



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679319 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 09

(21) 申请号 200880010623. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 02. 08

C07D 249/08 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 249/10 (2006. 01)

60/900, 225 2007. 02. 08 US

C07D 249/12 (2006. 01)

60/993, 709 2007. 09. 13 US

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 401/14 (2006. 01)

2009. 09. 29

C07D 403/04 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 403/14 (2006. 01)

PCT/US2008/001693 2008. 02. 08

C07D 405/04 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 417/14 (2006. 01)

W02008/097640 EN 2008. 08. 14

A61K 31/4196 (2006. 01)

(73) 专利权人 辛塔医药品有限公司

A61P 35/00 (2006. 01)

地址 美国马萨诸塞

审查员 李冰

(72) 发明人 D·U·齐姆曼纳玛达

J·A·布尔利松 英伟文 孙利军

S·M·施魏策尔 章世杰

Z·德姆科 D·詹姆斯

T·普尔泽夫洛卡

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 尚继栋

权利要求书6页 说明书157页

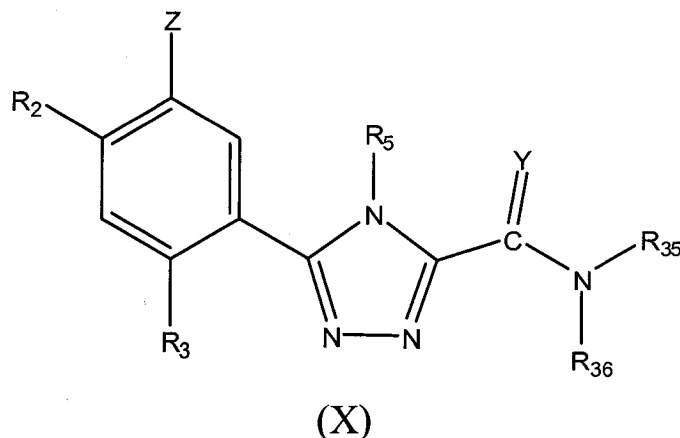
(54) 发明名称

用于治疗增生性病症如癌症的三唑类化合物

(57) 摘要

本发明涉及取代的三唑类化合物以及包含取代的三唑类化合物的组合物。本发明进一步涉及本发明的取代的三唑类化合物或包含该化合物的组合物在制备用于在需要防止或治疗过度增生性疾病(如癌症)的受试者体内防止或治疗过度增生性病症(如癌症)的药物中的用途。

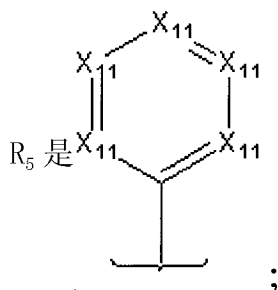
1. 由以下结构式表示的化合物：



或它的药物上可接受的盐,其中

Y 是 O 或 S ;

R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 独立地是 -OH、-SH 或 -NH<sub>2</sub> ;



X<sub>11</sub>, 每次出现时,独立地是 CH、CR<sub>9</sub> 或 N ;

R<sub>9</sub>, 每次出现时,独立地是一个取代基,该取代基选自下组,其构成为 :一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的杂环基、卤素、氰基、硝基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>7</sub> ;

或者两个 R<sub>9</sub> 基团与它们所附连的这些碳原子一起形成一个稠合环 ;

R<sub>7</sub>, 每次出现时,独立地是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的杂环基 ;

R<sub>10</sub> 以及 R<sub>11</sub>, 每次出现时,独立地是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、或一个可任选地取代的杂环基 ;

R<sub>35</sub> 以及 R<sub>36</sub>, 每次出现时,独立地是 -H、一种可任选地取代的烷基、一种可任选地取代的环烷基、一种可任选地取代的杂环基、一种可任选地取代的芳基、一种可任选地取代的杂芳基、一种可任选地取代的芳烷基、或一种可任选地取代的杂芳烷基 ;或者 R<sub>35</sub> 以及 R<sub>36</sub>, 与它们所附连的氮一起,形成一个 5 至 7 元的杂环 ;和

Z 是一个 C1-C6 烷基、一个 C1-C6 卤烷基、一个 C1-C6 烷氧基或一个 C1-C6 卤代烷氧基 ;

其中,对于烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、以及杂芳基烷基而言的取代基选自烷基、烷氧基、-C(O)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、卤素、-OR<sub>33</sub>、氰基、硝基、卤代烷氧基、-C(O)R<sub>33</sub>、-NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-C(O)OR<sub>33</sub>、-OC(O)R<sub>33</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、其中 R<sub>28</sub>、R<sub>29</sub> 和 R<sub>33</sub> 每次出现时独立地是 H 或烷基 ;

p, 每次出现时,独立地是,1 或 2 ;

其中,烷基是具有 1 至 10 个碳原子的饱和的直链或支链的非环烃;

环烷基是具有 3 至 20 个碳原子的饱和的、单环或多环烷基基团;

杂环基是 3 至 10 元的单环或 7 至 20 元的多环的杂环系统,该杂环系统是饱和的环或不饱和的非芳香环,其中杂原子选自 O、N 和 S;

芳基是苯基、甲苯基、苄基、苊基、茚基、茚基、萘基、萘基或 5, 6, 7, 8- 四氢萘基;

杂芳基是包括碳原子环成员以及一个或多个杂原子环成员的 5-8 元的单环或多环的杂芳香族环;

芳烷基是通过 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基基团附连至另一个基团上的芳基基团;

杂芳烷基是通过 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基基团附连至另一个基团上的杂芳基基团;

卤烷基是其中一个或多个氢基团被卤素基团替换的烷基基团,其中每一个卤素基团独立地选自 -F、-Cl、-Br、以及 -I;

烷氧基是通过氧接头附连至另一个部分上的烷基基团;

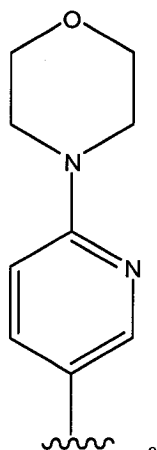
卤代烷氧基是通过氧接头附连至另一个部分上的卤代烷基基团;

杂烷基是直链或支链的烷基基团,其中在该链中内部的碳原子的一个或多个被选自 O、N 和 S 的杂原子替换。

2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R<sub>35</sub> 或 R<sub>36</sub> 之一是 -H。

3. 如权利要求 2 所述的化合物,其中 R<sub>35</sub> 以及 R<sub>36</sub> 均是 -H。

4. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R<sub>5</sub> 是



5. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R<sub>5</sub> 是可任选地取代的 (C<sub>6</sub>) 芳基。

6. 化合物,选自:

5-(2, 4- 二羟基 -5- 异丙苯基)-N-(2- 吗啉代乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1, 2, 4- 三唑-3- 甲酰胺;

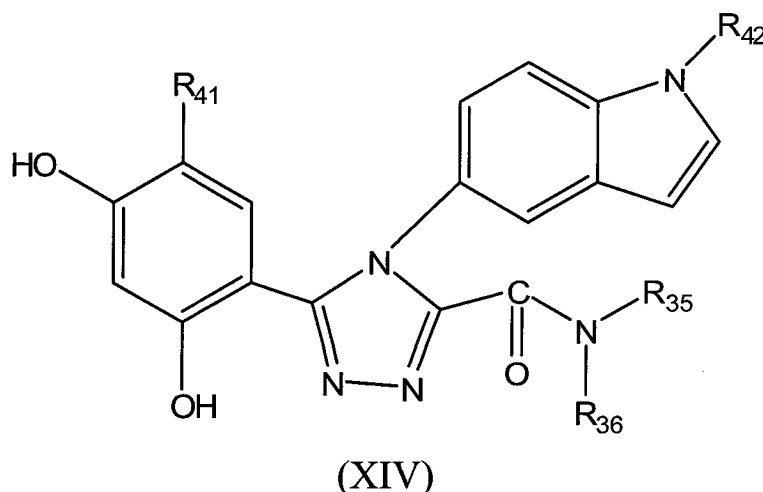
N-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(2, 4- 二羟基 -5- 异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1, 2, 4- 三唑-3- 甲酰胺;

5-(2, 4- 二羟基 -5- 异丙苯基)-N- 乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1, 2, 4- 三唑-3- 甲酰胺;和

5-(2, 4- 二羟基 -5- 异丙苯基)-N-(2- 吗啉代乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1, 2, 4- 三唑-3- 甲酰胺;

或其药物上可接受的盐。

7. 由以下结构式表示的化合物：



或它的药物上可接受的盐,其中：

$R_{35}$  以及  $R_{36}$ , 每次出现时,独立地是 -H、一种可任选地取代的烷基、一种可任选地取代的环烷基、一种可任选地取代的杂环基、一种可任选地取代的芳基、一种可任选地取代的杂芳基、一种可任选地取代的芳烷基、或一种可任选地取代的杂芳烷基；或者  $R_{35}$  以及  $R_{36}$ , 与它们所附连的氮一起,形成一个 5 至 7 元的杂环；

$R_{41}$  是 -H、-OH、-SH、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的杂环基、卤素、氰基、硝基、一个卤烷基、一个杂烷基、一个烷氧基、环烷氧基、一个卤代烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、或  $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ ；

$R_{42}$  是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的杂环基、羟烷基、烷氧基烷基、一个卤烷基、一个杂烷基；

$R_7$ , 每次出现时,独立地是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、或一个可任选地取代的杂环基；

$R_{10}$  以及  $R_{11}$ , 每次出现时,独立地是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的环烷基、或一个可任选地取代的杂环基；

$p$ , 每次出现时,独立地是, 1 或 2；

其中,对于烷基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、以及杂芳基烷基而言的取代基选自烷基、烷氧基、 $-C(O)NR_{28}R_{29}$ 、卤素、 $-OR_{33}$ 、氰基、硝基、卤代烷氧基、 $-C(O)R_{33}$ 、 $-NR_{28}R_{29}$ 、 $-C(O)OR_{33}$ 、 $-OC(O)R_{33}$ 、 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ , 其中  $R_{28}$ 、 $R_{29}$  和  $R_{33}$  每次出现时独立地是 H 或烷基；

其中,烷基是具有 1 至 10 个碳原子的饱和的直链或支链的非环烃；

环烷基是具有 3 至 20 个碳原子的饱和的、单环或多环烷基基团；

杂环基是 3 至 10 元的单环或 7 至 20 元的多环的杂环系统,该杂环系统是饱和的环或不饱和的非芳香环,其中杂原子选自 O、N 和 S；

芳基是苯基、甲苯基、苊基、茚基、茚基、萘基、萘基或 5, 6, 7, 8- 四氢萘基；

杂芳基是包括碳原子环成员以及一个或多个杂原子环成员的 5-8 元的单环或多环的杂芳香族环；

芳烷基是通过  $(C_1-C_6)$  亚烷基基团附连至另一个基团上的芳基基团；

杂芳烷基是通过(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基基团附连至另一个基团上的杂芳基基团；

卤烷基是其中一个或多个氢基团被卤素基团替换的烷基基团，其中每一个卤素基团独立地选自 -F、-Cl、-Br、以及 -I；

烷氧基是通过氧接头附连至另一个部分上的烷基基团；

卤代烷氧基是通过氧接头附连至另一个部分上的卤代烷基基团；

杂烷基是直链或支链的烷基基团，其中在该链中内部的碳原子的一个或多个被选自 O、N 和 S 的杂原子替换。

8. 如权利要求 7 所述的化合物，其中 R<sub>41</sub> 是选自下组，其构成为：-H、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C3-C4 环烷基、以及 C3-C4 环烷氧基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中 R<sub>41</sub> 是选自下组，其构成为：-H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、以及环丙氧基。

10. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 R<sub>42</sub> 是 -H 或一个可任选地取代的 C1-C4 烷基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物，其中 R<sub>35</sub> 或 R<sub>36</sub> 之一是 -H。

12. 如权利要求 11 所述的化合物，其中 R<sub>35</sub> 与 R<sub>36</sub> 均是 -H。

13. 化合物，其为 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。

14. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于抑制细胞内 Hsp90 的药物中的用途。

15. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗或防止增生性病症的药物中的用途。

16. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗癌症的药物中的用途。

17. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于诱导 c-kit 蛋白的降解的药物中的用途。

18. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗与 c-kit 有关的癌症的药物中的用途。

19. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于诱导 Bcr-Abl 蛋白的降解的药物中的用途。

20. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗与 Bcr-Abl 有关的癌症的药物中的用途。

21. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于诱导 FLT3 蛋白的降解的药物中的用途。

22. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗与 FLT3 有关的癌症的药物中的用途。

23. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于诱导 EGFR 蛋白的降解的药物中的用途。

24. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在哺乳动物体内治疗与 EGFR 有关的癌症的药物中的用途。

25. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在有需要的受试者体内治疗

或抑制血管发生的药物中的用途。

26. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物在制备用于在新血管系统中阻断、阻塞、或以其他方式使血流中断的药物中的用途。

27. 如权利要求 26 所述的用途,其中该新血管系统是在受试者体内并且有效量的该化合物能够在该受试者体内使该新血管系统中的血流被阻断、阻塞、或以其他方式被中断。

28. 如权利要求 27 所述的用途,其中该受试者是人类。

29. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非何杰金氏淋巴瘤的药物中的用途。

30. 如权利要求 29 所述的用途,其中该非何杰金氏淋巴瘤是 B 细胞非何杰金氏淋巴瘤。

31. 如权利要求 30 所述的用途,其中该 B 细胞非何杰金氏淋巴瘤是选自下组,其构成为:伯基特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、弥散性大 B 细胞淋巴瘤、结内边缘区 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤 / 慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、以及淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症。

32. 如权利要求 29 所述的用途,其中该非何杰金氏淋巴瘤是 T 细胞非何杰金氏淋巴瘤。

33. 如权利要求 32 所述的用途,其中该 T 细胞非何杰金氏淋巴瘤是选自下组,其构成为:间变性大细胞淋巴瘤、前体 T 细胞淋巴瘤母细胞性白血病、前体 T 细胞淋巴瘤母细胞性淋巴瘤、非特异性外周 T- 细胞淋巴瘤、以及血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤。

34. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止感染的药物中的用途。

35. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止真菌感染的药物中的用途。

36. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止细菌感染的药物中的用途。

37. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止病毒感染的药物中的用途。

38. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止寄生虫感染的药物中的用途。

39. 如权利要求 34 至 38 中任何一项所述的用途,其中将额外的治疗剂与该化合物一起给药。

40. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内抑制拓扑异构酶 II 的药物中的用途。

41. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在细胞内调整体内抑制糖皮质激素受体的活力的药物中的用途。

42. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止炎症性疾病的药物中的用途。

43. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在受试者体内治疗或防止免疫障碍的药物中的用途。

44. 权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的受试者体内抑制免疫系统的药物中的用途。

45. 一种药物组合物,包括药学上可接受的载体以及权利要求 1 至 13 中任何一项所述的化合物。

46. 如权利要求 45 所述的药物组合物,进一步包括一种或多种额外的治疗剂。

## 用于治疗增生性病症如癌症的三唑类化合物

### [0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2007 年 2 月 8 日提交的美国临时申请号 60/900, 225 以及于 2007 年 9 月 13 日提交的美国临时申请号 60/993, 709 ( 它们的全部传授内容都通过引用结合在此 ) 的权益。

### [0003] 发明背景

[0004] 虽然在阐述造成恶性癌细胞的基因组异常方面取得了巨大的进步,但目前可行的化疗依然不能令人满意,并且大多数诊断患有癌症的患者其预后依然不良。大多数化学治疗药物在一种被认为涉及该恶性表型的发展的特异性分子靶标上发挥作用。然而,信号通路的复杂网络调节着细胞增殖,并且在这些通路中多重遗传异常促进了大多数的恶性癌症。因此,在一种分子靶标上发挥作用的的治疗剂将完全有效地治愈患有癌症的患者是不可能的。

[0005] 热休克蛋白 (HSP) 是一类分子伴侣蛋白,它们响应升高的温度以及其他环境的应激 ( 如紫外线、营养物的剥夺、以及不供氧 ) 而上调。HSP 充当其他细胞的蛋白的分子伴侣 ( 被称为客户蛋白 ) 并促进它们适当的折叠以及修复,并且帮助错折叠的客户蛋白重新折叠。存在几种已知的 HSP 的家族,每个均具有其自己的一套客户蛋白。Hsp90 家族是最为丰富的 HSP 家族之一,在不处于应激下的细胞中占蛋白质的约 1% 至 2% 并且在处于应激下的细胞中增加至约 4% 至 6%。抑制 Hsp90 导致其客户蛋白通过泛素蛋白酶体途径而降解。与其他伴侣蛋白不同,Hsp90 的客户蛋白大多数是参与信号转导的蛋白激酶或转录因子,并且已表明它的客户蛋白中有许多涉及到癌症的进展。以下描述了已牵涉癌症进展的 Hsp90 客户蛋白的实例。

[0006] Her-2 是一种表达于正常的上皮细胞中的跨膜酪氨酸激酶细胞表面生长因子受体。Her2 具有一个胞外域,该胞外域与细胞外的生长因子以及将外部生长信号传送至细胞核的一种内部酪氨酸激酶部分进行相互作用。Her2 在显著比例的恶性癌症 ( 如,乳癌、卵巢癌、前列腺癌、以及胃癌 ) 中过表达,并典型地与预后不良有关。

[0007] Akt 激酶是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶,它是磷脂肌醇 3- 激酶的一个下游效应物分子,并且涉及保护细胞免受凋亡。Akt 激酶被认为涉及癌症的进程,因为它刺激了细胞增殖并抑制凋亡。

[0008] Cdk4/cyclin D 络合物涉及成视网膜母细胞瘤蛋白的磷酸化,这在细胞中整个细胞周期的 G1 期的进展中是必不可少的步骤。已表明 Hsp90 活性的中断降低了新合成的 Cdk4 的半衰期。

[0009] Raf-1 是一种 MAP 3- 激酶 (MAP3K),当被激活时它可将丝氨酸 / 苏氨酸特异性蛋白激酶 ERK1 以及 ERK2 磷酸化并激活。激活的 ERK 在控制在细胞分裂周期、凋亡、细胞分化以及细胞迁移中所涉及的基因表达中发挥重要作用。

[0010] 劳斯氏肉瘤病毒 (v-src) 的转化蛋白是一个癌基因家族的原型,它通过非调节的激酶活性而诱导细胞的转化 ( 即肿瘤发生 )。已表明 Hsp90 与 v-src 相络合并抑制其降解。

[0011] Hsp90 要求以一种能够以高亲和力结合激素的构象来保持类固醇激素受体。因此,

预期抑制 Hsp90 的作用在治疗与激素有关的恶性肿瘤（如乳癌）方面是有用的。

[0012] p53 是一种引起细胞周期停滞以及凋亡的肿瘤抑制蛋白。在所有人类癌症的大约半数中发现了 p53 基因的突变,使它成为在癌细胞中发现的最为常见的遗传变化。此外, p53 突变与预后不良有关。已表明野生型 p53 与 Hsp90 相互作用,但突变型 p53 由于其错折叠的构象形成了一种相比野生型 p53 而言更为稳定的缔合。与 Hsp90 进行更强的相互作用保护已突变的蛋白形成免受正常的蛋白质水解降解并延长其半衰期。在对于突变型以及野生型 p53 而言为杂合的细胞中,抑制 Hsp90 的稳定效应造成突变型 p53 被降解并恢复野生型 p53 正常的转录活性。

[0013] Hif-1 $\alpha$  是一种低氧可诱导的转录因子,它在低氧条件下被上调。在正常的氧气条件下 Hif-1 $\alpha$  与冯希-林二氏 (VHL) 肿瘤抑制蛋白进行缔合并被降解。低氧条件抑制了这种缔合并使 Hif-1 $\alpha$  积累并与 Hif-1 $\beta$  相络合,形成一种与低氧反应元件有关的活性转录络合物,以激活血管内皮生长因子 (VEGF) 的转录。Hif-1 $\alpha$  的增加与转移的增加以及预后不良有关。

[0014] 存在两类 PK:蛋白酪氨酸激酶 (PTK) (它催化了酪氨酸激酶残基的磷酸化),以及丝氨酸-苏氨酸激酶 (STK) (它催化了丝氨酸或苏氨酸残基的磷酸化)。具有 PTK 活性的生长因子受体称为受体酪氨酸激酶。受体酪氨酸激酶是一个紧密调节的酶类的家族,并且该家族的不同成员的异常激活是癌症的标志之一。受体酪氨酸激酶家族可被分成多个亚组,这些亚组在激酶结构域内具有相似的结构组织以及序列相似性。

[0015] 表皮生长因子受体 (EGFR) 是生长因子受体的受体酪氨酸激酶家族的 1 型亚组的一个成员,它在细胞的生长、分化以及存活上起关键性作用。这些受体的激活典型地通过特异性配体结合而发生,这导致了受体家族成员之间的异二聚作用或均二聚作用,随后酪氨酸激酶结构域进行自磷酸化作用。特异性配体 (它们与 EGFR 相结合) 包括表皮生长因子 (EGF)、转化生长因子  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), 双调蛋白以及一些病毒的生长因子。EGFR 的激活触发了涉及细胞增殖 (ras/raf/MAP 激酶通路) 以及存活 (PI3 激酶 /Akt 通路) 的细胞内信号通路的级联。这一家族的成员,包括 EGFR 以及 HER2,已直接牵涉细胞的转化。

[0016] 许多人类恶性肿瘤与 EGFR 的异常或过度表达和 / 或其特异性配体的过度表达有关 (Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47 :87-98 ;Modijtahediand Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4 :277-96 ;Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995) ;19 :183-232, 这些参考文献各自的全部传授内容均通过引用结合在此)。EGFR 的异常或过度表达已经与许多人类癌症的不利的预后有关,这些肿瘤包括头颈部癌、乳癌、结肠癌、前列腺癌、肺部癌症 (例如, NSCLC、腺癌以及鳞状肺癌)、卵巢癌、胃肠癌 (胃癌、结肠癌、胰腺癌)、肾细胞癌、膀胱癌、神经胶质瘤、妇科癌症、以及前列腺癌。在一些例子中,肿瘤 EGFR 的过度表达已与化学抗性以及预后不良相关 (Lei, et al., Anticancer Res. (1999), 19 :221-8 ;Veale, et al., Br. J. Cancer (1993) ;68 :162-5, 这些参考文献各自的全部内容均通过引用结合在此)。

[0017] 已发现 Gefitinib (一种抑制 EGFR 的活性的化学治疗剂) 在 EGFR 的酪氨酸激酶结构域中具有突变的肺癌患者的一个亚型中是高效的。当 EGF 存在时,这些突变体展示了比野生型 EGFR 高出两倍或三倍的更高的活性。此外,野生型 EGFR 在 15 分钟后被细胞内化并被下调,其中作为突变体,EGFR 被更缓慢地进行内化并持续至被激活持续高达三个小时

(Lynch, et al., The New England Journal of Medicine(2006), 350 :2129-2139,其全部的传授内容通过引用结合在此)。

[0018] 神经胶质瘤是另一种类型的癌症,其特征在于 EGFR 基因的扩增和 / 或突变。在 EGFR 基因中最为常见的突变之一是外显子 2-7 的缺失,这导致一种截短形式的 EGFR,其中胞外域的氨基酸 6-273 被一个单一甘氨酸残基替换。这一突变被称为 EGFRvIII,并表达于所有成胶质细胞瘤的大约半数中。EGFRvIII 不能结合 EGF 以及 TGF,并且具有组成性、配体依赖性的赖氨酸激酶活性。Hsp90 与 EGFRvIII 共同纯化,说明 Hsp90 与 EGFRvIII 进行络合。此外,Hsp90 抑制剂格尔德霉素(一种苯醌安沙霉素抗生素)能降低 EGFRvIII 的表达,这说明与 Hsp90 相互作用对维持 EGFRvIII 的高表达水平是必不可少的(Lavictoire, et al., Journal of Biological Chemistry(2003), 278(7) :5292-5299,其全部传授内容通过引用结合在此)。这些结果证明抑制 Hsp90 的活性对治疗与不适当的 EGFR 活性有关的癌症而言是一个有效的策略。

[0019] 受体酪氨酸激酶的 III 型组的成员包括血小板衍生生长因子(PDGF)受体(PDGF 受体  $\alpha$  以及  $\beta$ )、集落刺激因子(CSF-1)受体(CSF-1R, c-Fms)、Fms 样酪氨酸激酶(FLT3)、以及干细胞因子受体(c-kit)。FLT3 最初表达于未成熟的造血祖细胞上并调节它们的扩增以及存活。

[0020] 血液系统癌症(也被称为血液学或造血系统恶性肿瘤)是血液或骨髓的癌症;包括白血病以及淋巴瘤。急性骨髓性白血病(AML)是一种无性系的造血干细胞性白血病,它代表了成人中全部急性白血病中的大约 90%,其中发病率为 3.9/100,000(参见例如 Lowenberg et al., N. Eng. J. Med. 341 :1051-62(1999)以及 Lopes de Menezes, et al, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14) :5281-5291,这两篇参考文献的全部传授内容均通过引用结合在此)。虽然化疗可引起完全缓解,但对 AML 而言长期无病的生存率为大约 14%,其中在美国每年大约 7,400 人死于 AML。大约 70%的 AML 细胞表达野生型 FLT3 并且大约 25%至大约 35%表达 FLT3 激酶受体突变(这导致了组成性活性的 FLT3)。在 AML 患者中已鉴定出两种类型的激活性突变:内部串联重复(ITD)以及在激酶结构域的激活环中的点突变。AML 患者中的 FLT3-ITD 突变表现出针对存活不良预后,并且在处于缓解的患者中,FLT3-ITD 突变是最重要的不利地影响复发率的因素,其中具有该突变的患者中有 64%在 5 年内复发(参见 Current Pharmaceutical Design(2005), 11 :3449-3457,其全部传授内容通过引用结合在此)。临床研究中 FLT3 突变的预后重要性提示 FLT3 在 AML 中发挥推动作用并且对该疾病的发展以及维持可能是必要的。

[0021] 混合型白血病(MLL)涉及染色体 11 带 q23(11q23)的易位,并发生于大约 80%的婴儿血液系统恶性肿瘤以及 10%的成人急性白血病中。虽然已表明某些 11q23 的易位对造血祖细胞在试管内的无限增殖化是必不可少的,但仍需要次级的具有遗传毒性的情况来发展成白血病。FLT3 与 MLL 的融合基因表达之间存在强的一致性,并且在 MLL 中最一致地过度表达的基因是 FLT3。而且,已表明激活型 FLT3 与 MLL 融合基因表达一起诱导潜伏期短的急性白血病(参见 Ono, et al., J. of Clinical Investigation(2005), 115 :919-929,其全部传授内容通过引用结合在此)。因此,人们相信 FLT3 显著地涉及 MLL 的发展以及维持(参见 Armstrong, et al., Cancer Cell(2003), 3 :173-183,其全部传授内容通过引用结合在此)。

[0022] FLT3-ITD 突变还在大约 3% 的成人骨髓增生异常综合症的病例中以及一些急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的病例中存在 (CurrentPharmaceutical Design(2005),11:3449-3457)。

[0023] 已表明 FLT3 是 Hsp90 的一个客户蛋白 (client protein), 并且已表明 17AAG (一种抑制 Hsp90 活性的苯醌安沙霉素抗生素) 中断了 Flt3 与 Hsp90 的缔合。已发现表达野生型 FLT3 或 FLT3-ITD 突变的白血病细胞的生长通过用 17" AAG 进行治疗而被抑制 (Yao, et al., ClinicalCancer Research(2003),9:4483-4493, 其全部传授内容通过引用结合在此)。

[0024] c-Kit 是一种 III 型膜受体蛋白酪氨酸激酶, 它将干细胞因子 (SCF) 结合至其胞外域上。c-Kit 具有酪氨酸激酶活性并且是正常血细胞形成所需要的。然而, c-kit 中的突变可导致配体依赖的酪氨酸激酶活性、自身磷酸化、以及不受控制的细胞增殖。c-Kit 的异常表达和 / 或激活已牵涉多种病理状态。例如, c-Kit 对肿瘤病理学的贡献的证据包括它与多种白血病以及肥大细胞肿瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、以及胃肠道以及中枢神经系统的一些癌症有关。此外, c-Kit 已牵涉到在神经外胚层起源的女性生殖道肉瘤的癌发生、以及与神经纤维瘤有关的许旺细胞瘤形成中发挥作用。(Yang et al., J Clin Invest. (2003),112:1851-1861;Viskochil,J Clin Invest. (2003),112:1791-1793, 这些参考文献中的全部传授内容均通过引用结合在此)。已表明 c-Kit 是 Hsp90 的一种客户蛋白, 并且已表明 Hsp90 抑制剂 17AAG (一种苯醌安沙霉素) 诱导 Kasumi-1 细胞 (一种在 c-kit 中包含突变的急性髓性白血病细胞系) 的凋亡。

[0025] c-Met 是一种受体酪氨酸激酶, 它通过 Met 原癌基因进行编码并且转导肝细胞生长因子 (HGF) (它也被称为分散因子 (SF)) 的生物效应。Jiang et al., Crit.Rev.Oncol.Hemtol. 29:209-248(1999), 其全部传授内容通过引用结合在此。c-Met 以及 HGF 表达于很多组织中, 尽管它们的表达正常地是分别主要限定于上皮以及间充质起源的细胞上。c-Met 以及 HGF 是正常的哺乳动物发育所需要的并且已表明在细胞迁移、细胞增殖以及存活、形态形成分化、以及三维管状结构的组织 (例如肾小管细胞、腺形成、等等) 中是重要的。已表明 c-Met 受体表达于多种人类癌症中。还已表明 c-Met 及其配体 (HGF) 在多种人类癌症 (特别是肉瘤) 中高水平地共同表达。然而, 因为该受体以及配体经常由不同的细胞类型表达, 所以 c-Met 发信号最常见地是通过肿瘤-间质 (肿瘤-宿主) 的相互作用进行调节。而且, c-Met 基因扩增、突变、以及重排已在人类癌症的一个亚群中观察到。带有激活 c-Met 激酶的胚芽碱突变的家族易出现多种肾肿瘤连同其他组织的肿瘤。众多研究已将 c-Met 和 / 或 HGF/SF 的表达与不同类型的癌症 (包括肺癌、结肠癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌、皮肤癌、以及骨癌) 的疾病进展的状态相联系。而且, 已发现 c-Met 与 HGF 的过量表达与一些主要的人类癌症 (包括肺癌、肝癌、胃癌、以及乳癌) 中的预后不良以及疾病后果有关。

[0026] BCR-ABL 是一种带有酪氨酸激酶活性的癌蛋白, 并且与慢性骨髓性白血病 (CML) 有关, 与患有急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 的患者中的一个亚型以及患有急性骨髓性白血病 (AML) 的患者中的一个亚型有关。事实上, 在至少 90% 至 95% 的患有 CML 的患者中、在 20% 的患有 ALL 的患者中、在 5% 的患有 ALL 的儿童中、以及在大约 2% 的患有 AML 的成人中已发现了 BCR-ABL 癌基因。BCR-ABL 癌基因通过基因序列从染色体 9 上的 c-ABL 蛋白酪氨酸

激酶易位至染色体 22 上的 BCR 序列上而生成,产生了费城染色体。已表明 BCR-ABL 基因产生至少三种可替代的嵌合蛋白,p230Bcr-Ab1、p210Bcr-Ab1、以及 p190Bcr-Ab1,它们具有未调节的酪蛋白激酶活性。p210Bcr-Ab1 融合蛋白最经常与 CML 相联系,而 p190Bcr-Ab1 融合蛋白最经常与 ALL 相联系。Bcr-Ab1 还已与多种另外的血液系统恶性肿瘤有关,包括粒细胞性增生、粒-单核细胞型白血病、淋巴瘤以及红细胞样白血病。

[0027] 多项研究已表明降低 Bcr-Ab1 的表达或活性在治疗 Bcr-Ab1 阳性的白血病方面是有效的。例如,已表明诸如 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的药剂(它们降低 Bcr-Ab1 的表达)高效对抗多种 Bcr-Ab1 白血病。另外,通过 Imatinib(也被称为 STI571 以及 Gleevec)抑制 Bcr-Ab1 酪氨酸激酶活性诱导分化以及凋亡并且在体内以及试管内均引起 Bcr-Ab1 阳性白血病细胞的根除。在患有处于慢性期的 CML、连同处于白血病急性发作的患者中,用 Imatinib 治疗将典型地引起缓解。然而,在许多情况下,特别是在缓解之前处于白血病急性发作的那些患者中,该缓解不是可治愈的,因为 Bcr-Ab1 融合蛋白发展了多种突变,这些突变造成其抵抗 Imatinib。(参见 Nimmanapalli, et al., Cancer Research(2001),61:1799-1804;以及 Gorre, et al., Blood(2002),100:3041-3044,这些参考文献中每个的全部传授内容均通过引用结合在此)。

[0028] Bcr-Ab1 融合蛋白作为与 Hsp90 的络合物而存在,并且当 Hsp90 的作用受到抑制时被快速降解。已表明格尔德霉素(一种苯醌安沙霉素抗生素,它使 Bcr-Ab1 与 Hsp90 的缔合中断)导致 Bcr-Ab1 的蛋白酶体降解并在 Bcr-Ab1 白血病细胞中诱导凋亡。

[0029] 通过突变分析已表明 Hsp90 对正常的真核细胞的生存是必需的。然而,Hsp90 在许多肿瘤类型中过量表达,这说明它在癌细胞的生存中发挥显著作用,并且癌细胞较正常细胞对 Hsp90 的抑制可能更为敏感。例如,癌细胞典型地具有大量的突变的以及过量表达的癌蛋白,这些癌蛋白依赖于 Hsp90 而折叠。此外,因为肿瘤的环境由于低氧、营养物剥夺、酸中毒、等等典型地是不利的,所以肿瘤细胞可能尤其依赖 Hsp90 而生存。此外,抑制 Hsp90 造成多种癌蛋白、连同激素受体以及转录因子的同时抑制,使它成为一种对于一种抗肿瘤剂而言具有吸引力的靶标。事实上,苯醌安沙霉素类(抑制 Hsp90 的天然产物的一个家族)在临床试验中已示出了治疗活性的证据。

[0030] 虽然前途有望,但苯醌安沙霉素类,以及它们的衍生物受到许多限制。例如,它们具有低口服生物利用率,并且它们有限的溶解度使它们难以配制。另外,它们被多态性细胞色素 P450CYP3A4 代谢,并且是涉及多元抗药性的发展的 P-糖蛋白输出泵的一个底物。因此,针对改进肿瘤患者的预后以及降低或克服对目前所使用的抗肿瘤药的限制的新的治疗方法存在需要。

[0031] HSP 从微生物到哺乳动物是高度保守的。当一种病原体入侵一个宿主时,该病原体以及该宿主都增加了 HSP 的产生。HSP 似乎在感染过程中发挥不同作用。例如,已表明 Hsp90 在吞噬细胞中在涉及细菌的摄取和/或杀死的通路中发挥作用。Yan, L. et al., Eukaryotic Cell, 567-578, 3(3), 2004。还表明 Hsp90 对二元肌动蛋白 ADP 核糖化的毒素的摄取是必不可少的。Haug, G., Infection and Immunity, 12, 3066-3068, 2004。此外,已鉴定 Hsp90 在多种病毒(包括流感病毒、痘苗病毒、I 型单纯性疱疹病毒、以及 HIV-1 病毒)的病毒增殖中发挥作用。Momose, F, et al., J. Biol. Chem., 45306-45314, 277(47), 2002; Hung, J., et al., J. Virology, 1379-1390, 76(3), 2002; Li, Y., et al., Antimicrobial Agents

and Chemotherapy, 867-872, 48 (3), 2004 ; O' Keefe, B., et al., J. Biol. Chem., 279-287, 275 (1), 2000.

[0032] 抵抗抗真菌药物的机会性真菌感染已变成一个日益严重的问题,特别是在免疫妥协的患者中。已表明 Hsp90 在真菌的药物耐受的演化中发挥作用。Cowen, L. et al., Eukaryotic Cell, 2184-2188, 5 (12), 2006 ; Cowen, L. et al., Science, 309 : 2185-2189, 2005。

[0033] 发明概述

[0034] 本发明提供了多种化合物,这些化合物抑制 Hsp90 的活性并且在治疗增生性疾病(如癌症)方面是有用的。

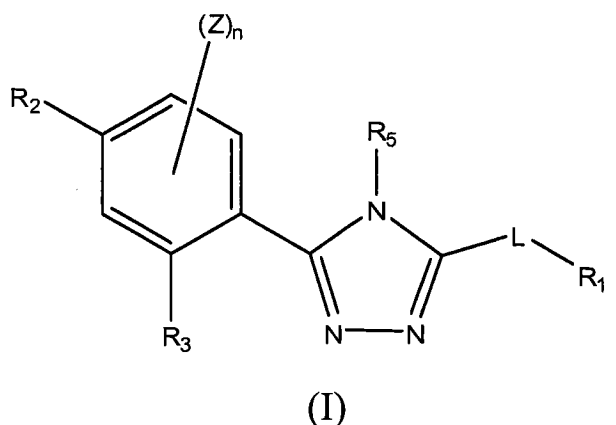
[0035] 本发明还涉及多种化合物,这些化合物抑制 Hsp90 的活性并且在治疗或防止感染方面是有用的。

[0036] 本发明还涉及多种化合物,这些化合物抑制拓扑异构酶 II 的活性。

[0037] 本发明还涉及治疗诸如外周血单核细胞(PMBC)的多种细胞的发现(这些细胞已经用一种炎症刺激物(如  $\text{INF } \gamma$  /LPS 或 SAC)进行刺激),其中一种 Hsp90 抑制剂减少了 PMBC 中 GR 的表达并且减少了炎症细胞因子的产生。

[0038] 在一个实施方案中,本发明提供了由结构式(I)表示的多种化合物:

[0039]



[0040] 其中:

[0041] L 是空值、 $-\text{S}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{NR}_{14}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-\text{S}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-\text{NR}_{13}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_{14}-$ 、 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_{13}-\text{NR}_{13}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{NR}_{13}-$ 、 $-\text{O}-\text{NR}_{13}-$ 、 $-\text{NR}_{13}-\text{O}-$ 、或  $-\text{NR}_{13}-\text{S}-$ ;

[0042]  $\text{R}_1$  是一个可任选地取代的烷基,一个可任选地取代的芳基,一个可任选地取代的杂芳基,一个可任选地取代的链烯基,一个可任选地取代的炔基,一个可任选地取代的环烷基,一个可任选地取代的环烯基,一个可任选地取代的杂环基,可任选地取代的芳烷基,一个可任选地取代的杂芳烷基,或  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$ ;

[0043]  $\text{R}_2$  以及  $\text{R}_3$  独立地是  $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OR}_{26}$ 、 $-\text{SR}_{26}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{SS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})$

$_pR_7$ 、 $-\text{OS}(O)_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SS}(O)_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(O)_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OS}(O)_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{SS}(O)_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{S}(O)_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(S)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(S)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(S)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(S)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(S)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(S)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(S)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(S)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(S)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{R}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OP}(O)(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(O)(\text{OR}_7)_2$ ；

[0044]  $\text{R}_5$  是  $-\text{H}$ 、 $-\text{X}_{20}\text{R}_{50}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，或一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0045]  $\text{R}_7$  以及  $\text{R}_8$ ，每次出现时，独立地是  $-\text{H}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0046]  $\text{R}_{10}$  以及  $\text{R}_{11}$ ，每次出现时，独立地是  $-\text{H}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，或一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；或者  $\text{R}_{10}$  以及  $\text{R}_{11}$ ，与它们所附连的氮一起，形成一个可任选地取代的杂环基或一个可任选地取代的杂芳基；

[0047] 每一个  $\text{R}_{12}$  独立地是  $-\text{H}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，或一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0048] 每一个  $\text{R}_{13}$  独立地是  $-\text{H}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0049] 每一个  $\text{R}_{14}$  独立地是一种可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0050]  $\text{R}_{26}$  是一个低级烷基；

[0051]  $\text{R}_{50}$  是一个可任选地取代的芳基或一个可任选地取代的杂芳基；

[0052]  $\text{X}_{20}$  是一个 C1-C4 烷基， $\text{NR}_7$ ， $\text{C}(O)$ ， $\text{C}(S)$ ， $\text{C}(\text{NR}_8)$ ，或  $\text{S}(O)_p$ ；

[0053]  $Z$  是一个取代基；

[0054]  $p$ ，每次出现时，独立地是 1 或 2；

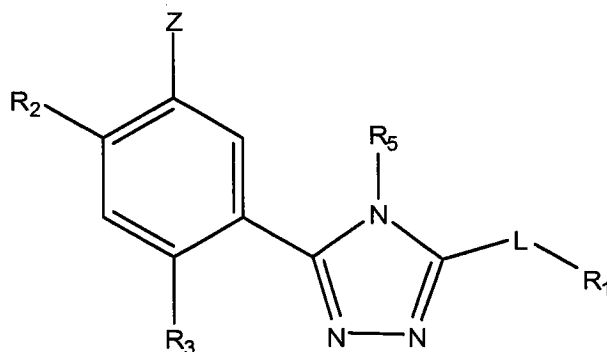
[0055]  $m$  每次出现时，独立地是 1、2、3、或 4；

[0056]  $n$  是 0、1、2、或 3；

[0057] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

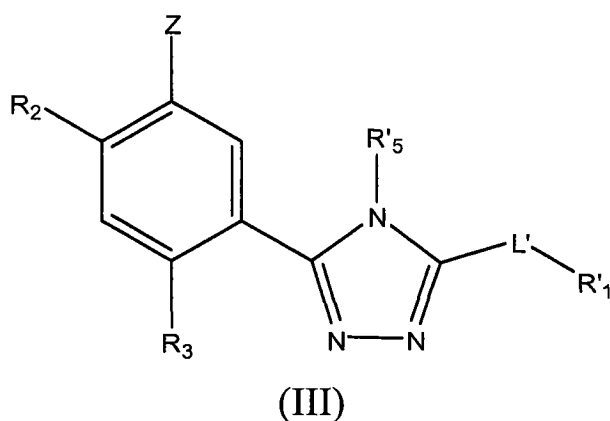
[0058] 在具有式 (I) 的化合物的一个实施方案中，应用以下条件中的一个或多个条件：

