的個體中治療真菌性感染的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

66.一種在需要治療細菌性感染的個體中治療細菌性感染的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

67.一種在需要治療病毒性感染的個體中治療病毒性感染的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該個體。

68. 一種在需要治療寄生蟲性感染的個體中治療寄生蟲性感染的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該個體。

69.根據申請專利範圍第61-65項中任一項的方法，其中該化合物係與其他的治療劑一起投予。

70.一種在個體中抑制拓樸異構酶II的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至需要抑制拓樸異構酶II的個體。

71.一種在細胞中調節糖皮質素受體之活性的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該細胞。

72.一種在需要治療發炎性疾患的個體中治療發炎性疾患的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該個體。

73.一種在需要治療免疫疾患的個體中治療免疫疾患的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該個體。

74.一種在需要抑制免疫系統的個體中抑制免疫系統的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該個體。

75.一種醫藥組成物，其包括醫藥上可接受的載劑和根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

76.根據申請專利範圍第75項的醫藥組成物，其進一步包括一種或更多種其他的治療劑。

八、圖式：

無

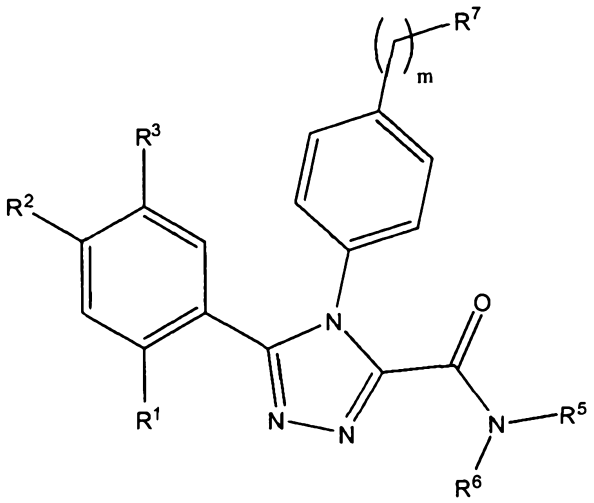
四、指定代表圖：

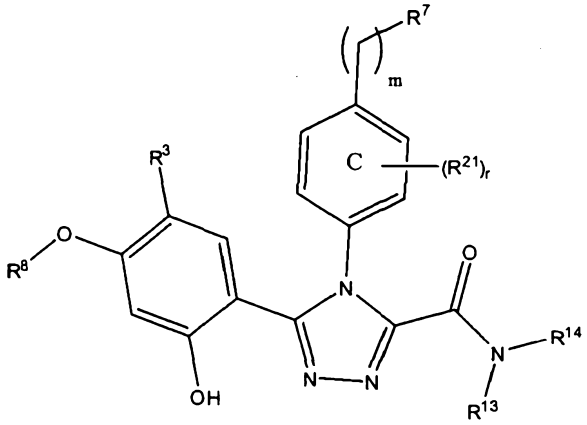
(一)本案指定代表圖為：第（　無　）圖。

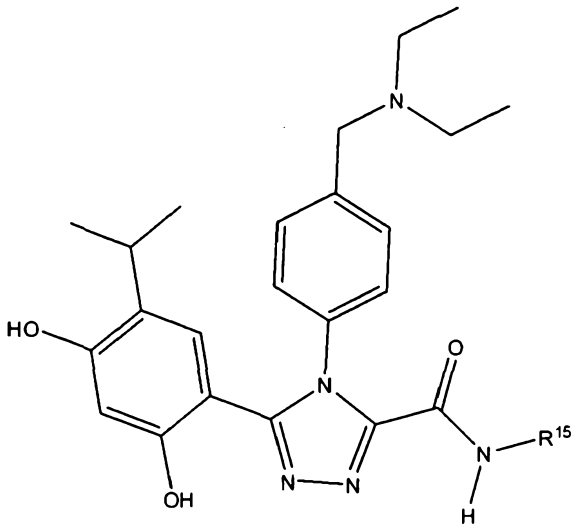
(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

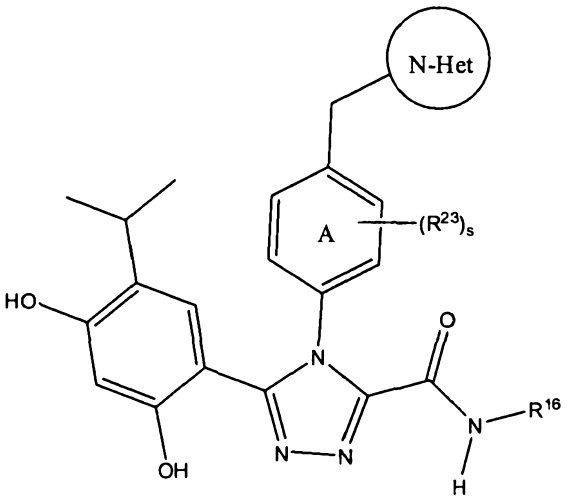
無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：