- [0059] 当 L 是  $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、或  $-O-CH_2-$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的低级烷基;
- [0060] 当 L 是  $-S-CH_2-$  并且  $R_5$  是一个甲氧基苯基时,  $R_1$  不是四氢-2H-吡喃-2-基;
- [0061] 当 L 是  $-S-CH_2-$  并且  $R_5$  是  $-H$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的吡啶基;
- [0062] 当 L 是  $-O-$  或  $-S-$  时,  $R_1$  不是  $-C(O)N(R_{13})_2$  或可任选地取代的低级烷基;
- [0063] 当 L 是  $-N(CH_3)-$  或  $-O-$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的氟苯基;当 L 是  $-CH_2-$  时,  $R_1$  不是一个 1,2,3-三唑基;
- [0064] 当 L 是  $-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的 C1-C7 烷基;并且
- [0065] 当 L 是  $-CH_2-S-$ ,  $R_1$  不是一个氯苯基。
- [0066] 在具有式 (I) 的化合物的一个实施方案中,应用以下条件中的一个或多个条件:
- [0067] 当 L 是  $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、或  $-O-CH_2-$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的低级烷基;
- [0068] 当 L 是  $-S-CH_2-$  并且  $R_5$  是一个甲氧基苯基时,  $R_1$  不是四氢-2H-吡喃-2-基;
- [0069] 当 L 是  $-S-CH_2-$  并且  $R_5$  是  $-H$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的吡啶基;
- [0070] 当 L 是  $-O-$  或  $-S-$  时,  $R_1$  不是  $-C(O)N(R_{13})_2$  或可任选地取代的低级烷基;
- [0071] 当 L 是  $-N(CH_3)-$  或  $-O-$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的氟苯基;当 L 是  $-CH_2-$  时,  $R_1$  不是一个 1,2,3-三唑基;
- [0072] 当 L 是  $-S-CH_2-$  并且  $R_5$  是  $-H$  时,  $R_1$  不是可任选地取代的吡啶基或一个氟苯基;
- [0073] 当 L 是  $-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-$  时,  $R_1$  不是一个可任选地取代的 C1-C7 烷基;并且
- [0074] 当 L 是  $-CH_2-S-$ ,  $R_1$  不是一个氯苯基。
- [0075] 在一个实施方案中,本发明提供了由结构式 (II) 表示的多种化合物:
- [0076]



(II)

- [0077] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $Z$  以及  $L$  如对于式 (I) 进行定义;
- [0078] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。
- [0079] 在一个实施方案中,本发明提供了由结构式 (III) 表示的多种化合物:
- [0080]



[0081] 其中：

[0082]  $L'$  是  $-S-CR_{12}-$ 、 $-O-CR_{12}-$ 、 $-O-$ 、或  $-S-$ ；

[0083]  $R'_1$  是一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，可任选地取代的芳烷基，一个可任选地取代的杂芳烷基，或  $-C(O)N(R_{13})_2$ ；

[0084]  $R'_5$  是  $-X_{20}R_{50}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，或一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；并且

[0085]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、以及  $Z$  如式 (I) 进行定义；

[0086] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

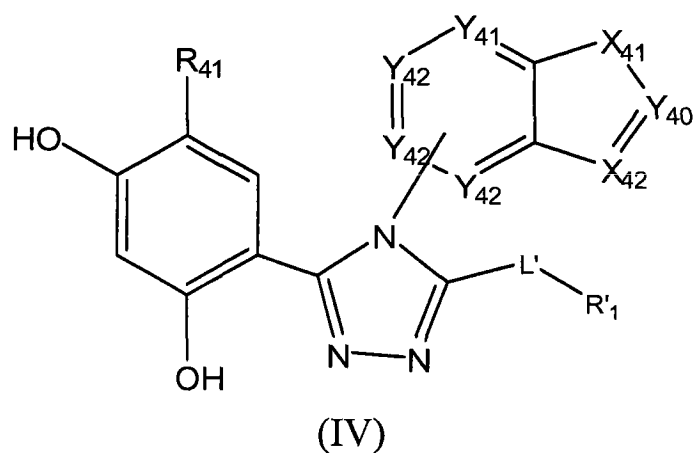
[0087] 在具有式 (IIII) 的化合物的一个实施方案中，应用以下条件中的一个或多个条件：

[0088] 当  $L'$  是  $-S-CH_2-$  并且  $R'_5$  是一个甲氧基苯基时， $R'_1$  不是四氢-2H-吡喃-2-基；

[0089] 当  $L'$  是  $-O-$  或  $-S-$  时， $R'_1$  不是  $-C(O)N(R_{13})_2$ 。

[0090] 在一个实施方案中，本发明提供了由结构式 (IV) 表示的多种化合物：

[0091]



[0092] 其中：

[0093]  $X_{41}$  是 O、S、或  $NR_{42}$ ；

[0094]  $X_{42}$  是  $CR_{44}$  或 N ;

[0095]  $Y_{40}$  是 N 或  $CR_{43}$  ;

[0096]  $Y_{41}$  是 N 或  $CR_{45}$  ;

[0097]  $Y_{42}$ , 每次出现时, 独立地是 N、C 或  $CR_{46}$  ;

[0098]  $R_{41}$  是 -H、-OH、-SH、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基 (guanadino)、一个卤烷基、一个杂烷基、一个烷氧基或环烷氧基、一个卤代烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$  ;

[0099]  $R_{42}$  是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$  ;

[0100]  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  独立地是 -H、-OH、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、或者  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂环基、或一个可任选地取代的杂芳基 ;

[0101]  $R_{45}$  是 -H、-OH、-SH、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、或  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$  ;

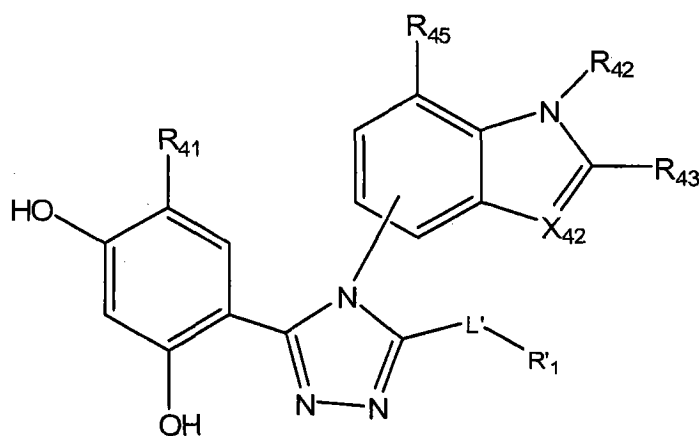
[0102]  $R_{46}$ , 每次出现时, 独立地选自下组, 其构成为: H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ; 并且

[0103]  $L'_1$  以及  $R'_1$  如式 (III) 进行定义;

[0104] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0105] 在一个实施方案中, 本发明提供了由结构式 (V) 表示的多种化合物:

[0106]



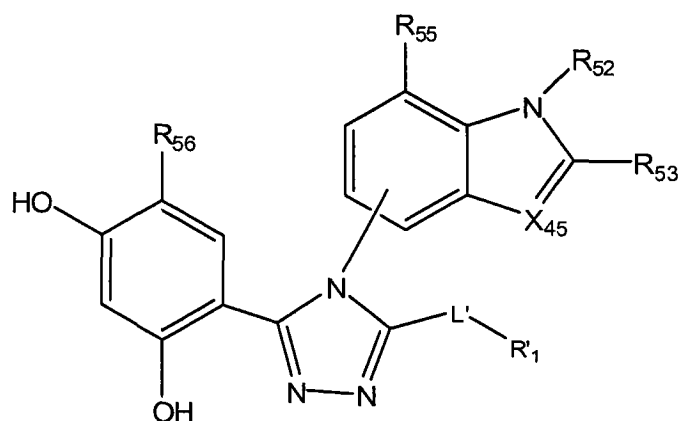
(V)

[0107] 其中  $R'_1$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{45}$ 、 $X_{42}$ 、以及  $L'$  如式 (IV) 进行定义;

[0108] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。

[0109] 在一个实施方案中, 本发明提供了由式 (VI) 表示的多种化合物:

[0110]



(VI)

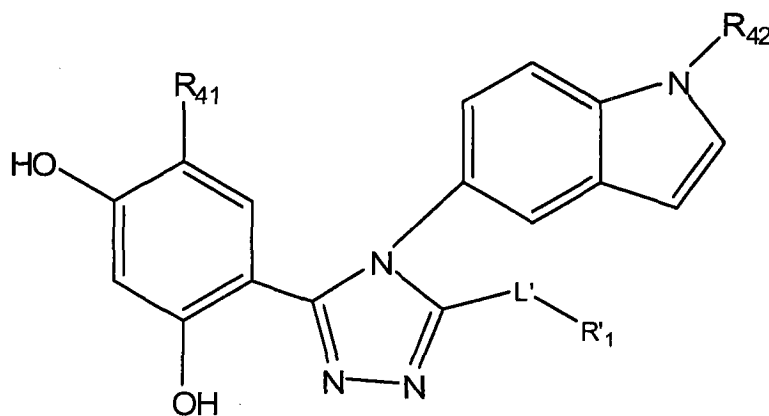
[0111] 其中:

[0112]  $X_{45}$  是  $CR_{54}$  或 N;

[0113]  $R_{56}$  是选自下组, 其构成为: H、甲基、乙基、异丙基、以及环丙基;

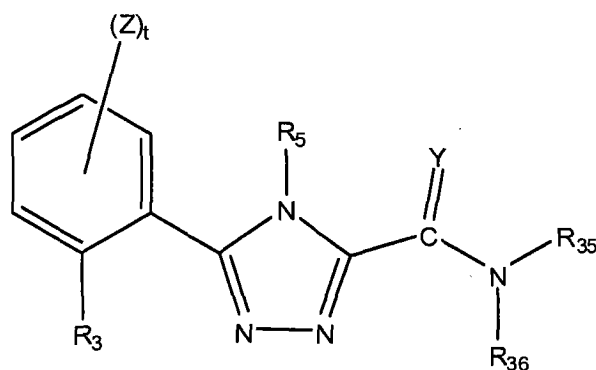
[0114]  $R_{52}$  是选自下组, 其构成为: H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、以及  $-C(O)N(CH_3)_2$ ;

- [0115]  $R_{53}$  以及  $R_{54}$  各自独立地是 -H、甲基、乙基、或异丙基；或者
- [0116]  $R_{53}$  以及  $R_{54}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个苯基、环己烯基、或环辛烯基的环；
- [0117]  $R_{55}$  是选自下组，其构成为：-H、-OH、-OCH<sub>3</sub>、以及 OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；并且
- [0118]  $L'_1$  以及  $R'_1$  如式 (III) 进行定义；
- [0119] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。
- [0120] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (VII) 表示的多种化合物：
- [0121]



(VII)

- [0122] 其中  $L'_1$  以及  $R'_1$  如式 (III) 进行定义；并且  $R_{41}$  以及  $R_{42}$  如式 (IV) 进行定义；
- [0123] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。
- [0124] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (VIII) 表示的多种化合物：
- [0125]



[0126] (VIII)

[0127] 其中：

[0128] Y 是 O 或 S；

[0129]  $R_3$  是 -OH、-SH、-NR<sub>7</sub>H、-OR<sub>26</sub>、-SR<sub>26</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SH、-S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>7</sub>H、-OC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SC(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-SC(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OC(O)OR<sub>7</sub>、-SC(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OR<sub>7</sub>、-OCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SCH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>7</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OC(S)

$R_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})R_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})R_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)R_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)R_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)R_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{NR}_8)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ；

[0130]  $R_5$  是  $-\text{H}$ 、 $-\text{X}_{20}\text{R}_{50}$ ，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基；

[0131]  $R_7$  以及  $R_8$ ，每次出现时，独立地是  $-\text{H}$ ，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基；

[0132]  $R_{10}$  以及  $R_{11}$ ，每次出现时，独立地是  $-\text{H}$ ，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，或一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基；或者  $R_{10}$  以及  $R_{11}$ ，与它们所附连的氮一起，形成一种可任选地取代的杂环基或一种可任选地取代的杂芳基；

[0133]  $R_{26}$  是一个低级烷基；

[0134]  $R_{35}$  以及  $R_{36}$ ，每次出现时，独立地是  $-\text{H}$ ，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，或一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基；或者  $R_{35}$  以及  $R_{36}$ ，与它们所附连的氮一起，形成一个 5 至 7 元的杂环；

[0135]  $R_{50}$  是一个可任选地取代的芳基或一个可任选地取代的杂芳基；

[0136]  $\text{X}_{20}$  是一个  $\text{C}1\text{--C}4$  烷基， $\text{NR}_7$ ， $\text{C}(\text{O})$ ， $\text{C}(\text{S})$ ， $\text{C}(\text{NR}_8)$ ，或  $\text{S}(\text{O})_p$ ；

[0137]  $Z$  是一个取代基；

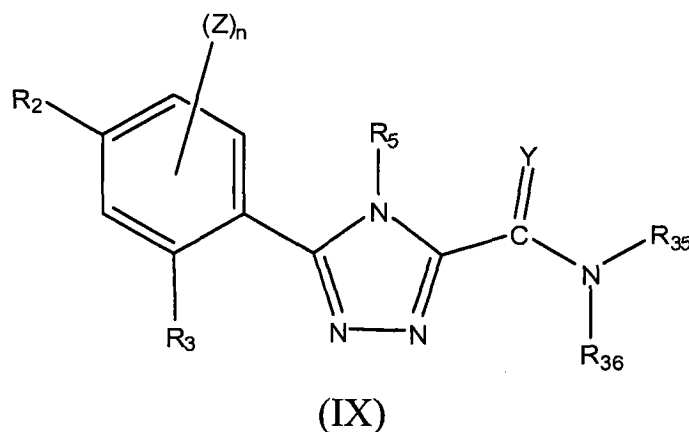
[0138]  $t$  是 0、1、2、3，或 4；

[0139]  $p$ ，每次出现时，独立地是，1 或 2；

[0140] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0141] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (IX) 表示的多种化合物；

[0142]



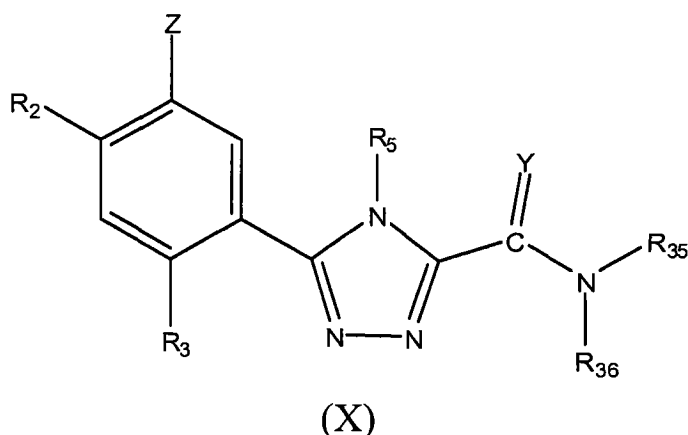
[0143] 其中：

[0144]  $R_2$  是  $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；并且

[0145]  $n$  是 0、1、2、或 3；或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0146] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (X) 表示的多种化合物：

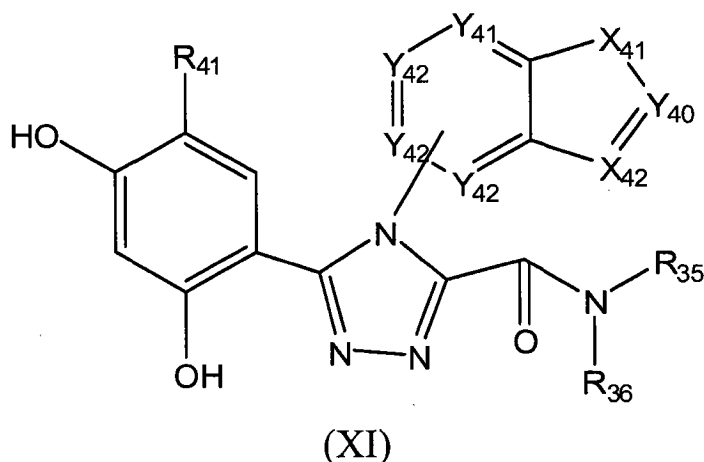
[0147]



[0148] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0149] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (XI) 表示的多种化合物：

[0150]



[0151] 其中：

[0152]  $X_{41}$  是 O、S、或  $NR_{42}$ ；

[0153]  $X_{42}$  是  $CR_{44}$  或 N；

[0154]  $Y_{40}$  是 N 或  $CR_{43}$ ；

[0155]  $Y_{41}$  是 N 或  $CR_{45}$ ；

[0156]  $Y_{42}$ ，每次出现时，独立地是 N、C 或  $CR_{46}$ ；

[0157]  $R_{41}$  是 -H、-OH、-SH、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、一个烷氧基或环烷氧基、一个卤代烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

[0158]  $R_{42}$  是 -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ；

[0159]  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  独立地是 -H、-OH、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)$

$R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ，或者  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂环基、或一个可任选地取代的杂芳基；

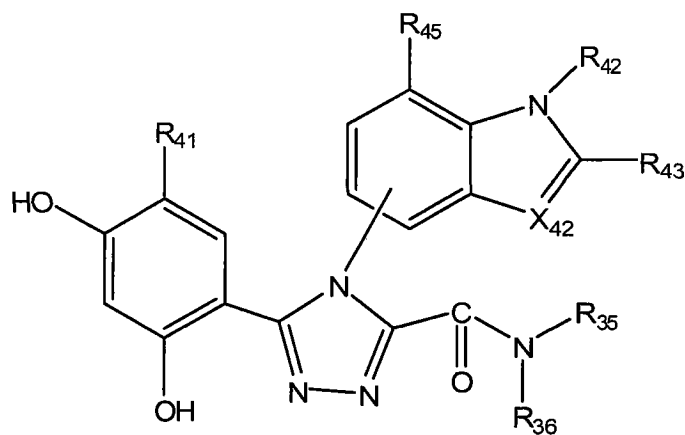
[0160]  $R_{45}$  是  $-H$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_7H$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-NHR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-NR_7C(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、或  $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ ；

[0161]  $R_{46}$ ，每次出现时，独立地选自下组，其构成为： $H$ 、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ ；

[0162] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0163] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (XII) 表示的多种化合物：

[0164]

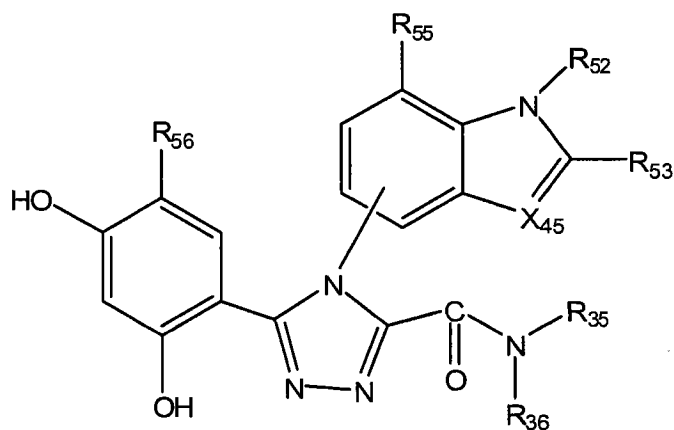


(XII)

[0165] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。

[0166] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (XIII) 表示的多种化合物：

[0167]



(XIII)

[0168] 其中：

[0169]  $X_{45}$  是  $CR_{54}$  或 N；

[0170]  $R_{56}$  是选自下组，其构成为：-H、甲基、乙基、异丙基、以及环丙基；

[0171]  $R_{52}$  是选自下组，其构成为：-H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、以及  $-C(O)N(CH_3)_2$ ；

[0172]  $R_{53}$  以及  $R_{54}$  各自独立地是 -H、甲基、乙基、或异丙基；或者

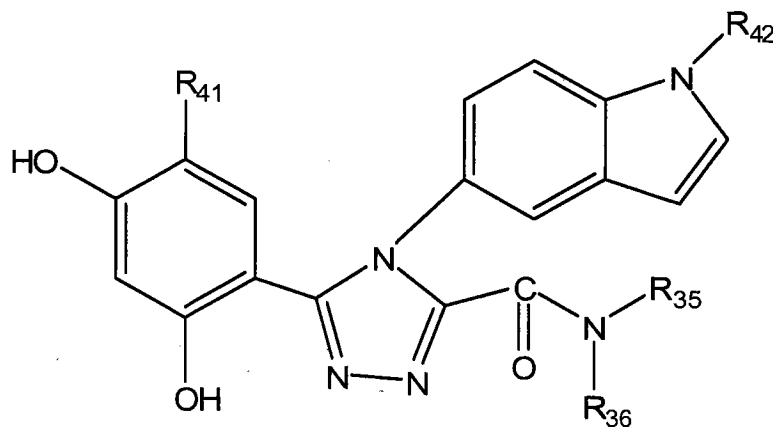
[0173]  $R_{53}$  以及  $R_{54}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个苯基、环己烯基、或环辛烯基的环；并且

[0174]  $R_{55}$  是选自下组，其构成为：-H、-OH、 $-OCH_3$ 、以及  $OCH_2CH_3$ ；

[0175] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。

[0176] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (XIV) 表示的多种化合物：

[0177]

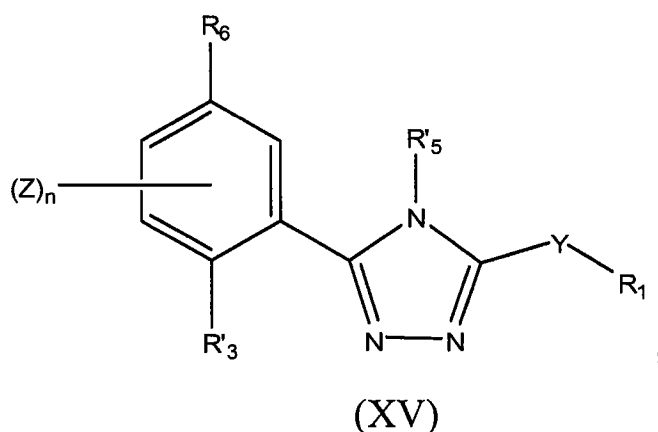


(XIV)

[0178] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、或药物前体。

[0179] 在一个实施方案中，本发明提供了由式 (XV) 表示的多种化合物：

[0180]



[0181] 其中：

[0182] Y 是 -O- 或 -S-；

[0183]  $R_1$  是一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，可任选地取代的芳烷基，一个可任选地取代的杂芳烷基，或  $-C(O)N(R_{13})_2$ ；

[0184]  $R'_3$  是  $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-OR_{26}$ 、 $-SR_{26}$ 、 $-O(CH_2)_mOH$ 、 $-O(CH_2)_mSH$ 、 $-O(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-S(CH_2)_mOH$ 、 $-S(CH_2)_mSH$ 、 $-S(CH_2)_mNR_7H$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)R_7$ 、 $-SCH_2C(O)R_7$ 、 $-OCH_2C(O)OR_7$ 、 $-SCH_2C(O)OR_7$ 、 $-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

[0185]  $R'_5$  是  $-X_{20}R_{50}$ ，一个可任选地取代的烷基，一个可任选地取代的链烯基，一个可任选地取代的炔基，一个可任选地取代的环烷基，一个可任选地取代的环烯基，一个可任选地取代的杂环基，一个可任选地取代的芳基，一个可任选地取代的杂芳基，一个可任选地取代的芳烷基，或一个可任选地取代的杂芳烷基；

[0186]  $R_6$  是一种可任选地取代的烷基、一种可任选地取代的链烯基、一种可任选地取代的炔基、一种可任选地取代的环烷基、一种可任选地取代的环烯基、一种可任选地取代的杂环基、一种可任选地取代的芳基、一种可任选地取代的杂芳基、或一种可任选地取代的芳烷基、一种可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一种卤烷基、一种杂烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

[0187]  $R_7$  以及  $R_8$ , 每次出现时, 独立地是  $-H$ , 一种可任选地取代的烷基, 一种可任选地取代的链烯基, 一种可任选地取代的炔基, 一种可任选地取代的环烷基, 一种可任选地取代的环烯基, 一种可任选地取代的杂环基, 一种可任选地取代的芳基, 一种可任选地取代的杂芳基, 一种可任选地取代的芳烷基, 或一种可任选地取代的杂芳烷基;

[0188]  $R_{10}$  以及  $R_{11}$ , 每次出现时, 独立地是  $-H$ , 一种可任选地取代的烷基, 一种可任选地取代的链烯基, 一种可任选地取代的炔基, 一种可任选地取代的环烷基, 一种可任选地取代的环烯基, 一种可任选地取代的杂环基, 一种可任选地取代的芳基, 一种可任选地取代的杂芳基, 或一种可任选地取代的芳烷基, 或一种可任选地取代的杂芳烷基; 或者  $R_{10}$  以及  $R_{11}$ , 与它们所附连的氮一起, 形成一种可任选地取代的杂环基或一种可任选地取代的杂芳基;

[0189]  $R_{26}$  是一个低级烷基;

[0190]  $R_{50}$  是一个可任选地取代的芳基或一个可任选地取代的杂芳基;

[0191]  $X_{20}$  是一个  $C1-C4$  烷基,  $NR_7$ ,  $C(O)$ ,  $C(S)$ ,  $C(NR_8)$ , 或  $S(O)_p$ ;

[0192]  $Z$  是一个取代基;

[0193]  $m$  每次出现时, 独立地是 1、2、3、或 4;

[0194]  $p$ , 每次出现时, 独立地是, 1 或 2;

[0195]  $n$  是 0、1、2、或 3; 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0196] 在具有式 (XV) 的这些化合物的一个实施方案中, 应用以下条件中的一个或多个条件:

[0197] 条件是当  $Y$  是  $-S-$  并且  $R_1$  是一个可任选地取代的  $C1-C3$  烷基时, 接着  $R'_3$  不是  $-OCH_2OMe$ ;

[0198] 条件是当  $Y$  是  $-S-$ 、 $R_1$  是  $Me$  并且  $R'_5$  是低级烷基时, 接着  $R_6$  不是卤素。

[0199] 表 1 示出的这些化合物或具有此处任一化学式的化合物、或它们的互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、多型变体或药物前体, 抑制 Hsp90 的活性并且, 由此促进 Hsp90 客户蛋白的降解。Hsp90 是正常的真核细胞的生存所必要的。然而, Hsp90 在多种肿瘤类型中过量表达, 说明它在癌细胞的生存中发挥显著作用, 并且癌细胞较正常细胞对 Hsp90 的抑制可能更为敏感。因此, 表 1 所示出的这些化合物或具有在此任一化学式的化合物、或它们的互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、多型变体或药物前体, 在治疗增生性病症 (如癌症) 方面是有用的。

[0200] 虽然化学治疗药物最初引起肿瘤退化, 但目前用于治疗癌症的大多数药物仅靶向针对肿瘤进展的一个通路。所以, 在许多例子中, 在用一种或多种化学治疗药物治疗之后, 肿瘤发展了多元抗药性并且对治疗不再产生阳性反应。抑制 Hsp90 活性的优点之一是已表明它的客户蛋白中有几种 (它们大多是参与信号转导的蛋白激酶或转录因子) 涉及癌症的进展。因此, 抑制 Hsp90 提供了一种使针对肿瘤进展的几个通路同时短路的方法。因此, 与目前可行的其他疗法相比, 单独使用本发明的一种 Hsp90 抑制剂、或与其他化学治疗药物联用来治疗肿瘤更可能导致肿瘤的退化或消失, 并且不太可能导致更具攻击性的多重药物抗性的肿瘤的发展。

[0201] 发明详细说明

[0202] 以下是本发明的优选实施方案的说明。

[0203] 当一种所披露的化合物通过结构进行命名或描述时,应该理解为该化合物的多种溶剂化物(例如水合物)或它的药学上可接受的盐类也包括在内。“溶剂化物”是指多种结晶形式,其中在结晶过程中多个溶剂分子被并入晶格中。溶剂化物可包括水或非水溶剂,如乙醇、异丙醇、DMSO、醋酸、乙醇胺、以及 EtOAc。溶剂化物(其中水是并入晶格中的溶解分子)典型地是指“水合物”。水合物包括化学计量的水合物连同含有可变量的水的多种组合物。

[0204] 当一种所披露的化合物通过结构进行命名或描述时,应该理解的是该化合物(包括它的溶剂化物)可能以结晶形式、非结晶形式或它们的一种混合物而存在。这些化合物或溶剂化物还可能呈现出多晶型现象(即以不同的结晶形式出现的能力)。这些不同的结晶形式典型地被称为“多晶型物”。应该理解的是,当通过结构进行命名或描述时,所披露的这些化合物以及溶剂化物(例如水合物)还包括它们的所有多晶型物。多晶型物具有相同的化学组成但填装、几何排列、以及该结晶固体状态的其他说明性特性是不同的。因此,多晶型物可能具有不同的物理特性,如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性、以及溶解特性。多晶型物典型地是呈现不同的熔点、IR 光谱、以及 X 射线粉末衍射图,这些可以用于进行鉴定。本领域的普通技术人员将理解到,例如,可通过改变或调整在对该化合物进行固化时所使用的条件而产生不同的多晶型物。例如,温度、压力、或溶剂的变化可能导致不同的多晶型物。另外,一种多晶型物可在特定的条件下自发地转化成另一种多晶型物。

[0205] 当一种所披露的化合物通过结构进行命名或描述时,应该理解的是该化合物的多种笼形物(“包合物”)或它的药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物也包括在内。“笼形物”是指一种由晶格构成的化学物质,该晶格中一种类型的分子捕获并包含第二种类型的分子。

[0206] 本发明提供了在此披露的多种化合物以及所述化合物用于抑制 Hsp90 活性并用于治疗增生性病症(如癌症)的用途。特别地,本发明涵盖了本发明的多种化合物用以减缓或停止癌细胞的生长或减少或消除受试者体内的癌细胞的用途,优选地该受试者是一种哺乳动物。

[0207] 在某些实施方案中,本发明的这些化合物可以与其他化学治疗药物联用,并可帮助防止或降低哺乳动物中多元抗药性癌细胞的发展。在这一实施方案中,本发明的这些化合物可允许将减少的有效量的一种第二化学治疗剂给予哺乳动物,因为本发明的化合物应该抑制多元抗药性癌细胞的发展。

[0208] 在某些实施方案中,本发明的化合物可用于治疗或防止多种感染。

[0209] 在另一个实施方案中,本发明涉及在对这种治疗真菌性耐药有需要的哺乳动物中治疗或防止这种耐药性的一种方法。该方法包括给予该哺乳动物有效量的在此披露的一种 Hsp90 抑制剂。

[0210] 在某些实施方案中,本发明的化合物可用于抑制拓扑异构酶 II 的活性。

[0211] 在某些实施方案中,本发明的这些化合物可用于调整细胞中糖皮质激素受体的活性。

[0212] A. 术语

[0213] 除非另有指明,在此使用的以下术语定义如下:

[0214] 如在此所使用,术语“烷基”是指具有从 1 至 10 个碳原子的一个饱和的直链或支

链的非环烃。代表性的饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基以及正癸基；而饱和的支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、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(dimethylpentyl)、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、3,3-二乙基戊基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等等。术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”是指具有从 1 至 6 个碳原子的一个饱和的直链或支链的非环烃。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基基团是以上示出的那些具有 1 至 6 个碳原子的烷基基团。本发明的化合物中所包含的烷基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0215] 如在此所使用，术语“链烯基”是指一个饱和的直链或支链的非环烃，该非环烃具有从 2 至 10 个碳原子并且具有至少一个碳碳双键。代表性的直链以及支链的(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) 链烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、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-癸烯基等等。链烯基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0216] 如在此所使用，术语“炔基”是指一个饱和的直链或支链的非环烃，该非环烃具有从 2 至 10 个碳原子并且具有至少一个碳碳叁键。代表性的直链以及支链的炔基包括乙炔基、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、等等。炔基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0217] 如在此所使用，术语“环烷基”是指一个饱和的、单环或多环烷基基团，该基团具有从 3 至 20 个碳原子。代表性的环烷基包括环丙基、1-甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、-环癸基、八氢环戊二烯基、等等。环烷基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0218] 如在此所使用，术语“环烯基”是指一个单环或多环的非芳香的烷基基团，该基团在环系统中具有至少一个碳碳双键以及从 3 至 20 个碳原子。代表性的环烯基包括环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环庚三烯基、环辛烯基、环辛二烯基、环辛三烯基、环辛四烯基、环壬烯基、环壬二烯基、环癸烯基、环癸二烯基、1,2,3,4,5,8-六氢萘基等等。环烯基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0219] 如在此所使用，术语“卤烷基”是指其中一个或多个（包括所有）氢基团被一个卤素基团替换的一个烷基基团，其中每一个卤素基团独立地选自 -F、-Cl、-Br、以及 -I。术语“卤甲基”是指其中一至三个氢基已被一个卤素基团替换的一个甲基。代表性的卤烷基基团包括三氟甲基、溴甲基、1,2-二氯乙基、4-碘丁基、2-氟戊基、等等。

[0220] 如在此所使用，“烷氧基”是通过一个氧接头附连至另一个部分上的一个烷基基

团。

[0221] 如在此所使用,“卤代烷氧基”是通过一个氧接头附连至另一个部分上的一个烷基基团。

[0222] 如在此所使用,术语“芳环”或“芳基”是指其中至少一个环是芳香族的一个烃单环或多环的基团。适宜的芳基基团的实例包括但不限于:苯基、甲苯基、蒽基、茚基、茛基、萘基、以及萘基、连同苯稠合的碳环部分,如 5,6,7,8-四氢萘基。芳基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。在一个实施方案中,该芳基基团是一个单环,其中该环包括 6 个碳原子,在此指“(C<sub>6</sub>) 芳基”。

[0223] 如在此所使用,术语“芳烷基”是指通过一个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基基团附连至另一个基团上的一个芳基基团。代表性的芳烷基基团包括苯甲基、2-苯基-乙基、萘-3-基-甲基等等。芳烷基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0224] 如在此所使用,术语“亚烷基”是指具有两个附连点的一个烷基基团。术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基”是指具有从一至六个碳原子的一个亚烷基基团。优选直链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基基团。(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基基团的非限制性实例包括亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、正亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)、等等。亚烷基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0225] 如在此所使用,术语“杂环基”是指一个单环(典型地具有 3 至 10 个成员)或一个多环(典型地具有 7 至 20 个成员)的杂环系统,该杂环系统是一个饱和的环或一个不饱和的非芳香环。一个 3 至 10 元的杂环可包含高达 5 个杂原子;并且一个 7 至 20 元的杂环可包含高达 7 个杂原子。典型地,一个杂环具有至少一个碳原子环成员。每一个杂原子独立地选自氮,它可被氧化(例如 N(O))或季铵化;氧;以及硫,包括亚砷以及砷。该杂环可通过任何杂原子或碳原子而附连。代表性的杂环包括吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、乙内酰脲基、戊内酯基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基(tetrahydropyridinyl)、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢噻喃基、等等。杂原子可以被一个保护基团(该保护基团为本领域的普通技术人员所熟知)所取代,例如在一个氮上的氢可被一个叔丁氧基羰基基团取代。而且,杂环基可以任选地被一个或多个取代基所取代。在这一定义中仅考虑此类取代的杂环基团的稳定的异构体。

[0226] 如在此所使用,术语“杂芳香族的”、“杂芳基”或类似的术语指包括碳原子环成员以及一个或多个杂原子环成员放热一个单环或多环的杂芳香族环。每一个杂原子独立地选自氮,它可被氧化(例如 N(O))或季铵化;氧;以及硫,包括亚砷以及砷。代表性的杂芳基基团包括吡啶基、1-氧代-吡啶基、呋喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并[1,4]二噁英基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、喹啉基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噻二唑基、异喹啉基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、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、四氢吲哚基、氮杂吲哚基、咪唑并吡啶基、喹啉基、嘌呤基、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、以及苯并噻吩基。在一个实施方案中,杂芳香环是选自从 5 至 8 元的单环的杂芳环。杂芳香族的或杂芳基的环的附连点可以在杂芳香族的或杂芳基的环的一个碳原子或杂原子处。杂芳基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0227] 如在此所使用,术语“(C<sub>5</sub>) 杂芳基”是指一个 5 元的芳香族的杂环,其中该环的至少一个碳原子被一个杂原子(例如氧、硫或氮)替换。代表性的(C<sub>5</sub>) 杂芳基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、吡嗪基、三唑基、噻二唑基、等等。

[0228] 如在此所使用,术语“(C<sub>6</sub>) 杂芳基”是指一个 6 元的芳香族的杂环,其中该环的至少一个碳原子被一个杂原子(例如氧、硫或氮)替换。代表性的(C<sub>6</sub>) 杂芳基包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基等等。

[0229] 如在此所使用,术语“杂芳烷基”是指通过一个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基基团附连至另一个基团上的一个杂芳基基团。代表性的杂芳烷基包括 2-(吡啶-4-基)-丙基、2-(噻吩-3-基)-乙基、咪唑-4-基-甲基等等。杂芳烷基基团可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0230] 如在此所使用,术语“卤素”或“卤”是指 -F、-Cl、-Br 或 -I。

[0231] 如在此所使用,术语“杂烷基”是指一个直链或支链的烷基基团,其中在该链中内部的碳原子的一个或多个被一个杂原子(如 O、N 或 S) 替换,例如 -[CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub>-O-[CH<sub>2</sub>]<sub>y</sub>-[CH<sub>3</sub>], 其中 x 是一个正整数并且 y 是 0 或一个正整数,并且其中该碳原子的替换不会导致一个不稳定的化合物。

[0232] 对于烷基、亚烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、以及杂芳烷基的基团而言适宜的取代基包括以下取代基,这些取代基形成本发明的一个稳定的化合物而不显著地不利地影响本发明的化合物的反应性或生物活性。对于烷基、亚烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、以及杂芳基烷基而言的取代基的实例包括一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、一个可任选地取代的卤烷基、一个可任选地取代的杂烷基、可任选地取代的烷氧基、-C(O)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-C(S)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-C(NR<sub>32</sub>)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-NR<sub>33</sub>C(O)R<sub>31</sub>、-NR<sub>33</sub>C(S)R<sub>31</sub>、-NR<sub>33</sub>C(NR<sub>32</sub>)R<sub>31</sub>、卤素、-OR<sub>33</sub>、氰基、硝基、卤代烷氧基、-C(O)R<sub>33</sub>、-C(S)R<sub>33</sub>、-C(NR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>、-NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-C(O)OR<sub>33</sub>、-C(S)OR<sub>33</sub>、-C(NR<sub>32</sub>)OR<sub>33</sub>、-OC(O)R<sub>33</sub>、-OC(S)R<sub>33</sub>、-OC(NR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>、-NR<sub>30</sub>C(O)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-NR<sub>33</sub>C(S)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-NR<sub>33</sub>C(NR<sub>32</sub>)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-OC(O)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-OC(S)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-OC(NR<sub>32</sub>)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-NR<sub>33</sub>C(O)OR<sub>31</sub>、-NR<sub>33</sub>C(S)OR<sub>31</sub>、-NR<sub>33</sub>C(NR<sub>32</sub>)OR<sub>31</sub>、-S(O)<sub>h</sub>R<sub>33</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>33</sub>、-NR<sub>33</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>33</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、或 -NR<sub>33</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、胍基、-C(O)SR<sub>31</sub>、-C(S)SR<sub>31</sub>、-C(NR<sub>32</sub>)SR<sub>31</sub>、-OC(O)OR<sub>31</sub>、-OC(S)OR<sub>31</sub>、-OC(NR<sub>32</sub>)OR<sub>31</sub>、-SC(O)R<sub>33</sub>、-SC(O)OR<sub>31</sub>、-SC(NR<sub>32</sub>)OR<sub>31</sub>、-SC(S)R<sub>33</sub>、-SC(S)OR<sub>31</sub>、-SC(O)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-SC(NR<sub>32</sub>)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-SC(S)NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-SC(NR<sub>32</sub>)R<sub>33</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>OR<sub>31</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>31</sub>、-NR<sub>30</sub>S(O)<sub>p</sub>OR<sub>31</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>R<sub>33</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>OR<sub>31</sub>、-SS(O)<sub>p</sub>NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>、-OP(O)(OR<sub>31</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>31</sub>)<sub>2</sub>、(优选地,烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂烷基、烷氧基、杂芳烷基以及卤烷基没有被取代);其中 R<sub>28</sub> 以及 R<sub>29</sub>, 每次出现时独立地是 H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、或一个可任选地取代的杂芳烷基(优选地,烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环

基、芳基、杂芳基、芳烷基以及杂芳烷基没有被取代)；

[0233]  $R_{33}$  以及  $R_{31}$ ，每次出现时，独立地是 H，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，或一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基（优选地，该烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、以及杂芳烷基没有被取代）；并且

[0234]  $R_{32}$ ，每次出现时，独立地是 H，一种可任选地取代的烷基，一种可任选地取代的链烯基，一种可任选地取代的炔基，一种可任选地取代的环烷基，一种可任选地取代的环烯基，一种可任选地取代的杂环基，一种可任选地取代的芳基，一种可任选地取代的杂芳基，或一种可任选地取代的芳烷基，或一种可任选地取代的杂芳烷基、 $-C(O)R_{33}$ 、 $-C(O)NR_{28}R_{29}$ 、 $-S(O)_pR_{33}$ 、或  $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$ （优选地，烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、以及杂芳烷基没有被取代）；

[0235] P 是 0、1 或 2；并且

[0236] h 是 0、1 或 2。

[0237] 此外，烷基、环烷基、亚烷基、一个杂环基，以及一个链烯基、环烯基、炔基、芳烷基、以及杂芳烷基的基团的任何饱和部分，还可被  $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{32}$  所取代。

[0238] 当一个杂环基、杂芳基、或杂芳烷基的基团包含一个氮原子时，它可以是取代或未被取代的。当杂芳基基团的芳环中的一个氮原子具有一个取代基时，该氮可以是一个季氮。

[0239] 如在此所使用，术语“受试者”、“患者”以及“哺乳动物”可互换地使用。术语“受试者”以及“患者”是指一种动物（例如，一种鸟如鸡、鹌鹑或火鸡、或一种哺乳动物），优选一种哺乳动物，包括一种非灵长类动物（例如，奶牛、猪、马、绵羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗、以及小鼠）以及一种灵长类动物（例如，猴、黑猩猩以及人类），并且更优选人类。在一个实施方案中，该受试者是一种非人类的动物，如家畜（例如，马、奶牛、猪或绵羊），或宠物（例如，狗、猫、豚鼠或兔）。在一个实施方案中，该受试者是人。

[0240] 如在此所使用，术语“低级”是指具有直到四个原子的一个基团。例如，“低级烷基”是指具有 1 至 4 个碳原子的一个烷基基团，“低级烷氧基”是指“ $-O-(C_1-C_4)$  烷基以及“低级链烯基”或“低级炔基”是指分别具有 2 至 4 个碳原子的一个链烯基或炔基的基团。

[0241] 除非另外指明，包含反应性官能团（如（并非限制）羧基、羟基、硫醇、以及氨基的部分）本发明的这些化合物还包含它们的受保护的衍生物。“受保护的衍生物”是以下化合物，其中一个或多个反应位点被一个或多个保护性基团封锁。针对羟基基团的适宜的保护性基团的实例包括苯甲基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、乙酸盐、等等。适宜的胺保护性基团的实例包括苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、叔丁基、苯甲基以及芴甲氧羰基 (Fmoc)。适宜的硫醇的保护性基团的实例包括苯甲基、叔丁基、乙酰基、甲氧基甲基等等。其他适宜的保护性基团对于本领域的普通技术人员是熟知的并且包括在 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中发现的那些保护性基团。