修正補充 年月日 98.10.27

六、發明說明：

相關申請案

本申請案係關於2007年2月8日申請的美國臨時申請案第60/900,225號、2007年9月13日申請的美國臨時申請案第60/993,709號、與2008年2月8日申請的PCT申請案第PCT/US2008/01693號。本申請案主張2008年8月8日申請的美國臨時申請案第61/188,543號的優先權。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代的三唑化合物、包含其的組成物、在需要抑制Hsp90之活性的個體中抑制Hsp90之活性的方法、與供在需要治療過度增生性疾患（諸如癌症）的個體中治療過度增生性疾患之用的方法。

【先前技術】

雖然在闡明會造成惡性癌細胞的基因組異常方面已有極大的進展，目前可利用的化學治療法仍然是不足的，且對大多數的被診斷為具有癌症的患者的預後仍然是令人沮喪的。大多數的化學治療劑為作用在被認為涉及惡性表現型之發展的特殊分子標靶上。然而，發訊途徑之複雜網路調節細胞增殖，且大多數的惡性癌症是由在此等途徑中之多重基因異常所促進。因此，不太可能一個作用在一個分子標靶的治療劑會在治癒具有癌症的患者方面完全有效。

熱休克蛋白（heat shock protein，HSP）為一類陪伴蛋白（chaperone）蛋白質，其會對提高的溫度與其他環境壓力（例如紫外光、營養剝奪、與氧氣剝奪）反應而被向上

調節。HSP 扮演其他細胞蛋白質（稱為客體（client）蛋白質））的陪伴蛋白，促進彼等的適當摺疊與修復，以及幫助被錯誤摺疊的客體蛋白質之再摺疊。存在有許多已知的 HSP 家族，其等每一者具有其各自的客體蛋白質組。Hsp90 家族為最豐富的 HSP 家族之一，其在不處於壓力下之細胞中約佔蛋白質的 1-2%且在處於壓力下之細胞中增加至約 4-6%。抑制 Hsp90 會導致其客體蛋白質之降解，此係透過泛蛋白蛋白酶體途徑。不像其他的陪伴蛋白蛋白質，Hsp90 之客體蛋白質大部分為涉及訊息轉導之蛋白質激酶或轉錄因子，而一些其客體蛋白質已被顯示涉及癌症之進展。已被提出涉及癌症之進展的 Hsp90 客體蛋白質之實例於以下敘述。

Her-2 為一種跨膜酪胺酸激酶細胞表面生長因子受體，其係表現在正常上皮細胞中。Her2 具有一個與細胞外生長因子交互作用的細胞外功能域，以及一個將外部生長訊息傳送至細胞之細胞核的內部酪胺酸激酶部分。Her2 在很大比例的惡性腫瘤（例如乳癌、卵巢癌、前列腺癌、與胃癌）中係過度表現的，且典型地係與不佳的預後相關。

Akt 激酶係一種為磷酸肌醇 3-激酶之下游效應分子的絲胺酸/蘇胺酸激酶，且涉及保護細胞免於凋亡。因為 Akt 激酶刺激細胞增殖並抑制凋亡，所以其被認為涉及癌症之進展。

Cdk4/細胞週期蛋白 D 複合物涉及視網膜母細胞瘤蛋白之磷酸化，其在細胞進展通過細胞週期之 G1 期中為一個根

98120103

98.11.6

【圖式簡單說明】

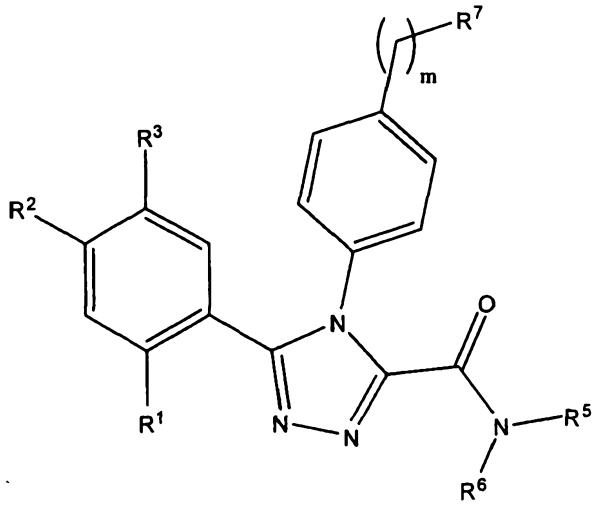
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

R^1為 H、OR^{12}或 C_1-C_3烷基；

R^2為 OR^{12}或鹵基；

R^3為 H、C_1-C_6烷基或 C_3-C_6環烷基；

m 為 0 或 1；

R^7為苯基、$S(O)_pR^{10}$、OR^{10}、$N(R^{10})_2$或 $=NN(R^{10})_2$；

R^5與 R^6獨立地為氫、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{12})_2$、$-C(O)R^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-S(O)_pR^{12}$、或 $-S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個不是氫的 R^5與 R^6係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20}取代；或 R^5與 R^6（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{20}取代；

每個 R^{10}係獨立地選自 H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6

炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14員雜芳基、-OR^{12}、-$N(R^{12})_2$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(S)R^{12}$、-$C(O)SR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$、-$C(S)N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})OR^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、-$C(NR^{12})N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})SR^{12}$、-$S(O)_pR^{12}$、-$S(O)_pOR^{12}$或-$S(O)_pN(R^{12})_2$，其中該由R^{10}所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個R^{20}取代；或兩個接附至相同的氮原子的R^{10}部分一起形成5-14員雜環基或5-14員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20}取代；

每個R^{12}獨立地為H、C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_7環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的R^{12}係視需要地以一個或更多個R^{20}取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的R^{12}取代基（與其等所接附的原子一起）形成5-7員雜環基或C_3-C_7環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{20}取代；且

每個R^{20}係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_7環烷基、5-14員雜環基、C_6-C_{20}芳基、5-14員雜芳基、C_3-C_7環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20}芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、-$N(R^{12})_2$、-OR^{12}、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(S)R^{12}$、-$C(O)SR^{12}$、-$C(S)SR^{12}$、-$C(S)OR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$、-$C(S)N(R^{12})_2$、-$C(NR^{12})OR^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、

$-C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-C(NR^{12})SR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(O)R^{12}$、$-OC(O)OR^{12}$、$-OC(S)OR^{12}$、$-OC(NR^{12})OR^{12}$、$-SC(O)R^{12}$、$-SC(O)OR^{12}$、$-SC(NR^{12})OR_{12}$、$-OC(S)R^{12}$、$-SC(S)R^{12}$、$-SC(S)OR^{12}$、$-OC(O)N(R^{12})_2$、$-OC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(O)N(R^{12})_2$、$-SC(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-SC(S)N(R^{12})_2$、$-OC(NR^{12})R^{12}$、$-SC(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)R^{12}$、$-NR^{12}C(S)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})R^{12}$、$-NR^{12}C(O)OR^{12}$、$-NR^{12}C(NR^{12})OR^{12}$、$-NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(S)N(R^{12})_2$、$-NR^{12}C(NR^{12})N(R^{12})_2$、$-S(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pR^{12}$、$-OS(O)_pOR^{12}$、$-OS(O)_pN(R^{12})_2$、$-S(O)_pOR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_pN(R^{12})_2$、$-NR^{12}S(O)_pOR^{12}$、$-S(O)_pN(R^{12})_2$、$-SS(O)_pR^{12}$、$-SS(O)_pOR^{12}$、$-SS(O)_pN(R^{12})_2$、$-OP(O)(OR^{12})_2$、或$-SP(O)(OR^{12})_2$，其中該由$R^{20}$所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基,、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{20}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基（$=NR^{12}$）；

其條件為R^1與R^3之一為氫。

2.根據申請專利範圍第1項的化合物，其中R^7為OR^{10}；

m為0；

R^{10}為H或C_1-C_4烷基，其係視需要地以一個或兩個R^{20}

取代；

每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

3.根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 R^7 為 $N(R^{10})_2$；

每個 R^{10} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

或兩個 R^{10} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

每個 R^{20} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{12}、CO_2R^{12}、$N(R^{12})_2$、$CONR^{12}$ 或 $NR^{12}COR^{12}$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

4.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中每個 R^{10} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基。

5.根據申請專利範圍第 3 項的化合物，其中兩個 R^{10} 部分皆（與其等所接附的 N 原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個 R^{20} 取代；

每個 R^{20} 獨立地為 F、Cl、Br、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基或 $N(R^{12})_2$；且

每個 R^{12} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

6.根據申請專利範圍第 5 項的化合物，其中該雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基硫代味啉、或吡咯啶。

7.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其中 R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、-$C(O)R^{12}$、-$C(NR^{12})R^{12}$、-$C(NR^{12})N(R^{12})_2$、-$S(O)_pR^{12}$ 或-$S(O)_pN(R^{12})_2$，其中每個由 R^6 或 R^7 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6（與其等所接附的氮原子一起）形成 5 至 7 員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個 R^{20} 取代。

8.根據申請專利範圍第 7 項的化合物，其中 R^5 與 R^6 獨立地為 H、C_1-C_6 烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代；或 R^5 與 R^6 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{20} 取代。

9.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其中 R^5 或 R^6 之至少一者為 H。

10.根據申請專利範圍第 9 項的化合物，其中 R^5 與 R^6 皆為 H。

11.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其

中 R^2 為甲基、F、OH、甲氧基、乙氧基、丙氧基、或異丙氧基。

12.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其中 R^1 為 H、OH 或甲氧基。

13.根據申請專利範圍第 1-6 項中任一項的化合物，其中 R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_5-C_6 環烷基。

14.5-(4-乙氧基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-異丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-三級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-3-丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-環戊基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