[0242] 如在此所使用，术语“本发明一种或多种化合物”以及类似的术语指具有式 (I)–(XV) 或表 1 的化合物，或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、多晶

型物或药物前体,并且还包括它的受保护的衍生物。

[0243] 本发明的这些化合物可包括一个或多个手性中心和 / 或双键并且,因此作为立体异构体而存在,如双键异构体(例如几何异构体)、对映异构体、或非对映异构体。根据本发明,在此描述的这些化学结构(包括本发明的这些化合物)涵盖所有对应化合物的对映异构体、非对映异构体以及几何异构体,即立体化学意义上纯的形式(例如,几何学意义上纯的、对映异构体意义上纯的、或非对映异构体意义上纯的)以及同分异构的混合物(例如,对映异构体的、非对映异构体的以及几何异构体的混合物)。在一些情况下,与其他异构体相比,一个对映异构体、非对映异构体或几何异构体将具有优越的活性或一种改进的毒性或动力学特征。在这些情况下,优选本发明的化合物的此类对映异构体、非对映异构体以及几何异构体。

[0244] 如在此所使用,术语“多晶型物”是指本发明的一种化合物或其络合物的固体结晶形式。相同化合物的不同多晶型物可显示出不同的物理、化学和 / 或光谱特性。不同的物理特性包括但不限于稳定性(例如,对热或光)、可压缩性以及密度(在配制以及产品生产 中是重要的),以及溶解速率(它可影响生物利用率)。稳定性的不同可起因于化学反应性(例如,差异性氧化,这样当剂型由一种多晶型物组成时相比由另一种多晶型物组成时的褪色要更快)或机械特征(例如,作为在动力学有利的多晶型物在储存时易碎的片剂转化成热力学更为稳定的多晶型物)的变化或二者皆有(例如,一种多晶型物的片剂更易于在高湿度下破碎)。这些多晶型物的不同的物理特性能影响它们的加工。例如,由于,例如其形状或颗粒的尺寸分布,一种多晶型物与另一种多晶型物相比也许更可能形成溶剂化物或可能更难以进行过滤或洗去杂质。

[0245] 如在此所使用,术语“水合物”是指本发明的一种化合物或它的一种盐,它进一步包括通过非共价的分子间作用力而结合的化学计量或非化学计量的量值的水。

[0246] 如在此所使用,术语“笼形物”是指本发明的一种化合物或它的一种盐,它处于一种晶格的形式,该晶格包含具有捕获在内的一个客分子(例如,一个溶剂或水分子)的空间(例如通道)。

[0247] 如在此所使用并且除非另有指明,术语“药物前体”是指化合物的一种衍生物,该衍生物可以水解、氧化、或以其他方式在生物学条件下(试管内或体内)反应,以提供本发明的一种化合物。药物前体可能在生物学条件下的这种反应下变得具有活性,或它们处于未反应的形式时具有活性。在本发明中所考虑的这些药物前体的实例包括但不限于:具有(I)至(XV)或表1的这些化合物的类似物或衍生物,它们包括可生物水解的部分,如可生物水解的酰胺类、可生物水解的酯类、可生物水解的氨基甲酸酯类、可生物水解的碳酸酯类、可生物水解的酰脲类、以及可生物水解的磷酸酯类似物。这些药物前体的其他例子包括具有式(I)至(XV)或表1的化合物的衍生物,它们包括-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、或-ONO<sub>2</sub>部分。药物前体可典型地使用熟知的方法,如通过IBURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY(1995)172-178,949-982(Manfred E. Wolff ed., 5<sup>th</sup> ed)所描述的那些方法进行制备。

[0248] 如在此所使用并且除非另有指明,术语“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的酯”、“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”以及“可生物水解的磷酸酯类似物”分别指一种酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲、或磷酸酯类似物,它

们:1) 不破坏该化合物的生物活性并给予该化合物有利的体内特性,如改进的水溶解度、改进的血液中的循环半衰期(例如,由于药物前体的代谢降低)、改进的摄取、改进的作用持续时间、或改进的作用启动;或者2)自身是无生物学活性的,但在体内可转化成一种生物学活性的化合物。可生物水解的酰胺类的实例包括但不限于:低级烷基酰胺类、 $\alpha$ -氨基酰胺类、烷氧酰基酰胺类、以及烷基氨基烷基羰基酰胺类。可生物水解的酯类的实例包括但不限于:低级烷基酯类、烷氧基酰氧基酯类、烷基酰氨基烷基酯类、以及胆碱酯类。可生物水解的氨基甲酸酯类的实例包括但不限于:低级烷基胺类、取代的乙二胺类、氨基酸类、氨基醇类、杂环的以及杂芳香族的胺类、以及聚醚胺类。

[0249] 如在此所使用,“Hsp90”包括具有质量大约为90千道尔顿的热休克蛋白家族的每个成员。例如,在人类中高度保守的Hsp90家族包括胞质型Hsp90 $\alpha$ 以及Hsp90 $\beta$ 同种型,连同GRP94(它在内质网中发现),以及HSP75/TRAP1(它在线粒体的基质中发现)。

[0250] 术语“c-kit”或“c-kit 激酶”是指一种膜受体蛋白酪氨酸激酶,它优选地是一经将干细胞因子(SCF)结合至其胞外域时便被激活(Yarden et al.,1987;Qiu et al.,1988)。c-kit 激酶的全长氨基酸序列在以下文献中给出,Yarden,et al.,1987,EMBO J.,11:3341-3351;以及Qiu,et al.,1988,EMBOJ.,7:1003-1011,它们通过在此引用其全文(包括任何附图)而进行结合。c-kit 激酶的突变形式涵盖于术语“c-kit”或“c-kit 激酶”中并包括落入以下两类的激酶:(1)在人类c-kit 激酶的密码子816处、或在其他物种中的它的等效位置处具有一个单一的氨基酸取代(Ma et al.,1999,J. Invest Dermatol.,112:165-170),并且(2)那些具有涉及蛋白的假定近膜 $\alpha$ 螺旋的突变的激酶(Ma,et al.,1999,J. Biol. Chem.,274:13399-13402)。这些公开文件均通过引用其全文(包括任何附图)而结合在此。

[0251] 如在此所使用,“Bcr-Abl”是一种融合蛋白,它由来自染色体9上c-ABL蛋白酪氨酸激酶的基因序列易位至染色体22上的BCR序列(产生费城染色体)而产生。人类Bcr、Abl、以及Bcr-Abl的图示可见于在2002年7月9日提交的美国专利申请序列号10/193,651(其全部的传授内容通过引用结合在此)的图1中。 $\lambda$ 取决于Bcr基因的断点,Bcr-Abl融合蛋白的大小可从185至230kDa变化,但它们必须至少包含来自Bcr的OLI结构域以及来自Abl的TK结构域用于转化活性。在人类中发现的最为常见的Bcr-Abl的基因产物是P230Bcr-Abl、P210Bcr-Abl、以及P190Bcr-Abl。P210Bcr-Abl是CML特有的,而P190Bcr-Abl是ALL特有的。

[0252] FLT3 激酶是一种涉及细胞增殖的调节以及刺激的酪氨酸激酶受体(参见Gilliland et al.,Blood(2002),100:1532-42,其全部传授内容通过引用结合在此)。FLT3 激酶在其细胞外区域中具有五个免疫球蛋白样的结构域连同在其胞质域的中部具有75至100个氨基酸的一个插入片段区域。FLT3 激酶当与FLT3配体相结合时被激活,这引起受体的二聚作用。通过FLT3配体对FLT3激酶进行二聚作用激活了细胞内激酶的活性连同下游底物的级联,这些底物包括Stat5、Ras、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、PLC、Erk2、Akt、MAPK、SHC、SHP2、以及SHIP(参见Rosnet et al.,Acta Haematol.(1996),95:218;Hayakawa et al.,Oncogene(2000),19:624;Mizuki et al.,Blood(2000),96:3907;以及Gilliland et al.,Curr. Opin. Hematol.(2002),9:274-81,这些参考文献各自的全部传授内容均通过引用结合在此)。膜结合的以及溶解的FLT3配体均与FLT3激酶相结合、将其二聚化,并随后

将其激活。

[0253] 表达 FLT3 激酶的正常细胞包括未成熟的造血细胞,典型地是 CD34+ 细胞、胎盘、生殖腺、以及脑(参见 Rosnet, et al., Blood(1993), 82 :1110-19 ;Small et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1994), 91 :459-63 ;以及 Rosnet et al., Leukemia(1996), 10 :238-48, 这些参考文献各自的全部内容均通过引用结合在此)。然而,通过 FLT3 激酶的增殖的有效刺激典型地需要其他造血生长因子或白细胞介素。FLT3 激酶还通过其调节树突细胞的增殖和分化而在免疫功能方面发挥关键作用(参见 McKenna et al., Blood(2000), 95 :3489-97,其全部传授内容通过引用结合在此)。

[0254] 很多血液系统恶性肿瘤表达 FLT3 激酶,其中最主要的是 AML(参见 Yokota et al., Leukemia(1997), 11 :1605-09,其全部传授内容通过引用结合在此)。其他表达 FLT3 的恶性肿瘤包括 B- 前体细胞急性成淋巴细胞白血病、骨髓发育不良性白血病(myelodysplastic leukemia)、T 细胞急性成淋巴细胞白血病、以及慢性骨髓性白血病(参见 Rasko et al., Leukemia(1995), 9 :2058-66,其全部传授内容通过引用结合在此)。

[0255] 与血液系统恶性肿瘤有关的 FLT3 激酶突变是激活性突变。换言之,FLT3 激酶可组成性地被激活,不需要通过 FLT3 配体进行结合以及二聚化作用,并且因此刺激细胞连续生长。已鉴定出两种类型的激活性突变:内部串联重复(ITD)以及在激酶结构域的激活环中的点突变。如在此所使用,术语“FLT3 激酶”是指野生型 FLT3 激酶以及突变型 FLT3 激酶,如具有激活性突变的 FLT3 激酶。

[0256] 在此提供的化合物在治疗特征为不适当的 FLT3 活性的病况(如增生性病症)方面是有用的。不适当的 FLT3 活性包括但不限于:起因于细胞中 FLT3 的表达增加或从头表达的增强的 FLT3 活性、增加的 FLT3 表达或活性,以及导致组成性激活的 FLT3 突变。不适当或异常的 FLT3 配体以及 FLT3 水平或活性的存在可使用本领域熟知的方法来确定。例如,异常高的 FLT3 水平可使用可商购的 ELISA 试剂盒来确定。FLT3 水平可使用流式细胞术分析、免疫组化分析、以及原位杂交技术而确定。

[0257] 提及如在此所使用的“表皮生长因子受体”或“EGFR”是指具有 EGFR 或 EGFR 家族(例如,HER1、HER2、HER3、和 / 或 HER4)活性的任何表皮生长因子受体(EGFR)蛋白、肽、或多肽(如由示出在 2004 年 8 月 20 日提交的美国专利申请系列号 10/923,354(其全部传授内容通过引用结合在此)的表 I 中的 EGFR Genbank 登录号所编码)或源自 EGFR 基因和 / 或由 EGFR 易位而产生的任何其他 EGFR 转录物。术语“EGFR”还指包括源自多种 EGFR 同种型(例如,HER1、HER2、HER3、和 / 或 HER4)的其他 EGFR 蛋白、肽、或多肽;突变的 EGFR 基因、EGFR 基因的剪切变体、以及 EGFR 基因的多态性。

[0258] 如在此所使用,“增生性病症”或“过度增生性病症”以及其他等效的术语是指一种涉及细胞的病理性生长的疾病或医学病况。增生性病症包括癌症、平滑肌细胞增殖、系统性硬化症、肝硬化、成人呼吸窘迫综合征、特发性心肌病、红斑狼疮、视网膜病(例如糖尿病性视网膜病或其他视网膜病)、心脏增生、与生殖系统有关的病症(如良性前列腺增生以及卵巢囊肿)、肺纤维化、子宫内膜组织异位、纤维瘤病、错构瘤、淋巴管瘤病、肉样瘤病、硬纤维瘤。

[0259] 平滑肌细胞增殖包括脉管系统中细胞的过度增生,例如内膜平滑肌细胞增生、再狭窄以及血管闭塞,特别是生物学或机械介导的血管损伤(例如与血管成形术有关的血管

损伤)之后的狭窄。此外,内膜平滑肌细胞增生可包括平滑肌而不是脉管系统中的增生(例如胆管阻塞)、患有哮喘的患者肺部支气管气道中的增生、患有肾间质性纤维变性的患者肾脏中的增生、以及类似的增生。

[0260] 非癌性增生性病症还包括皮肤中细胞的过度增生(如银屑病)以及它不同的临床形式、莱特尔氏综合征、毛发红糠疹、以及角质化的紊乱的过度增生性变体(例如光化性角化症、老年性角化病)、硬皮病、等等

[0261] 在一个优选的实施方案中,该增生性病症是癌症。可通过本发明的这些方法治疗或防止的癌症包括但不限于:人类肉瘤以及癌症,例如纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯氏肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤、视网膜母细胞瘤;白血病,例如急性淋巴细胞白血病以及急性髓细胞性白血病(成髓细胞性、前髓细胞性、粒-单核细胞型的、单核细胞性以及红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病以及慢性淋巴细胞白血病);以及真性红细胞增多症、淋巴瘤(何杰金氏病以及非何杰金氏病)、多发性骨髓瘤、瓦尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、以及重链病。

[0262] 白血病的其他实例包括急性和/或慢性白血病,例如淋巴细胞性白血病(例如,由 p388(鼠类)细胞系作为例证)、大颗粒淋巴细胞性白血病、以及淋巴母细胞性白血病;T 细胞白血病,例如 T 细胞白血病(例如由 CEM、Jurkat、以及 HSB-2(急性)、YAC-1(鼠类)细胞系作为例证)、T-淋巴细胞性白血病、以及 T-淋巴母细胞性白血病;B 细胞白血病(例如,由 SB(急性)细胞系作为例证)、以及 B-淋巴细胞性白血病;混合细胞性白血病,例如 B 与 T 细胞白血病以及 B 与 T 淋巴细胞性白血病;髓细胞性白血病类,例如粒细胞性白血病、髓细胞性白血病(例如,由 HL-60(前髓细胞)细胞系作为例证)、以及骨髓性白血病(例如由 K562(慢性)细胞系作为例证);中性粒细胞性白血病;嗜酸细胞性白血病;单核细胞性白血病(例如,由 THP-1(急性)细胞系作为例证);粒-单核细胞型白血病;内格利型髓细胞性白血病;以及非淋巴细胞性白血病。白血病的其他实例描述于 The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry Ed., Williams & Williams(1992) and Section 36 of Holland Frie Cancer Medicine 5th Ed., Bast et al. Eds., B. C. Decker Inc. (2000) 的第 60 章中。以上参考文献的全部传授内容通过引用结合在此。

[0263] 在一个实施方案中,人们相信所披露的方法在治疗患有非固体性肿瘤如多发性骨髓瘤的受试者时是特别有效的。在另一个实施方案中,人们相信所披露的方法特别有效地对抗 T-白血病(例如,由 Jurkat 以及 CEM 细胞系作为例证);B-白血病(例如,由 SB 细胞系作为例证);前髓细胞(例如,由 HL-60 细胞系作为例证);子宫肉瘤(例如,由 MES-SA 细胞系作为例证);单核细胞性白血病(例如由 THP-1(急性)细胞系作为例证);以及淋巴瘤(例如,由 U937 细胞系作为例证)。

[0264] 在一个实施方案中,人们相信所披露的方法在治疗患有非何杰金氏淋巴瘤(NHL)

的受试者时是特别有效的。淋巴瘤通常分为何杰金氏病 (HD) 或非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。NHL 通过不存在里-斯二氏细胞而与 HD 不同。NHL 的过程较 HD 可预测性更小, 并且更可能扩展至淋巴结以外的区域。NHL 可进一步被分成 B 细胞 NHL 以及 T 细胞 NHL, 它们各自可以进一步分为多种不同的亚型。例如, B 细胞 NHL 包括伯基特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、结内边缘区 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤 / 慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、以及淋巴浆细胞性淋巴瘤 (lymphoplasmacytic lymphoma) / 瓦尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症。T 细胞 NHL 包括间变性大细胞淋巴瘤、前体 T 细胞淋巴瘤母细胞性白血病 / 淋巴瘤、非特异性外周 T- 细胞淋巴瘤、急性成淋巴细胞白血病 / 淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤、以及蕈样霉菌病。

[0265] 不希望被任何理论所束缚, 人们相信本发明的这些化合物可用于治疗 NHL (包括 B 细胞以及 T 细胞 NHL), 因为在多种 NHL 中 Hsp90 被上调。特别地, 在 412 例 B 细胞 NHL 的 NHL 的调查中, 已发现 Hsp90 在以下病例中适度至强烈地过表达: 伯基特淋巴瘤的所有病例中 (5/5, 100%), 以及滤泡淋巴瘤的一个亚群 (17/28, 61%)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (27/46, 59%)、结内边缘区 B 细胞淋巴瘤 (6/16, 38%)、浆细胞瘤 (14/39, 36%)、小淋巴细胞性淋巴瘤 / 慢性淋巴细胞白血病 (3/9, 33%)、套细胞淋巴瘤 (12/38, 32%)、以及淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔丹斯特伦氏巨球蛋白血症 (3/10, 30%)。此外, 在 T 细胞 NHL 中, 已发现 Hsp90 在以下病例中适度至强烈地过表达: 间变性大细胞淋巴瘤的一个亚群 (14/24, 58%)、前体 T 细胞淋巴瘤母细胞性白血病 / 淋巴瘤 (20/65, 31%)、非特异性外周 T- 细胞淋巴瘤 (8/43, 23%)、以及血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (2/17, 12%)。(参见 Valbuena, et al., *Modern Pathology* (2005), 18:1343-1349, 其全部传授内容通过引用结合在此)。

[0266] 所披露的这些方法中有一些方法在治疗一些受试者时 (这些受试者的癌症已变成“多元抗药性”) 可以是特别有效的。最初对一种抗癌药起反应的癌症在当该抗癌药在治疗患有该癌症的患者不再有效时变得对该抗癌药有抵抗力。例如, 许多肿瘤通过降低大小或甚至逐渐缓解而最初对一种抗癌药治疗作出响应, 仅发展对该药物的抵抗力。耐药肿瘤的特征在于它们在似乎逐渐缓解之后重新生长和 / 或再次出现, 尽管给予了增加剂量的该种抗癌药。对两种或多种抗癌药已发展了抵抗力的癌症被认为是“多元抗药性的”。例如, 对癌症而言, 对三种或多种抗癌药、经常是五种或多种抗癌药并且有时是十种或多种抗癌药变得具有抵抗力是常见的。

[0267] 如在此所说用, 术语“c-kit 有关的癌症”是指一种癌症, 该癌症具有异常的 c-kit 的表达和 / 或激活。c-kit 有关的癌症包括白血病、肥大细胞瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、胃肠道的一些癌症以及中枢神经系统的一些癌症。此外, c-kit 已牵涉在女性生殖道的致癌作用 (Inoue, et al., 1994, *Cancer Res.*, 54(11):3049-3053)、神经外胚层起源的肉瘤 (Ricotti, et al., 1998, *Blood*, 91:2397-2405)、以及与神经纤维瘤有关的许旺细胞的瘤形成 (Ryan, et al., 1994, *J. Neuro. Res.*, 37:415-432) 中发挥作用。

[0268] 其他抗增生或抗癌疗法可与本发明的这些化合物联合以治疗增生性疾病以及癌症。可与本发明的这些发明性抗癌药联用的其他疗法或抗癌剂包括手术、放射疗法 (包括但不限于:  $\gamma$  辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法、以及全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂 (包括但不限于: 干扰素、白细胞介素、以及肿瘤坏死因子 (TNF))、体温过高以及冷冻疗法、缓解任何不良反应的药剂 (例如, 止吐

药)、以及其他被认可的化学治疗药物。

[0269] 在一个实施方案中,本发明的化合物是血管靶向剂。在一方面,本发明的化合物对在“新血管系统”中阻断、阻塞、或以其他方式使血流中断而言是有效的。在一方面,本发明提供了一种治疗涉及新血管生长(“新血管系统”)的疾病的新颖的治疗,这些疾病包括但不限于:癌症;传染性疾病;自身免疫障碍;良性肿瘤,例如血管瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼、以及脓性肉芽肿;动脉硬化斑块;眼部血管生成性疾病,例如糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、黄斑变性、角膜移植片排斥、新生血管性青光眼、晶状体后纤维组织增生、潮红、视网膜母细胞瘤、持续增生性玻璃体综合征、脉络膜新生血管形成、眼色素层炎(uvietis)以及眼部的翼状胬肉(血管生长异常);类风湿性关节炎;银屑病;疣;变应性皮炎;发疱性疾病;卡波西肉瘤(Karposi sarcoma);损伤愈合延迟;子宫内膜组织异位;子宫出血;卵巢囊肿;卵巢过度刺激;血管发生;肉芽发生;肥厚性瘢痕(瘢痕瘤);不结合性骨折;硬皮病;沙眼;血管粘连;血管畸形;迪乔治氏综合征;HHT;移植动脉病;再狭窄(restinosis);肥胖症;心肌的血管发生;冠状动脉侧支;脑部侧支;动静脉畸形;缺血性肢体血管发生;原发性肺动脉高压;哮喘;鼻息肉;炎症性肠病;牙周病;腹水;腹膜粘连;奥-韦二氏综合征;斑块内血管新生;毛细血管扩张;血友病性关节炎;滑膜炎;骨髓炎;骨赘形成;血管纤维瘤;纤维肌肉结构不良;创伤肉芽发生;克罗恩病;以及动脉硬化。

[0270] 血管靶向可通过本领域的那些普通技术人员已知的任何方法(如在实例8以及9中所描述的方法)得到证明。

[0271] 如在此所使用,术语“血管发生”是指一种在组织或器官中产生新血管的基本过程。血管发生涉及多种疾病或病况或与这些疾病或病况有关,这些疾病或病况包括但不限于:癌症;眼部新生血管性疾病;与年龄相关的黄斑变性;糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病;角膜移植片排斥;新生血管性青光眼;晶状体后纤维组织增生;流行性角膜结膜炎;维生素A缺乏;隐形眼镜磨损过度;特应性角膜炎;上部角膜缘角膜炎;胬肉干性角膜炎;斯耶格伦综合症(sjogrens);红斑痤疮;疣;湿疹;小水疱病(phlyctenulosis);梅毒;分枝杆菌感染;脂类变性;化学灼伤;细菌性溃疡;真菌性溃疡;单纯性疱疹感染;带状疱疹感染;原虫性感染;卡波西氏肉瘤;莫伦氏溃疡;特里昂氏边缘变性;边缘性角质层分离;类风湿性关节炎;系统性狼疮;多动脉炎;外伤;韦格纳氏肉样瘤病;巩膜炎;史蒂文斯-约翰逊氏病;类天疱疮;放射状角膜切开术;角膜移植片排斥(corneal graph rejection);糖尿病性视网膜病;黄斑变性;镰状细胞贫血;结节病;弹性假黄瘤;佩吉特氏病;静脉阻塞;动脉闭塞;颈动脉阻塞性疾病;慢性眼色素层炎/玻璃体炎;分枝杆菌的感染;莱姆氏病;全身性红斑狼疮;早产儿视网膜病;伊耳斯氏病;贝切特氏病;视网膜炎或脉络膜炎造成的感染;假定的眼组织胞浆菌病;贝斯特氏病;近视;视窝;斯塔加特氏病;扁平部睫状体炎;慢性视网膜脱离;高粘稠度综合征;弓形体病;外伤以及激光后并发症;与潮红有关的疾病(角的新生血管形成);由纤维血管的或纤维组织的增殖异常造成的疾病,包括增殖性玻璃体视网膜病变的所有形式;类风湿性关节炎;骨性关节炎;溃疡性结肠炎;克罗恩病;巴尔通体病;骨性关节炎;奥-韦-郎三氏病;遗传性出血性毛细血管扩张;肺部血管瘤;先兆子痫;子宫内膜组织异位;肝脏以及肾脏的纤维化;发育(器官发生)异常;皮肤褪色(例如,血管瘤、焰色痔、或单纯性痣);创伤愈合;肥厚性瘢痕,例如瘢痕瘤;创伤肉芽发生;血管粘连;猫抓病(Rochelenaquinta);溃疡(幽门螺杆菌);角膜结膜炎;

龈炎 ; 牙周病 ; 牙龈瘤 ; 肝炎 ; 扁桃体炎 ; 肥胖症 ; 鼻炎 ; 喉炎 ; 气管炎 ; 支气管炎 ; 细支气管炎 ; 肺炎 ; 间质性肺纤维化 ; 神经性皮炎 ; 甲状腺炎 ; 甲状腺肿大 ; 子宫内膜组织异位 ; 肾小球肾炎 ; 胃炎 ; 炎性骨以及软骨破坏 (inflammatory bone and cartilage destruction) ; 血栓栓塞性疾病 ; 以及伯格氏病。

[0272] 术语“感染”在此使用其最广泛的意义并且是指任何感染,例如一种真菌性感染或一种由微生物引起的感染:细菌性感染、真菌性感染、或寄生虫性感染(例如,原生动物、阿米巴性、或蠕虫性感染)。此类感染的实例可在许多熟知的文件中发现,如“Medical Microbiology”(Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., Churchill Livingstone Press, 2002); “Mims’ Pathogenesis of Infectious Disease”(Mims, C., Nash, A., Stephen, J., Academic Press, 2000); “Fields” Virology. (Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M., Lippincott Williams and Wilkins, 2001); 以及“The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy,” 26th Edition, J. P. Sanford et al. (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996), 它们全部通过在此引用其全文而进行结合。

[0273] “细菌性感染”包括但不限于:由多种革兰氏阳性菌、多种革兰氏阴性菌以及多种耐酸细菌引起的感染,这些革兰氏阳性菌包括蜡样芽胞杆菌、炭疽芽胞杆菌、肉毒梭状芽胞杆菌、艰难梭状芽胞杆菌、破伤风梭状芽胞杆菌、产气荚膜梭状芽胞杆菌、白喉棒杆菌、肠道球菌(链球菌 D)、单核细胞增生李斯特菌、肺炎球菌性感染(Pneumococcal infections)(肺炎链球菌)、葡萄球菌感染以及链球菌感染;这些革兰氏阴性菌包括拟杆菌属、百日咳博代氏杆菌、布鲁菌属、弯曲杆菌感染、肠出血性大肠杆菌(EHEC/E. coli 0157:H7)、肠侵袭性大肠杆菌(EIEC)、肠毒性大肠杆菌(ETEC)、流感嗜血杆菌、幽门螺杆菌、肺炎克雷白氏杆菌、军团杆菌属、卡他莫拉菌、淋病奈瑟氏菌、脑膜炎奈瑟氏菌、变形菌属、铜绿假单胞菌、沙门氏菌属、志贺菌属、霍乱弧菌以及耶尔森菌属; ; 这些耐酸细菌包括结核分枝杆菌、鸟胞内分枝杆菌、约翰分枝杆菌(Myobacterium johnei)、麻风分枝杆菌、非典型性细菌、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、苍白密螺旋体、回归热疏螺旋体、博氏疏螺旋体以及出血性黄疸钩端螺旋体;或其他各种各样的细菌,包括放线菌以及诺卡氏菌属。

[0274] 术语“真菌”或“真菌的”是指带有可吸收的营养并缺乏叶绿素的真核的、形成孢子的有机体的一个独特的组。它包括蘑菇、霉菌、以及酵母。

[0275] “真菌性感染”包括但不限于由以下真菌引起的多种感染:链格孢、黄曲霉、烟曲霉、构巢曲霉、黑曲霉、花斑曲霉、皮炎芽生菌、白色念珠菌、都柏林假丝酵母(Candida dubliensis)、克鲁氏假丝酵母、近平滑假丝酵母、热带假丝酵母、光滑假丝酵母、粗球孢子菌、新生隐球菌、絮状表皮癣菌、荚膜组织胞浆菌、糠秕马拉色氏霉菌、犬小孢霉、毛霉菌属、巴西副球孢子菌、马内菲青霉菌、卵状糠秕孢子菌、卡氏肺孢菌、申克氏孢子丝菌、红色毛癣菌、趾间毛癣菌、白色毛孢子菌、赤酵母属、克劳森酒香酵母(Brettanomyces clausenii)、卡斯特利酒香酵母(Brettanomyces custerii)、异常酒香酵母(Brettanomyces anomalous)、Brettanomyces naardenensis、Candida himilis、中间假丝酵母、清酒假丝酵母(Candida saki)、Candida solani、热带假丝酵母、多变假丝酵母(Candida versatilis)、Candida bechii、无名假丝酵母、解脂假丝酵母、星状假丝酵母(Candida stellata)、酸酒念珠菌(Candida vini)、汉森德巴利酵母(Debaromyces hansenii)、间型德克酵母(Dekkera intermedia)、布鲁塞尔德

克酵母 (*Dekkera bruxellensis*)、念珠地丝菌、*Hansenula fabiani*、葡萄汁有孢汉逊酵母 (*Hanseniaspora uvarum*)、异常汉森酵母 (*Hansenula anomala*)、季也蒙有孢汉逊酵母 (*Hanseniasporaguilliermondii*)、*Hanseniaspora vineae*、产乳糖酶酵母、尖端酵母 (*Kloeckera apiculata*)、马克思克鲁维酵母 (*Kluveromyces marxianus*)、脆壁克鲁维酵母、美极梅奇酵母 (*Metschnikowia pulcherrima*)、吉利蒙德氏毕赤酵母、东方毕赤酵母 (*Pichia orientalis*)、发酵毕赤酵母 (*Pichia fermentans*)、膜醭毕赤酵母 (*Pichia membranefaciens*)、赤酵母属、贝酵母、酿酒酵母、乳品酵母、少孢酵母、单孢酵母 (*Saccharomyces uvarum*)、葡萄汁酵母 (*Saccharomyces uvarum*)、油脂酵母 (*Saccharomyces oleaginosus*)、布拉氏酵母 (*Saccharomyces boulardii*)、路德类酵母 (*Saccharomycodices ludwigii*)、粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、德尔布有孢酵母 (*Torulasporadelbrueckii*)、星状球拟酵母菌 (*Torulopsis stellata*)、拜耳结合酵母 (*Zygoaccharomyces baillii*) 以及鲁氏接合酵母 (*Zygosaccharomyces rouxii*)。

[0276] 真菌中的药物耐受的特征在于抗真菌疗法不能控制真菌性感染。在此所使用的“抗真菌的耐受”是指内在的或原发的（在暴露于抗真菌药之前即存在）以及次级的或获得的（在暴露于抗真菌药之后才形成）耐受。已表明 Hsp90 在真菌的药物耐受的演化中发挥作用。Cowen, L. et al., *Eukaryotic Cell*, 2184-2188, 5(12), 2006; Cowen, L. et al., *Science*, 309:2185-2189, 2005。已表明 Hsp90 依赖的吡咯耐受的关键介质是钙调神经磷酸酶（一种 Hsp90 的客户蛋白）。钙调神经磷酸酶是用来耐受由吡咯类药物进行的膜刺激所要求的。Hsp90 使钙调神经磷酸酶保持稳定并且平衡以进行激活。此外，已表明 Hsp90 是出现药物耐受以及针对吡咯类以及棘球白素类的持续的药物耐受所要求的。

[0277] “寄生虫性感染”包括但不限于由以下寄生虫引起的感染：利什曼原虫属、弓形体属、疟原虫、泰勒虫属、棘阿米巴属、无形体属、贾第虫属、毛滴虫属、锥虫属、球虫亚纲、以及巴贝虫属。

[0278] 例如，这些寄生虫性感染包括由以下寄生虫引起的那些感染：克氏锥虫、柔嫩艾美耳球虫、恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、小球隐孢子虫、福勒氏耐格里阿米巴、溶组织内阿米巴、巴拉姆希阿米巴 (*Balamuthia mandrillaris*)、溶组织内变性虫、曼氏血吸虫、恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、三日疟原虫、柏格氏鼠疟原虫、杜氏利什曼原虫、婴儿利什曼原虫、恰加斯氏利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫、亚马逊利什曼原虫 (*L. amazonensis*)、委内瑞拉利什曼原虫 (*L. venezuelensis*)、热带利什曼原虫 (*L. tropicus*)、硕大利什曼原虫、小型利什曼原虫 (*L. minor*)、埃塞俄比亚利什曼原虫、*L. Biana braziliensis*、利什曼原虫圭亚那亚属 (*L. (V.) guyanensis*)、利什曼原虫巴拿马亚属 (*L. (V.) panamensis*)、利什曼原虫秘鲁亚属 (*L. (V.) peruviana*)、罗德西亚布氏锥虫 (*Trypanosoma brucei rhodesiense*)、冈比亚布氏锥虫 (*T. brucei gambiense*)、肠贾第鞭毛虫、兰伯贾第虫 (*G. lambda*)、鼠弓形体、阴道毛滴虫、卡氏肺孢菌、卡氏棘阿米巴属、卡伯特森氏棘阿米巴 (*A. culbertsoni*)、多食棘阿米巴 (*A. polyphaga*)、*A. healyi*、(阿斯特罗尼棘阿米巴 (*A. astronyxis*))、*A. hatchetti*、*A. rhysodes*、以及旋毛虫。

[0279] 如在此所使用，术语“病毒性感染”是指病毒性感染的任何阶段，包括孵育期、潜伏或休眠期、急性期、以及针对一种病毒的免疫的发展以及维持。所以，术语“治疗”是指包括产生或恢复患者免疫系统的免疫性的多个方面，连同遏制或抑制病毒复制的多个方面。

[0280] 这些病毒性感染包括但不限于由以下病毒引起的那些感染：腺病毒、拉沙热病毒（沙粒病毒）、星状病毒、汉坦病毒、立夫特山谷热静脉病毒、杯状病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、日本脑炎病毒、登革热病毒、黄热病病毒、丙型肝炎病毒、庚型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、I 型单纯性疱疹病毒、II 型单纯性疱疹病毒）、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、水痘-带状疱疹病毒、人类疱疹病毒 7、人类疱疹病毒 8、流感病毒、副流感病毒、风疹病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒属、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒、乳头瘤病毒、JC 病毒（多瘤病毒属）、BK 病毒（多瘤病毒属）、细小病毒、柯萨奇病毒（A 与 B）、甲型肝炎病毒、脊髓灰质炎病毒、鼻病毒、呼吸道肠道病毒、狂犬病病毒（Lyssavirus）、人类免疫缺陷病毒 1 以及 2、人类 T 细胞白血病毒。

[0281] 这些病毒性感染的实例包括腺病毒急性呼吸道疾病、拉沙热、星状病毒肠炎、汉坦病毒肺综合征、立夫特山谷热、戊型肝炎、腹泻、埃博拉出血热、马尔堡出血热、日本脑炎、登革热、黄热病、丙型肝炎、庚型肝炎、乙型肝炎、丁型肝炎、感冒疮、生殖器疮、巨细胞病毒感染、单核细胞增多症、水痘、带状疱疹、人疱疹病毒 7、卡波西肉瘤、流行性感冒、细支气管炎（Bronchiolitis）、风疹、腮腺炎、麻疹（rubeola）、麻疹、细支气管炎、乳头瘤（Warts）、宫颈癌、进行性多灶性白质病、肾脏疾病、传染性红斑、病毒性心肌炎、脑膜炎（meningitis）、肠炎（enteritis）、肝炎、脊髓灰质炎、感冒、腹泻、狂犬病、AIDS 以及白血病。

[0282] DNA 拓扑异构酶是在所有催化 DNA 中拓扑变化的细胞中存在的酶类。拓扑异构酶 II（“topo II”）在真核细胞中 - 在 DNA 复制、染色体分离以及核支架的维持方面发挥重要作用。这种酶通过在 DNA 中创造断裂，由此使得 DNA 链拆散并分离而发挥作用。由于这种酶在细胞分裂中的重要作用，这种酶对于化学治疗药物而言是具有高度吸引力的靶标，尤其是在人类癌症中。topo II 的抑制可通过本领域已知的任何方法来确定，如在 Gadelle, D., et al., *Biochemical Pharmacology*, (2006), doi:10.1016/j.bcp.2006.07.040 中所描述。

[0283] 糖皮质激素受体是类固醇激素核受体家族的一个成员，该家族包括糖皮质激素受体（GR）、雄激素受体（AR）、盐皮质激素受体（MR）、雌激素受体（ER）、以及孕激素受体（PR）。糖皮质激素受体结合糖皮质激素，如氢化可的松、皮质酮、以及可的松。

[0284] “免疫抑制”是指导致免疫功能下降的免疫系统的任何组分的损害。这种损害可通过任何常规的手段进行测量，包括淋巴细胞功能的全血测定、淋巴细胞增殖的检测以及 T 细胞表面抗原的表达的评估。抗绵羊红细胞（SRBC）初次（IgM）抗体应答测定（经常指噬菌斑测定（plaque assay））。这一方法以及其他方法描述于 Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White, K. L., Jr., Gennings, C., Munson, A. E., and Rosenthal, G. J. (1992) “Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests.” *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200-210 中。测量针对 T 细胞依赖的免疫原的免疫反应是另一种特别有用的测定（Dean, J. H., House, R. V., and Luster, M. I. (2001). “Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals.” In *Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition* (A. W. Hayes, Ed.), pp. 1415-1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。在一个实施方案中，PBMC 中糖皮质激素受体表达的降低表明免疫功能受到损害。需要进行免疫抑制的患者在内科医生的判断之内，并且可包括患有免疫或炎症疾病的患者。在一个实施方案中，已经

经历或即将经历器官、组织、骨髓、或干细胞移植的患者需要进行免疫抑制,以防止所移植的器官或组织的炎症和 / 或排斥。

[0285] 本发明的这些化合物可以用来治疗患有免疫障碍的患者。如在此所使用,术语“免疫障碍”以及类似的术语指一种由动物的免疫系统引起的疾病、障碍或病况,包括自身免疫障碍。免疫障碍包括以下这些疾病、障碍或病况,它们具有一种免疫组分以及基本上或全部由免疫系统进行调节的那些组分。自身免疫障碍是以下疾病,其中动物自身的免疫系统错误地攻击自身,由此靶向动物自身的细胞、组织、和 / 或器官。例如,自身免疫反应在多发性硬化症中针对神经系统并在克罗恩病中针对肠。在其他自身免疫障碍如系统性红斑狼疮(狼疮)中,受影响的组织以及器官在患有相同疾病的个体之间可以不同。一个患有狼疮的人可能具有受影响的皮肤以及关节,而另一个患有狼疮的人可能具有受影响的皮肤、肾脏、以及肺。最终,由免疫系统对某些组织造成的影响可能是永久的,如在 I 型糖尿病中胰腺的产生胰岛素的细胞受到破坏。使用本发明的这些化合物以及这些方法可改善的具体的自身免疫障碍包括但不限于:神经系统的自身免疫障碍(例如多发性硬化症、重症肌无力、自身免疫性神经病变如格-巴二氏综合征、以及自身免疫性眼色素层炎)、血液的自身免疫障碍(例如自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、以及自身免疫性血小板减少)、血管的自身免疫障碍(例如颞动脉炎、抗磷脂综合征、血管炎如韦格纳氏肉芽肿病、以及贝切特氏病)、皮肤的自身免疫障碍(例如银屑病、疱疹样皮炎、寻常天疱疮、以及白癜风)、胃肠系统的自身免疫障碍(例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化、以及自身免疫性肝炎)、内分泌腺的自身免疫障碍(例如 I 型糖尿病或免疫调节的糖尿病、格雷夫斯氏病、桥本氏甲状腺炎、自身免疫性卵巢炎以及睾丸炎、以及肾上腺的自身免疫障碍);以及多重器官的自身免疫障碍(包括结缔组织以及肌骨骼系统疾病)(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、皮肌炎、脊椎关节病如强直性脊柱炎、以及斯耶格伦综合症)。此外,其他免疫系统调节的疾病,如移植物抗宿主疾病以及变应性紊乱,也包含于在此定义的免疫障碍中。因为许多免疫障碍是由炎症引起的,所以在这些被认为是免疫障碍以及炎性疾病之间存在着某些重叠。针对本发明,在这种重叠性疾病的情况下,它可被认为是一种免疫障碍或一种炎性疾病。“免疫障碍的治疗”在此指将由在此披露的任何化学式代表的化合物给予受试者(该受试者患有一种免疫障碍、具有这种疾病的症状或针对这一疾病的遗传缺陷),其目的是治愈、减轻、改变、影响、或防止该种自身免疫障碍、其症状、或针对该障碍的遗传缺陷。

[0286] 如在此所使用,术语“变应性紊乱”是指一种疾病、病况或障碍,它与一种对抗正常的无害物质的变态反应有关。这些物质可发现于环境中(如室内空气污染物以及气源性致敏原),或者它们可能是非环境性的(如那些引起皮肤或食物过敏的物质)。变态原可通过多种途径进入体内,包括通过吸入、消化、与皮肤进行接触或注射(包括昆虫刺伤)。许多变应性紊乱与特应性(一种产生变态性抗体 IgE 的遗传缺陷)相关联。因为 IgE 能够在体内的任何地方使肥大细胞过敏,所以特应性个体经常在一个以上的器官中表达疾病。针对本发明,变应性紊乱包括当再次暴露于该致敏的变态原时发生的任何超敏反应,它进而引起炎症介质的释放。变应性紊乱包括但不限于:过敏性鼻炎(例如,枯草热)、鼻窦炎、鼻-鼻窦炎、慢性或复发性中耳炎、药物反应、昆虫刺伤反应、乳胶反应、结膜炎、荨麻疹、过敏症以及类过敏性反应、特应性皮炎、哮喘以及食物过敏。