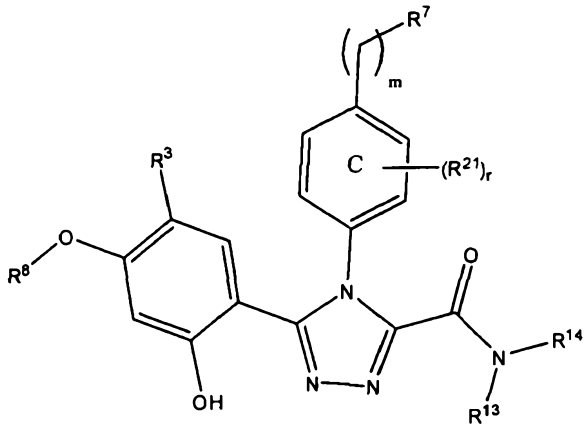
5-(3-乙基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(3-二級丁基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；與

5-(3-環己基-4-羥苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

15.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

m為0或1；

r為0、1或2；

R^8為C_1-C_3烷基或C_1-C_3鹵烷基；

R^3 為 H、C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^7 為苯基、$S(O)_pR^{31}$、OR^{31}、$N(R^{31})_2$ 或 $=NN(R^{31})_2$；

R^{13} 與 R^{14} 獨立地為氫、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-7 員雜環基、苯基、苄基、5-7 員雜芳基、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個不是氫的 R^{13} 與 R^{14} 係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；或 R^{13} 與 R^{14}（與其等所接附的氮一起）形成 5-7 員雜環基，其係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；

每個 R^{31} 係獨立地選自 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、$-OR^{32}$、$-N(R^{32})_2$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-S(O)_pR^{32}$、$-S(O)_pOR^{32}$ 或 $-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中該由 R^{31} 所代表的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基與雜芳基係獨立地且視需要地由一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{31} 部分一起形成 5-14 員雜環基或 5-14 員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；

每個 R^{32} 獨立地為 H、C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_7 環烷基、苯基、或苄基，其中每個具有至少一個氫原子的 R^{32} 係視需要地以一個或更多個 R^{21} 取代；或兩個接附至相同的原子或相鄰的原子的 R^{32} 取代基（與其等所接附的原子一起）形成

5-7 員雜環基或 C_3-C_7 環烷基，其各自係視需要地且獨立地以一個或更多個 R^{21} 取代；且

每個 R^{21} 係獨立地選自由以下者所組成的群組：C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 環烷基、5-14 員雜環基、C_6-C_{20} 芳基、5-14 員雜芳基、C_3-C_7 環烷基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜環基-(C_1-C_3)烷基、C_6-C_{20} 芳基-(C_1-C_3)烷基、5-14 員雜芳基-(C_1-C_3)烷基、鹵基、氰基、硝基、疊氮基、$-N(R^{32})_2$、$-OR^{32}$、$-C(O)R^{32}$、$-C(O)OR^{32}$、$-C(S)R^{32}$、$-C(O)SR^{32}$、$-C(S)SR^{32}$、$-C(S)OR^{32}$、$-C(O)N(R^{32})_2$、$-C(S)N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})OR^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-C(NR^{32})SR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(O)R^{32}$、$-OC(O)OR^{32}$、$-OC(S)OR^{32}$、$-OC(NR^{12})OR^{32}$、$-SC(O)R^{32}$、$-SC(O)OR^{32}$、$-SC(NR^{32})OR^{32}$、$-OC(S)R^{32}$、$-SC(S)R^{32}$、$-SC(S)OR^{32}$、$-OC(O)N(R^{32})_2$、$-OC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(O)N(R^{32})_2$、$-R^{32})N(R^{32})_2$、$-SC(S)N(R^{32})_2$、$-OC(NR^{32})R^{32}$、$-SC(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)R^{32}$、$-NR^{32}C(S)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})R^{32}$、$-NR^{32}C(O)OR^{32}$、$-NR^{32}C(NR^{32})OR^{32}$、$-NR^{32}C(O)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(S)N(R^{32})_2$、$-NR^{32}C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pR^{32}$、$-OS(O)_pOR^{32}$、$-OS(O)_pN(R^{32})_2$、$-S(O)_pOR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pR^{32}$、$-NR^{32}S(O)_pN(R^{32})_2$、$-NR^{32}S(O)_pOR^{32}$、$-S(O)_pN(R^{32})_2$、$-SS(O)_pR^{32}$、$-SS(O)_pOR^{32}$、$-SS(O)_pN(R^{32})_2$、$-OP(O)(OR^{32})_2$、或 $-SP(O)(OR^{32})_2$，其中該由 R^{21} 所代表的烷基、烯基、炔基、

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基,、芳烷基、與雜芳烷基各自係視需要地且獨立地以一個至三個選自鹵基、C_1-C_3烷基、苯基、苄基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、硝基、氰基、疊氮基、胺基與C_1-C_5胺甲醯基的基團取代；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）或亞胺基（=NR^{32}）。

16.根據申請專利範圍第15項的化合物，其中R^8為甲基或乙基；且R^3為H、環戊基、環丙基、甲基、乙基、丙基、異丙基、三級丁基、異丁基、正丁基或二級丁基。

17.根據申請專利範圍第16項的化合物，其中R^3為異丙基或乙基；且R^8為甲基。

18.根據申請專利範圍第15-17項中任一項的化合物，其中r為1且在環C上的R^{21}為F。

19.根據申請專利範圍第15-17項中任一項的化合物，其中r為0。

20.跟據申請專利範圍第15-17項中任一項的化合物，其中R^7為OR^{31}或$N(R^{31})_2$；且

每個R^{31}係獨立地選自H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環基、苯基、萘基、5-7員雜芳基、-$C(O)R^{32}$、-$C(O)OR^{32}$、-$C(S)R^{32}$、-$C(O)SR^{32}$、-$C(O)N(R^{32})_2$，其中該由R^{31}所代表的烷基、烯基、環烷基、雜環基、苯基、萘基與雜芳基係各自獨立地且視需要地以一個或更多個R^{21}取代；或兩個接附至相同的氮原子的R^{31}部分一起形成5-14員雜環基或5-14員雜芳基，其等每一者係視需要地且獨立

地以一個或更多個 R^{21} 取代。

21.根據申請專利範圍第 20 項的化合物，其中 R^7 為 OR^{31}；

m 為 0；

R^{31} 為 H 或 C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代；

每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；且

每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

22.根據申請專利範圍第 21 項的化合物，其中每個 R^{21} 獨立地為 COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$ 或 $CONR^{32}$。

23.根據申請專利範圍第 20 項的化合物，其中 R^7 為 $N(R^{31})_2$；

每個 R^{31} 獨立地為 H、C_1-C_4 烷基，其係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；或兩個 R^{31} 部分與其等所接附的氮一起形成含有至多三個選自 N、O 與 S 的附加雜原子的 5-7 員雜環基，其中該雜環基係視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；

每個 R^{21} 獨立地為 C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_3-C_6 環烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、F、Cl、Br、氰基、COR^{32}、CO_2R^{32}、$N(R^{32})_2$、$CONR^{32}$ 或 $NR^{32}COR^{32}$；且

每個 R^{32} 獨立地為 H 或 C_1-C_3 烷基。

24.根據申請專利範圍第 23 項的化合物，其中每個 R^{31} 為 H、甲基、乙基、異丙基或丙基。

25.根據申請專利範圍第23項的化合物，其中兩個R^{31}部分皆（與其等所接附的N原子一起）形成選自由以下者所組成的群組的雜環：哌啶、哌啡、味啉、硫代味啉、4,4-二側氧基-硫代味啉、吡咯啶、咪唑啶、噁唑啶、噻唑啶、吡唑啶、六氫嘧啶，其中每個雜環係視需要地以一個至三個R^{21}取代；

每個R^{21}獨立地為F、Cl、Br、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基或$N(R^{32})_2$；且

每個R^{32}獨立地為H或C_1-C_3烷基。

26.根據申請專利範圍第23項的化合物，其中該雜環為以甲基、乙基丙基或異丙基取代的哌啡；味啉；硫代味啉；哌啶-1基；N-甲基-哌啶-4基；4,4-二側氧基硫代味啉；或吡咯啶。

27.根據申請專利範圍第15-17項中任一項的化合物，其中R^{13}與R^{14}獨立地為H、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{32}$、$-C(NR^{32})R^{32}$、$-C(NR^{32})N(R^{32})_2$、$-S(O)_pR^{32}$或$-S(O)_pN(R^{32})_2$，其中每個由R^{13}或R^{14}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地且獨立地以一個或更多個R^{21}取代；或R^{13}與R^{14}（與其等所接附的氮原子一起）形成5至7員雜環狀或雜芳基環，其係視需要地以一個或更多個R^{21}取代。

28.根據申請專利範圍第27項的化合物，其中R^{13}與R^{14}獨立地為H、C_1-C_6烷基、環丙基、環戊基、環己基或苯基，其中每個烷基、環烷基或苯基係視需要地以一個或兩個R^{21}

取代；或 R^{13} 與 R^{14} 與其等所接附的氮原子一起，形成 5-6 員雜環，其視需要地以一個或兩個 R^{21} 取代。

29.根據申請專利範圍第 15-17 項中任一項的化合物，其中 R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 C_1-C_4 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其視需要地以一個至三個 R^{21} 取代；且每個 R^{21} 為 F。

30.根據申請專利範圍第 15-17 項中任一項的化合物，其中 R^{13} 或 R^{14} 之至少一者為 H。

31.5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-味啉基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-(二乙基胺基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-丙氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-4-異丙氧基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基

甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-乙基-2-羥基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-5-乙基-2-羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-4-甲氧基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-乙氧基-2-羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(哌啶-1-

基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吡咯啶-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基亞胺基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯

基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(3-氟-4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌

咔-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環戊基-4-(3-氟-4-((4-甲基哌咔-1-基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；且