[0287] 如在此所使用,术语“哮喘”是指一种肺部的疾病、障碍或病况,其特征就在于可逆性气道堵塞、气道炎症、以及对多种刺激物的气道反应性增加。

[0288] 由在此披露的这些化学式中任何化学式表示的化合物可被用于防止或治疗患有炎症疾病的受试者。如在此所使用,“炎症疾病”是指一种疾病、障碍或病况,其特征为身体组织的炎症或具有一种炎症组分。这些包括局部炎症应答以及系统性炎症。此类炎症疾病的实例包括:移植排斥,包括皮肤移植排斥;关节的慢性炎症疾病,包括关节炎、类风湿性关节炎、骨性关节炎以及与骨吸收增加有关的骨病;炎症性肠病,如回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合症、以及克罗恩病;炎症性肺部紊乱,如哮喘、成人呼吸窘迫综合征、以及慢性阻塞性气道疾病;眼部的炎症疾病,包括角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、眼色素层炎、交感性眼炎以及内眼炎;牙龈的慢性炎症疾病,包括牙龈炎以及牙周炎;结核病;麻风病;肾脏的炎症性疾病,包括尿毒症并发症、肾小球肾炎以及肾变病;皮肤的炎症性疾病,包括硬皮病、银屑病以及湿疹;中枢神经系统的炎症性疾病,包括神经系统的慢性脱髓鞘病、多发性硬化症、AIDS 有关的神经变性以及阿耳茨海默病、传染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化以及病毒性或自身免疫性脑炎;自身免疫障碍、免疫复合物性血管炎、系统性红斑狼疮;系统性红斑狼疮(SLE);以及心脏的炎症性疾病如心肌病、缺血性心脏病、血胆固醇过多、动脉硬化;连同不同的带有重要的言行组分的其他疾病,包括先兆子痫;慢性肝衰竭、脑以及脊髓外伤。还可存在一种躯体的系统性炎症,举例说明有:革兰氏阳性或者革兰氏阴性休克、出血性或者过敏性休克、或者响应于促炎性细胞因子由癌症化疗法诱导的休克,例如与促炎性细胞因子相关的休克。这种休克可通过例如在癌症化疗中使用的一种化学治疗剂被诱导。“炎症疾病的治疗”在此指将本发明的一种化合物或一种组合物给予受试者,该受试者患有一种炎症疾病、具有这种疾病的症状或针对这一疾病的遗传缺陷,其目的是治愈、减轻、改变、影响、或防止该种炎症疾病、其症状、或针对该疾病的遗传缺陷。

[0289] 如在此所使用,术语“药学上可接受的盐”是由从例如具有式(I)至(XV)或表1的这些化合物中之一的一个酸性或碱性基团所形成的一种盐。示例性的盐类包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、糖质酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、以及扑酸盐(即1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。术语“药学上可接受的盐”还指从具有式(I)至(XV)或表1的化合物(具有一个酸性官能团如羧酸官能团,以及一个药学上可接受的无机或有机碱)中制备的一种盐。适宜的碱类包括但不限于碱金属(诸如钠、钾以及锂)的氢氧化物;碱土金属(诸如钙、镁)的氢氧化物;其他金属(诸如铝与锌)的氢氧化物;铵,以及有机胺类,如未取代的或羟基取代的单-、二-、或三-烷基胺;二环己胺;三丁基胺;吡啶;N-甲基,N-乙胺;二乙胺;三乙胺;单、双、或三-(2-羟基-低级烷基胺)类,如单-、二-、或三-(2-羟乙基)胺、2-羟基叔丁胺、或三-(羟甲基)甲胺,N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺类,如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺、或三-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;以及多种氨基酸,如精氨酸、赖氨酸、以及类似物。术语“药学上可接受的盐”还指从具有式(I)

至 (XV) 或表 1 的化合物 ( 具有一个碱性官能团如胺官能团, 以及一个药学上可接受的无机或有机酸 ) 中制备的一种盐。适宜的酸类包括但不限于酸式硫酸盐、柠檬酸、乙酸、草酸、盐酸 (HCl)、溴化氢 (HBr)、碘化氢 (HI)、硝酸、二硫化氢、磷酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、酸式酒石酸 (bitartratic acid)、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、以及对甲苯磺酸。

[0290] 如在此所使用, 术语“药学上可接受的溶剂化物”是一种溶剂化物, 它从一种或多种药学上可接受的溶剂分子缔合至具有式 (I) 至 (XV) 或表 1 的这些化合物之一而形成。术语溶剂化物包括水合物 ( 例如, 半水化物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等等 )。

[0291] 药学上可接受的载体可包含多种惰性成分, 这些成分不会不适当地抑制这些化合物的生物活性。这些药学上可接受的载体应该是生物相容的, 即当给予受试者时无毒、无炎性、无免疫原性并且避免其他不希望的反应。可采用多种标准药物配制技术, 如以上在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中描述的那些技术。对于胃肠外给药而言, 适宜的药物载体包括, 例如无菌水、生理盐水、抑菌盐水 ( 包含 0.9% mg/ml 苯甲醇的盐水 )、磷酸盐缓冲盐水、汉克斯氏溶液、林格氏乳酸盐溶液 (Ringer's-lactate) 等等。用于包封组合物的多种方法 ( 如处于硬胶囊或环葡聚糖的包被中 ) 在本领域内是已知的 (Baker, et al., " Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986)。

[0292] 如在此所使用, 术语“有效量”是指本发明的一种化合物的量, 该量足以减少或改善疾病或障碍 ( 例如, 一种增生性病症 ) 的严重程度、持续时间、进展、或发病, 防止疾病或障碍 ( 例如, 一种增生性病症 ) 的退化, 造成疾病或障碍 ( 例如, 一种增生性病症 ) 的退行, 防止与疾病或障碍 ( 例如, 一种增生性病症 ) 有关的症状的复发、发展、起始或进展, 或增强或改进另一种疗法的预防性或治疗性作用。给予受试者精确量的化合物将取决于给药的方式、疾病或病况的类型以及严重程度以及受试者的特点 ( 如总体健康情况、年龄、性别、体重以及药物的耐受性 )。这还会取决于细胞增殖的程度、严重性以及类型, 以及给药的方式。熟练的技术人员将能够取决于这些以及其他的因素来确定适当的剂量。当与其他药剂共同给药时, 例如当与一种抗癌剂共同给药时, 第二种药剂的“有效量”将取决于所使用的药物的类型。对于已认可的这些药剂而言, 适宜的剂量是已知的, 并且可以由熟练的技术人员根据受试者的病况、正在进行治疗的一种或多种病况的类型以及正在使用的本发明的一种化合物的量值而进行调整。当没有清楚地提及量时, 应假定一个有效量。

[0293] 下文提供了本发明的化合物的一个有效量的非限制性实例。在一个特定的实施方案中, 本发明提供了一种防止、治疗、控制、或改善疾病或障碍 ( 例如一种增生性病症或其一种或多种症状 ) 的方法, 所述方法包括给予需要进行给药的受试者以下的剂量: 至少 150  $\mu$ g/kg, 优选至少 250  $\mu$ g/kg、至少 500  $\mu$ g/kg、至少 1mg/kg、至少 5mg/kg、至少 10mg/kg、至少 25mg/kg、至少 50mg/kg、至少 75mg/kg、至少 100mg/kg、至少 125mg/kg、至少 150mg/kg、或至少 200mg/kg 或本发明的多于一种或多种化合物; 每天一次, 优选每 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、每两周一次、每三周一次、或每月一次。

[0294] 一定剂量的除本发明的化合物之外的化学治疗药剂 ( 它们已经或目前正被用于防止、治疗、处理、控制、或改善疾病或障碍 ( 例如, 一种增生性病症、或它的一种或多种症

状)) 可与本发明的这些疗法联用。优选地, 低于那些已经或目前正被用于防止、治疗、处理、控制、或改善疾病或障碍(例如, 一种增生性病症、或它的一种或多种症状) 的剂量的那些剂量可与本发明的疗法联用。目前用于防止、治疗、控制、或改善疾病或障碍(例如, 一种增生性病症、或它的一种或多种症状) 的这些药剂的推荐剂量可从本领域的任何参考文献中获得, 包括但不限于 Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9<sup>th</sup> Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference(PDR) 57<sup>th</sup> Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 它们的全文通过引用结合在此。

[0295] 如在此所使用, 术语“治疗”、“治疗法”以及“进行治疗”是指降低或改善疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的进展、严重程度和 / 或持续时间, 或起因于给予一种或多种疗法(例如, 一种或多种治疗性药剂如本发明的一种化合物) 而缓解疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的一种或多种症状(优选地, 一种或多种可辨别的症状)。在特定的实施方案中, 术语“治疗”、“治疗法”以及“进行治疗”是指改善疾病或障碍的至少一种可测量的生理参数, 例如该疾病或障碍是一种增生性病症, 诸如肿瘤的生长, 但它不必是可被患者识别出的。在其他实施方案中, 术语“治疗”、“治疗法”以及“进行治疗”是指在物理方面通过例如稳定一种可辨别的症状、生理方面通过例如稳定一种物理参数、或二者皆有而抑制疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的进展。在其他实施方案中, 术语“治疗”、“治疗法”以及“进行治疗”是指减小或稳定肿瘤的大小或癌细胞的数目。

[0296] 如在此所使用, 术语“防止”、“防止作用”以及“进行防止”是指降低获得或发展疾病或障碍(例如, 一种给定的增生性病症) 的风险, 或降低或抑制疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的复发。在一个实施方案中, 将本发明的一种化合物作为一种防止方法给予受试者, 优选是具有在此描述的这些障碍中任何障碍的遗传倾向的人。

[0297] 如在此所使用, 术语“治疗剂”以及“多种治疗剂”是指可被用于治疗、控制、或改善疾病或障碍(例如, 一种增生性病症或它的一种或多种症状) 任何一种或多种药剂。在某些实施方案中, 术语“治疗剂”是指本发明的一种化合物。在某些实施方案中, 术语“治疗剂”是指本发明的一种化合物。优选地, 治疗剂是一种药剂, 已知它可用于, 或已用于或目前正在用于治疗、控制、防止、或改善疾病或障碍(例如, 一种增生性病症或它的一种或多种症状)。

[0298] 如在此所使用, 术语“协同的”是指本发明的一种化合物与另一种疗法(例如, 一种预防性或治疗性药剂) 的组合, 该组合相比这些疗法的累加效应更有效。多种疗法的组合(例如, 预防性或治疗性药剂的组合) 的协同效应允许使用一种或多种疗法的更低的剂量和 / 或以更低的频率将所述疗法给予患有疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的受试者。利用一种疗法例如, 一种预防性或治疗性药剂) 的更低的剂量和 / 或更不频繁地给予所述疗法的能力降低了与将所述疗法给予受试者有关的毒性, 而不降低所述疗法在防止、控制或治疗疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 的功效。此外, 协同效应可导致药剂在防止、控制或治疗疾病或障碍(例如, 一种增生性病症) 方面的功效得到改进。最后, 多种疗法的组合(例如, 预防性或治疗性药剂的组合) 的一种协同效应可避免或降低与单独使用任一疗法有关的不良的或不需要的副反应。

[0299] 如在此所使用, 短语“副反应”包涵一种疗法(例如, 一种预防性或治疗性药剂) 的

不需要的反应以及不良的反应。副反应经常是不需要的,但不需要的反应不是必然不利的。一种疗法(例如,一种预防性或治疗性药剂)的不良反应可能是有害的或不舒服的或有风险的。这些副反应包括但不限于:发热、寒战、昏睡、胃肠毒性(包括胃以及肠的溃疡以及侵蚀)、恶心、呕吐、神经毒性、肾毒性、肾毒性(包括诸如乳头坏死以及慢性间质性肾炎)、肝毒性(包括血清肝酶水平升高)、骨髓毒性(包括白细胞减少、骨髓抑制、血小板减少以及贫血)、口干燥、金属味、妊娠延长、虚弱、嗜睡、疼痛(包括肌肉痛、骨痛以及头痛)、脱发、虚弱、眩晕、锥体束外综合征、静坐不能、心血管紊乱以及性功能障碍。

[0300] 如在此所使用,术语“联合”是指使用一种以上的疗法(例如,一种或多种预防性或治疗性药剂)。术语“联合”的使用不限制将多种疗法(例如,预防性或治疗性药剂)给予患有疾病或障碍(例如,一种增生性病症)的受试者的顺序。可将第一种疗法(例如,一种预防性或治疗性药剂,如本发明的一种化合物)在给予第二种疗法(例如,一种预防性或治疗性药剂如一种抗癌剂)之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)、伴随地、或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)给予患有疾病或障碍(例如,一种增生性病症如癌症)的受试者。

[0301] 如在此所使用,术语“多种疗法”以及“疗法”可以指任何的一种或多种方案、方法和/或药剂,它们可以用于防止、治疗、控制、或改善疾病或障碍(例如,一种增生性病症或它的一种或多种症状)。

[0302] 如在此所使用,“方案”包括给药计划(dosing schedule)以及给药疗程(dosing regimen)。此处的这些方案是所使用的方法并且包括预防以及治疗性方案。

[0303] 如在此所使用,术语“控制”、“进行控制”以及“控制作用”是指受试者从一种疗法(例如,一种预防性或治疗性药剂)中得到多种有益的效应,这些效应不会导致该种疾病的治愈。在某些实施方案中,可将一种或多种疗法(例如,一种或多种预防性或治疗性药剂)给予受试者,来“控制”一种疾病以防止该疾病的进展或恶化。

[0304] 如在此所使用,“实质上”包含一种化合物的一种组合物是指该组合物包含按重量计多于大约80%、更优选按重量计多于大约90%、甚至更优选按重量计多于大约95%、并且最优选按重量计多于大约97%的化合物。

[0305] 如在此所使用,“实质上完全的”一种反应指该反应包含按重量计多于大约80%的所希望的产物、更优选按重量计多于大约90%的所希望的产物、甚至更优选按重量计多于大约95%的所希望的产物、并且最优选按重量计多于大约97%的所希望的产物。

[0306] 如在此所使用,消旋混合物是指在分子中有大约50%的一种对映异构体以及大约50%的相对于一个手性中心的相应的对映异构体。本发明涵盖了本发明的这些化合物的所有在对应异构体意义上纯的、在对应异构体意义上富集的、在非对应异构体意义上纯的、在非对应异构体意义上富集的、以及消旋的混合物。

[0307] 对映异构的以及非对映异构的混合物可通过多种熟知的方法(如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、将该化合物结晶成一种手性的盐络合物、或在一种手性溶剂中将该化合物结晶)分解成它们的组分对映异构体或非对映异构体。对映异构体以及非对映异构体还可根据熟知的不对称合成法从在非对映异构意义上或对映异构体意义上纯的

中间产物、试剂、以及催化剂中获得。

[0308] 本发明的这些化合物在此通过它们的化学结构和 / 或化学名称而进行定义。当通过化学结构以及化学名称提及一种化合物, 而该化学结构与该化学名称相冲突时, 化学结构决定了该化合物的身份。

[0309] 当给予患者 (例如, 给予非人类的动物用于兽医用途或用于家畜的改良、或给予人类用于临床用途) 时, 以分离的形式或作为在药物组合物中分离的形式给予本发明的这些化合物。如在此所使用, “分离的” 是指将本发明的这些化合物与 (a) 一种自然资源, 如一种植物或细胞, 优选是细菌培养物, 或 (b) 一种合成的有机化学反应混合物的其他成分进行分离。优选地, 通过常规技术对本发明的这些化合物进行纯化。如在此所使用, “纯化的” 是指当分离时, 分离物包含按该分离物的重量计至少 95%、优选至少 98% 的本发明的一种化合物, 作为一种立体异构体的混合物或作为一种非对映异构的或对映异构的纯的分离物。

[0310] 如在此所使用, “实质上不含” 一种化合物的一种组合物是指该组合物包含按重量计少于约 20%、更优选按重量计少于约 10%、甚至更优选按重量计少于约 5%、并且最优选按重量计少于约 3% 的该种化合物。

[0311] 仅考虑导致稳定结构的取代基的那些选择以及组合。此类选择以及组合对于本领域的普通技术人员而言将是明显的并且可进行确定而无需不适当的实验。

[0312] 通过以下详细说明书的参考文献以及阐述性实例 (它们旨在对本发明的这些非限定性实施方案进行例证) 可更加充分地理解本发明。

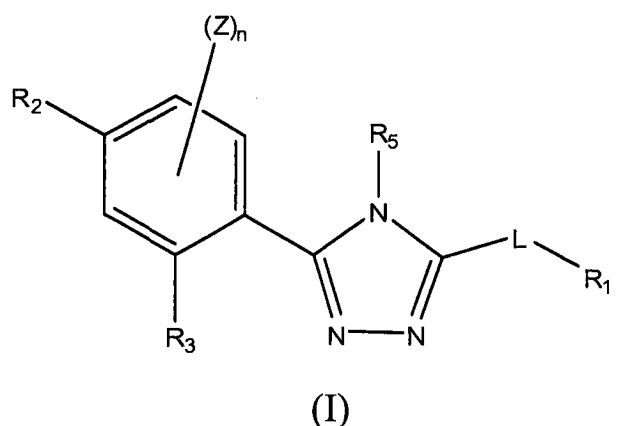
#### [0313] B. 本发明的化合物

[0314] 本发明包含具有式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 以及在表 1 中给出的那些化合物, 以及它们的互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、多晶型物以及药物前体。

[0315] 具有式 (I)–(VII) 的这些化合物抑制 Hsp90 的活性并且对治疗或防止增生性疾病如癌症是特别有用的。此外, 具有式 (I)–(XV) 的化合物当与另一种抗癌剂联合给予时在治疗癌症方面是特别有用的。

[0316] 在一个实施方案中, 本发明提供了具有如以下给出的式 (I) 的化合物:

[0317]



[0318] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体, 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $Z$ 、 $L$ 、以及  $n$  如以上进行定义。

[0319] 在具有式 (I) 的这些化合物的一个实施方案中,应用以下条件中的一个或多个条件:

[0320] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、或  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的低级烷基;

[0321] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  并且  $\text{R}_5$  是一个甲氧基苯基时,  $\text{R}_1$  不是四氢-2H-吡喃-2-基;

[0322] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  并且  $\text{R}_5$  是  $-\text{H}$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的吡啶基;

[0323] 当 L 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$  时,  $\text{R}_1$  不是  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$  或可任选地取代的低级烷基;

[0324] 当 L 是  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{O}-$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的氟苯基;当 L 是  $-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是一个 1,2,3-三唑基;

[0325] 当 L 是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是一个可任选地取代的 C1-C7 烷基;并且

[0326] 当 L 是  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ,  $\text{R}_1$  不是一个氯苯基。

[0327] 在具有式 (I) 的这些化合物的一个实施方案中,应用以下条件中的一个或多个条件:

[0328] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、或  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的低级烷基;

[0329] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  并且  $\text{R}_5$  是一个甲氧基苯基时,  $\text{R}_1$  不是四氢-2H-吡喃-2-基;

[0330] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  并且  $\text{R}_5$  是  $-\text{H}$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的吡啶基;

[0331] 当 L 是  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$  时,  $\text{R}_1$  不是  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$  或可任选地取代的低级烷基;

[0332] 当 L 是  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{O}-$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的氟苯基;当 L 是  $-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是一个 1,2,3-三唑基;

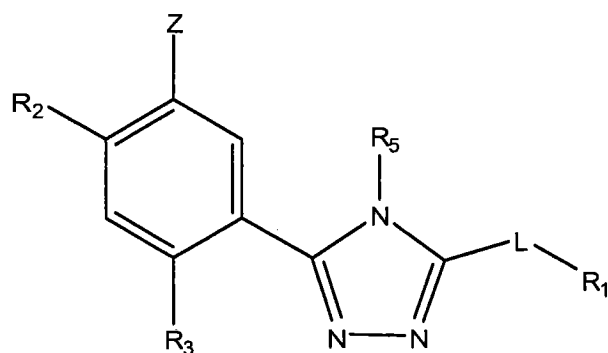
[0333] 当 L 是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  并且  $\text{R}_5$  是  $-\text{H}$  时,  $\text{R}_1$  不是可任选地取代的吡啶基或一个氟苯基;

[0334] 当 L 是  $-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  时,  $\text{R}_1$  不是一个可任选地取代的 C1-C7 烷基;并且

[0335] 当 L 是  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ,  $\text{R}_1$  不是一个氯苯基。

[0336] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有如以下给出的式 (II) 的化合物:

[0337]

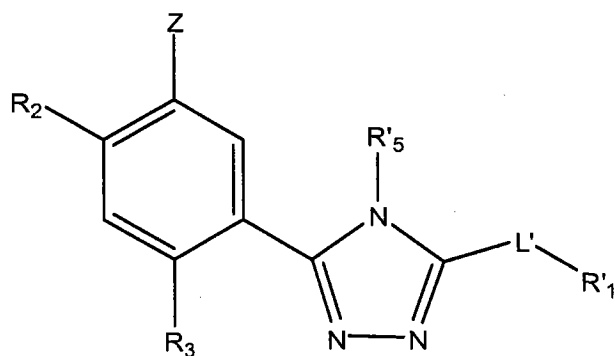


(II)

[0338] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体,其中  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{Z}$ 、以及 L 如以上进行定义。

[0339] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有如以下给出的式 (III) 的化合物:

[0340]



(III)

[0341] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中 R'<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R'<sub>5</sub>、Z、以及 L' 如以上进行定义。

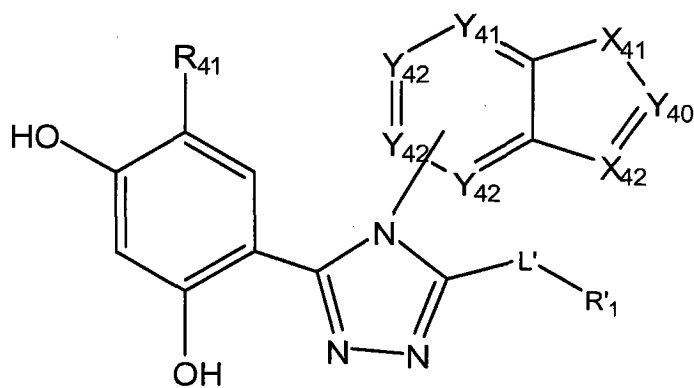
[0342] 在具有式 (IIII) 的这些化合物的一个实施方案中，应用以下条件中的一个或多个条件：

[0343] 当 L' 是 -S-CH<sub>2</sub>- 并且 R'<sub>5</sub> 是一个甲氧基苯基时，R'<sub>1</sub> 不是四氢 -2H- 吡喃 -2- 基；

[0344] 当 L' 是 -O- 或 -S- 时，R'<sub>1</sub> 不是 -C(O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>。

[0345] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (IV) 的化合物：

[0346]

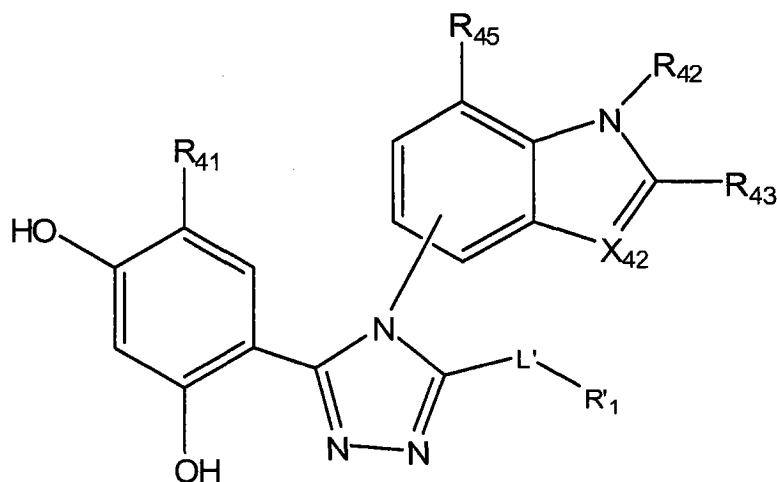


(IV)

[0347] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中 L'、R'<sub>1</sub>、R<sub>41</sub>、X<sub>41</sub>、X<sub>42</sub>、Y<sub>40</sub>、Y<sub>41</sub>、以及 Y<sub>42</sub> 如以上进行定义。

[0348] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (V) 的化合物：

[0349]

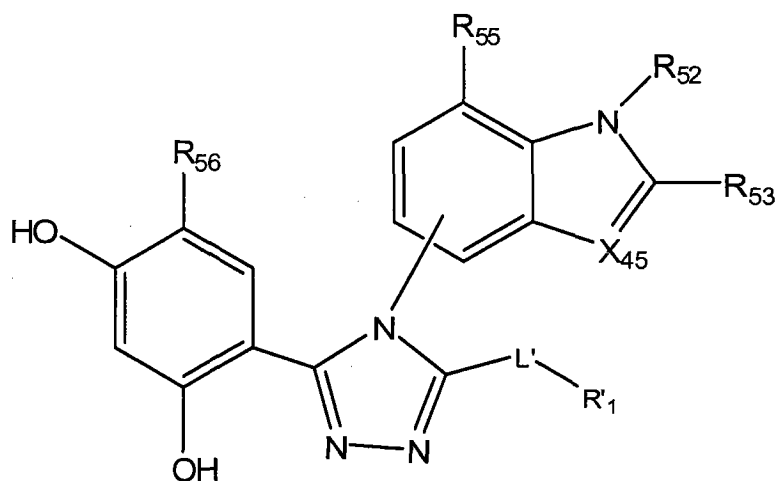


(V)

[0350] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $L'$ 、 $R'$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{45}$ 、以及  $X_{42}$  如以上进行定义。

[0351] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (VI) 的化合物：

[0352]

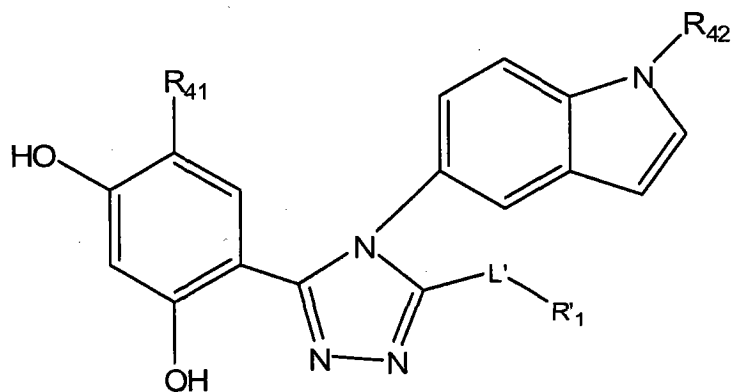


(VI)

[0353] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $L'$ 、 $R'$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{56}$ 、以及  $X_{45}$  如以上进行定义。

[0354] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (VII) 的化合物：

[0355]

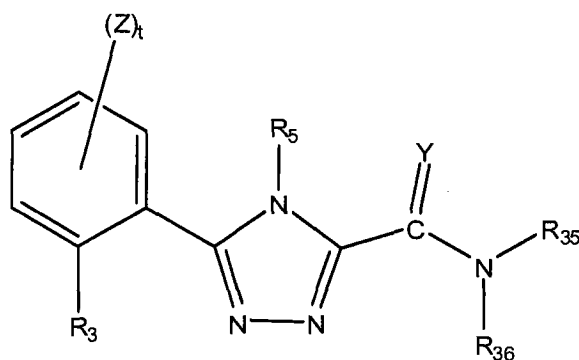


(VII).

[0356] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中 L'、R'<sub>1</sub>、R<sub>41</sub>、以及 R<sub>42</sub> 如以上进行定义。

[0357] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (VIII) 的化合物：

[0358]

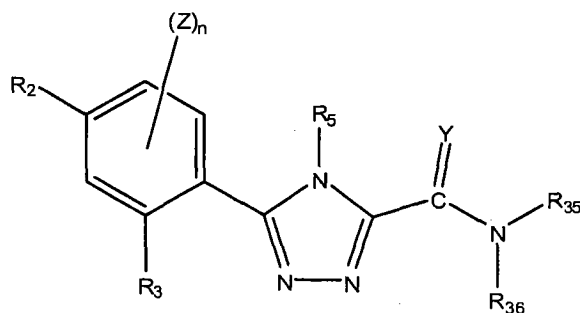


(VIII)

[0359] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中 R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、Y、Z 以及 t 如以上进行定义。

[0360] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (IX) 的化合物：

[0361]

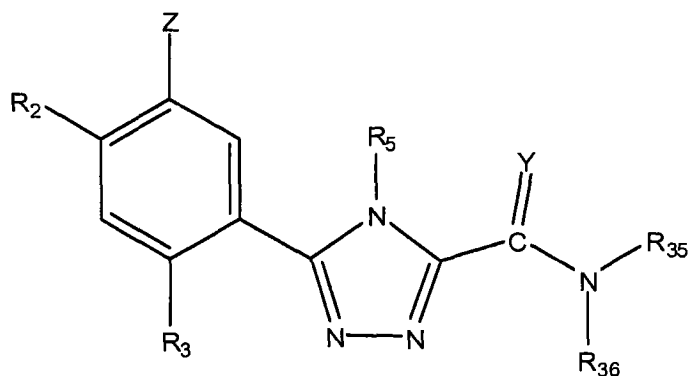


(IX)

[0362] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、Y、Z 以及 n 如以上进行定义。

[0363] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (X) 的化合物：

[0364]

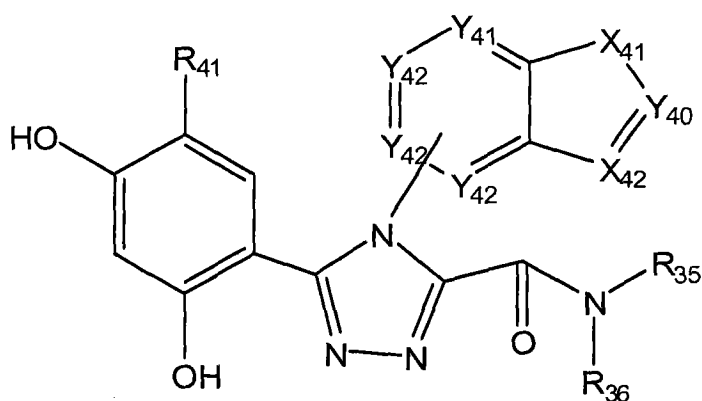


(X)

[0365] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $Y$ 、以及  $Z$  如以上进行定义。

[0366] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (XI) 的化合物：

[0367]

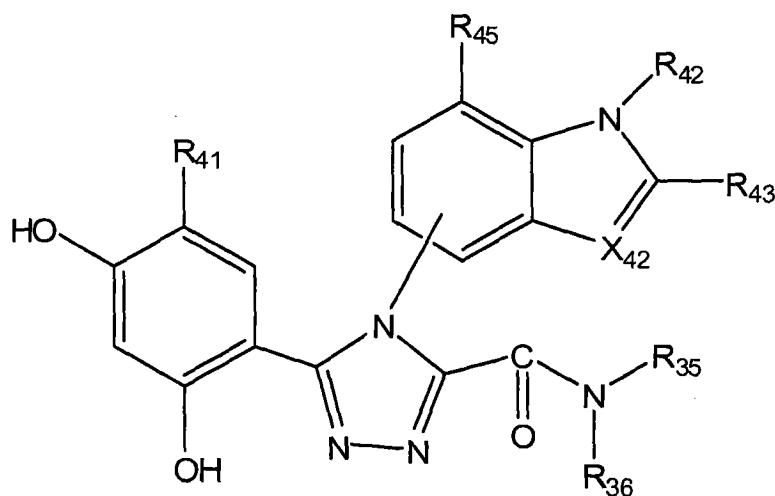


(XI)

[0368] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{40}$ 、 $X_{40}$ 、 $X_{41}$ 、 $Y_{40}$ 、 $Y_{41}$ 、以及  $Y_{42}$  如以上进行定义。

[0369] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (XII) 的化合物：

[0370]

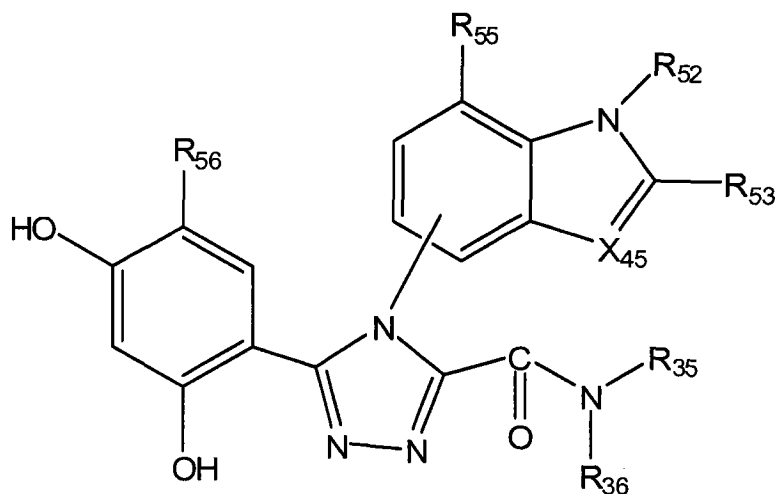


(XII)

[0371] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$ 、 $R_{43}$ 、 $R_{45}$ 、以及  $X_{42}$  如以上进行定义。

[0372] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (XIII) 的化合物：

[0373]

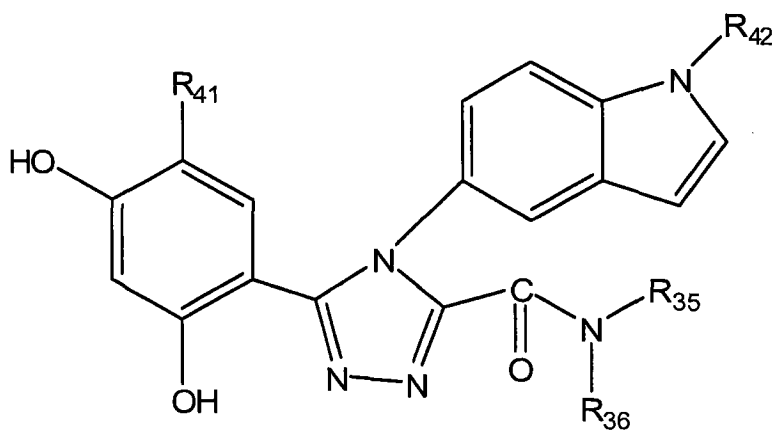


(XIII)

[0374] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{52}$ 、 $R_{53}$ 、 $R_{55}$ 、 $R_{56}$ 、以及  $X_{45}$  如以上进行定义。

[0375] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (XIV) 的化合物：

[0376]

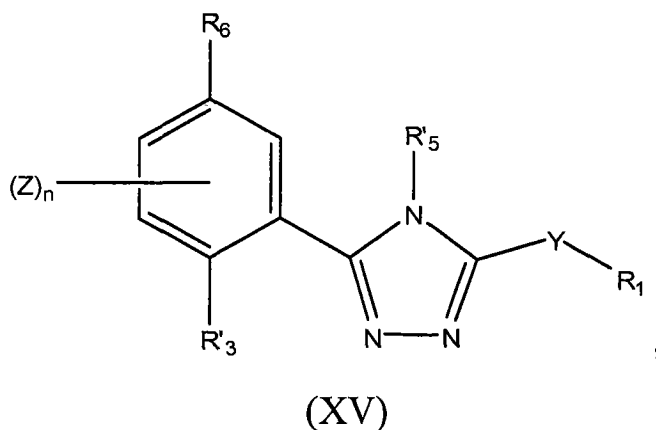


(XIV)

[0377] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R_{35}$ 、 $R_{36}$ 、 $R_{41}$ 、以及  $R_{42}$  如以上进行定义。

[0378] 在另一个实施方案中，本发明提供了具有如以下给出的式 (XV) 的化合物：

[0379]



[0380] 或它的一个互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体，其中  $R'_3$ 、 $R'_5$ 、 $R_1$ 、 $R_6$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、以及  $n$  如以上进行定义。

[0381] 在具有式 (XV) 的这些化合物的一个实施方案中，应用以下条件中的一个或多个条件：

[0382] 条件是当  $Y$  是  $-S-$  并且  $R_1$  是一个可任选地取代的 C1-C3 烷基时，接着  $R'_3$  不是  $-OCH_2OMe$ ；

[0383] 条件是当  $Y$  是  $-S-$ 、 $R_1$  是 Me 并且  $R'_5$  是低级烷基时，接着  $R_6$  不是卤素。

[0384] 在一个实施方案中，在由式 (I)、(II)、(III)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中， $R_2$  以及  $R_3$  各自独立地是  $-OH$ 、 $-SH$ 、或  $-NHR_7$ 。在一方面， $R_2$  以及  $R_3$  均是  $-OH$ 。

[0385] 在一个实施方案中，在由式 (I)、(II)、(III)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV) 表示的这些化合物中， $Z$  每次出现时，独立地是一种可任选地取代的烷基、一种可任选地取代的链烯基、一种可任选地取代的炔基、一种可任选地取代的环烷基、一种可任选地取代的环烯基、一种可任选地取代的杂环基、一种可任选地取代的芳基、一种可任选地取代的杂芳基、一种可任选地取代的芳烷基、一种可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一种卤烷基、一种杂烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(S)R_7$ 、 $-C(O)SR_7$ 、 $-C(S)SR_7$ 、 $-C(S)OR_7$ 、 $-C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)OR_7$ 、 $-C(NR_8)R_7$ 、 $-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-C(NR_8)SR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-OC(O)OR_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(O)R_7$ 、 $-SC(O)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(O)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-SS(O)_pR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ 。在一方面， $Z$  是一个 C1-C6 烷基、一个 C1-C6 卤烷基、一个 C1-C6 烷氧基、一个 C1-C6 卤代烷氧基、一个 C1-C6 烷基硫烷基或一个 C3-C6 环烷基。在一方面， $Z$  是一个 C1-C6 烷基。

[0386] 在一个实施方案中，在由式 (I) 或 (II) 表示的这些化合物中， $L$  是空值、 $-S-CR_{12}-$ 、 $-O-CR_{12}-$ 、 $-NR_{14}-CR_{12}-$ 、 $-CR_{12}-CR_{12}-$ 、 $-CR_{12}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或  $-NR_{14}-$ 。在一方面， $L$  是  $-S-CH_2-$ 。在一方面， $L$  是  $-S-$ 。

[0387] 在一个实施方案中，在由式 (I)、(II) 或 (XV) 表示的这些化合物中， $R_1$  是一个可任选地取代的苯基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的吡啶基、一个可任选地

取代的二氢呋喃酮、一个可任选地取代的嘧啶二酮、一个可任选地取代的咪唑基、或  $-C(O)N(R_{13})_2$ 。

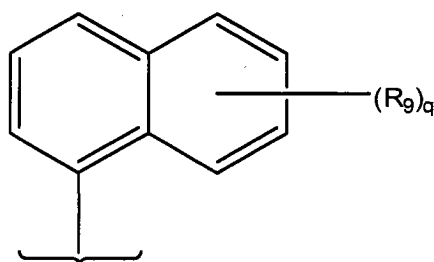
[0388] 在一个实施方案中,在由式 (I) 或 (II) 表示的这些化合物中, L 是  $-S-CH_2-$  或  $-S-$  并且  $R_1$  是一个可任选地取代的苯基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的吡啶基、一个可任选地取代的二氢呋喃酮、一个可任选地取代的嘧啶二酮、一个可任选地取代的咪唑基、或  $-C(O)N(R_{13})_2$ 。

[0389] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(IX) 或 (XV) 表示的这些化合物中, n 是 1。

[0390] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(IX) 或 (XV) 表示的这些化合物中, n 是 0。

[0391] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,  $R_5$  由下式表示:

[0392]



[0393] 其中:

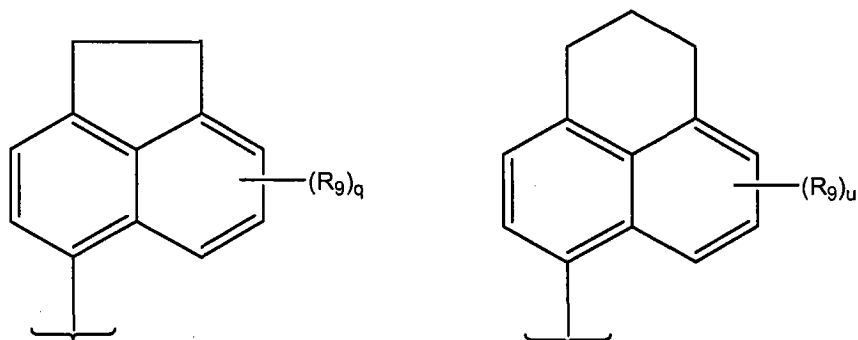
[0394]  $R_9$ , 每次出现时,独立地是一个取代基,该取代基选自下组,其构成为:一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ;

[0395] 或者两个  $R_9$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环;并且

[0396]  $q$  是零或从 1 至 7 的一个整数。

[0397] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,  $R_5$  由下式表示:

[0398]



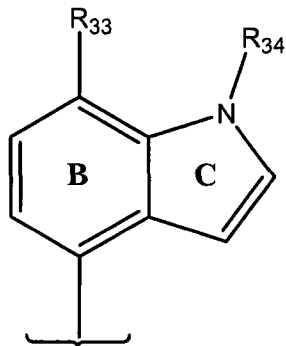
[0399] 其中:

[0400] q 是零或从 1 至 5 的一个整数 ; 并且

[0401] u 是零或从 1 至 5 的一个整数。

[0402] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,  $R_5$  由下式表示 :

[0403]



[0404] 其中 :

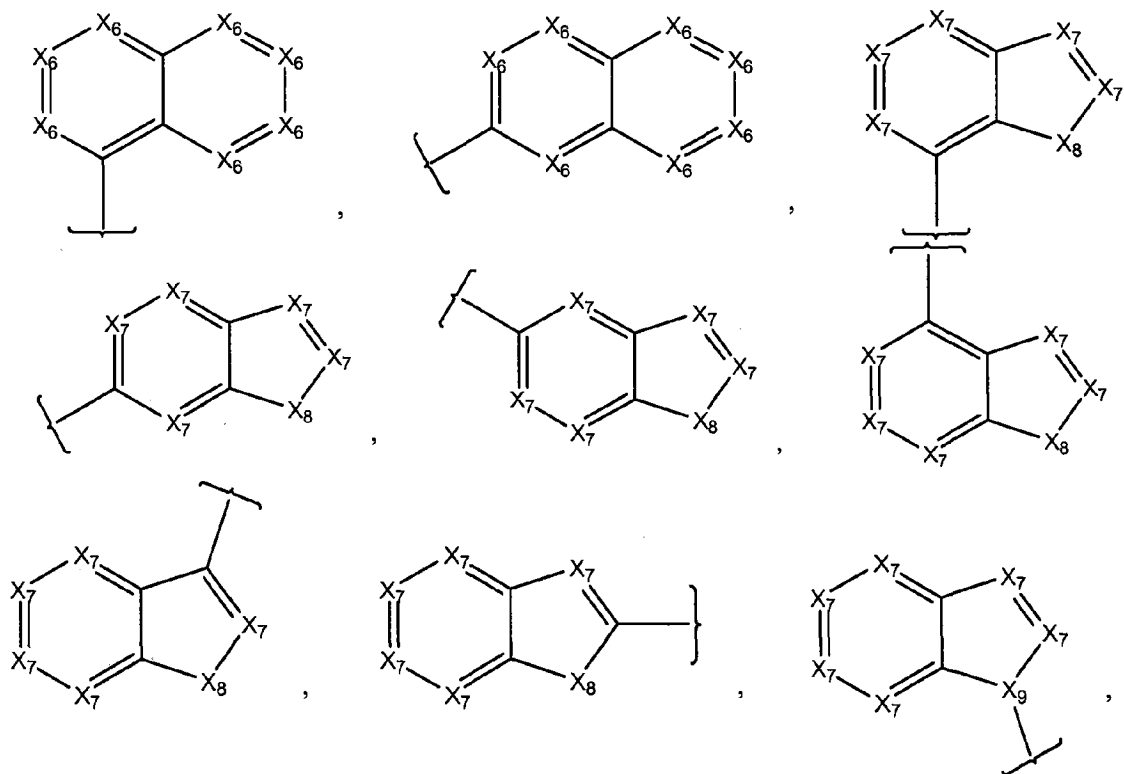
[0405]  $R_{33}$  是一个卤素、低级烷基、一个低级烷氧基、一个低级卤烷基、一个低级卤代烷氧基、以及一个低级烷基硫烷基 ;