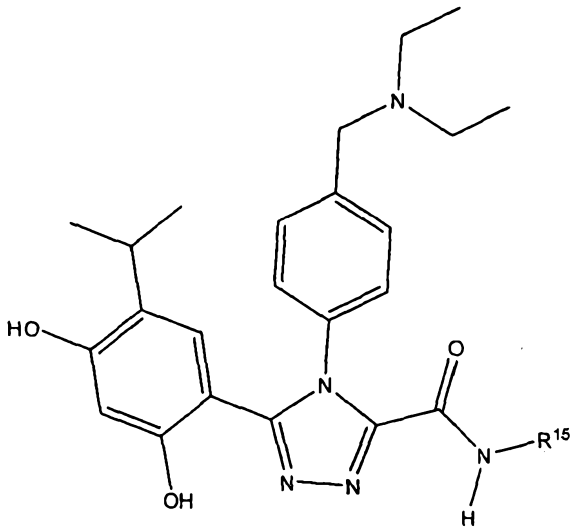
N-環戊基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；且

N-環丙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

32.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

R^{15}為C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_7環烷基、苯基、苄基、-$C(O)R^{42}$、-$N(R^{42})_2$、-$C(NR^{42})R^{42}$、-$C(NR^{42})N(R^{42})_2$、-$S(O)_pR^{42}$或-$S(O)_pN(R^{42})_2$，其中每個由R^{15}所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個R^{22}取代；

每個R^{42}獨立地為H或C_1-C_4烷基；或兩個接附至相同的氮原子的R^{42}部分一起形成5-7員雜環基；且

每個R^{22}獨立地為鹵基、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基、C_3-C_6環烷基、5-7員雜環、-$C(O)R^{42}$、-$C(O)OR^{42}$、-$C(O)N(R^{42})_2$、-$N(R^{42})_2$、或-$NR^{42}C(O)R^{42}$；或兩個接附至相同的原子的R^{21}部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；

其條件為R^{15}為異丙基或-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$以外者。

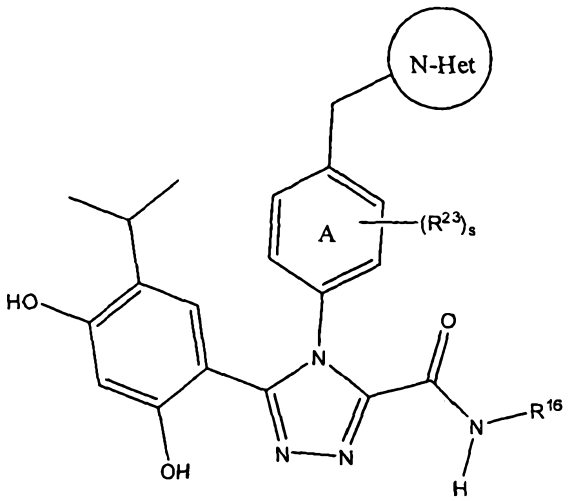
33.根據申請專利範圍第32項的化合物，其中R^{15}為以一個或更多個R^{22}取代的C_1-C_4烷基；且每個R^{22}獨立地為鹵基或5-7員雜環。

34.根據申請專利範圍第33項的化合物，其中R^{15}為以

一個 R^{22} 取代的 C_2-C_3 烷基；且 R^{22} 為味啉基、N-甲基哌啶-4-基、4-甲基哌啡基、4-乙基哌啡基、或吡咯啶基。

35.4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；與
4-(4-((二乙基胺基)甲基)-苯基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；
或其醫藥上可接受的鹽。

36.一種根據以下結構式的化合物或其醫藥上可接受的鹽，



其中：

N-Het為哌啶、哌啡、味啉、吡咯啶、咪唑啶、六氫嘧啶或吡唑啶，其各自視需要地且獨立地以一個或兩個 R^{23} 取代；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、苯基、苄基、$-C(O)R^{52}$、$-N(R^{52})_2$、$-C(NR^{52})R^{52}$、$-C(NR^{52})N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基、環烷基、苯基與苄基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；

每個 R^{52} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；或兩個接附至相同的氮原子的 R^{52} 部分一起形成 5-7 員雜環基；且

每個 R^{23} 獨立地為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_1-C_3 鹵烷基、C_1-C_3 烷氧基、C_1-C_3 鹵烷氧基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)OR^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-N(R^{52})_2$、或 $-NR^{52}C(O)R^{52}$；或兩個接附至相同的原子的 R^{23} 部分（一起）形成側氧基（=O）、硫酮基（=S）、或亞胺基（=N）；

s 為 0、1 或 2；

其條件為當 N-Het 為味啉且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H、乙

基、異丙基、異丁基、丙基、環己基、或以羥基取代的伸乙基、甲氧基、二甲基胺基、二乙基胺基、吡咯啶、4-甲基哌啉或味啉以外者；

當 N-Het 為 4-甲基哌啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為 H 以外者；

當 N-Het 為吡咯啶基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為以吡咯啶取代的伸乙基、味啉、或 4-甲基-哌啉以外者；且

當 N-Het 為 4-甲基哌啉基或 4-乙基哌啉基且 s 為 0 時，則 R^{16} 為異丙基以外者。

37.根據申請專利範圍第 36 項的化合物，其中 N-Het 為哌啶基、哌啉基、味啉基或吡咯啶基，其各自視需要地且獨立地以一個 R^{23} 取代；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_3-C_7 環烷基、$-N(R^{52})_2$、$-C(O)R^{52}$、$-C(O)N(R^{52})_2$、$-S(O)_pR^{52}$ 或 $-S(O)_pN(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；且

每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環或 $-C(O)OR^{52}$。

38.根據申請專利範圍第 37 項的化合物，其中 s 為 1；且環 A 上的 R^{23} 為 F。

39.根據申請專利範圍第 37 或 38 項的化合物，其中 N-Het 為味啉基且 R^{16} 為 $N(R^{52})_2$ 或以 5-7 員雜環基取代的 C_2-C_3 烷基。

40.根據申請專利範圍第 37 或 38 項的化合物，其中

N-Het 為 4-甲基-哌啉基或 4-乙基-哌啉基；

R^{16} 為 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_7 環烷基或 -$N(R^{52})_2$，其中每個由 R^{16} 所代表的烷基、烯基與環烷基係視需要地以一個或更多個 R^{23} 取代；且

每個 R^{23} 為鹵基、C_1-C_3 烷基、C_3-C_6 環烷基、5-7 員雜環、-$N(R^{52})_2$ 或 -$C(O)OR^{52}$。

41.5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-甲基-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(3-(二乙基胺基)丙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(3-味啉基丙基)-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙

基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-4-(4-(吲哚啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吲哚啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吲哚啉基甲基)苯基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-(2-(4-乙基哌啡-1-基)乙基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N',N'-二甲基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-卡肼；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-乙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(吲哚啉基甲基)苯基)-N-(哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-味啉基-4-(4-(味啉基甲基)

苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-N-(1,1-二側氧基-四氫苯硫-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸酯；

1-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-羧酸；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-異丙基哌啡-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-異丙基-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N-(2-(二乙基胺基)乙基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(3-氟-4-(味啉基甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)

苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

42.5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-(二氟甲氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；與

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺；

4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)

丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基)丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-N-甲基丁醯胺；

N-(2-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙基)-4-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)丁醯胺；

4-(5-胺基-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；與

N-環戊基-4-(4-((二乙基胺基)甲基)苯基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

或其醫藥上可接受的鹽。

43.5-(4-氟-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(6-味啉基吡啶-3-基)-N-(3-(4,4-二側氧基-硫代味啉基丙基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二[illegible]唑-5-基)-N-乙基-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(4,4-二側氧基-硫代味啉基苯基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

乙基 2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸酯；

2-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-(乙基胺甲醯基)-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯氧基)乙酸；

5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(苯并[d][1,3]二噁唑-5-基甲基)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺

5-(5-三級丁基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-環己基-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(5-乙基-2,4-二羥苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-甲基苯基)-4-(4-(吡咯烷基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-味啉基乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(甲磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-5-異丙基-2-甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

4-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(4-羥基-2,5-二甲基苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(哌啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

(E)-5-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-N-異丙基-4-(4-((味啉基亞胺基)甲基)-苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺；

N,N'-(十一烷-1,11-二基)雙(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(4-(味啉基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺)；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-1-甲基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(4-羥基-5-異丙基-2-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；

3-(2-羥基-5-異丙基-4-甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮；與

5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

或其醫藥上可接受的鹽。

44.一種在細胞中抑制 Hsp90 的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物投予至該細胞。

45.一種根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療增生性疾患的個體中

治療增生性疾患之用的醫藥品。

46.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療癌症的個體中治療癌症之用的醫藥品。

47.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供誘發c-Kit蛋白質之降解之用的醫藥品。

48.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療c-Kit相關性癌症的個體中治療c-Kit相關性癌症之用的醫藥品。

49.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供誘發BCR-ABL蛋白質之降解之用的醫藥品。

50.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療BCR-ABL相關性癌症的個體中治療BCR-ABL相關性癌症之用的醫藥品。

51.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供誘發FLT3蛋白質之降解之用的醫藥品。

52.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療FLT3相關性癌症的個體中治療FLT3相關性癌症之用的醫藥品。

53.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供誘發EGFR蛋白質之降解之用的醫

藥品。

54.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療EGFR相關性癌症的個體中治療EGFR相關性癌症之用的醫藥品。

55.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療或抑制血管發生的個體中治療或抑制血管發生之用的醫藥品。

56.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在新血管系中封阻、阻塞、或否則中斷血流之用的醫藥品。

57.根據申請專利範圍第56項的用途，其中該新血管系係在一個體中且在新血管系中的血流在個體中藉由該醫藥品而被封阻、阻塞、或否則中斷。

58.根據申請專利範圍第57項的用途，其中該個體為人類。

59.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供治療非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）之用的醫藥品。

60.根據申請專利範圍第59項的用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為B細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

61.根據申請專利範圍第60項的用途，其中該B細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由勃兒基特氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤、結節邊緣區域B細胞淋巴瘤（nodal marginal zone B-cell

lymphoma）、漿細胞癌瘤、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病、套膜細胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma）、與淋巴漿細胞性淋巴瘤（lymphoplamacytic lymphoma）/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症所組成的群組。