[0406]  $R_{34}$  是 H、一个低级烷基、或一个低级烷基羰基 ; 并且

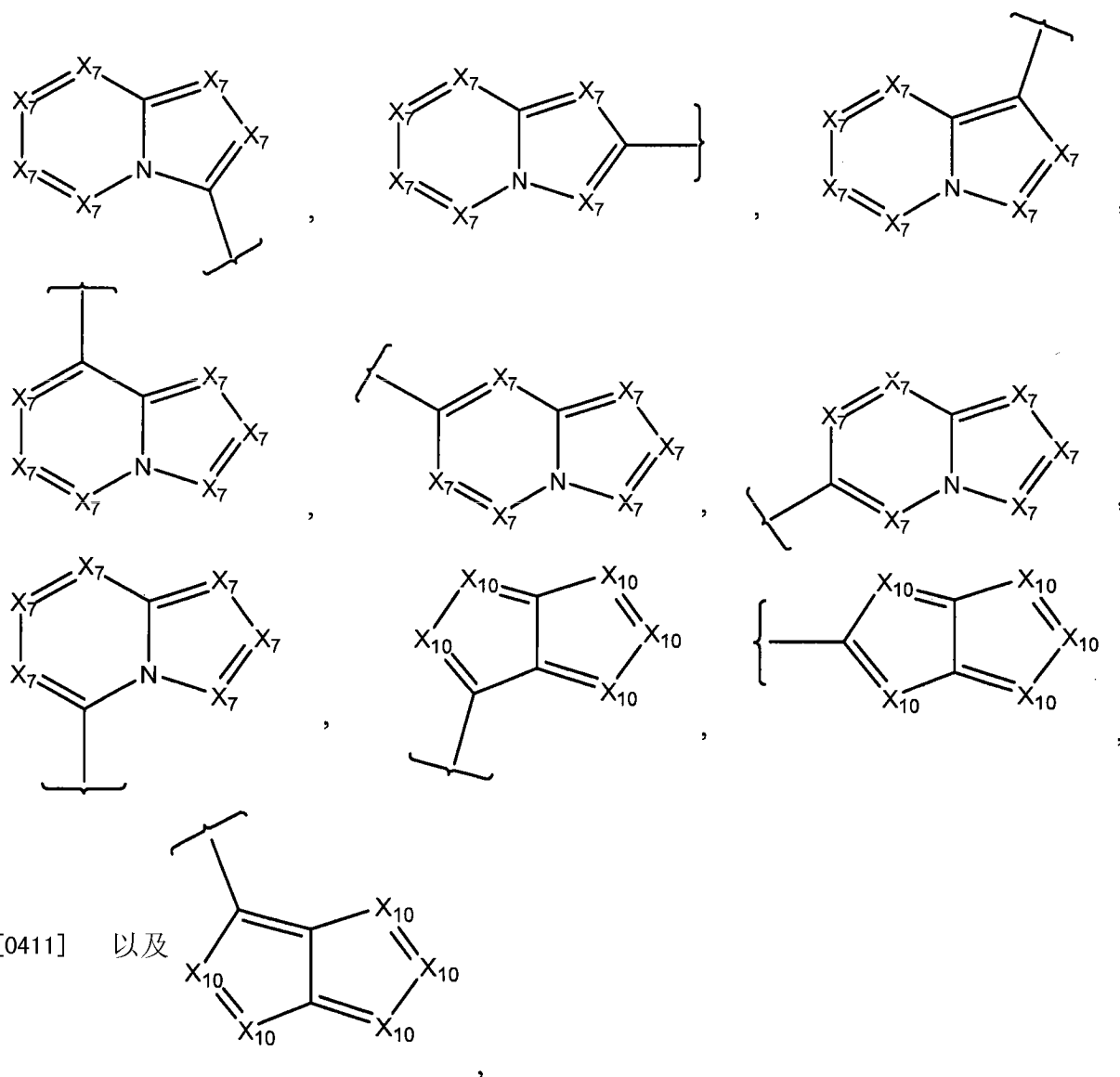
[0407] 环 B 以及环 C 可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0408] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,  $R_5$  选自下组, 其构成为 :

[0409]



[0410]



[0413]  $X_6$ , 每次出现时, 独立地是  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_9$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{O})$ 、 $\text{N}^+(\text{R}_{17})$ , 条件是至少三个  $X_6$  基团是独立地选自  $\text{CH}$  以及  $\text{CR}_9$ ;

[0414]  $X_7$ , 每次出现时, 独立地是  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_9$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{O})$ 、 $\text{N}^+(\text{R}_{17})$ , 条件是至少三个  $X_7$  基团是独立地选自  $\text{CH}$  以及  $\text{CR}_9$ ;

[0415]  $X_8$ , 每次出现时, 独立地是  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}_9$ 、 $\text{C}(\text{R}_9)_2$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{NR}_7$ 、或  $\text{NR}_{17}$ ;

[0416]  $X_9$ , 每次出现时, 独立地是  $\text{N}$  或  $\text{CH}$ ;

[0417]  $X_{10}$ , 每次出现时, 独立地是  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_9$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{O})$ 、 $\text{N}^+(\text{R}_{17})$ , 条件是至少一个  $X_{10}$  基团是选自  $\text{CH}$  以及  $\text{CR}_9$ ;

[0418]  $\text{R}_9$ , 每次出现时, 独立地是一个取代基, 该取代基选自下组, 其构成为: 一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})$

$_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

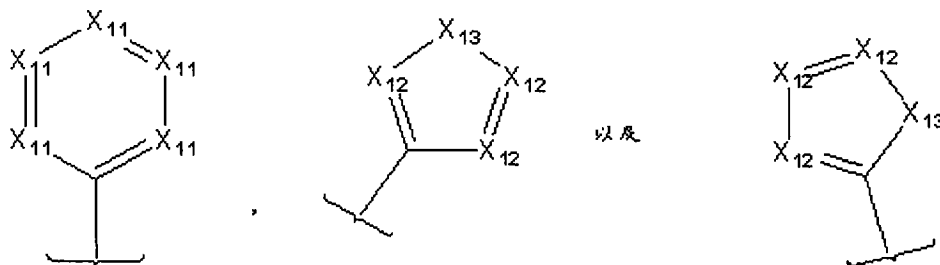
[0419] 或者两个  $R_9$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环；并且

[0420]  $R_{17}$ ，每次出现时，独立地是  $-H$ 、一个烷基、一个芳烷基、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、或  $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 。

[0421] 在一个实施方案中，在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中， $R_5$  是一个可任选地取代的咪唑基、一个可任选地取代的苯并咪唑基、一个可任选地取代的吡唑基、一个可任选地取代的 3H- 咪唑基、一个可任选地取代的咪唑基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的异噻唑基、一个可任选地取代的苯并噻唑基、一个可任选地取代的苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基、一个可任选地取代的苯并呋喃基、一个可任选地取代的苯并噻吩基、一个可任选地取代的苯并 [d] 异噻唑基、一个可任选地取代的苯并 [d] 异噻唑基、一个可任选地取代的噻唑并 [4,5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5,4-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4,5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5,4-b] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4,5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5,4-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4,5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 [5,4-b] 吡啶基、一个可任选地取代的咪唑并吡啶基、一个可任选地取代的苯并噻二唑基、苯并噻二唑基、一个可任选地取代的苯并三唑基、一个可任选地取代的四氢咪唑基、一个可任选地取代的氮杂咪唑基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的嘌呤基、一个可任选地取代的咪唑并 [4,5-a] 吡啶基、一个可任选地取代的咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、一个可任选地取代的 3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 1H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 1H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的 3H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的吡啶并噻吩基、一个可任选地取代的吡啶并噻吩基、一个可任选地取代的吡咯并 [2,3] 嘧啶基、一个可任选地取代的吡啶并 [3,4] 嘧啶基、一个可任选地取代的环戊咪唑基、一个可任选地取代的环戊三唑基、一个可任选地取代的吡咯并咪唑基、一个可任选地取代的吡咯并三唑基、一个可任选地取代的苯并 (b) 噻吩基。

[0422] 在一个实施方案中，在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中， $R_5$  选自下组，其构成为：

[0423]



[0424] 其中：

[0425]  $X_{11}$ ，每次出现时，独立地是  $CH$ 、 $CR_9$ 、 $N$ 、 $N(O)$ 、或  $N^+(R_{17})$ ；

[0426]  $X_{12}$ ，每次出现时，独立地是  $CH$ 、 $CR_9$ 、 $N$ 、 $N(O)$ 、 $N^+(R_{17})$ ，条件是至少一个  $X_{12}$  基团是独立地选自  $CH$  以及  $CR_9$ ；

[0427]  $X_{13}$ , 每次出现时, 独立地是 O、S、S(O)<sub>p</sub>、NR<sub>7</sub>、或 NR<sub>17</sub>;

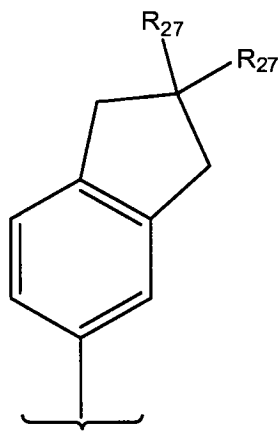
[0428] R<sub>9</sub>, 每次出现时, 独立地是一个取代基, 该取代基选自下组, 其构成为: 一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、或一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>8</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、或 -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

[0429] 或者两个 R<sub>9</sub> 基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环; 并且

[0430] R<sub>17</sub>, 每次出现时, 独立地是一个烷基或一个芳烷基。

[0431] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中, R<sub>5</sub> 是:

[0432]



[0433] 其中 R<sub>27</sub>, 每次出现时, 独立地是一个取代基, 该取代基选自下组, 其构成为: -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>8</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、或 -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

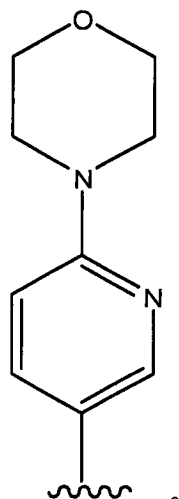
[0434] 或者两个 R<sub>27</sub> 基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烷基或可任选地取代的杂环基环。

[0435] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中, R<sub>5</sub> 是 X<sub>20</sub>R<sub>50</sub>。在一方面, X<sub>20</sub> 是一个 C1-C4 烷基并且 R<sub>50</sub> 是一个可任选地取代的苯基。

[0436] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中, R<sub>5</sub> 是 -H。

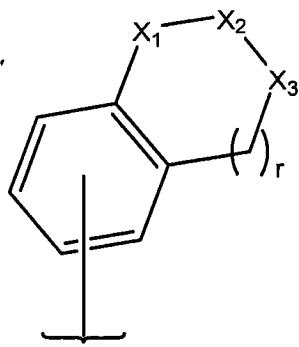
[0437] 在一个实施方案中, 在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中, R<sub>5</sub> 是

[0438]



[0439] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,  
 $R_5$  是

[0440]



[0441] 其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、以及  $X_3$  各自独立地是  $C(R_{27})_2$ 、 $NR_{77}$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)_2$ 、O 或 S；

[0442]  $R_{27}$ , 每次出现时,独立地是一个取代基,该取代基选自下组,其构成为: -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、 $-NR_{10}R_{11}$ 、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、或  $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ；

[0443] 或者两个  $R_{27}$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烷基或可任选地取代的杂环基的环。

[0444]  $R_{77}$ , 每次出现时,独立地是一个取代基,该取代基选自下组,其构成为: -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)$

$_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ；并且

[0445]  $r$  是 0 或 1。

[0446] 在一个实施方案中,在由式 (I)、(II)、(VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中, $R_5$  是一个可任选地取代的烷基。在一方面, $R_5$  是一个可任选地取代的低级烷基。

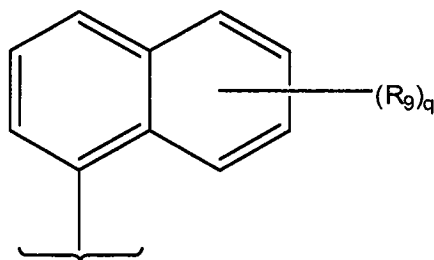
[0447] 在一个实施方案中,在由式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、或 (VII) 表示的这些化合物中, $L'$  是空值、 $-\text{S}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{O}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{NR}_{14}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{CR}_{12}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或  $-\text{NR}_{14}-$ 。在一方面, $L'$  是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 。在一方面, $L'$  是  $-\text{S}-$ 。

[0448] 在一个实施方案中,在由式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、或 (VII) 表示的这些化合物中, $R'_{11}$  是一个可任选地取代的苯基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的吡啶基、一个可任选地取代的二氢呋喃酮、一个可任选地取代的嘧啶二酮、一个可任选地取代的咪唑基、或  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 。

[0449] 在一个实施方案中,在由式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、或 (VII) 表示的这些化合物中, $L'$  是  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{S}-$  并且  $R'_{11}$  是一个可任选地取代的苯基、一个可任选地取代的噻唑基、一个可任选地取代的吡啶基、一个可任选地取代的二氢呋喃酮、一个可任选地取代的嘧啶二酮、一个可任选地取代的咪唑基、或  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})_2$ 。

[0450] 在一个实施方案中,在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中, $R'_5$  由下式表示:

[0451]



[0452] 其中:

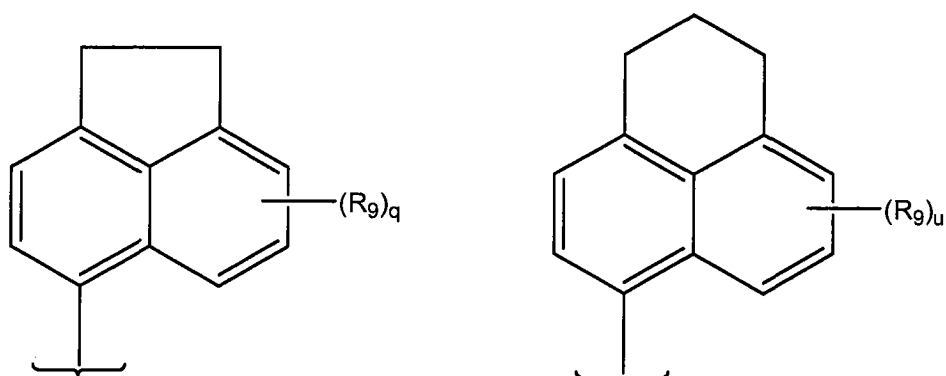
[0453]  $R_9$ , 每次出现时,独立地是一个取代基,该取代基选自下组,其构成为:一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ;

[0454] 或者两个  $R_9$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环;并且

[0455]  $q$  是零或从 1 至 7 的一个整数。

[0456] 在一个实施方案中,在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中, $R'_5$  由下式表示:

[0457]



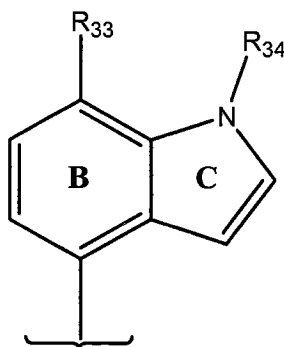
[0458] 其中：

[0459]  $q$  是零或从 1 至 5 的一个整数；并且

[0460]  $u$  是零或从 1 至 5 的一个整数。

[0461] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中， $R'_5$  由下式表示：

[0462]



[0463] 其中：

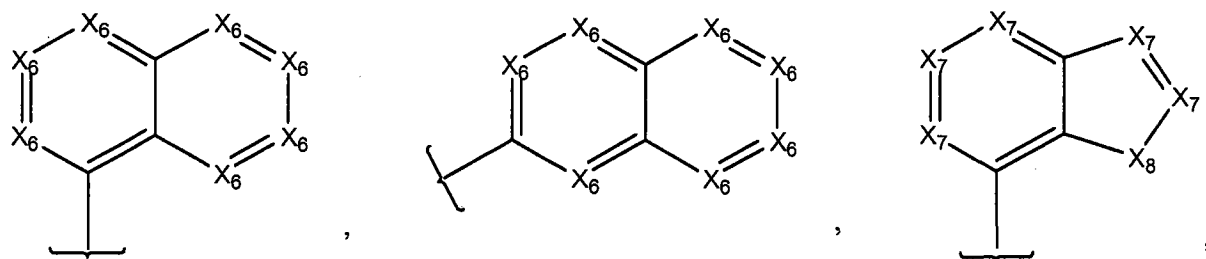
[0464]  $R_{33}$  是一个卤素、低级烷基、一个低级烷氧基、一个低级卤烷基、一个低级卤代烷氧基、以及一个低级烷基硫烷基；

[0465]  $R_{34}$  是 H、一个低级烷基、或一个低级烷基羰基；并且

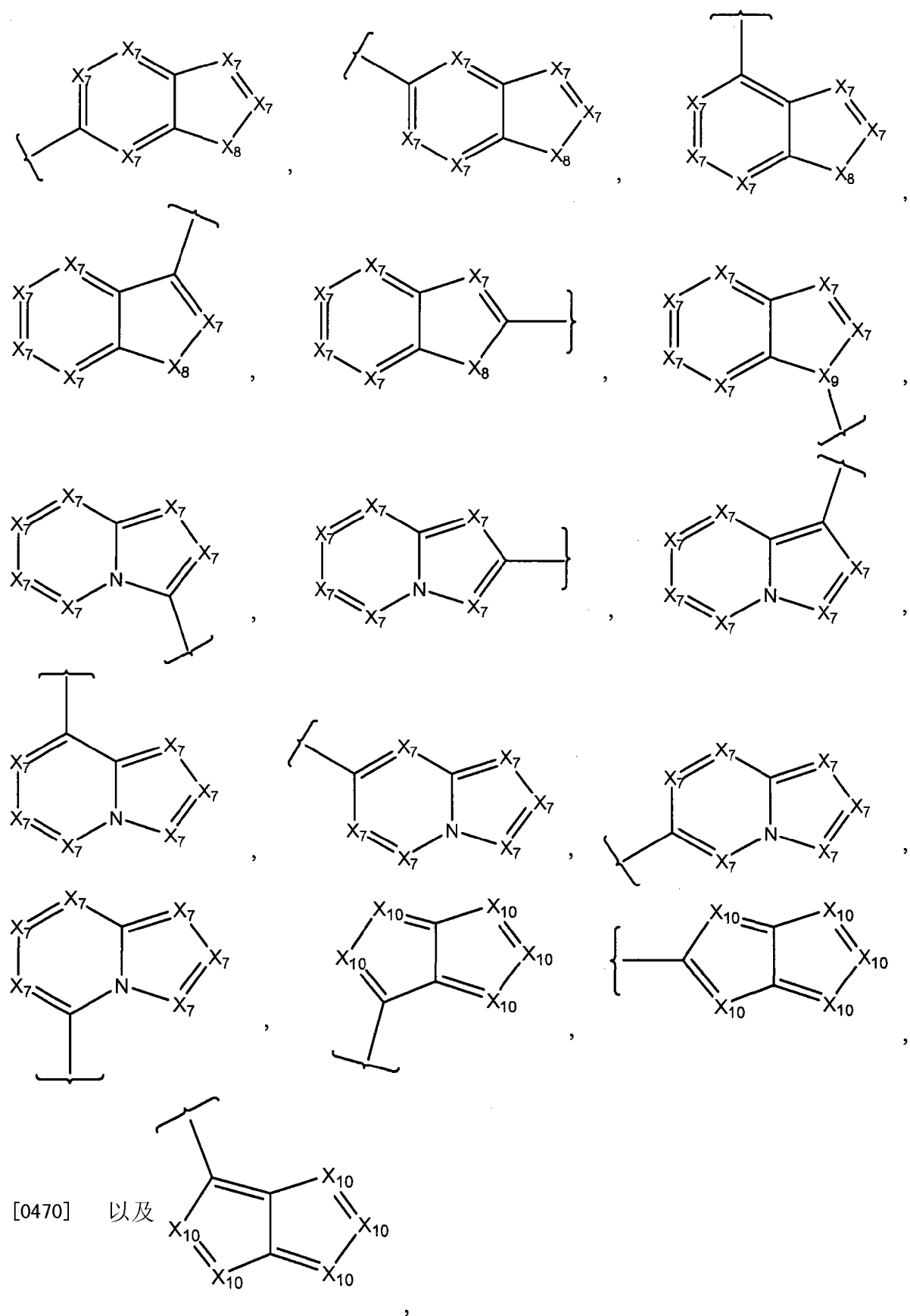
[0466] 环 B 以及环 C 可以任选地被一个或多个取代基所取代。

[0467] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中， $R'_5$  是选自下组，其构成为：

[0468]



[0469]



地选自 CH 以及 CR<sub>9</sub>;

[0473] X<sub>7</sub>, 每次出现时, 独立地是 CH、CR<sub>9</sub>、N、N(O)、N<sup>+</sup>(R<sub>17</sub>), 条件是至少三个 X<sub>7</sub> 基团是独立地选自 CH 以及 CR<sub>9</sub>;

[0474] X<sub>8</sub>, 每次出现时, 独立地是 CH<sub>2</sub>、CHR<sub>9</sub>、C(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>、S、S(O)<sub>p</sub>、NR<sub>7</sub>、或 NR<sub>17</sub>;

[0475] X<sub>9</sub>, 每次出现时, 独立地是 N 或 CH;

[0476] X<sub>10</sub>, 每次出现时, 独立地是 CH、CR<sub>9</sub>、N、N(O)、N<sup>+</sup>(R<sub>17</sub>), 条件是至少一个 X<sub>10</sub> 基团是选自 CH 以及 CR<sub>9</sub>;

[0477] R<sub>9</sub>, 每次出现时, 独立地是一个取代基, 该取代基选自下组, 其构成为: 一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个卤烷基、一个杂烷基、-NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-OR<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、-OC(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-NR<sub>8</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>7</sub>、或 -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>p</sub>OR<sub>7</sub>、-OP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>、或 -SP(O)(OR<sub>7</sub>)<sub>2</sub>;

[0478] 或者两个 R<sub>9</sub> 基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环; 并且

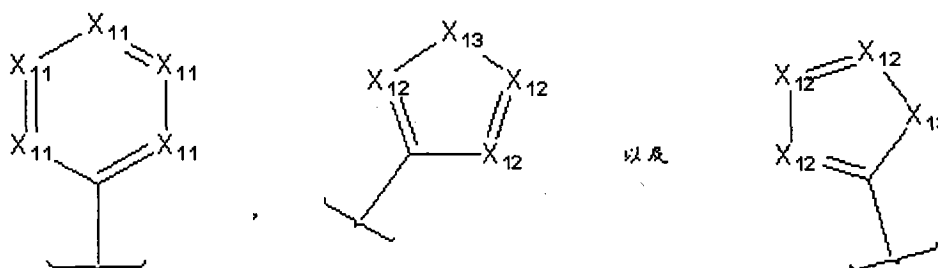
[0479] R<sub>17</sub>, 每次出现时, 独立地是 -H、一个烷基、一个芳烷基、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)OR<sub>7</sub>、或 -C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>。

[0480] 在一个实施方案中, 在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中, R'<sub>5</sub> 是一个可任选地取代的吡啶基、一个可任选地取代的苯并咪唑基、一个可任选地取代的吡唑基、一个可任选地取代的 3H-吡唑基、一个可任选地取代的咪唑基、一个可任选地取代的噻吩基、一个可任选地取代的异噻吩基、一个可任选地取代的苯并噻吩基、一个可任选地取代的苯并 [1, 3] 间二氧杂环戊烯基、一个可任选地取代的苯并呋喃基、一个可任选地取代的苯并噻唑基、一个可任选地取代的苯并 [d] 异噻唑基、一个可任选地取代的苯并 [d] 异噻唑基、一个可任选地取代的噻唑并 [4, 5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5, 4-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4, 5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5, 4-b] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4, 5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [5, 4-c] 吡啶基、一个可任选地取代的噻唑并 [4, 5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 [5, 4-b] 吡啶基、一个可任选地取代的咪唑并吡啶基、一个可任选地取代的苯并噻二唑基、苯并噻二唑基、一个可任选地取代的苯并三唑基、一个可任选地取代的四氢吡啶基、一个可任选地取代的氮杂吡啶基、一个可任选地取代的噻吩基、一个可任选地取代的噻吩基、一个可任选地取代的咪唑并 [4, 5-a] 吡啶基、一个可任选地取代的咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、一个可任选地取代的 3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 1H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶基、一个可任选地取代的 1H-咪唑并 [4, 5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的 3H-咪唑并 [4, 5-c] 吡啶基、一个可任选地取代的吡啶并噻吩基、一个可任选地取代的吡啶并噻吩基、一个可任选地取代的吡咯并 [2, 3] 噻吩基、一个可任选地取代的吡啶并 [3, 4] 噻吩基、一个可任选地取代的环戊咪唑基、一个可任选地取代的环戊三唑基、一个可任选地取代的吡咯并咪唑基、一个可任选地取代的吡咯并咪唑基、一个可任选地取代的吡咯并三唑基、一个可任选地取代的苯并 (b) 噻吩基。

[0481] 在一个实施方案中, 在由式 (III) 或 (XV) 表示的这些化合物中, R'<sub>5</sub> 是选自下组,

其构成为：

[0482]



[0483] 其中：

[0484]  $X_{11}$ ，每次出现时，独立地是  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_9$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{O})$ 、或  $\text{N}^+(\text{R}_{17})$ ；

[0485]  $X_{12}$ ，每次出现时，独立地是  $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_9$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{N}(\text{O})$ 、 $\text{N}^+(\text{R}_{17})$ ，条件是至少一个  $X_{12}$  基团是独立地选自  $\text{CH}$  以及  $\text{CR}_9$ ；

[0486]  $X_{13}$ ，每次出现时，独立地是  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{NR}_7$ 、或  $\text{NR}_{17}$ ；

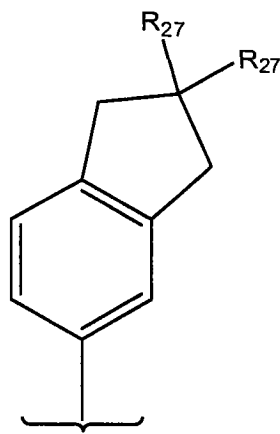
[0487]  $\text{R}_9$ ，每次出现时，独立地是一个取代基，该取代基选自下组，其构成为：一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、或一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ；

[0488] 或者两个  $\text{R}_9$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个稠合环；并且

[0489]  $\text{R}_{17}$ ，每次出现时，独立地是一个烷基或一个芳烷基。

[0490] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 代表的这些化合物中， $\text{R}'_5$  是

[0491]



[0492] 其中  $\text{R}_{27}$ ，每次出现时，独立地是一个取代基，该取代基选自下组，其构成为： $-\text{H}$ 、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂

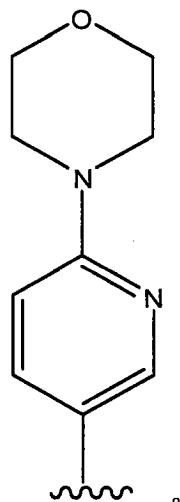
烷基、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ；

[0493] 或者两个  $\text{R}_{27}$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烷基或可任选地取代的杂环基的环。

[0494] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 代表的这些化合物中， $\text{R}'_5$  是  $\text{X}_{20}\text{R}_{50}$ 。在一方面， $\text{X}_{20}$  是一个 C1-C4 烷基并且  $\text{R}_{50}$  是一个可任选地取代的苯基。

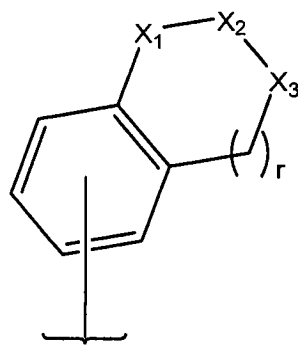
[0495] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 代表的这些化合物中， $\text{R}'_5$  是

[0496]



[0497] 在一个实施方案中，在由式 (III) 或 (XV) 代表的这些化合物中， $\text{R}'_5$  是

[0498]



[0499] 其中  $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、以及  $\text{X}_3$  各自独立地是  $\text{C}(\text{R}_{27})_2$ 、 $\text{NR}_{77}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 、O 或 S；

[0500]  $\text{R}_{27}$ ，每次出现时，独立地是一个取代基，该取代基选自下组，其构成为： $-\text{H}$ 、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、氰基、硝基、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7$ 、或  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}_7$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ 、或  $-\text{SP}(\text{O})(\text{OR}_7)_2$ ；

[0501] 或者两个  $\text{R}_{27}$  基团与它们所附连的多个碳原子一起形成一个可任选地取代的环烷

基或可任选地取代的杂环基的环。

[0502]  $R_{77}$ , 每次出现时, 独立地是一个取代基, 该取代基选自下组, 其构成为: -H、一个可任选地取代的烷基、一个可任选地取代的链烯基、一个可任选地取代的炔基、一个可任选地取代的环烷基、一个可任选地取代的环烯基、一个可任选地取代的杂环基、一个可任选地取代的芳基、一个可任选地取代的杂芳基、一个可任选地取代的芳烷基、一个可任选地取代的杂芳烷基、卤素、胍基、一个羟烷基、烷氧基烷基、卤烷基、一个杂烷基、 $-OR_7$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、 $-SP(O)(OR_7)_2$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 、或  $-SP(O)(OR_7)_2$ ;

[0503] 并且

[0504]  $r$  是 0 或 1。

[0505] 在一个实施方案中, 在由式 (IV)、(V)、(VII)、(XI)、(XII)、或 (XIV) 表示的这些化合物中,  $R_{41}$  选自下组, 其构成为: -H、低级烷基、低级烷氧基、低级环烷基、以及低级环烷氧基。

[0506] 在一个实施方案中, 在由式 (IV)、(V)、(VII)、(XI)、(XII)、或 (XIV) 表示的这些化合物中,  $R_{41}$  选自下组, 其构成为: -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、以及环丙氧基。

[0507] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $X_{41}$  是  $NR_{42}$  并且  $X_{42}$  是  $CR_{44}$ 。

[0508] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $X_{41}$  是  $NR_{42}$  并且  $X_{42}$  是 N。

[0509] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $X_{41}$  是  $NR_{42}$ , 并且  $R_{42}$  是选自下组, 其构成为: -H、一个低级烷基、一个低级环烷基、 $-C(O)N(R_{27})_2$ 、以及  $-C(O)OH$ , 其中每一个  $R_{27}$  独立地是 -H 或一个低级烷基。

[0510] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $X_{41}$  是  $NR_{42}$ , 并且  $R_{42}$  是选自下组, 其构成为: -H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、以及  $-C(O)N(CH_3)_2$ 。

[0511] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  独立地选自下组, 其构成为: -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、以及环丙氧基。

[0512] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $X_{42}$  是  $CR_{44}$ ;  $Y_{40}$  是  $CR_{43}$ ; 并且  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个环链烯基、一个芳基、杂环基、或杂芳基的环。

[0513] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个  $C_5-C_8$  环烯基或一个  $C_5-C_8$  芳基。

[0514] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $R_{45}$  或  $CR_{45}$  是选自下组, 其构成为: -H、-OH、-SH、 $-NH_2$ 、一个低级烷氧基、一个低级烷基氨基、以及一个低级二烷基氨基。

[0515] 在一个实施方案中, 在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中,  $R_{45}$  是选自下组, 其构成为: -H、-OH、甲氧基以及乙氧基。

- [0516] 在一个实施方案中,在由式 (IV) 或 (XI) 表示的这些化合物中, $X_{41}$  是 0。
- [0517] 在一个实施方案中,在由式 (V) 或 (XII) 表示的这些化合物中, $X_{42}$  是  $CR_{44}$ , 并且  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  是独立地选自下组,其构成为: -H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、以及环丙氧基。
- [0518] 在一个实施方案中,在由式 (V) 或 (XII) 表示的这些化合物中, $X_{42}$  是  $CR_{44}$ ; 并且  $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个环链烯基、芳基、杂环基、或杂芳基的环。
- [0519] 在一个实施方案中,在由式 (V) 或 (XII) 表示的这些化合物中, $R_{43}$  以及  $R_{44}$  与它们所附连的多个碳原子一起形成一个  $C_5-C_8$  环烯基或一个  $C_5-C_8$  芳基。
- [0520] 在一个实施方案中,在由式 (V) 或 (XII) 表示的这些化合物中, $X_{42}$  是  $CR_{44}$ 。
- [0521] 在一个实施方案中,在由式 (V) 或 (XII) 表示的这些化合物中, $X_{42}$  是 N。
- [0522] 在一个实施方案中,在由式 (VII) 或 (XIV) 表示的这些化合物中, $R_{42}$  是 -H 或一个可任选地取代的低级烷基。
- [0523] 在一个实施方案中,在由式 (VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、或 (XIV) 表示的这些化合物中, $R_{35}$  或  $R_{36}$  之一是 -H。在一方面, $R_{35}$  以及  $R_{36}$  均为 -H。在一方面, $R_{35}$  或  $R_{36}$  中的另一个是一个可任选地取代的烷基或一个可任选地取代的环烷基。在一方面, $R_{35}$  或  $R_{36}$  中的另一个是一个可任选地取代的低级烷基或一个可任选地取代的低级环烷基。在一方面, $R_{35}$  或  $R_{36}$  中的另一个是一个可任选地取代的 C4-C6 环烷基。
- [0524] 在一个实施方案中,在由式 (VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、或 (XIV) 表示的这些化合物中, $R_{35}$  以及  $R_{36}$ , 与它们所附连的 N 一起形成一个 5 或 6 元的杂环。
- [0525] 在一个实施方案中,在由式 (VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,Y 是 S。
- [0526] 在一个实施方案中,在由式 (VIII)、(IX)、或 (X) 表示的这些化合物中,Y 是 O。
- [0527] 在一个实施方案中,在由式 (VIII) 表示的这些化合物中, $R_3$  是 -OH、-SH、或 -NHR<sub>7</sub>。在一方面, $R_3$  是 -OH。
- [0528] 在一个实施方案中,在由式 (VIII) 表示的这些化合物中,t 是 0。
- [0529] 在一个实施方案中,在由式 (VIII) 表示的这些化合物中,t 是 1。
- [0530] 在一个实施方案中,在由式 (VIII) 表示的这些化合物中,t 是 2。
- [0531] 在一个实施方案中,在由式 (XV) 表示的这些化合物中,Y 是 -O-。
- [0532] 在一个实施方案中,在由式 (XV) 表示的这些化合物中,Y 是 -S-。
- [0533] 在一个实施方案中,在由式 (XV) 代表的这些化合物中, $R'_3$  是 C1-C6 烷氧基或 -OH。在一方面, $R'_3$  是 -OH。
- [0534] 在一个方面,在由式 (XV) 表示的这些化合物中, $R_6$  是一个 C1-C6 烷基、一个 C1-C6 卤烷基、一个 C1-C6 烷氧基、一个 C1-C6 卤代烷氧基、一个 C1-C6 烷基硫烷基或一个 C3-C6 环烷基。
- [0535] 在另一个实施方案中,该化合物选自下组,其构成为:
- [0536] 4-异丙基-6-(5-(4-甲氧基苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0537] 4-(5-(2,6-二氟苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;
- [0538] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(4-(三氟甲基)苄硫基)-4H-1,

2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0539] 6-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

[0540] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0541] 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙酰胺;

[0542] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0543] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0544] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0545] 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)二氢呋喃-2(3H)-酮;

[0546] 4-(5-((2-氨基噻唑-4-基)甲硫基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0547] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0548] 4-异丙基-6-(4-(4-(甲氧基甲基)苄基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0549] 4-(4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0550] 4-异丙基-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0551] 4-异丙基-6-(5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0552] 4-(5-(4-羟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0553] 4-乙基-6-(5-(吡啶-3-基甲硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0554] 4-乙基-6-(5-((2-甲基噻唑-4-基)甲硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0555] 4-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0556] 4-异丙基-6-(4-甲基-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0557] 4-(5-(3-(二甲氨基)丙基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0558] 4-(4-氟苄基)-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0559] 4-(4-氟苄基)-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-((2-甲基噻

唑-4-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0560] 4-(4-(1',3'-二氢螺二氧戊环-2,2'-茛]-5'-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0561] 4-(5-(苄硫基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0562] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-4-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0563] 4-(5-(4-(苄氧基)苄硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二酚;

[0564] 4-(5-(联苯-2-基甲硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二酚;

[0565] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0566] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0567] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(2-(2-(二甲氨基)乙氧基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0568] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(2-吗啉代乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0569] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-((1,4-二甲基哌嗪-2-基)甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0570] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0571] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0572] (S)-4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0573] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0574] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(2-异丙氧基乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0575] 4-(5-(环己基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0576] 4-(5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0577] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(4-甲氧基苯氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0578] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(3-(二甲氨基)苯氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0579] 4-(5-(环戊基甲氧基)-4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0580] 1-(2-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基氧代)乙基)咪唑啉-2-酮;

[0581] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0582] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0583] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(1-乙基哌啶-3-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0584] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;或

[0585] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0586] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0587] 在另一个实施方案中,该化合物选自下组,其构成为:

[0588] 4-(5-(环戊基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0589] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0590] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0591] 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0592] 4-(4-(4-(二乙氨基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0593] 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0594] 4-(4-(4-(二乙氨基)苯基)-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0595] 4-(4-(4-(二乙氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0596] 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;

[0597] 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0598] 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0599] 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;

[0600] 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三

唑-3-羧酸乙酯；

[0601] 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸；

[0602] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0603] 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0604] 4-异丙基-6-(4-(4-(吡啶-3-基甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0605] 4-异丙基-6-(4-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0606] 4-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0607] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0608] 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0609] 4-异丙基-6-(4-(4-(吡啶-3-基甲基)苯基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0610] 4-异丙基-6-(4-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0611] 4-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0612] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0613] 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0614] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(3-(吡啶-3-基)丙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0615] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0616] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0617] 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙酸；

[0618] 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)丙酸甲酯；

[0619] 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-N-甲基乙酰胺；

- [0620] 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-N-甲基丙酰胺;
- [0621] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0622] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(吡啶-3-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0623] 2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯胺鎓氯化物;
- [0624] 4-(5-(2-氨基苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;
- [0625] 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯;
- [0626] 2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯胺鎓 2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0627] 3-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯;
- [0628] 4-(5-(3-氨基苄硫基)-4-(1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;
- [0629] 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(苯基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0630] N-(2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基)乙酰胺;
- [0631] N-(3-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基)乙酰胺;
- [0632] 4-异丙基-6-(4-(4-吗啉代苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0633] 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚;
- [0634] 4-(5-(2-氨基乙硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0635] 4-(5-(2-(乙氨基)苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 2,2,2-三氟乙酸酯;
- [0636] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯;
- [0637] N-(2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙基)乙酰胺;
- [0638] 4-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚;
- [0639] 4-(4-(4-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,

4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0640] 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0641] 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0642] 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0643] (R)-4-异丙基-6-(4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0644] 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(苯基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0645] 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0646] 4-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0647] 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0648] 4-异丙基-6-(4-(4-(吗啉代苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚；

[0649] 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙酸；

[0650] 4-(4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；或者

[0651] 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚；

[0652] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0653] 在另一个实施方案中，该化合物是2-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基苯酚或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0654] 在另一个实施方案中，该化合物选自下组，其构成为：

[0655] 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0656] -(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0657] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4-(4-(二甲氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0658] 5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

- [0659] 4-(3-乙酰氨基-4-甲氧苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0660] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0661] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0662] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0663] 4-(4-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0664] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡啶-2-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0665] 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0666] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0667] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-4-甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0668] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0669] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0670] N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0671] N-环丙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0672] N-苄基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0673] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0674] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0675] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0676] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丁基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0677] N-环戊基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0678] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三

唑-3-基)(吗啉代)甲酮;

[0679] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)(哌啶-1-基)甲酮;

[0680] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;

[0681] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0682] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(1-羟乙基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0683] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(甲基亚磺酰氨基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0684] 4-(3-乙酰氨基-4-甲氧苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0685] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0686] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲氧苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0687] 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0688] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(羟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0689] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0690] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(((2-甲氧乙基)(甲基)氨基)甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0691] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基二氢吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0692] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N-(2-甲氧乙基)-N-甲基氨基磺酰基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0693] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0694] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基氨基磺酰基)-4-甲基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0695] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲氧基-3-(N-甲基丙酰胺基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0696] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(3,3-二甲基脲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0697] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(二氢吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0698] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0699] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-新戊基-4H-1,2,

4-三唑-3-甲酰胺；

[0700] N-仲丁基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0701] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-甲氧乙基)(甲基)氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0702] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-(甲磺酰)二氢吡咯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0703] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1H-吡咯-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0704] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0705] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-((2-甲氧乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0706] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0707] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0708] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0709] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0710] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0711] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0712] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0713] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0714] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(羟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0715] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0716] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0717] 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

[0718] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯

基)-N-(2-羟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0719] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-甲氧乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0720] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-甲氧乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0721] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0722] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-羟乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0723] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-羟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0724] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0725] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0726] 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0727] 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0728] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丁基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0729] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0730] N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0731] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0732] 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0733] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0734] N-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0735] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0736] N-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0737] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0738] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-乙氧基乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0739] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0740] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-硫吗啉代苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0741] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0742] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0743] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0744] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-吗啉代乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0745] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0746] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0747] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0748] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0749] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0750] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0751] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-吗啉代苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0752] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0753] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0754] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0755] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(甲磺酰)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0756] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[0757] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯

基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;或者

[0758] 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

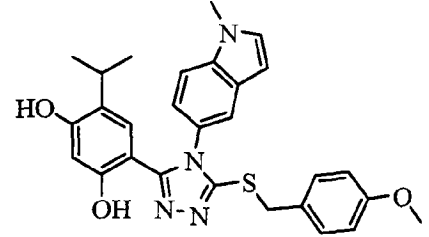
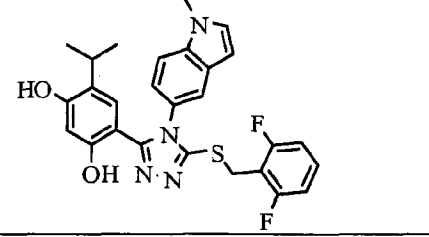
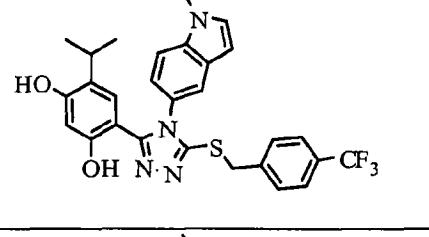
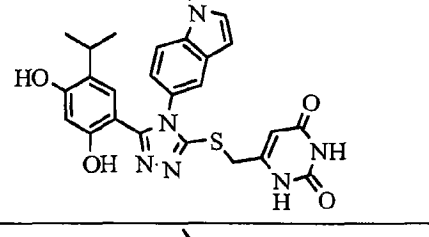
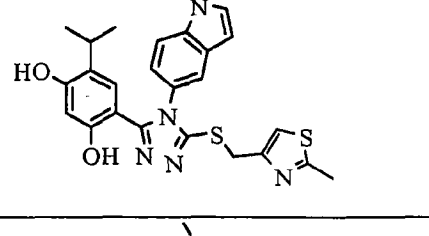
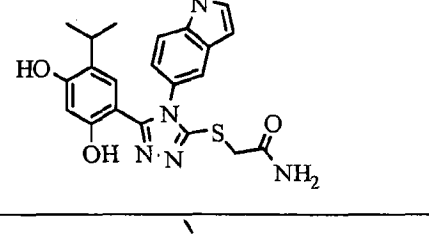
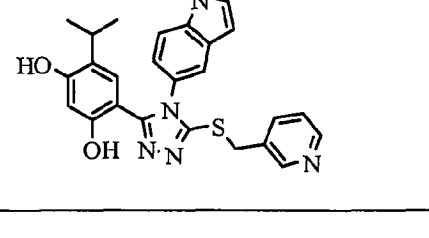
[0759] 或它的一个互变异构体、药物上可接受的盐、溶剂化物、笼形物或一种药物前体。

[0760] 本发明的多种示例性实例描述于以下的表 1 中,包括它们的互变异构体、药学可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、多晶型物或它们的药物前体。

[0761]

| 编号 | 结构 | 名称 |
|----|----|----|
|----|----|----|

[0762]

|   |                                                                                     |                                                                                  |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |    | 4-异丙基-6-(5-(4-甲氧基苄硫基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                |
| 2 |    | 4-(5-(2,6-二氟苄硫基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚               |
| 3 |    | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-(4-(三氟甲基)苄硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚             |
| 4 |   | 6-((5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 |
| 5 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚         |
| 6 |  | 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙酰胺                  |
| 7 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚               |

[0763]

|    |  |                                                                                         |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                      |
| 9  |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                      |
| 10 |  | 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)二氢呋喃-2(3H)-酮                |
| 11 |  | 4-(5-((2-氨基噻唑-4-基)甲硫基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                |
| 12 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚            |
| 13 |  | 4-异丙基-6-(4-(4-(甲氧基甲基)苄基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚      |
| 14 |  | 4-(4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)苄基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |

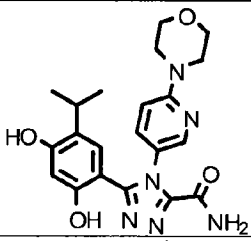
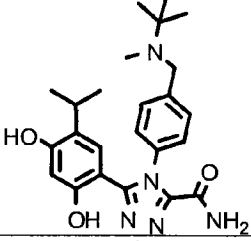
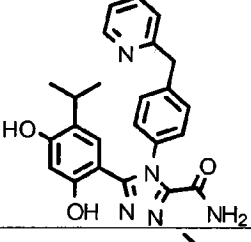
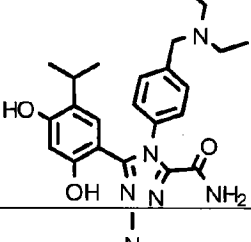
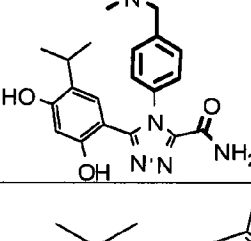
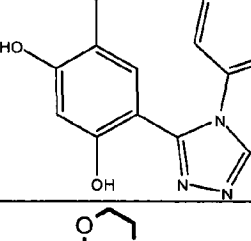
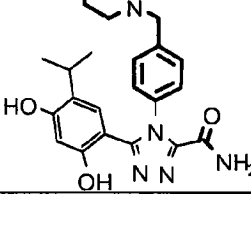
[0764]

|    |  |                                                                               |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------|
| 15 |  | 4-异丙基-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚    |
| 16 |  | 4-异丙基-6-(5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                                  |
| 17 |  | 4-(5-(4-羟苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                                   |
| 18 |  | 4-乙基-6-(5-(吡啶-3-基甲基硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                               |
| 19 |  | 4-乙基-6-(5-((2-甲基噻唑-4-基)甲基硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                         |
| 20 |  | 4-(5-((1H-咪唑-1-基)甲基)-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚        |
| 21 |  | 4-(4-(1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-咪唑-5-基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |

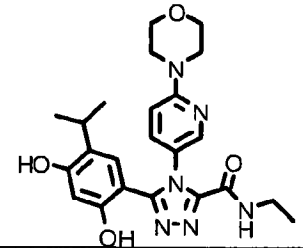
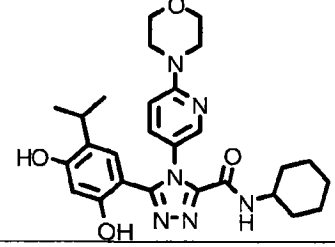
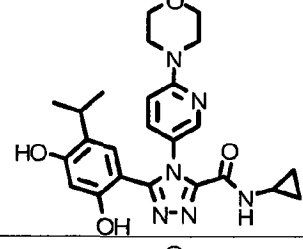
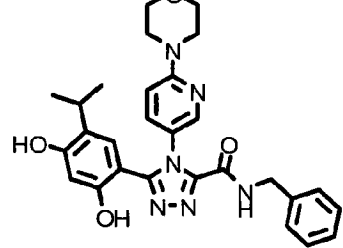
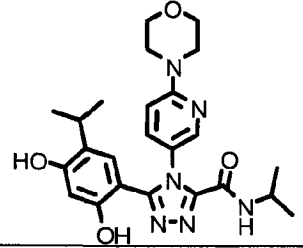
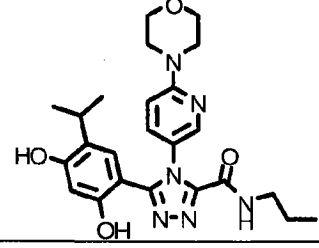
[0765]

|    |  |                                                                |
|----|--|----------------------------------------------------------------|
| 22 |  | 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 23 |  | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 24 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(二甲氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺            |
| 25 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺               |
| 26 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺        |
| 27 |  | 4-(3-乙酰氨基-4-甲氧苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 28 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 29 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |

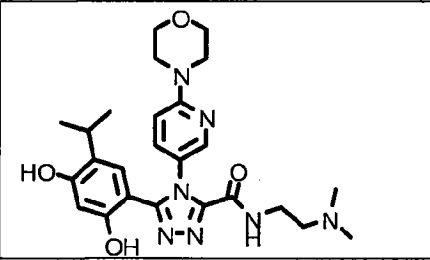
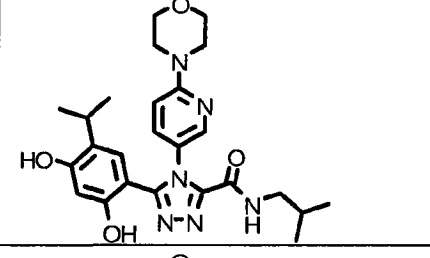
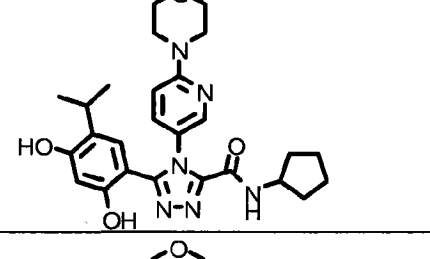
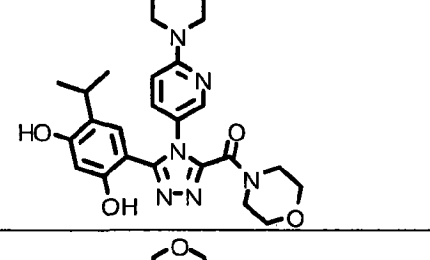
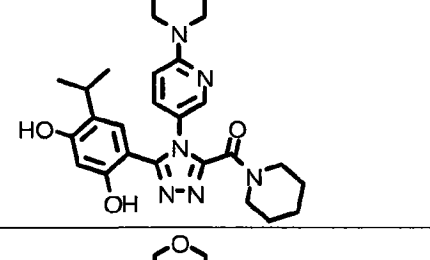
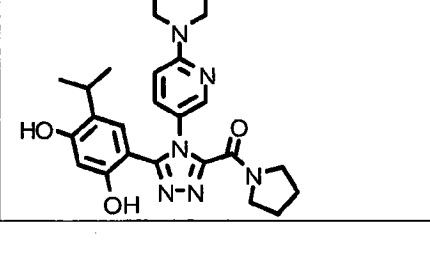
[0766]

|    |                                                                                     |                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 30 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺            |
| 31 |    | 4-(4-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺    |
| 32 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡啶-2-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 33 |   | 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 34 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 35 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N,N-二甲基氨基磺酰基)-4-甲苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 36 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺            |

[0767]

|    |                                                                                     |                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 37 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |
| 38 |    | N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 39 |    | N-环丙基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 40 |   | N-苄基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |
| 41 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 42 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |

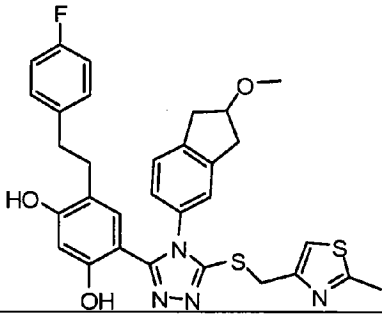
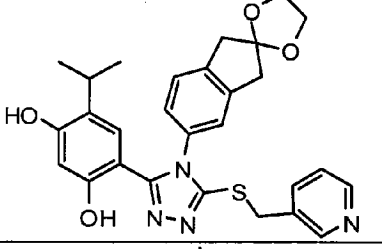
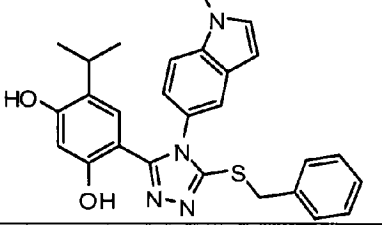
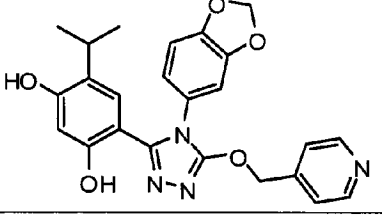
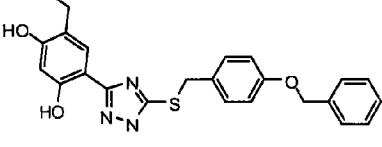
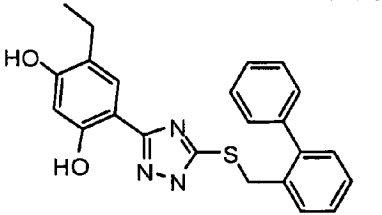
[0768]

|    |                                                                                     |                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 43 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 44 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丁基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺          |
| 45 |    | N-环戊基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺          |
| 46 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)(吗啉代)甲酮          |
| 47 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)(哌啶-1-基)甲酮       |
| 48 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮      |

[0769]

|    |  |                                                                               |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |  | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺              |
| 50 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(1-羟乙基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                          |
| 51 |  | 4-异丙基-6-(4-甲基-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                          |
| 52 |  | 2-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基苯酚           |
| 53 |  | 4-(5-(3-(二甲氨基)丙基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚           |
| 54 |  | 4-(4-氟苄基)-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |

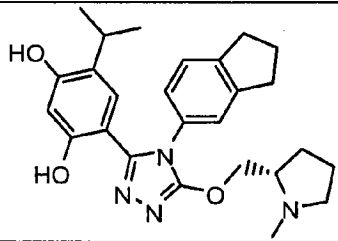
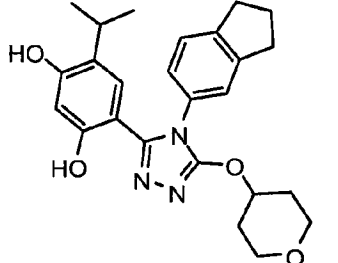
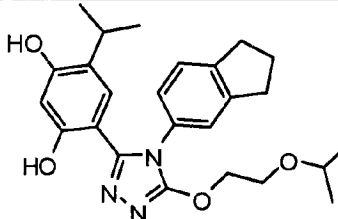
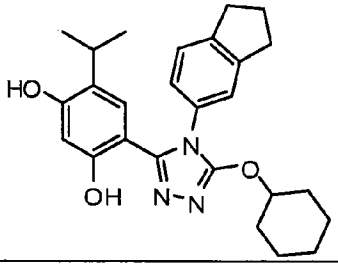
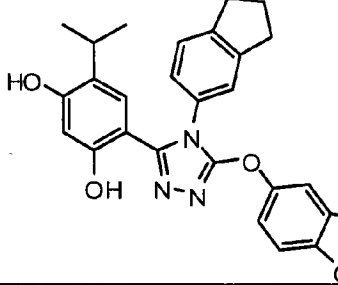
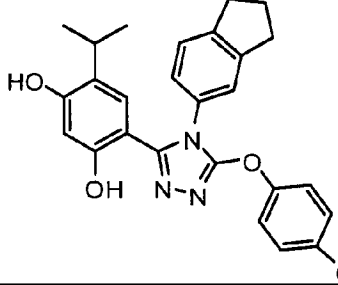
[0770]

|    |                                                                                     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |    | 4-(4-氟苯乙基)-6-(4-(2-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-((2-甲基噻唑-4-基)甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |
| 56 |    | 4-(4-(1',3'-二氢螺二氧戊环-2,2'-茚]-5'-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚       |
| 57 |   | 4-(5-(苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                         |
| 58 |  | 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-4-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚            |
| 59 |  | 4-(5-(4-(苄氧基)苄硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二酚                                      |
| 60 |  | 4-(5-(联苯-2-基甲硫基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二酚;                                      |

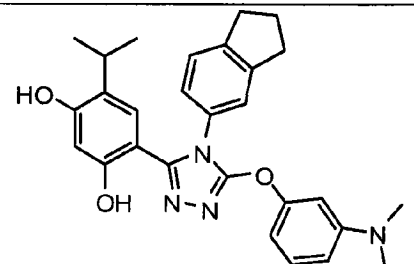
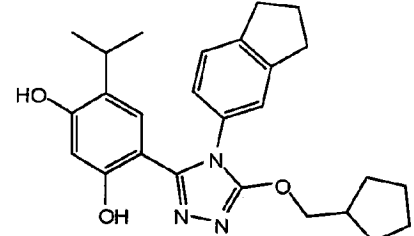
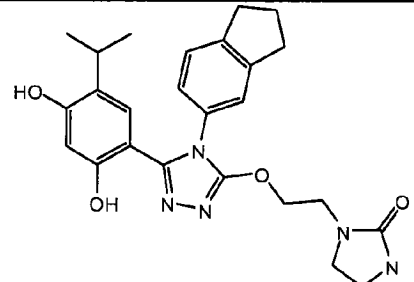
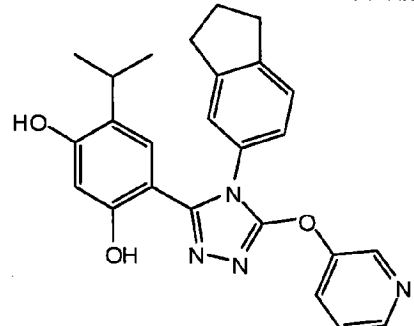
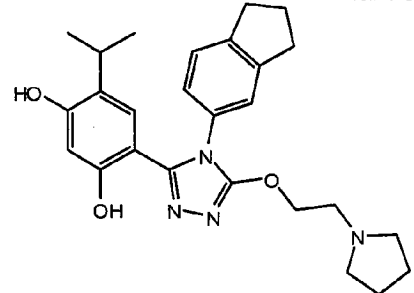
[0771]

|    |  |                                                                              |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------|
| 61 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚        |
| 62 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚       |
| 63 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-(2-(二甲氨基)乙氧基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 64 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-吗啉代乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚           |
| 65 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-((1,4-二甲基哌嗪-2-基)甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 66 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚        |
| 67 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |

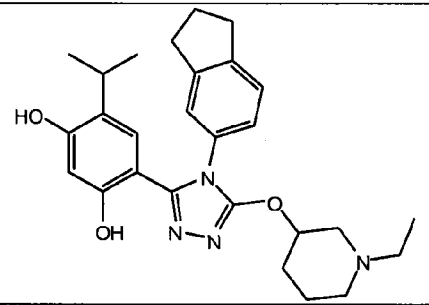
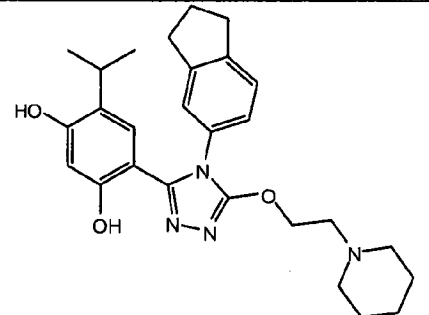
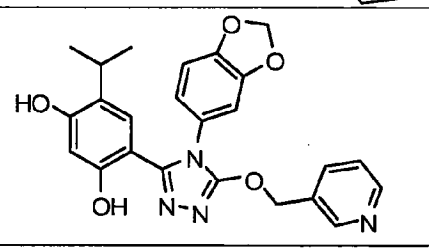
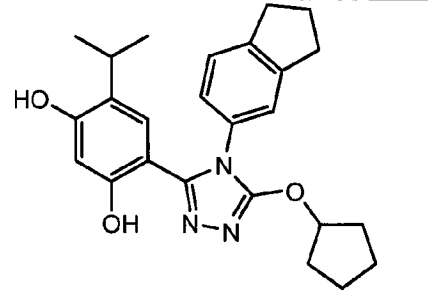
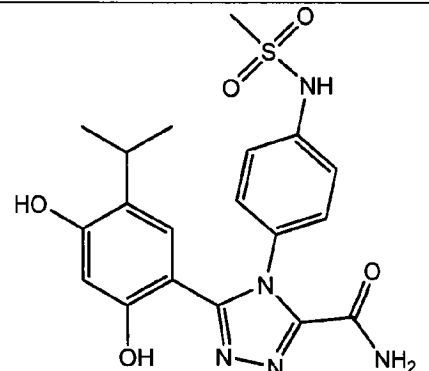
[0772]

|    |                                                                                     |                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 68 |    | (S)-4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚   |
| 69 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚         |
| 70 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-异丙氧基乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚              |
| 71 |   | 4-(5-(环己基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                  |
| 72 |  | 4-(5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 73 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(4-甲氧基苯氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚               |

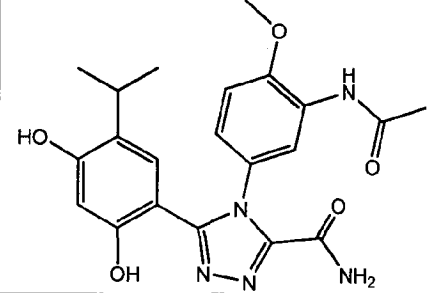
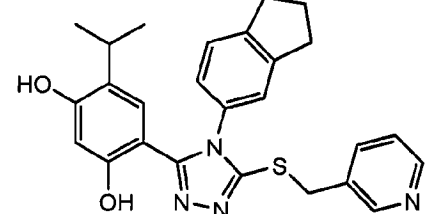
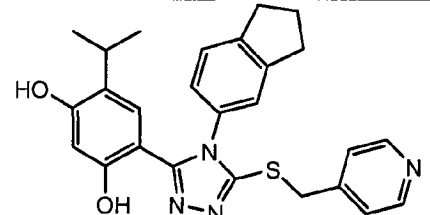
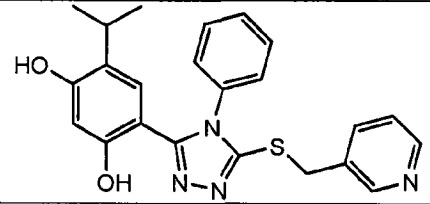
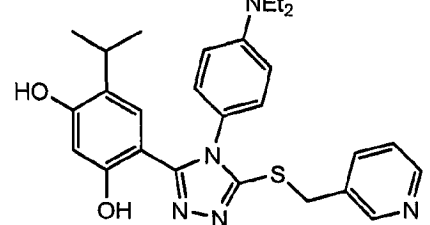
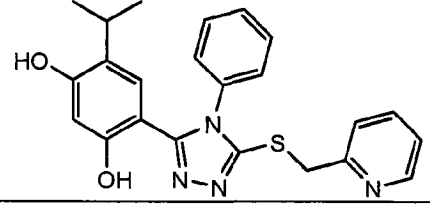
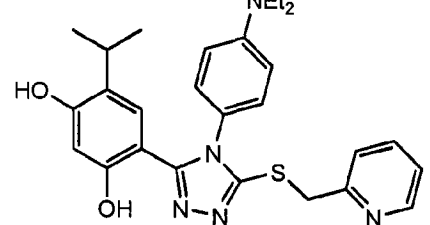
[0773]

|    |                                                                                     |                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 74 |    | 4-(4-(2,3- 二 氢 -1H- 茚 -5-基 )-5-(3-( 二甲 氨基 ) 苯 氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚       |
| 75 |    | 4-(5-(环戊基甲氧基)-4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                       |
| 76 |    | 1-(2-(4-(2,3- 二 氢 -1H- 茚 -5-基 )-5-(2,4- 二 羟基 -5- 异 丙 苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基氧代)乙基)咪唑啉-2-酮  |
| 77 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                     |
| 78 |  | 4-(4-(2,3- 二 氢 -1H- 茚 -5-基 )-5-(2-( 吡 咯 烷 -1- 基 ) 乙 氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |

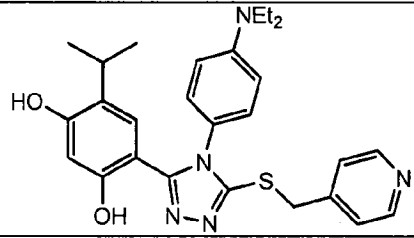
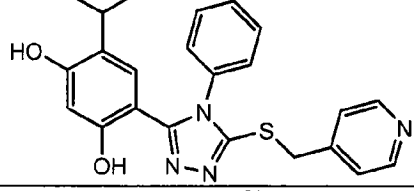
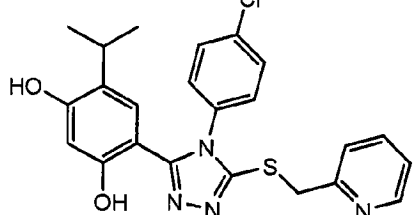
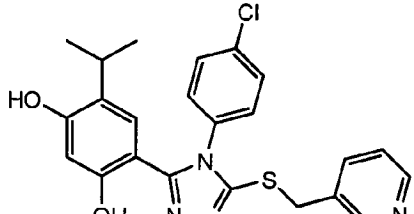
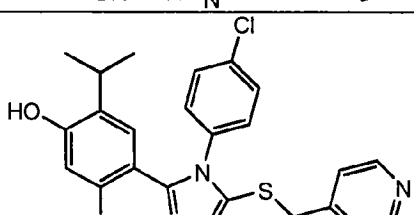
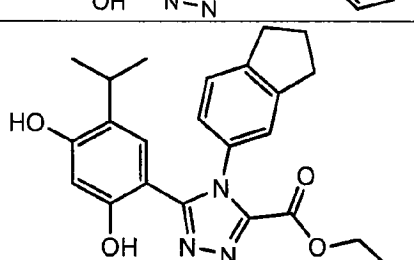
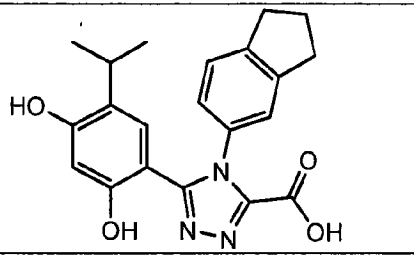
[0774]

|    |                                                                                     |                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 79 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(1-乙基哌啶-3-基氧代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚    |
| 80 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚  |
| 81 |   | 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 82 |  | 4-(5-(环戊基氧代)-4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚           |
| 83 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(4-(甲基亚磺酰氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                   |

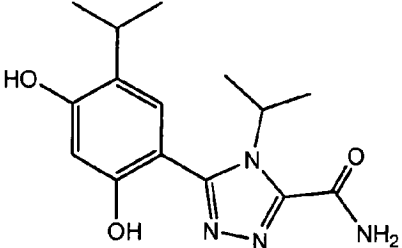
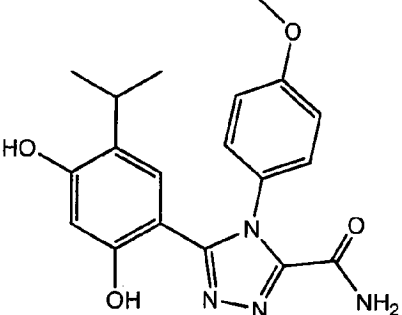
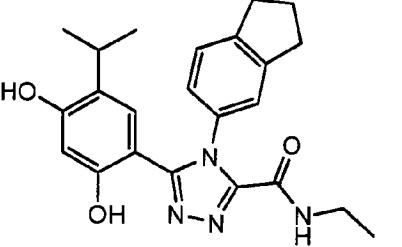
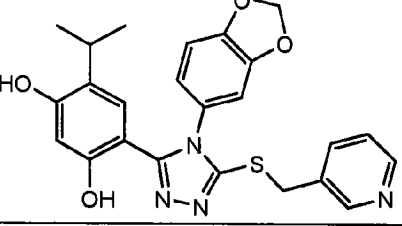
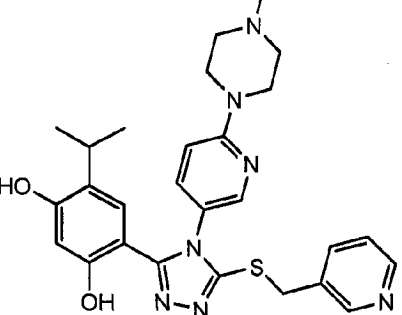
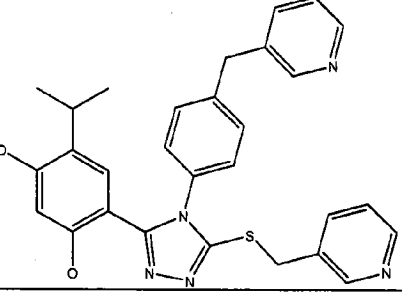
[0775]

|    |                                                                                     |                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 84 |    | 4-(3-乙酰氨基-4-甲氧苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺              |
| 85 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 86 |    | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(吡啶-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 87 |   | 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                |
| 88 |  | 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |
| 89 |  | 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                |
| 90 |  | 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-2-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |

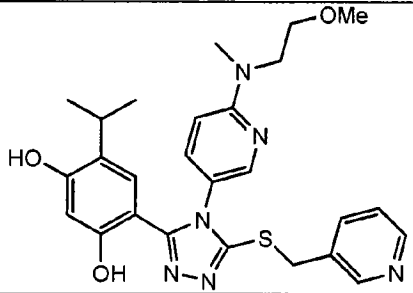
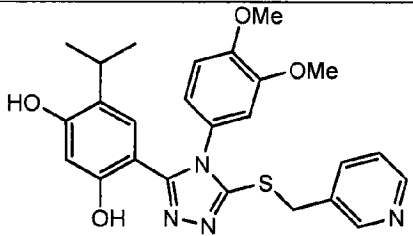
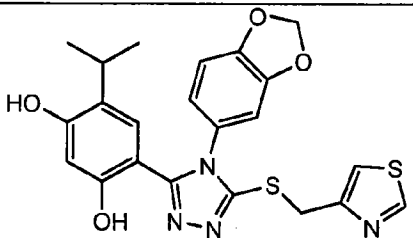
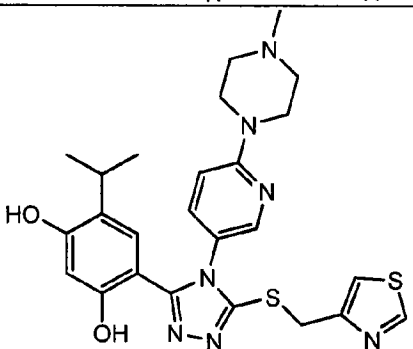
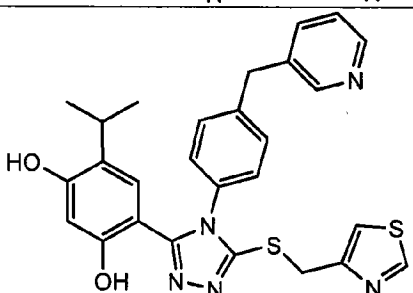
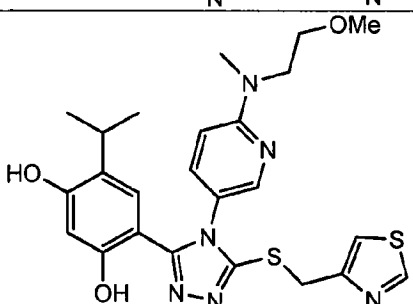
[0776]

|    |                                                                                     |                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 91 |    | 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 92 |    | 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-4-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚           |
| 93 |    | 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-2-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |
| 94 |   | 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |
| 95 |  | 4-(4-(4-氯苯基)-5-(吡啶-4-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚      |
| 96 |  | 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯      |
| 97 |  | 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸        |

[0777]

|     |                                                                                     |                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 98  |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                                |
| 99  |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲氧苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                           |
| 100 |   | 4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |
| 101 |  | 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                 |
| 102 |  | 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |
| 103 |  | 4-异丙基-6-(4-(4-(吡啶-3-基甲基硫基)-5-(吡啶-3-基甲基硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚        |

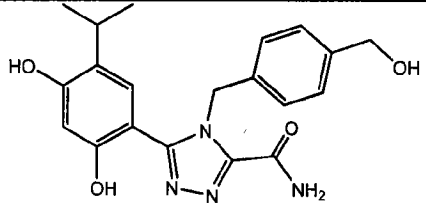
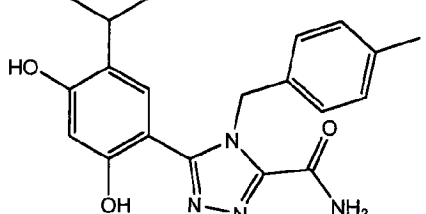
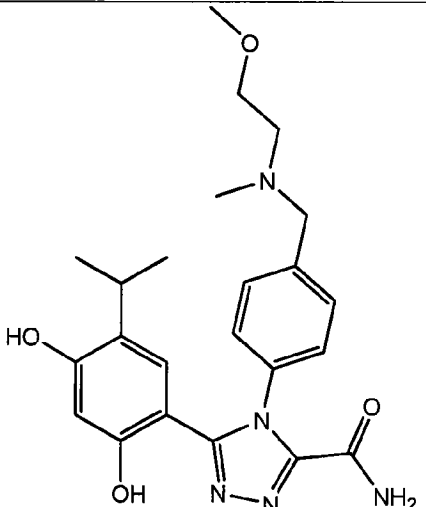
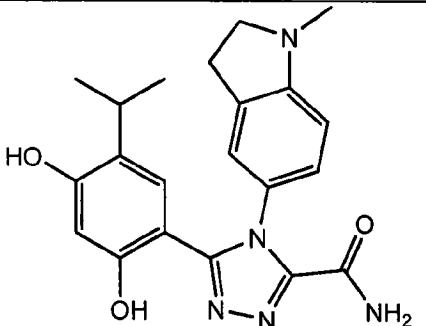
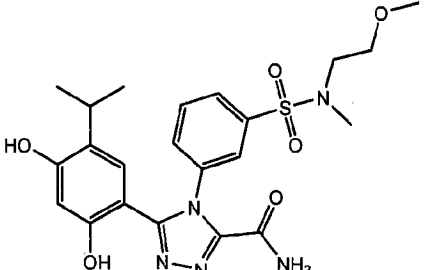
[0778]

|     |                                                                                     |                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 104 |    | 4-异丙基-6-(4-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |
| 105 |    | 4-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                |
| 106 |    | 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚     |
| 107 |   | 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚      |
| 108 |  | 4-异丙基-6-(4-(4-(吡啶-3-基甲基)苯基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚            |
| 109 |  | 4-异丙基-6-(4-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |

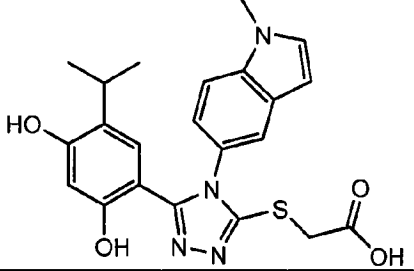
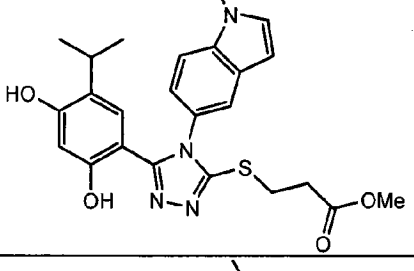
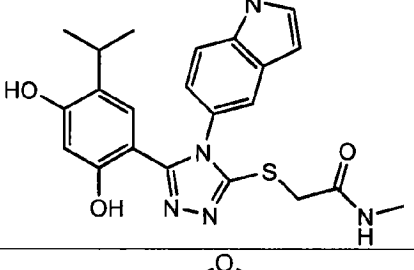
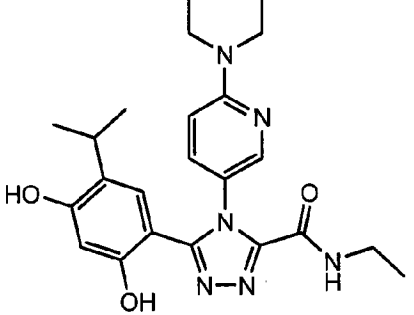
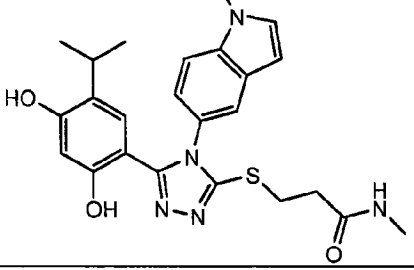
[0779]

|     |  |                                                                               |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------|
| 110 |  | 4-(4-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                |
| 111 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚            |
| 112 |  | 4-(4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基)-5-(噻唑-4-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚           |
| 113 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(3-(吡啶-3-基)丙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚        |
| 114 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚        |
| 115 |  | 4-(4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2-(吡啶-3-基)乙硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |

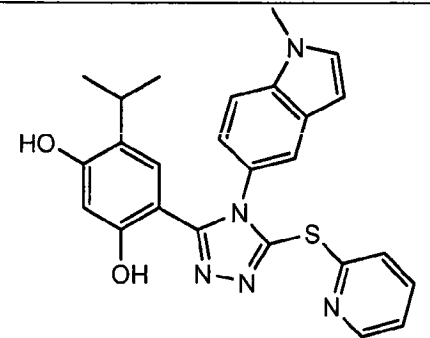
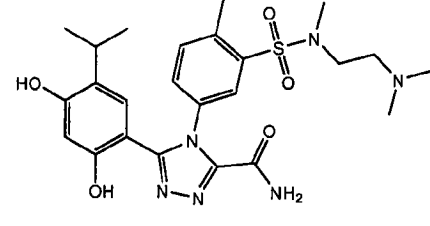
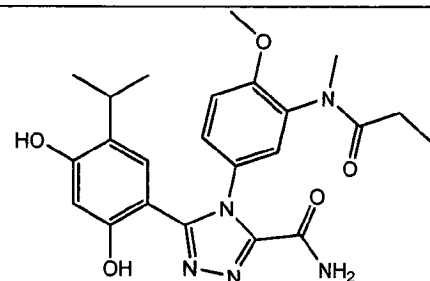
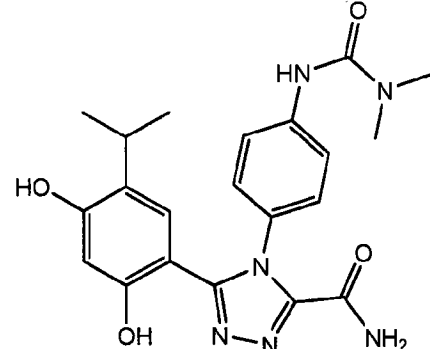
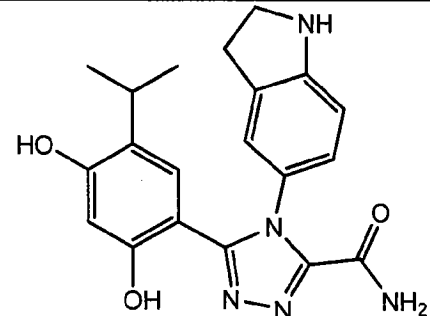
[0780]

|     |                                                                                     |                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 116 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(羟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                |
| 117 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                    |
| 118 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(((2-甲氧乙基)(甲基)氨基)甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 119 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基二氢吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |
| 120 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N-(2-甲氧乙基)-N-甲基磺酰基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |

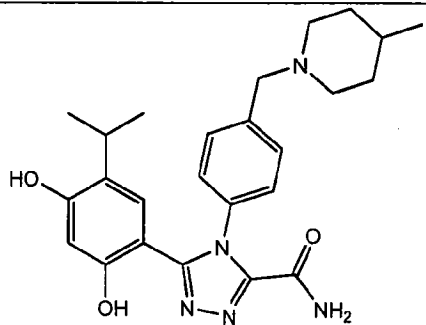
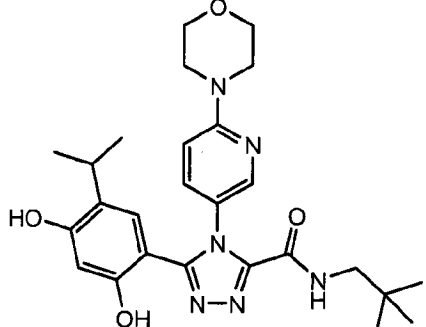
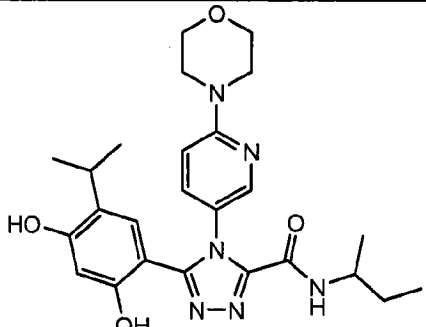
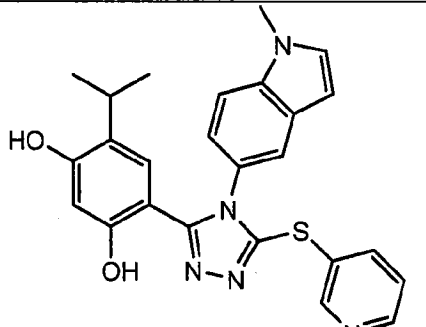
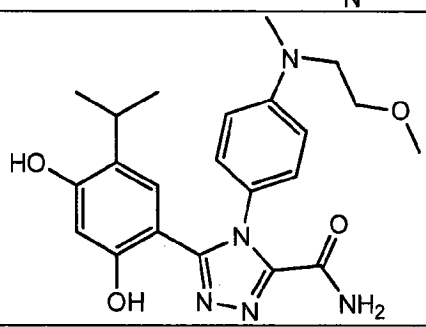
[0781]

|     |                                                                                     |                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 121 |    | 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙酸       |
| 122 |    | 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)丙酸甲酯     |
| 123 |   | 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-N-甲基乙酰胺 |
| 124 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺           |
| 125 |  | 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-N-甲基丙酰胺 |

[0782]

|     |                                                                                     |                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 126 |    | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚           |
| 127 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(3-(N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基氨磺酰基)-4-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 128 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-甲氧基-3-(N-甲基丙酰胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺               |
| 129 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(3,3-二甲基脒基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                    |
| 130 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(二氢吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                           |

[0783]

|     |                                                                                     |                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 131 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |
| 132 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-新戊基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺        |
| 133 |   | N-仲丁基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺        |
| 134 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(吡啶-3-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚 |
| 135 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-甲氧乙基)(甲基)氨基)苯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |

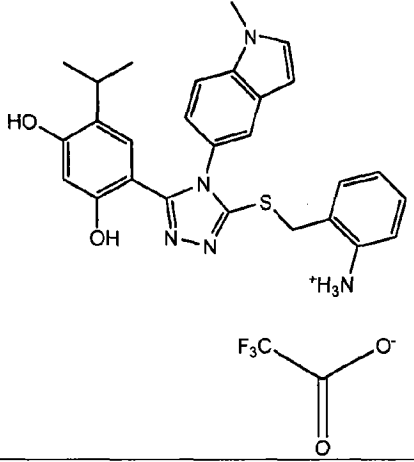
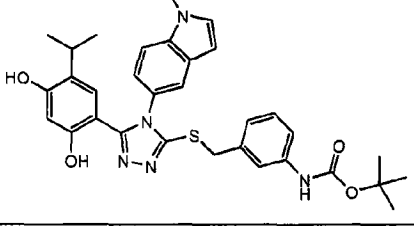
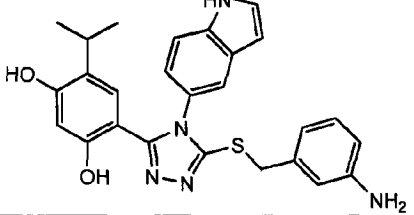
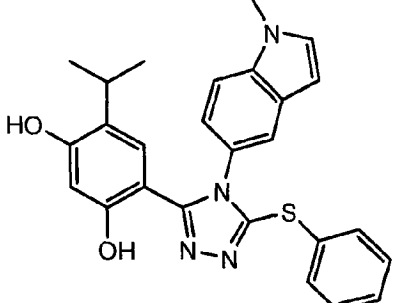
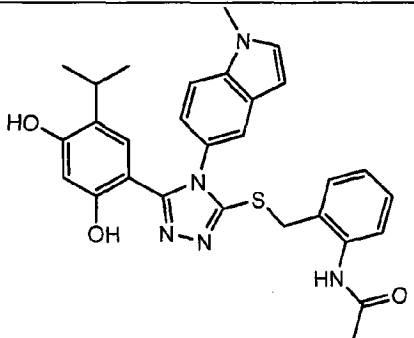
[0784]

|     |  |                                                                   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------|
| 136 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-(甲磺酰)二氢吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺          |
| 137 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                |
| 138 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基氨基)苯基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 139 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-((2-甲氧乙基)(甲基氨基)吡啶-3-基))-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 140 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-(二甲氨基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺           |

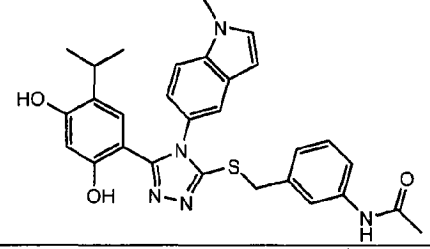
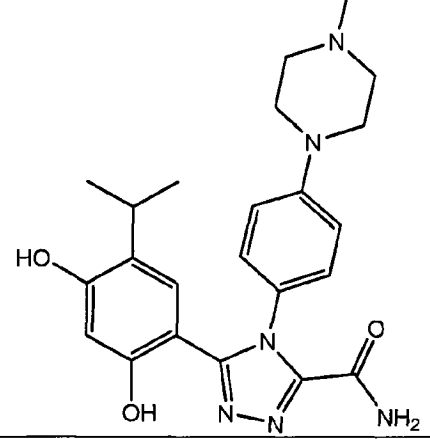
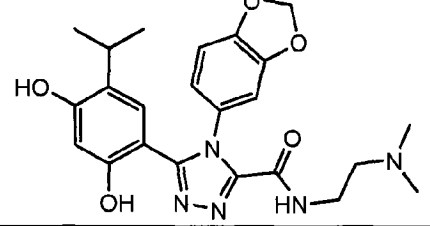
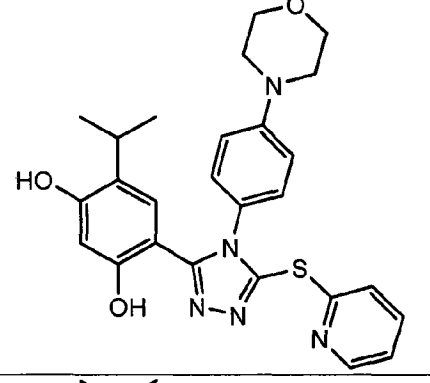
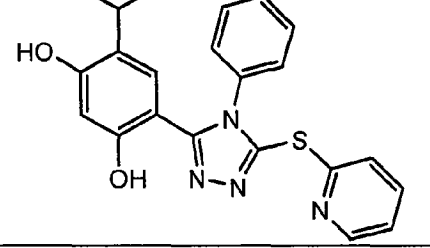
[0785]

|     |  |                                                                          |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------|
| 141 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺              |
| 142 |  | 2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯胺鎓氯化物    |
| 143 |  | 4-(5-(2-氨基苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚         |
| 144 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 145 |  | 2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯 |

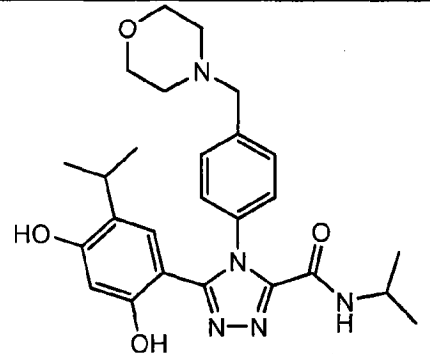
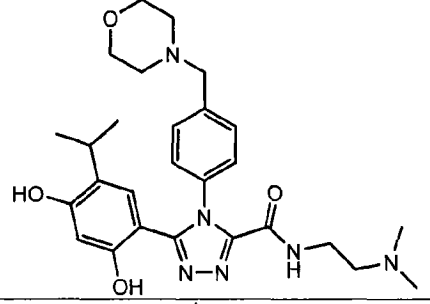
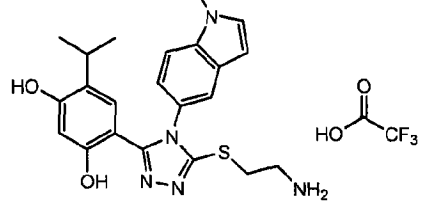
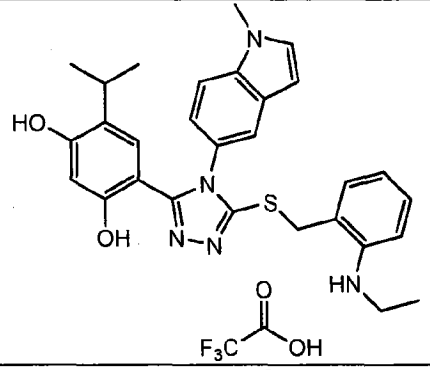
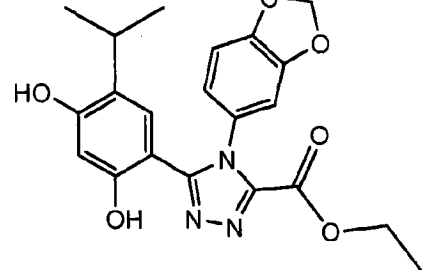
[0786]

|     |                                                                                     |                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 146 |    | 2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯胺鎓 2,2,2-三氟乙酸酯 |
| 147 |    | 3-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯        |
| 148 |   | 4-(5-(3-氨基苄硫基)-4-(1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                    |
| 149 |  | 4-异丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-5-(苯基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                  |
| 150 |  | N-(2-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基)乙酰胺       |

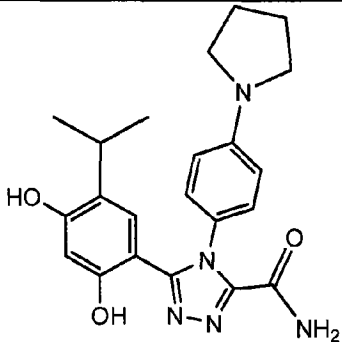
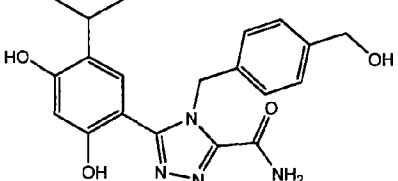
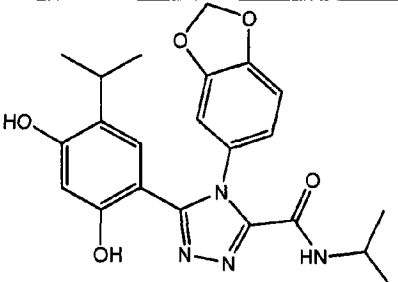
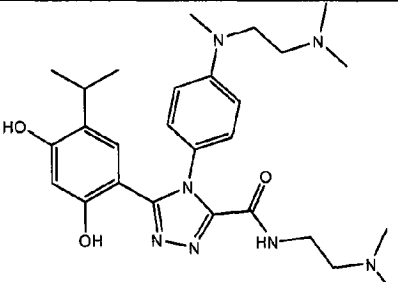
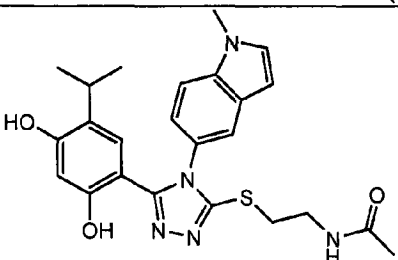
[0787]

|     |                                                                                     |                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 151 |    | N-(3-((5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)甲基)苯基)乙酰胺      |
| 152 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                     |
| 153 |   | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 154 |  | 4-异丙基-6-(4-(4-吗啉代苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                    |
| 155 |  | 4-异丙基-6-(4-苯基-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                           |

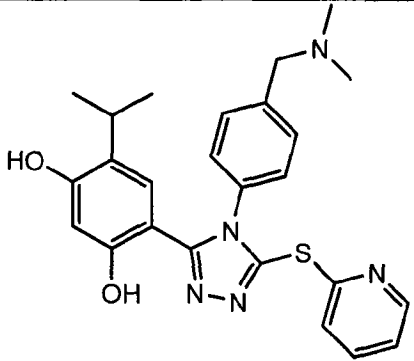
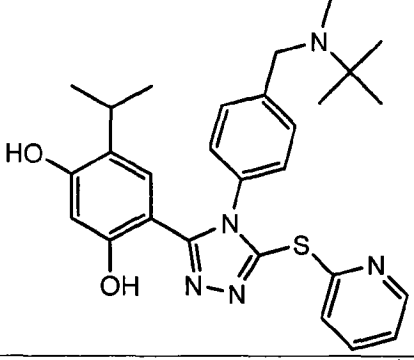
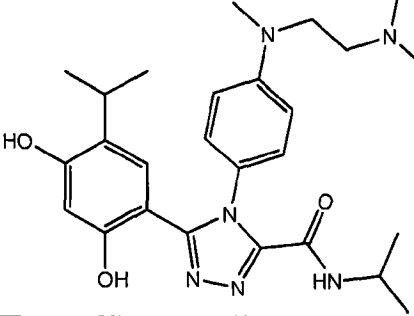
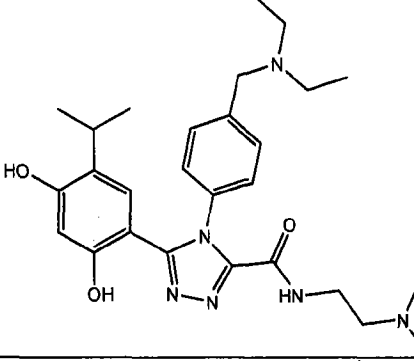
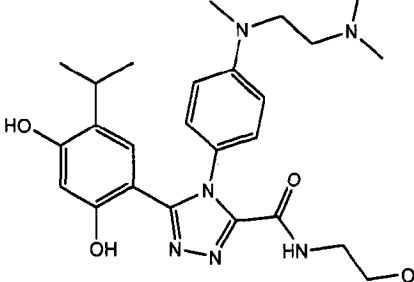
[0788]

|     |                                                                                     |                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 156 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                      |
| 157 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |
| 158 |   | 4-(5-(2-氨基乙硫基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇 2,2,2-三氟乙酸酯    |
| 159 |  | 4-(5-(2-(乙氨基)苄硫基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二醇 2,2,2-三氟乙酸酯 |
| 160 |  | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙酯                 |

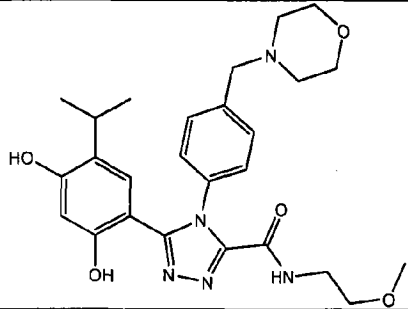
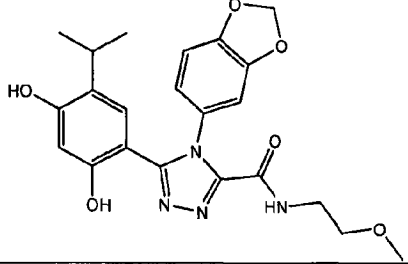
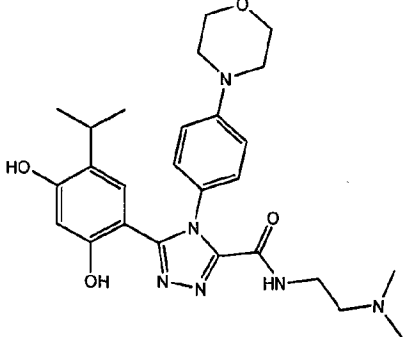
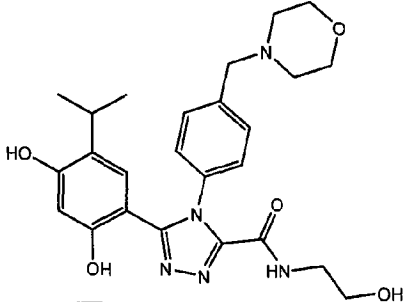
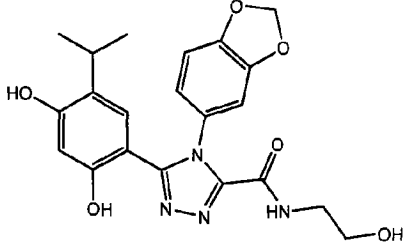
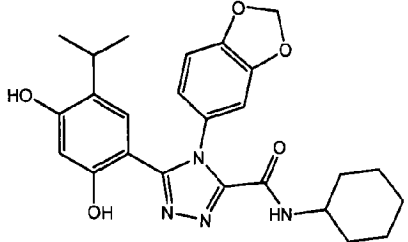
[0789]

|     |                                                                                     |                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                           |
| 162 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(羟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                               |
| 163 |   | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |
| 164 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 165 |  | N-(2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)乙基)乙酰胺             |

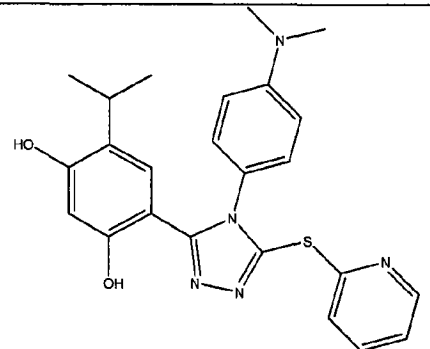
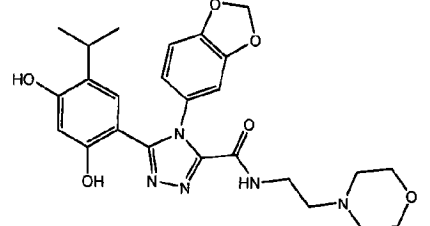
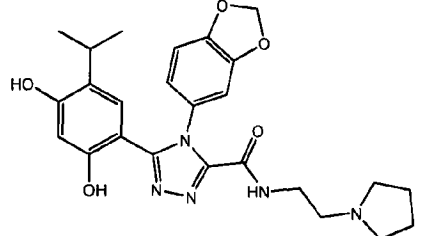
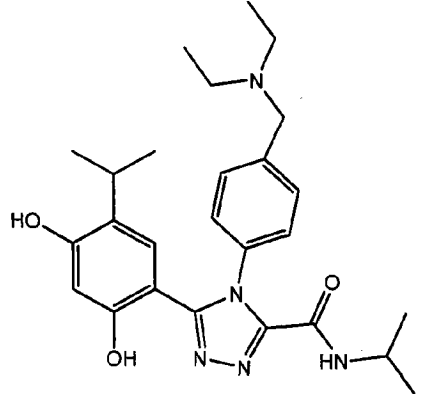
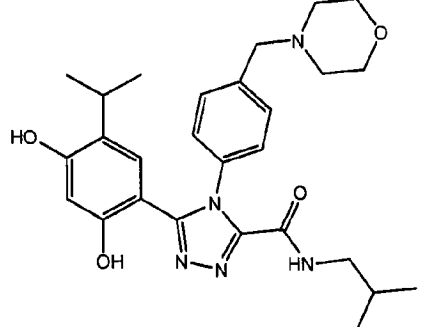
[0790]

|     |                                                                                     |                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |    | 4-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚            |
| 167 |    | 4-(4-(4-((叔丁基(甲基)氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚       |
| 168 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺     |
| 169 |  | 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺      |
| 170 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)-N-(2-羟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |

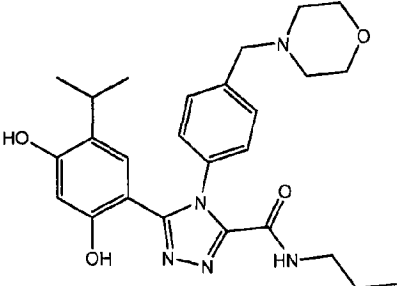
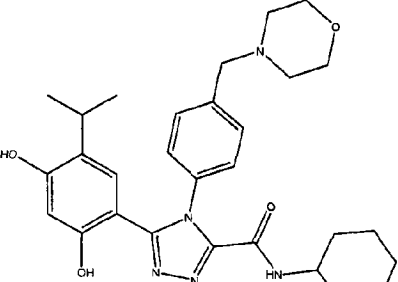
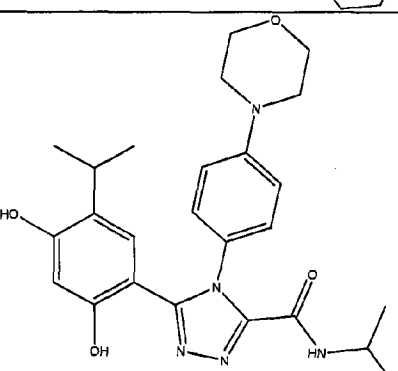
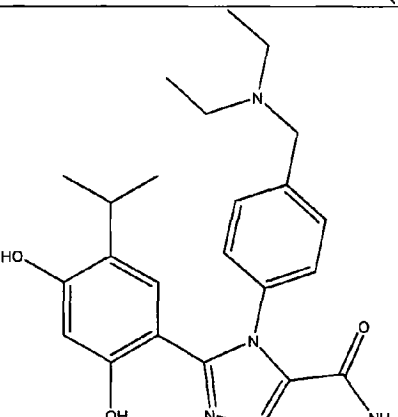
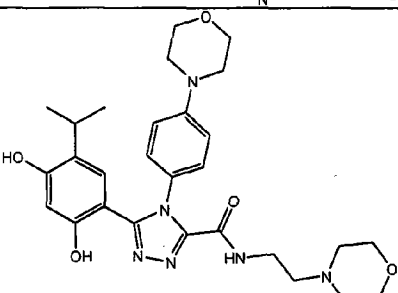
[0791]

|     |                                                                                     |                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 171 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-甲氧乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺           |
| 172 |    | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-甲氧乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 173 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺           |
| 174 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-羟乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺            |
| 175 |  | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-羟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺  |
| 176 |  | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺      |

[0792]

|     |                                                                                     |                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 177 |    | 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                     |
| 178 |    | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 179 |   | 4-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 180 |  | 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                    |
| 181 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-异丁基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                       |

[0793]

|     |                                                                                     |                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 182 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺    |
| 183 |    | N-环己基-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺   |
| 184 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 185 |  | 4-(4-((二乙氨基)甲基)苯基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺      |
| 186 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |

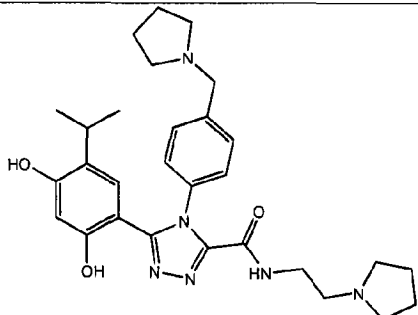
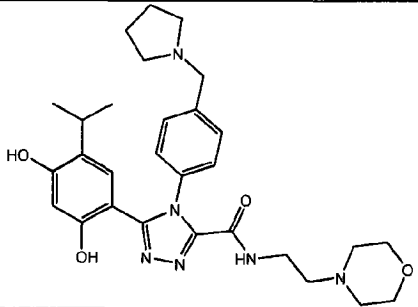
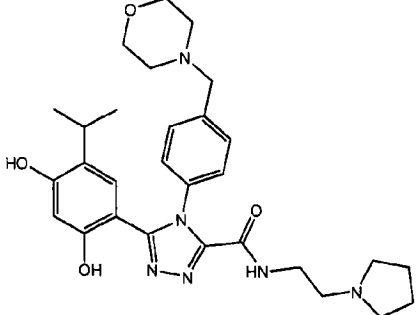
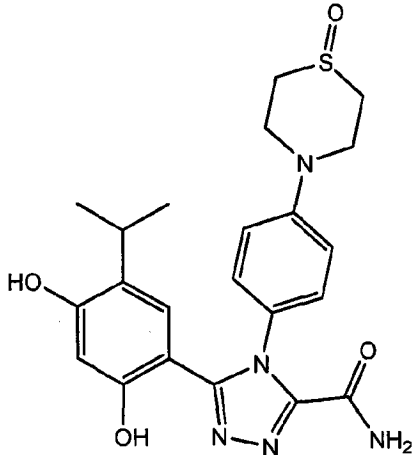
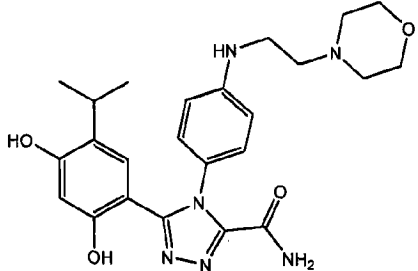
[0794]

|     |  |                                                                                 |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------|
| 187 |  | 4-异丙基-6-(4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚         |
| 188 |  | N-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |
| 189 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                       |
| 190 |  | 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(吡啶-2-基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 191 |  | (R)-4-异丙基-6-(4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-5-(吡咯烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚               |

[0795]

|     |  |                                                                           |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------|
| 192 |  | N-(2-(二乙氨基)乙基)-5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 193 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺     |
| 194 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-乙氧基乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺          |
| 195 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 196 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-硫吗啉代苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                         |

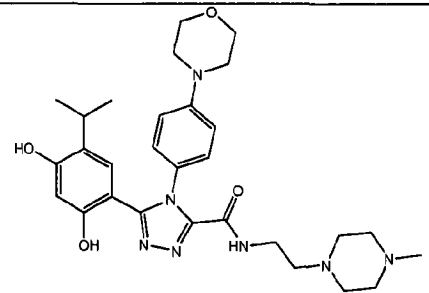
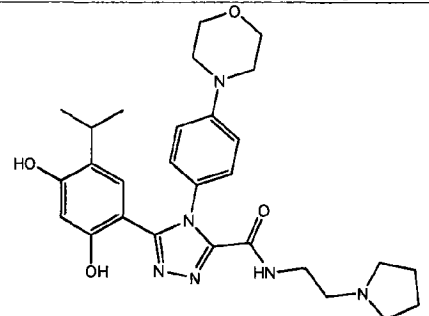
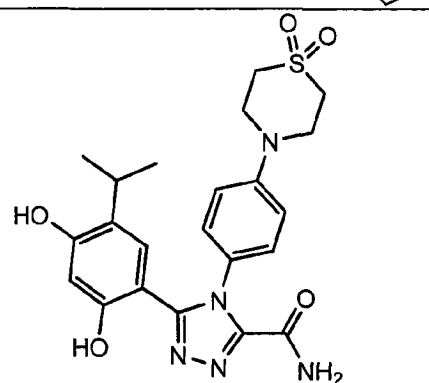
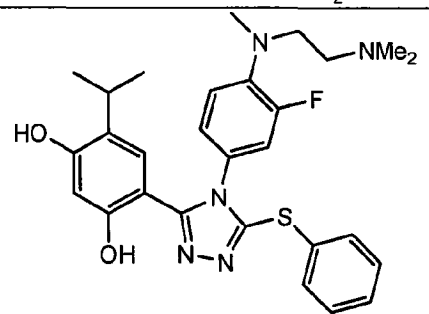
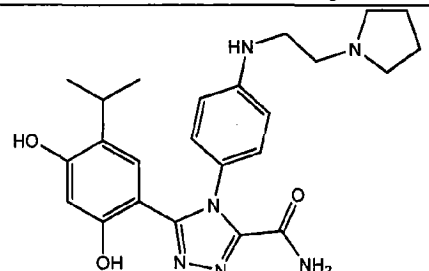
[0796]

|     |                                                                                     |                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 197 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 198 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 199 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺     |
| 200 |  |                                                                            |
| 201 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-吗啉代乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                    |

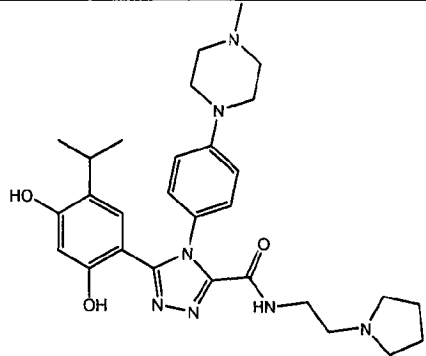
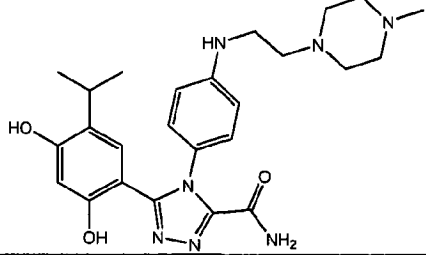
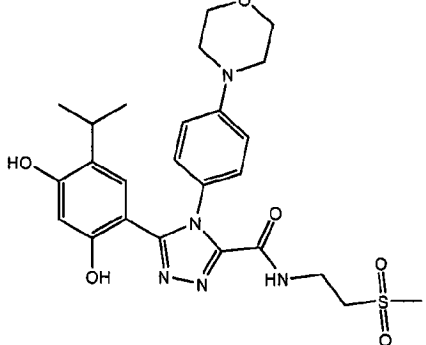
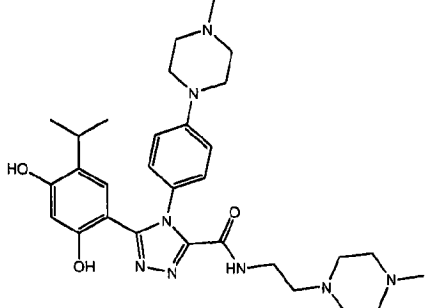
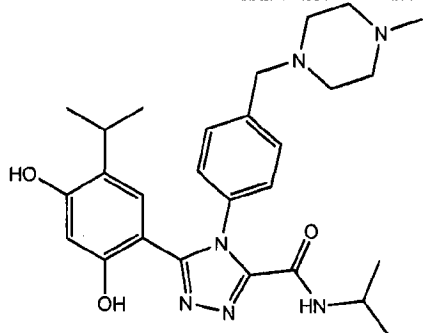
[0797]

|     |  |                                                                               |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------|
| 202 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺     |
| 203 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺        |
| 204 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺         |
| 205 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺              |
| 206 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |

[0798]

|     |                                                                                     |                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 207 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺       |
| 208 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-吗啉代苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺          |
| 209 |   |                                                                             |
| 210 |  | 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(苯基硫代)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 211 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺               |

[0799]

|     |                                                                                     |                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 212 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺    |
| 213 |    | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-(2-(4-甲基咪唑-1-基)乙氨基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺               |
| 214 |   | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(甲磺酰)乙基)-4-(4-吗啉代苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺                 |
| 215 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-(2-(4-甲基咪唑-1-基)乙基)-4-(4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 |
| 216 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-N-异丙基-4-(4-(4-甲基咪唑-1-基)甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺             |

[0800]

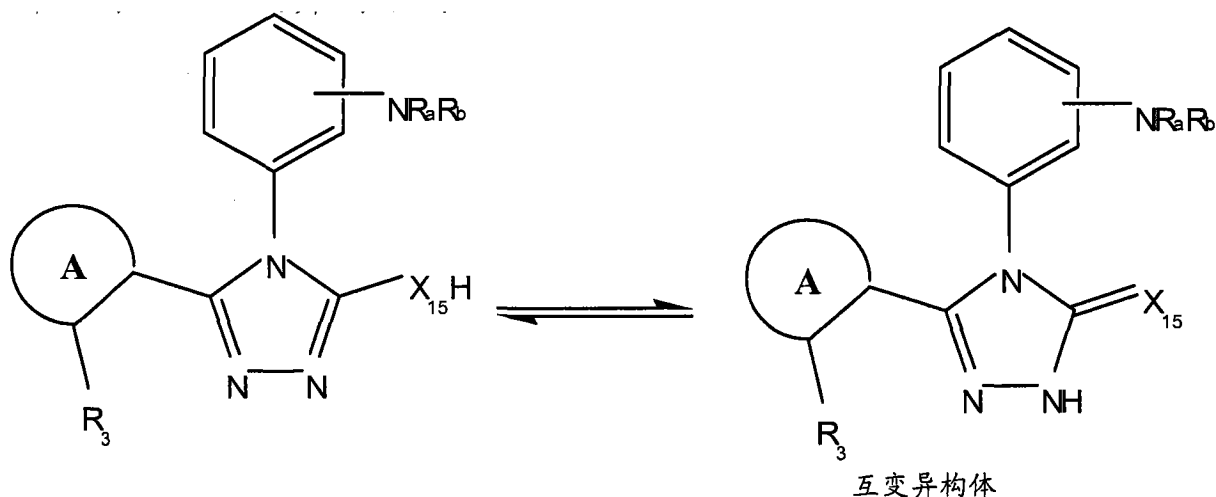
|     |  |                                                                                  |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------|
| 217 |  | 5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺              |
| 218 |  | 4-(4-(4-(二甲氨基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚                   |
| 219 |  | 4-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚               |
| 220 |  | 4-(4-(4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氟苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 221 |  | 4-异丙基-6-(4-(4-(吗啉代苯基)-5-(吡啶-3-基甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚                     |
| 222 |  | 2-(5-(2,4-二羟基-5-异丙苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙酸                      |

[0801]

|     |  |                                                                      |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------|
| 223 |  | 4-(4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |
| 224 |  | 4-(4-(4-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)-5-(吡啶-3-基甲氧基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 |

[0802] 在某些例子中,存在所披露的化合物的多种互变异构形式,如以下所示的这些互变异构结构:

[0803]

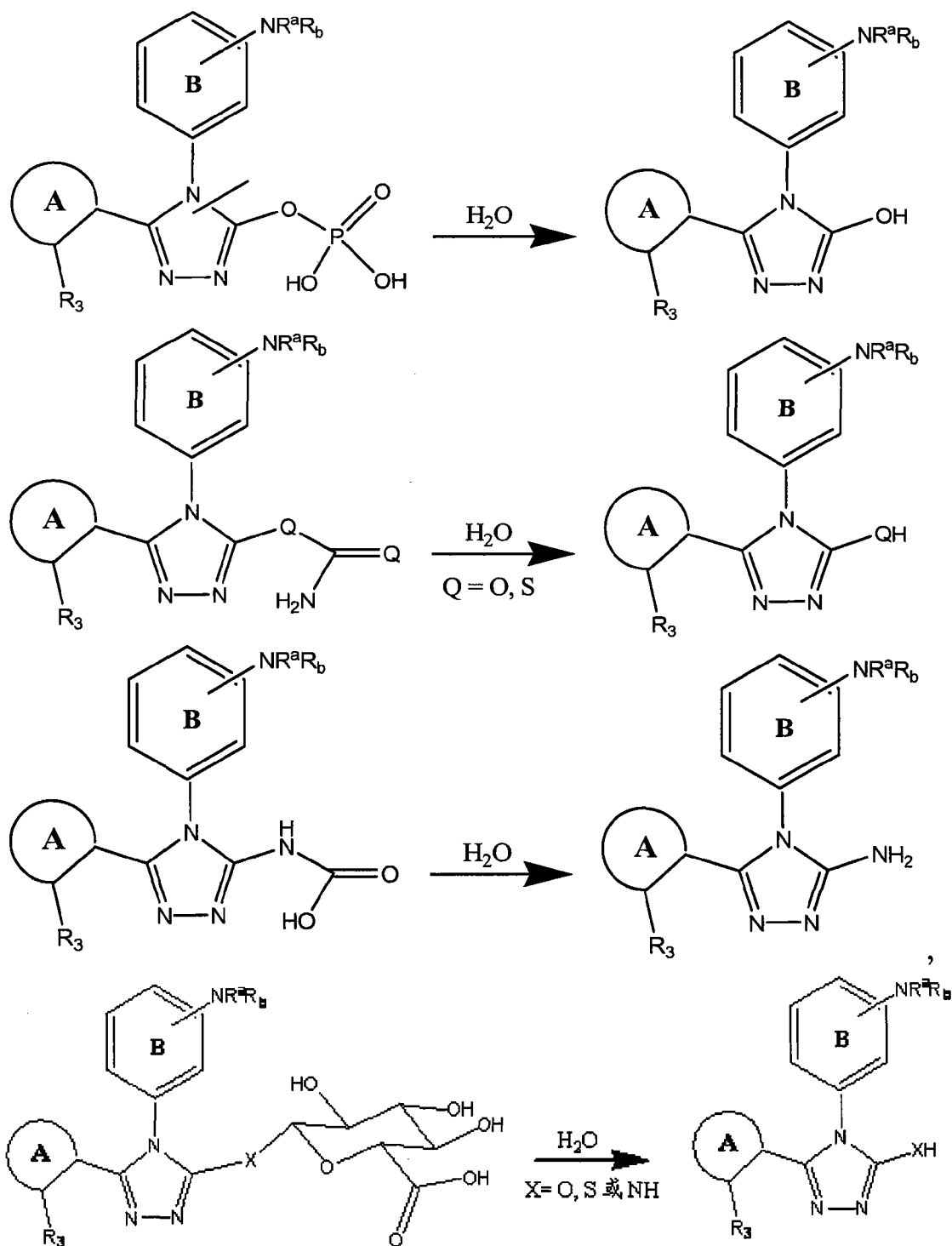


[0804]  $X_{15} = O, S$  或  $NR_7$

[0805] 应该理解的是当一种化合物由在此的一个结构式表示时,则对于该化合物而言可能存在的所有其他互变异构的形式涵盖该结构式。还优选能够形成与以上示出的一种化合物类似的互变异构结构的、由在此所披露的这些化学式所表示的多种化合物。

[0806] 类似地,药物前体,即可在体内被代谢或水解成本发明的一种化合物的多种化合物也包涵于本说明中。例如,本发明的一种化合物的以下实施方案可在体内在以下反应中产生:

[0807]



[0808] 本领域的普通技术人员应当理解,其他可水解的保护性基团可与本发明的这些化合物一起利用,以获得本说明所包涵的药物前体。

[0809] 不希望被任何理论束缚,人们相信本发明的这些化合物优选是与以上示出的处于互变异构形式的 Hsp90 相结合,并且由此抑制 Hsp90 的活性。

#### [0810] C. 制作本发明的化合物的方法

[0811] 本发明的这些化合物可通过标准的、熟知的合成方法而获得,参见例如, March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992。特别地,本发明的这些化合物可通过将带有一个氨基苯基 (2) 的苯甲酸 (1) 加热以给出苯

甲酰苯胺 (3), 该苯甲酰苯胺然后可与肼进行反应以给出一种三唑 (4) (参见以下的方案 I) 而获得。所以可用于制备本发明的这些化合物的起始材料以及中间产物是可商购的或可以使用已知的合成方法以及试剂从可商购的材料制备而得。

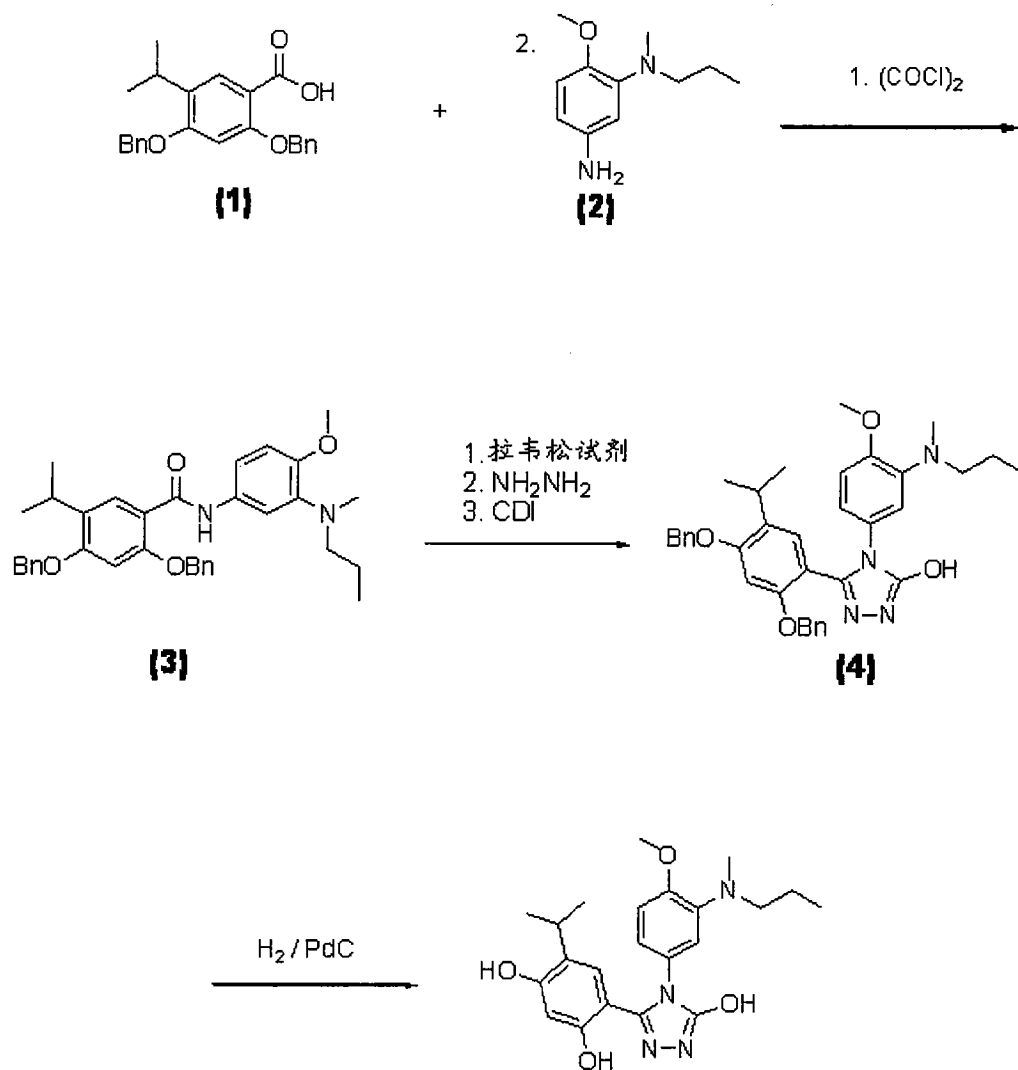
[0812] 制备本发明的这些化合物的额外的方法可在于 2007 年 5 月 25 日提交的美国专利申请号 11/807, 333、于 2007 年 5 月 25 日提交的美国专利申请号 11/807, 201、于 2007 年 5 月 25 日提交的美国专利申请号 11/807, 327、以及于 2007 年 5 月 25 日提交的美国专利申请号 11/807, 331 (这些申请中每个的全部传授内容均通过引用结合在此) 中发现。

[0813] 反应性官能团可以在一个或多个反应步骤过程中受到保护, 然后进行脱保护以恢复原先的官能度。针对羟基基团的适宜的保护性基团的实例包括苯甲基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、乙酸盐等等。适宜的胺保护性基团的实例包括苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、叔丁基、苯甲基以及芴甲氧羰基 (Fmoc)。适宜的硫醇的保护性基团的实例包括苯甲基、叔丁基、乙酰基、甲氧基甲基等等。其他适宜的保护性基团对于本领域的普通技术人员是熟知的并且包括在 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中发现的那些保护性基团。

[0814] 方案 I :

[0815] 方案 I : 合成本发明的三唑类化合物

[0816]

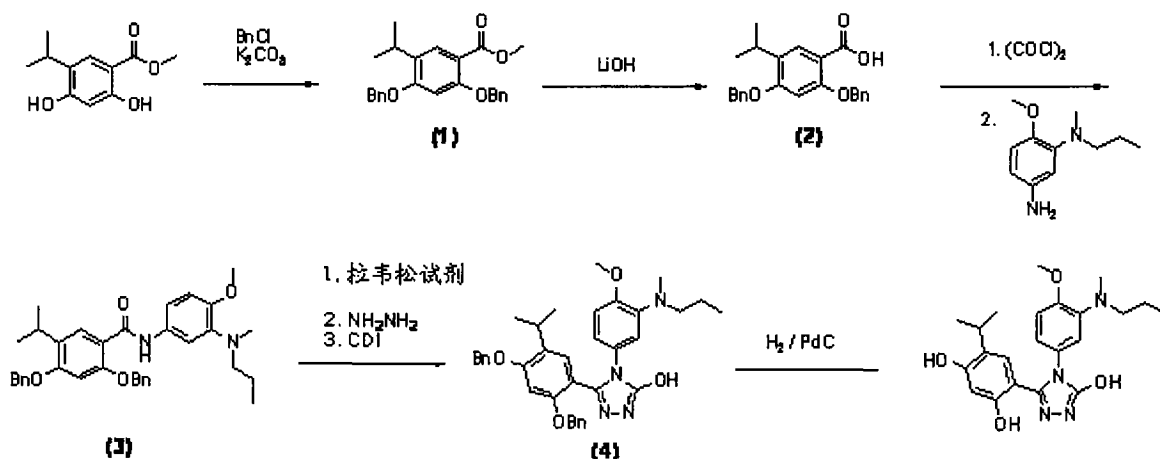


[0817] 此外,本发明的化合物还可如以下所示在以下方案以及实例中进行制备。

[0818] 在一个实施方案中,这些化合物可如在方案 II 中所示进行制备。使二羟苯甲酸甲酯与苄基氯进行反应,以产生二苄氧基苯甲酸甲酯 (1)。然后,二苄氧基苯甲酸甲酯可与  $\text{LiOH}$  一起加热,以给出二苄氧基苯甲酸 (2)。然后,二苄氧基苯甲酸 (2) 与一个氨基苯基进行反应,以产生苯甲酰苯胺 (3)。然后,苯甲酰苯胺 (3) 与肼进行反应,以给出一种三唑 (4)。然后,羟基基团在钯炭的存在下进行脱保护,以给出最终产物。

[0819] 方案 II

[0820]



[0821] 在另一个实施方案中,这些化合物可如在方案 III 中所示出进行制备。硝基苯胺 (1) 可与丙酰氯进行反应,以得到硝基苯基丙酰胺 (2)。然后,可将 NaH 加入 (2) 在无水 THF 中的溶液中,随后加入甲基碘之后,以产生纯的产物硝基-苯基-N-甲基-丙酰胺 (3)。

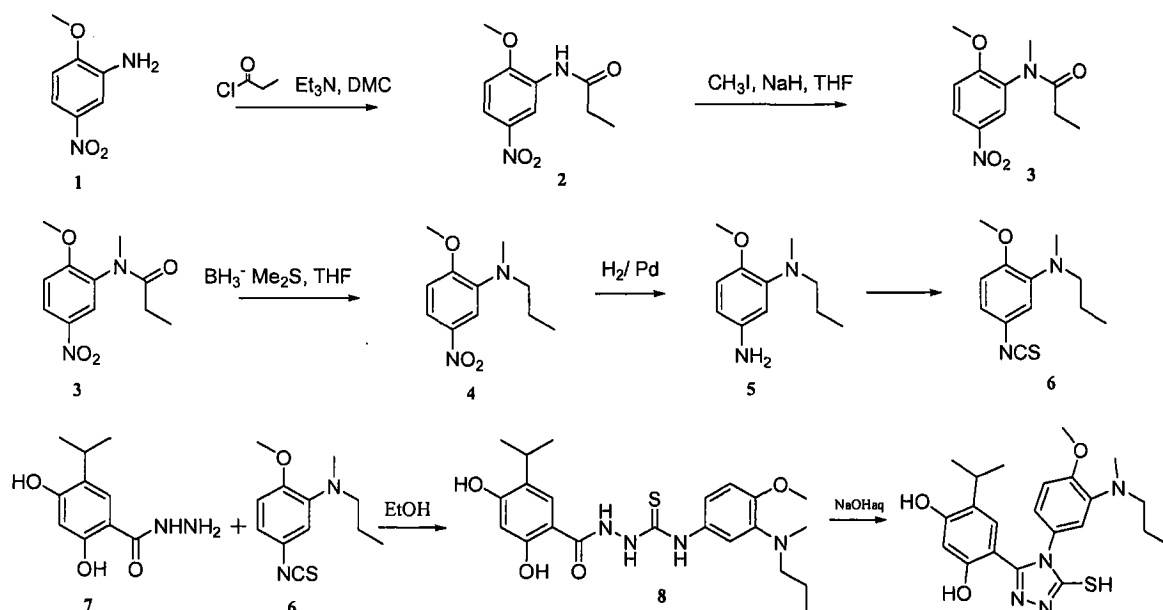
[0822] 将硝基-苯基-N-甲基-丙酰胺 (3) 以及硼烷-甲基硫化物络合物进行加热,以给出硝基-苯基-甲基-丙胺 (4)。可使 (4) 在 MeOH/EtOAc 中的包含 Pd-C 的溶液经受加氢作用,以给出 N-甲基-N-丙基-苯-1,3-二胺 (5)。