62.根據申請專利範圍第 59 項的用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

63.根據申請專利範圍第 62 項的用途，其中該 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由退行性大型細胞淋巴瘤、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤（unspecified peripheral T-cell lymphoma）、與血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤所組成的群組。

64.根據申請專利範圍第 59-63 項中任一項的用途，其中該醫藥品係與其他的治療劑一起投予。

65.一種根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療感染的個體中治療感染之用的醫藥品。

66.一種根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療真菌性感染的個體中治療真菌性感染之用的醫藥品。

67.一種根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療細菌性感染的個體中治療細菌性感染之用的醫藥品。

68.一種根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療病毒性感染的個體中

治療病毒性感染之用的醫藥品。

69.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療寄生蟲性感染的個體中治療寄生蟲性感染之用的醫藥品。

70.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在個體中抑制拓樸異構酶II之用的醫藥品。

71.一種在細胞中調節糖皮質素受體之活性的方法，其包括將有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物投予至該細胞。

72.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療發炎性疾患的個體中治療發炎性疾患之用的醫藥品。

73.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要治療免疫疾患的個體中治療免疫疾患之用的醫藥品。

74.一種根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物的用途，其係用於製造供在需要抑制免疫系統的個體中抑制免疫系統之用的醫藥品。

75.一種醫藥組成物，其包括醫藥上可接受的載劑和根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

76.根據申請專利範圍第75項的醫藥組成物，其進一步包括一種或更多種其他的治療劑。

77.一種在需要治療增生性疾患的個體中治療增生性疾

患的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

78.一種在需要治療癌症的個體中治療癌症的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

79.一種誘發c-Kit蛋白質之降解的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

80.一種在需要治療c-Kit相關性癌症的個體中治療c-Kit相關性癌症的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

81.一種誘發BCR-ABL蛋白質之降解的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

82.一種在需要治療BCR-ABL相關性癌症的個體中治療BCR-ABL相關性癌症的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

83.一種誘發FLT3蛋白質之降解的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

84.一種在需要治療FLT3相關性癌症的個體中治療FLT3相關性癌症的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合物。

85.一種誘發EGFR蛋白質之降解的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第1-44項中任一項的化合

物。

86.一種在需要治療 EGFR 相關性癌症的個體中治療 EGFR 相關性癌症的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

87.一種在需要治療或抑制血管發生的個體中治療或抑制血管發生的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

88.一種在新血管系中封阻、阻塞、或否則中斷血流的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

89.根據申請專利範圍第 88 項的醫藥組成物，其中該新血管系係在一個體中且在新血管系中的血流在個體中藉由該醫藥組成物而被封阻、阻塞、或否則中斷。

90.根據申請專利範圍第 89 項的醫藥組成物，其中該個體為人類。

91.一種治療非霍奇金氏淋巴瘤的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

92.根據申請專利範圍第 91 項的醫藥組成物，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

93.根據申請專利範圍第 92 項的醫藥組成物，其中該 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由勃兒基特氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤、結節邊緣區域 B 細胞淋巴瘤、漿細胞癌瘤、小型淋巴球性淋巴瘤/慢性淋巴球性白血病、套膜細胞淋巴瘤、與淋巴漿細胞性淋巴瘤

/Waldenstrom 氏巨球蛋白血症所組成的群組。

94.根據申請專利範圍第 91 項的醫藥組成物，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

95.根據申請專利範圍第 94 項的醫藥組成物，其中該 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由退行性大型細胞淋巴瘤、T 細胞前驅細胞淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、非指定性週邊 T 細胞淋巴瘤、與血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤所組成的群組。

96.根據申請專利範圍第 91-95 項中任一項的醫藥組成物，其中該醫藥組成物係與其他的治療劑一起投予。

97.一種在需要治療感染的個體中治療感染的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

98.一種在需要治療真菌性感染的個體中治療真菌性感染的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

99.一種在需要治療細菌性感染的個體中治療細菌性感染的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

100.一種在需要治療病毒性感染的個體中治療病毒性感染的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

101.一種在需要治療寄生蟲性感染的個體中治療寄生蟲性感染的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範

圍第 1-44 項中任一項的化合物。

102.一種在個體中抑制拓樸異構酶 II 的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

103.一種在需要治療發炎性疾患的個體中治療發炎性疾患的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

104.一種在需要治療免疫疾患的個體中治療免疫疾患的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

105.一種在需要抑制免疫系統的個體中抑制免疫系統的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

八、圖式：

無

圍第 1-44 項中任一項的化合物。

102.一種在個體中抑制拓樸異構酶 II 的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

103.一種在需要治療發炎性疾患的個體中治療發炎性疾患的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

104.一種在需要治療免疫疾患的個體中治療免疫疾患的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

105.一種在需要抑制免疫系統的個體中抑制免疫系統的醫藥組成物，其包括有效量的根據申請專利範圍第 1-44 項中任一項的化合物。

八、圖式：

無