[0823] 将 1,1'-硫代羰基二咪唑加至经搅拌的、(5) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液中,以给出 (5-异硫氰酸基-2-甲氧基-苯基)-甲基-丙基胺 (6)。

[0824] 异硫氰酸酯 (6) 可与酰肼 (7) 进行反应,以给出中间产物 (8)。将 NaOH 的水溶液加至该中间产物 (8) 中,然后可用氮气进行冲洗并进行加热。然后将该反应混合物进行冷却并酸化。然后将混合物过滤并纯化,以给出 4-异丙基-6-{5-巯基-4-[4-甲氧基-3-(甲基-丙基-氨基)-苯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-苯-1,3-二酚。

[0825] 方案 III

[0826]



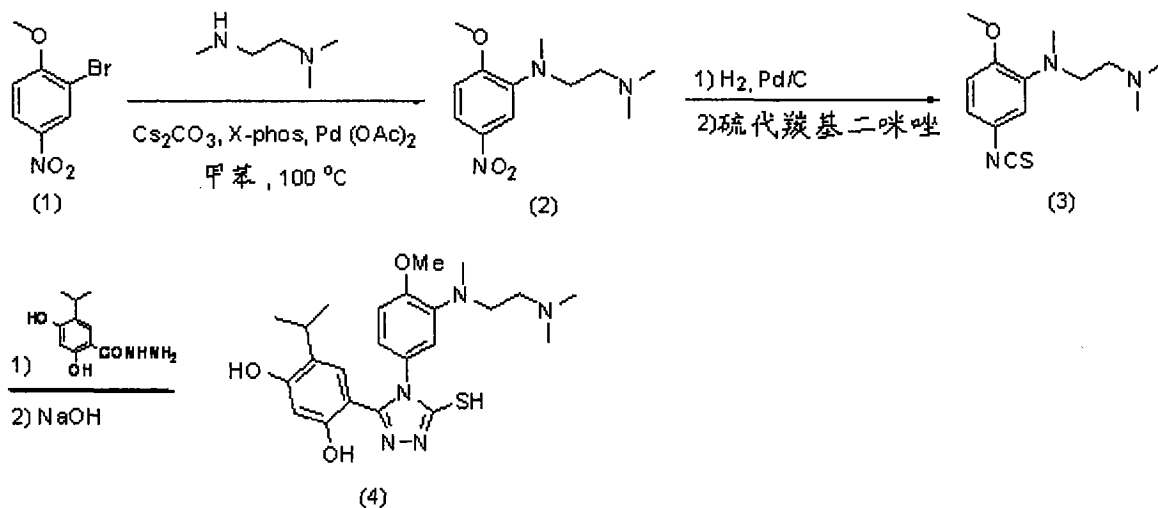
[0827] 在另一个实施方案中,这些化合物可如在方案 IV 中所示出进行制备。溴-硝基苯 (1) 可与  $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -三甲基乙烷-1,2-二胺进行反应,以给出  $\text{N}^1$ -(硝基苯基)- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -三甲基乙烷-1,2-二胺 (2)。可以使 (2) 的溶液经受氢化作用,通过一薄层的 c 盐,用 MeOH 洗

涤,并在减压条件下进行蒸发。然后,可将硫代羰基二咪唑加至 (2) 中,以给出  $N^1$ -(异硫氰酸基-苯基)- $N^1, N^2, N^2$ -三甲基乙烷-1,2-二胺 (3)。

[0828] 然后,可使异硫氰酸酯 (3) 与一种苯甲酸酰肼进行反应,以给出最终产物 4-(4-(3-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-异丙基苯-1,3-二酚 (4)。

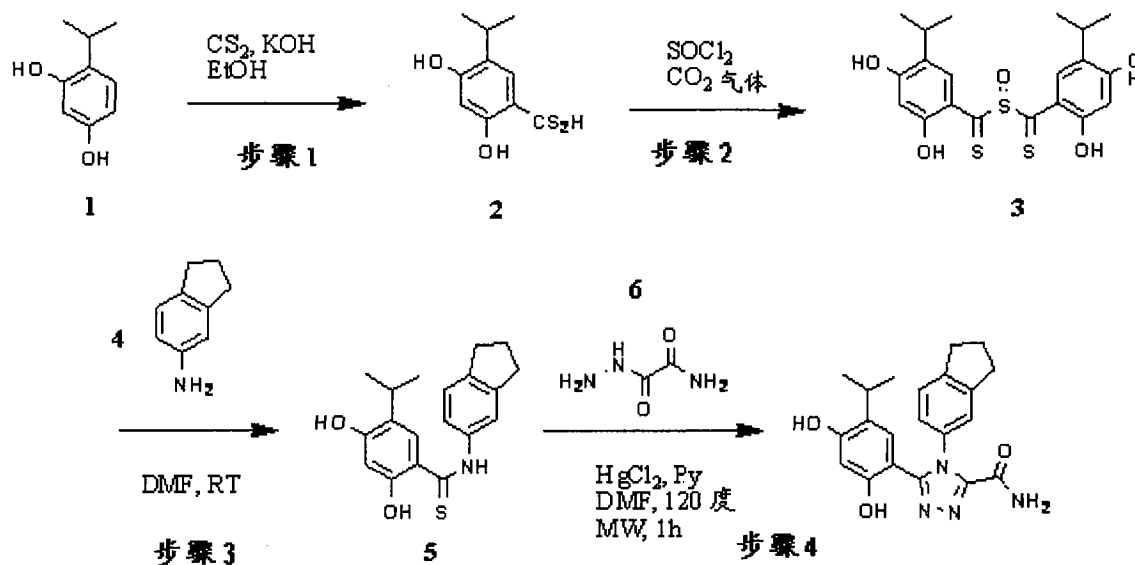
[0829] 方案 IV

[0830]



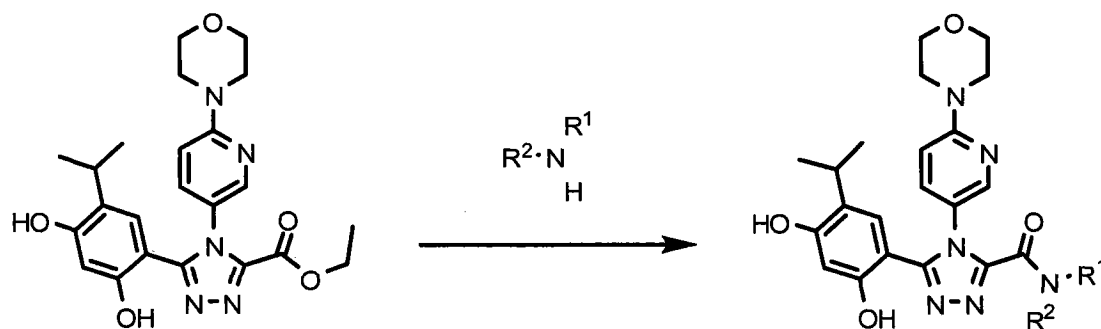
[0831] 方案 V

[0832]



[0833] 方案 VI

[0834]



[0835] D. 本发明的化合物的用途

[0836] 本发明针对的是以下疗法,这些疗法涉及将本发明的一种或多种化合物,以及包含所述这些化合物的多种组合物给予受试者(优选人类受试者),以抑制Hsp90的活性或防止、治疗、控制、或改善一种增生性病症(如癌症)或它的一种或多种症状。

[0837] 在一个实施方案中,本发明针对的是治疗癌症,其中已牵涉c-kit的异常表达和/或激活作为一个贡献促因素。该方法包括给予患者一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。

[0838] 在一个实施方案中,本发明针对的是治疗癌症,其中已牵涉Bcr-Ab1的表达作为一个贡献因素。该方法包括给予患者一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。

[0839] 在一个实施方案中,本发明针对的是治疗癌症,其中已牵涉f1t-3的异常表达和/或激活作为一个贡献因素。该方法包括给予受试者一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。

[0840] 在一个实施方案中,本发明针对的是治疗癌症,其中已牵涉EGFR的异常表达和/或激活作为一个贡献因素。该方法包括给予患者一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。

[0841] 在一个实施方案中,本发明针对的是治疗癌症,其中与正常细胞相比Hsp90过量表达。该方法包括给予受患者一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。Hsp90过量表达的癌症的实例包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0842] 在一方面,本发明提供了一种在细胞中抑制Hsp90活性的方法,包括给予该细胞一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表1中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予受试者(优选哺乳动物,并更优选人类)体内的细胞中。

[0843] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗或防止一种增殖性病症的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、

(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止一种增生性病症。在另一个实施方案中,该增生性病症是癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该额外的治疗剂是一种抗癌剂。

[0844] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗癌症的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0845] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗与 c-kit 有关的癌症的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止与 c-kit 有关的癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0846] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗与 Bcr-Abl 有关的癌症的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止与 Bcr-Abl 有关的癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0847] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗与 flt3 有关的癌症的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止与 flt3 有关的癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0848] 在另一方面,本发明提供了一种在哺乳动物中治疗与 EGFR 有关的癌症的方法,包括给予该哺乳动物有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合物给予人类,以治疗或防止与 EGFR 有关的癌症。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0849] 在另一方面,本发明提供了一种治疗哺乳动物体内的癌症(其特征与相同类型的正常细胞相比 Hsp90 上调)的方法,包括给予该哺乳动物一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,将该化合

物给予人类,以治疗或防止与 Hsp90 上调有关的癌症。在另一个实施方案中,该种与 Hsp90 上调有关的癌症是 DLBCL。在另一个实施方案中,将该化合物与一种或多种额外的治疗剂一起给予。在一个优选的实施方案中,该一种或多种额外的治疗剂是抗癌剂。

[0850] 在另一方面,本发明提供了一种在需要治疗或抑制血管发生的受试者的体内治疗或抑制血管发生的方法,包括给予受试者一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。

[0851] 在另一方面,本发明提供了一种在新血管系统中阻断、阻塞、或以其他方式使血流中断的方法,包括使该新血管系统接触一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一方面,该新血管系统在受试者体内,并且新血管系统中的血流通过给予该受试者一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物受到阻断、阻塞或以其他方式中断。在一方面,该受试者是人类。

[0852] 本发明提供了一种在需要防止、治疗、控制、或改善感染的受试者体内防止、治疗、控制、或改善感染的方法,包括给予一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。

[0853] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止真菌性感染的方法。

[0854] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止酵母感染的方法。

[0855] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止由假丝酵母属酵母引起的酵母感染的方法。

[0856] 在另一个实施方案中,本发明针对的是一种治疗或防止真菌性药物耐受的方法。在一方面,真菌性药物耐受与一种吡咯类药物有关。在另一方面,真菌性药物耐受与一种非吡咯类真菌药物有关。在一方面,该非吡咯类药物是一种棘球白素。在一方面,该吡咯类真菌药物是酮康唑、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、伏立康唑、克霉唑、益康唑、奥昔康唑、硫康唑、特康唑、布康唑、艾沙康唑 (isavuconazole)、或噻康唑。在一方面,该吡咯类真菌药物是氟康唑。

[0857] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止细菌性感染的方法。

[0858] 在一方面,本发明是针对一种治疗或防止由革兰氏阳性菌引起的细菌性感染的方法。

[0859] 在一方面,本发明是针对一种治疗或防止由革兰氏阴性菌引起的细菌性感染的方法。

[0860] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止病毒性感染的方法。

[0861] 在一方面,该发明针对的是一种治疗或防止由流感病毒、疱疹病毒、肝炎病毒、或 HIV 病毒引起的病毒性感染的方法。

[0862] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止由 A 型流感病毒、I 型单纯性疱疹病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、HIV-1 病毒、或爱泼斯坦 - 巴尔病毒引起的病毒性感染。

- [0863] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止寄生虫性感染的方法。
- [0864] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止原动物性感染的方法。
- [0865] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止由恶性疟原虫或克氏锥虫(*trypanosoma cruzi*)引起的感染的方法。
- [0866] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止由利什曼原虫原动物引起的感染的方法。
- [0867] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止阿米巴性感染的方法。
- [0868] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止蠕虫感染的方法。
- [0869] 在一方面,本发明针对的是一种治疗或防止由曼氏血吸虫引起的感染的方法。
- [0870] 在一方面,将本发明的这些化合物与一种或多种额外的抗感染的治疗剂联合进行给药。
- [0871] 本发明提供了一种抑制拓扑异构酶 II 的方法,包括给予一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。
- [0872] 在另一个实施方案中,拓扑异构酶 II 与一种疾病有关并且给予该化合物将治疗或防止该疾病。
- [0873] 在一方面,该疾病是一种增殖性疾病。
- [0874] 在另一方面,该增殖性疾病是癌症。
- [0875] 在一方面,该疾病是一种感染。
- [0876] 本发明提供一种在需要治疗炎症性疾病的受试者体内治疗炎症性疾病的方法,包括给予一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,该炎症性疾病选自下组,其构成为:移植排斥、皮肤移植物排斥、关节炎、类风湿性关节炎、类风湿性关节炎以及与骨吸收增加有关的骨疾病;炎症性肠病、回肠炎、溃疡性结肠炎、巴雷特综合症、克罗恩病;哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性气道疾病;角膜营养不良、沙眼、盘尾丝虫病、眼色素层炎、交感性眼炎、内眼炎;牙龈炎、牙周炎;结核;麻风病;尿毒症并发症、肾小球肾炎、肾变病;硬皮病、银屑病、湿疹;神经系统的慢性脱髓鞘病、多发性硬化症、AIDS 有关的神经变性、阿耳茨海默病、传染性脑膜炎、脑脊髓炎、帕金森病、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化、病毒性或自身免疫性脑炎;自身免疫障碍、免疫复合物血管炎、系统性红斑狼疮;系统性红斑狼疮(SLE);心肌病、缺血性心脏病、血胆固醇过多、动脉硬化、先兆子痫;慢性肝衰竭、脑部以及脊髓外伤。
- [0877] 本发明提供一种在需要治疗免疫障碍的受试者体内治疗免疫障碍的方法,包括给予一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,该免疫障碍选自下组,其构成为多发性硬化症、重症肌无力、格-巴二氏综合征、自身免疫性眼色素层炎、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、自身免疫性血小板减少、颞动脉炎、抗磷脂综合征、血管炎如韦格纳氏肉芽肿病、贝切特氏病、银屑病、疱疹样皮炎、寻常天疱疮、白癜风、克罗恩病、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬变、自身免疫性肝炎、I 型或免疫介导的糖尿病、格雷夫斯氏病。桥本氏甲状腺炎、自身免疫性卵巢

炎以及睾丸炎、肾上腺的自身免疫障碍、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、皮炎、强直性脊柱炎、以及斯耶格伦综合症。

[0878] 该发明提供了一种在需要抑制免疫反应的受试者的体内抑制免疫反应的方法,包括给予受试者一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。在一个实施方案中,需要免疫抑制的受试者是以下受试者,该受试者接受了一个器官或组织移植物,如皮肤移植物、心脏、伸张、肺、肝脏、胰腺、角膜、肠、胃、等等。在另一个实施方案中,需要免疫抑制的受试者是以下受试者,该受试者接受了干细胞移植。该移植物可以是同基因性移植物(例如,来自具有相同遗传组成的供体)、同种异体移植物(allographic transplant)(例如,来自相同物种的供体)或异种移植物(xenographic transplant)(例如,来自不同物种的供体)。

[0879] 本发明提供在需要抑制炎症细胞因子如 G-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1 $\beta$ 、IL-23、IL-6、IL-8、以及 TNF- $\alpha$  的受试者的体内进行此类治疗的方法。该方法包括给予受试者一个有效量的由式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV) 或它们的任何实施方案所表示的化合物、或在表 1 中示出的化合物。

#### [0880] 1. 与 c-Kit 有关的癌症

[0881] 与 c-kit 相结合的 SCF 保护造血干细胞以及祖细胞免受凋亡(Lee, et al., 1997, J. Immunol., 159 :3211-3219),由此促成了集落形成以及血细胞生成。c-kit 的表达可在急性髓细胞性白血病(AML)中频繁地观察到并且有时在急性淋巴细胞白血病(ALL)中观察到(综述参见 Sperling, et al., 1997, Haemat., 82 :617-621; Escribano, et al., 1998, Leuk. Lymph., 30 :459-466)。虽然 c-kit 表达于大多数 AML 细胞中,但其表达似乎不是疾病进展的前兆(Sperling, et al., 1997, Haemat. 82 :617-621)。然而, SCF 保护 AML 细胞免受由化学治疗药诱导的凋亡(Hassan, et al., 1996, Acta. Hem., 95 :257-262)。因此,由本发明的这些化合物抑制 Hsp90 引起的 c-kit 的降解会增强这些药剂的功效并可能诱导 AML 细胞的凋亡。

[0882] 已发现来自患有骨髓增生异常综合症(Sawada, et al., 1996, Blood, 88 :319-327)或慢性髓性白血病(CML)的患者的细胞集落生长(Sawai, et al., 1996, Exp. Hem., 2 :116-122)可通过 SCF 与其他细胞因子联用而显著性增强。CML 的特征在于骨髓的费城染色体阳性细胞的扩大(Verfallie, et al., 1998, Leuk., 12 :136-138),它们似乎最初来自凋亡性死亡的抑制(Jones, 1997, Curr. Opin. Onc., 9 :3-7)。已报道费城染色体的产物 p210. sup. BCR-ABL 介导了凋亡的抑制(Bedi, et al., 1995, Blood, 86 :1148-1158)。因为 p210. sup. BCR-ABL 以及 c-kit RTK 均抑制凋亡并且已提出 p62. sup. dok 作为一种底物(Carpino, et al., 1997, Cell, 88 :197-204),所以通过一种常见的信号通路而发生的由这些激酶介导的集落扩张是可能的。然而,已报道 c-kit 直接与 p210. sup. BCR-ABL 进行相互作用(Hallek, et al., 1996, Brit. J. Haem., 94 :5-16),这提示 c-kit 可能在 CML 病理学中具有更成因性的作用。因此,通过由本发明的这些化合物抑制 Hsp90 而引起的 c-kit 的降解将证明在 CML 的治疗中是有用的。

[0883] 正常结肠直肠粘膜不表达 c-kit(Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol., 172 :1-11)。然而, c-kit 频繁地表达于结肠直肠癌中(Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol.,

172:1-11),并且在几种结肠癌细胞系中已经观察到了 SCF 和 c-kit 的自分泌环 (Toyota, et al.,1993, Turn. Biol.,14:295-302;Lahm, et al.,1995, Cell Growth & Differ.,6:1111-1118;Bellone, et al.,1997, J. Cell Physiol.,172:1-11)。而且,通过使用中和抗体而将自免疫环中断 (Lahm, et al.,1995, Cell Growth & Differ.,6:1111-1118) 以及将 c-kit 和 / 或 SCF 下调抑制了细胞增殖 (Lahm, et al.,1995, Cell Growth & Differl.,6:1111-1118;Bellone, et al.,1997, J. Cell Physiol.,172:1-11)。

[0884] 在胃癌细胞系中已观察到 SCF/c-kit 自免疫环 (Turner, et al.,1992, Blood, 80:374-381;Hassan, et al.,1998, Digest. Dis. Science,43:8-14),并且组成性 c-kit 的激活对胃肠道间质瘤 (GIST) 而言也似乎是重要的。GIST 是最常见的消化系统的间充质肿瘤。超过 90% 的 GIST 表达 c-kit,这与来自间质细胞 Cajal (ICC) 的肿瘤细胞的假定性起源相一致 (Hirota, et al.,1998, Science,279:577-580)。已观察到在来自几位不同患者的 GIST 中所表达的 c-kit 在细胞内的近膜结构域中具有突变,导致了组成性激活 (Hirota, et al.,1998, Science 279:577-580)。因此,通过本发明的这些化合物抑制 Hsp90 所引起的 c-kit 的降解将是治疗这些癌症的一种有效的手段。

[0885] 雄性精子细胞肿瘤在组织学上已被分成精原细胞瘤 (它保持着精子细胞的特征),以及非精原细胞瘤 (它可显示胚胎分化的特征)。精原细胞瘤与非精原细胞瘤均被认为起始于一种侵袭前阶段确定的原位癌 (CIS) (Murty, et al.,1998, Sem. Oncol.,25:133-144)。已报道 c-kit 与 SCF 这二者在胚胎发生过程中对于正常的性腺发育是必不可少的 (Loveland, et al.,1997, J. Endocrinol.,153:337-344)。受体或配体的缺失导致动物缺少精子细胞。在一些出生后的测定中,已发现 c-kit 表达于莱迪希细胞以及精原细胞中,而 SCF 表达于塞托利细胞中 (Loveland, et al.,1997, J. Endocrinol.,153:337-344)。在表达人乳头瘤病毒 16 (HPV16) E6 以及 E7 癌基因的转基因小鼠中从莱迪希细胞中高频率地形成睾丸肿瘤 (Kondoh, et al.,1991, J. Virol.,65:3335-3339;Kondoh, et al.,1994, J. Urol.,152:2151-2154)。这些肿瘤对于 c-kit 以及 SCF 均有表达,并且自分泌环可促使肿瘤发生 (Kondoh, et al.,1995, Oncogene,10:341-347),该肿瘤发生与关系到 E6 以及 E7 的细胞的功能性 p53 的损失以及视网膜母细胞瘤基因产物有关 (Dyson, et al.,1989, Science,243:934-937;Werness, et al.,1990, Science,248:76-79;Scheffner, et al.,1990, Cell,63:1129-1136)。SCF 的缺陷型信号突变体 (Kondoh, et al.,1995, Oncogene,10:341-347) 或 c-kit 的缺陷型信号突变体 (Li, et al.,1996, Canc. Res.,56:4343-4346) 在表达 HPV16E6 以及 E7 的小鼠中抑制睾丸肿瘤的形成。因为 c-kit 激酶的激活是这些动物中肿瘤发生的关键,抑制 HSp90 并且由此引起 c-kit 的降解的本发明的这些化合物将可以用于防止或治疗与人乳头瘤病毒有关的睾丸肿瘤。

[0886] c-kit 在精子细胞肿瘤上的表达表明该受体由大多数原位癌以及精原细胞瘤表达,但 c-kit 仅在少数的非精原细胞瘤中表达 (Strohmeyer, et al.,1991, Canc. Res.,51:1811-1816;Rajpert-de Meyts, et al.,1994, Int. J. Androl.,17:85-92;Izquierdo, et al.,1995, J. Pathol.,177:253-258;Strohmeyer, et al.,1995, J. Urol.,153:511-515;Bokenmeyer, et al.,1996, J. Canc. Res., Clin. Oncol.,122:301-306;Sandlow, et al.,1996, J. Androl.,17:403-408)。因此,通过本发明的这些化合物抑制 Hsp90 所引起的 c-kit 的降解将是治疗这些癌症的一种有效的手段。

[0887] SCF 以及 c-kit 遍及正在发育的啮齿动物的中枢神经系统而表达,并且表达的类型提示了在神经外胚层细胞的生长、迁移以及分化中的作用。还报道了 SCF 以及 c-kit 表达于成人的脑部 (Hamel, et al., 1997, J. Neuro-Onc., 35 :327-333)。在正常的人类脑组织中也观察到 c-kit 的表达 (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80 :1063-1073)。成胶质细胞瘤以及星细胞瘤 (它们定义了大多数的颅内肿瘤) 起始于星形胶质细胞的致癌性转化 (Levin, et al., 1997, Principles & Practice of Oncology, 2022-2082)。在成胶质细胞瘤细胞系以及组织中观察到 c-kit 的表达 (Berdal, et al., 1992, Canc. Res., 52 :3498-3502 ;Tada, et al., 1994, J. Neuro., 80 :1063-1073 ;Stanulla, et al., 1995, Act. Neuropath., 89 :158-165)。

[0888] c-kit 与星细胞瘤病理学的关系还不是很清楚。对正常的星形细胞中 c-kit 的表达已作报道 (Natali, et al., 1992, Int. J. Canc., 52 :197-201), (Tada, et al. 1994, J. Neuro., 80 :1063-1073), 而其他文献中报道它没有被表达 (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33 :106-115)。在前者的情况下,观察到高等级肿瘤中 c-kit 的高水平的表达 (Kristt, et al., 1993, Neuro., 33 :106-115),而在后者的情况下研究者们不能在星细胞瘤中检测到任何表达。此外,在成神经细胞瘤中也存在 c-kit 以及 SCF 表达的相矛盾的报道。一项研究发现,成神经细胞瘤细胞系经常表达 SCF,但却极少表达 c-kit。在一些原发肿瘤中,在大约 8% 的成神经细胞瘤中检测到 c-kit,而在 18% 的肿瘤中发现 SCF (Beck, et al., 1995, Blood, 86 :3132-3138)。相反,其他研究 (Cohen, et al., 1994, Blood, 84 :3465-3472) 已报道所检查的所有 14 种成神经细胞瘤细胞系都包含 c-kit/SCF 自分泌环,并且在 45% 的所检查的肿瘤样品中观察到受体以及配体的表达。在两种细胞系中,抗 c-kit 抗体抑制细胞的增殖,提示 SCF/c-kit 自分泌环促进了生长 (Cohen, et al., 1994, Blood, 84 :3465-3472)。因此,由本发明的这些化合物抑制 HSp90 引起的 c-kit 的降解将是治疗一些中枢神经系统癌症的有效方法。

## [0889] 2. 与 Bcr-Abl 有关的癌症

[0890] 产生融合蛋白 Bcr-Abl 的费城染色体与大多数慢性骨髓性白血病 (CML) 患者 (超过 95%)、10% 至 25% 的急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患者、以及大约 2% 至 3% 的急性骨髓性白血病 (AML) 有关。此外, Bcr-Abl 是多种其他血液系统恶性肿瘤 (包括与 CML 相似的粒细胞性增生、粒-单核细胞型白血病、淋巴瘤、以及红细胞样白血病) 的一个因素 (参见 Lugo, et al., MCB(1989), 9 :1263-1270 ;Daley, et al., Science(1990), 247 :824-830 ;以及 Honda, Blood(1998), 91 :2067-2075, 这些参考文献中每一个的全部传授内容通过引用结合在此)。

[0891] 许多不同种类的证据支持以下争论,即 Bcr-Abl 癌蛋白 (如 p210 以及 p185BCR-ABL) 在这些白血病中是诱发因素 (Campbell and Arlinghaus, " Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", In :Advances in Cancer Research, Eds. Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57 :227-256, 1991, 其全部传授内容通过引用结合在此)。恶性的活性在很大程度上是由于 Bcr-Abl 蛋白的高度激活的蛋白酪氨酸激酶活性以及它与蛋白底物的异常的相互作用 (Arlinghaus et al., In :UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, Eds. R. P. Gale, D. Hoelzer, New York, N. Y., Alan R. Liss, Inc., 108 :81-90,

1990,其全部传授内容通过引用结合在此)。Bcr-Abl 癌蛋白 p210 Bcr-Abl 与 CML 以及 ALL 均有关,而更小的癌基因 p185 BCR-ABL 与 ALL 患者有关,尽管一些 CML 患者也表达 p185(Campbell et al.,1991)。

[0892] 3. 与 FLT3 有关的癌症

[0893] 与 FLT3 有关的癌症其中检测到了不适当的 FLT3 活性的癌症。与 FLT3 有关的癌症包括血液系统恶性肿瘤(如白血病以及淋巴瘤)。在一些实施方案中,与 FLT3 有关的癌症包括急性骨髓性白血病(AML)、B 前体细胞急性成淋巴细胞白血病、骨髓发育不良性白血病、T 细胞急性成淋巴细胞白血病、混合性白血病(MLL)、或慢性骨髓性白血病(CML)。

[0894] 4. 与 EGFR 有关的癌症

[0895] 与 EGFR 有关的癌症是其中已涉及 EGFR 活性(例如,引起组成性赖氨酸激酶活性的 EGFR 的过量表达或 EGFR 的突变)作为一种贡献因素的癌症。不适当的 EGFR 活性已经与许多人类癌症的预后不良有关,这些癌症如成神经细胞瘤、肠癌如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤息肉瘤(familial adenomatous polyposis carcinoma)以及遗传性非息肉结肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、咽下癌、舌癌(tong carcinoma)、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳癌、泌尿系统癌(urinary carcinoma)、黑色素瘤、脑部肿瘤如成胶质细胞瘤、星型胶质细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤以及外周性神经外胚层肿瘤、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪瘤、纤维肉瘤、尤因氏瘤以及浆细胞瘤。

[0896] 特别地,EGFR 在人类脑肿瘤的发展中似乎具有重要作用。在脑肿瘤的活组织检查中已发现高发病率的针对 EGFR 进行编码的基因的过量表达、扩增、缺失以及结构重组。事实上,在多形性成胶质细胞瘤中 EGFR 基因的扩增是已知的最为一致的遗传变化之一,其中 EGFR 在大约 40%的恶性神经胶质瘤中过表达,并且在所有成胶质细胞瘤中约 50%发现了 EGFRvIII 突变。

[0897] 除神经胶质瘤以外,还已报道了许多在鳞状表皮样癌症以及乳癌中的异常 EGFR 表达。有趣的是,证据还提示许多患有过量表达 EGFR 的肿瘤的患者相比那些具有 EGFR 不过量表达的患者预后更差。

[0898] 非小细胞肺癌(NSCLC)包括鳞状细胞癌、腺癌、细支气管肺泡癌(BAC)、以及大细胞未分化癌。一个患有 NSCLC 的患者的亚群已表明在 EGFR 的赖氨酸激酶结构域中具有突变,这被认为对疾病的维持是必需的。用 gefitinib(一种靶向 EGFR 的赖氨酸激酶抑制剂)治疗这一患有 NSCLC 的患者的亚群,已示出快速并强烈的临床反应。

[0899] 因此,可潜在地抑制或降低 EGFR 异常表达的治疗策略作为潜在的抗癌剂是很有意义的。

[0900] 5. 联合疗法以及治疗难治性癌症

[0901] 可顺序地或同时给予本发明的联合疗法的预防性或治疗性药剂。在一个特别的实施方案中,本发明的这些联合疗法包括一种或多种化合物以及具有与所述这些化合物相同

的作用机制的至少一种其他疗法（例如，另一种预防性或治疗性药剂）。在另一个特别的实施方案中，本发明的这些联合疗法包括本发明的一个或多个化合物以及具有与所述化合物不同的作用机制的至少一种其他疗法（例如，另一种预防性或治疗性药剂）。在某些实施方案中，本发明的这些联合疗法通过与这些化合物一起发挥作用而改进了本发明的一种或多种化合物的预防性或治疗性作用，以具有一种累加的或协同的作用。在某些实施方案中，本发明的这些联合疗法降低了与这些疗法（例如，预防性或治疗性药剂）有关的副反应。在一些实施方案中，本发明的这些联合疗法降低了一种或多种疗法的有效剂量。

[0902] 这些联合疗法的预防性或治疗性药剂可以在相同的药物组合物中给予受试者，优选人类受试者。在可替代的实施方案中，将处于分开的药物组合物中的这些联合疗法的预防性或治疗性药剂同时给予受试者。通过相同或不同的给药途径给予这些预防性或治疗性药剂。

[0903] 在一个特别的实施方案中，将包括本发明的一种或多种化合物的药物组合物给予受试者，优选人类，以防止、治疗、控制、或改善增生性病症（如癌症）或它的一种或多种症状。根据本发明，本发明的药物组合物还可包括一种或多种其他药剂（例如，目前正在进行使用的、已经使用的、或已知可用于防止、治疗或改善增生性病症或其症状的预防性或治疗性药剂）。

[0904] 本发明提供了用于防止、控制、治疗或改善现有试剂疗法难以（完全或部分）治疗的患者体内的增殖性病症（如癌症）或它的一种或多种症状的多种方法，所述方法包括给予所述受试者一定剂量的有效量的本发明的一种或多种化合物以及一定剂量的有效量的一种或多种疗法（例如，可用于防止、治疗、控制、或改善增殖性疾病或其症状的一种或多种预防性或治疗性药剂）。本发明还提供了通过将本发明的一种或多种化合物与任何其他一种或多种疗法联合给予一些患者（已证实这些患者用其他疗法难以治愈但不再采用这些疗法）而用于防止、治疗、控制、或改善增生性病症或其症状的多种方法。

[0905] 本发明的这些化合物和 / 或其他疗法可以通过本领域的普通技术人员已知的任何途径给予受试者。给药途径的实例包括但不限于胃肠外如静脉、皮内、皮下、口服（例如吸入）、鼻内、经皮（局部）、经粘膜、以及直肠给药。

[0906] 6) 与本发明的化合物联合有用的药剂

[0907] 不希望被理论所束缚，人们相信本发明的这些化合物在治疗患有变为多元抗药性的癌症的受试者时特别有效。虽然化学治疗药物最初引起肿瘤退化，但目前用于治疗癌症的大多数药物仅靶向针对肿瘤进展的一个通路。所以，在许多例子中，在用一种或多种化学治疗药物治疗之后，肿瘤发展多重抗药性并且对治疗不再产生阳性反应。抑制 Hsp90 活性的多个优点之一是已表明它的客户蛋白中有几个（它们大多是参与信号转导的蛋白激酶或转录因子）涉及肿瘤的进展。因此，抑制 Hsp90 提供了一种使针对肿瘤进展的几个通路同时进行短路的方法。因此，人们相信单独使用本发明的一种 Hsp90 抑制剂治疗癌症，或与其他化学治疗药物联用治疗癌症，更可能导致肿瘤的退行或消除，并且与其他目前可行的疗法相比更不太可能造成更具侵蚀性的多元抗药性肿瘤的发展。

[0908] 在一个实施方案中，可将本发明的这些化合物与为赖氨酸激酶抑制剂的药剂（例如，抑制 EGFR 赖氨酸激酶活性的 gefitinib 或 erlotinib）一起给予。在另一个实施方案中，可将本发明的这些化合物给予所患有的癌症已变得对赖氨酸激酶抑制剂（例如，

gefitinib 或 erlotinib) 耐受的患者。在这一实施方案中,可将本发明的这些化合物单独地或与赖氨酸激酶抑制剂进行联合而给药。

[0909] 在另一个实施方案中,本发明的这些化合物可用于治疗患有已变得对 Imatinib(通过抑制 Bcr-Abl 的赖氨酸激酶活性而发挥作用的一种化学治疗剂)耐受的造血系统癌症的患者。在患有处于慢性期的 CML、连同处于白血病急性发作的患者中,用 Imatinib 治疗将典型地诱导缓解。然而,在许多情况下,特别是在那些在缓解之前处于白血病急性发作的患者中,该缓解是不可持久的,因为 Bcr-Abl 在引起对 Imatinib 出现耐受的赖氨酸激酶结构域中形成了突变。(参见 Nimmanapalli, et al., Cancer Research (2001), 61:1799-1804; 以及 Gorre, et al., Blood (2002), 100:3041-3044, 这些参考文献中每一个的全部传授内容通过引用结合在此)。本发明的这些化合物通过抑制 Hsp90 的活性(它中断了 Bcr-Abl/Hsp90 络合物)而发挥作用。当 Bcr-Abl 不与 Hsp90 进行络合时,它被快速降解。因此,本发明的这些化合物在治疗 Imatinib 抵抗性白血病方面是有效的,因为它们通过一种不同于 Imatinib 的机制而发挥作用。本发明的这些化合物可以单独地或与 Imatinib 一起给予患有对 Imatinib 不耐受的与 Bcr-Abl 有关的癌症或其癌症已变得对 Imatinib 耐受的患者。

[0910] 可与本发明的这些化合物共同给药的抗癌药包括 Taxol™(也被称为“紫杉醇”,一种熟知的抗癌药,其通过增强并稳定微管形成而发挥作用),以及 Taxol™ 的类似物如 Taxotere™。具有基础的紫杉烷骨架作为一种共同的结构特征的化合物也已表明由于对微管的稳定或抑制而有能力捕获处于 G2 至 M 期的细胞。

[0911] 其他可与本发明的这些化合物联合采用的抗癌药包括阿瓦斯丁、阿霉素、更生霉素、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美苄醌;氨鲁米特;安吡啶;阿扎替派;安曲霉素;门冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;阿佐霉素;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸酯双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素 c;卡普唑酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;卡折来新;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡啶;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩洛铂;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法吡啶;法扎拉滨;芬维 A 胺;氮尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷嗪酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素 II(包括重组的白细胞介素 II、或 rIL2)、干扰素  $\alpha$ -2a;干扰素  $\alpha$ -2b;干扰素  $\alpha$ -n1;干扰素  $\alpha$ -n3;干扰素  $\beta$ -1a;干扰素  $\gamma$ -1b;异丙铂;盐酸依立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索苄醌;马索罗酚;美仑孕酮;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;美妥替派;美妥替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托苄醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗苄醌;

丙卡巴肼;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌罗霉素;盐酸嘌罗霉素;吡唑呋林;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;司莫司汀;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛萸醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻替派;替拉扎明;枸橼酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0912] 可与本发明的这些化合物联合采用的其他抗癌药包括:20-epi-1,25 二羟基维生素 D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;acylfulvene;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK 拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;amidox;氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管发生抑制剂;拮抗剂 D;拮抗剂 G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白 1;抗雄激素物质、前列腺癌;抗雌激素药;抗癌酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素 III 类衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL 拮抗剂;苯并二氢卟吩类(benzochlorins);苯甲酰基星孢素;内酰胺类衍生物; $\beta$ -alethine;亚阿克拉霉素 B(betaclamycin B);桦木酸;bFGF 抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;calphostin C;喜树碱类衍生物;金丝雀痘 IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);澳栗精胺;天蚕素 B;西曲瑞克;二氢卟吩(chlorins);氯代喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺式-卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;柯林斯霉菌素 A;柯林斯霉菌素 B;考布他汀 A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;念珠藻环肽 8;念珠藻环肽 A 衍生物;氯化琥珀胆碱 A;环戊萘醌类;cycloplatan;cypemycin;cytarabine ocfosphate;细胞溶解性因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素 B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡醌;膜海鞘素 B;3,4-二羟基苯氧肟酸(didox);diethylnorspermine;二氢-5-氮杂胞嘧啶核苷;9-dioxamycin;联苯螺莫司汀;二十二烷醇;二十二烷醇;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;duocarmycin SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;依西美坦;法扎拉滨;芬维 A 胺;非格司亭;非那雄胺;黄酮吡多;氟卓斯汀;氟海星酮(fluasterone);氟达拉滨;磷酸氟柔红比星;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;heregulin;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;碘昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮类;咪喹莫特;免疫促进剂肽类;胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘阿霉素;甘薯醇(ipomeanol);4-;伊罗普拉;伊索拉定;isobengazole;异高软海绵

素 B(isohomohalicondrin B);伊他司琼;jasplakinolide;海蛞蝓提取物(kahalalide F);层状素-N三乙酸(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽;leinamycin;来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 $\alpha$ 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂类化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;替沙林镱(lutetium texaphyrin);lysofylline;溶解的肽类(lytic peptides);美坦新;mannostatin A;马立马司他;马索罗酚;maspin;基质溶解因子抑制剂(matrilysin inhibitors);基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙(merbarone);美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米替福新;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;促分裂原毒素成纤维细胞生长因子(mitotoxin fibroblast growth factor)-皂草毒蛋白;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体、人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多重抗药性基因的抑制剂(multipleresistance gene inhibitor);多肿瘤抑制基因1(multiple tumorsuppressor 1)为基础的疗法;芥子抗癌剂(mustard anticancer agent);mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代的苯酰胺类;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;肽链内切酶;萘萘二醇(naphterpin);那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈莫柔比星;中性肽链内切酶;尼鲁米特;nisamycin;一氧化氮调节物;氮氧化物抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;oracin;口服的细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;oxaunomycin;palauamine;palmitoylrhizoxin;帕米麟酸;人参炔三醇;帕诺米芬;parabactin;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他丁;pentrozole;全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇;phenazinomycin;乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;溶血链球菌素;盐酸毛果芸香;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetinB;纤溶酶原激活物抑制剂;铂络合物(platinum complex);铂类化合物(platinum compounds);铂三胺络合物(platinum-triamine complex);卟菲尔钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节物;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素;吡啶啉吡啶;吡醇羟乙酯化的血红蛋白聚氧乙烯偶联物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铈(Re 186)(rheniumRe 186 etidronate);根霉素;核酶;RII维酰胺(RII retinamide);罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;sarcophytol A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;西佐喃;衰老衍生的抑制剂1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;乙酸苯酯;solverol;生长介素结合蛋白;索纳明;麟门冬酸;spicamycin D;螺莫司汀;splenopentin;海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;间充质溶解素抑制剂;sulfinosine;强效的作用于血管的肠肽拮抗剂;suradista;苏拉明;苦马豆素;合成的葡糖胺多糖类;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;替加氟;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒末端转移酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十四氧化物(tetrachlorodecaoxide);tetrazomine;thaliblastine;噻可拉

林；血小板生成素；血小板生成素模拟物；胸腺法新；胸腺生成素受体激动剂；胸腺曲南；促甲状腺激素；乙基锡初紫红素 (tin ethyl etiopurpurin)；替拉扎明；二茂基二氯化钛；topsentin；托瑞米芬；全能性干细胞因子；翻译抑制剂；维甲酸；三乙酰尿苷；曲西立滨；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司琼；妥罗雄脲；酪氨酸激酶抑制剂；tyrphostins；UBC 抑制剂；乌苯美司；尿生殖窦衍生的生长抑制因子；尿激酶受体拮抗剂；伐普肽；variolin B；载体系统、红细胞基因疗法；维拉雷琐；藜芦胺；verdins；维替泊芬；长春瑞宾；vinxaltine；vitaxin；伏氯唑；扎诺特隆；折尼铂；亚苄维 C；以及净司他丁斯酯。优选的抗癌药是 5- 氟尿嘧啶以及亚叶酸。

[0913] 可与本发明的这些化合物联合采用的其他化学治疗药包括但不限于烷化剂、抗代谢物、天然产物、或激素。在本发明的这些方法以及组合物中可用于治疗或防止 T 细胞恶性肿瘤的烷化剂的实例包括但不限于氮芥类（例如，氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、等等）、磺酸盐类（例如，白消安）、亚硝基脲类（例如，卡莫司汀、洛莫司汀、等等）、或三氮烯类（氮烯咪胺、等等）。在本发明的这些方法以及组合物中可用于治疗或防止 T 细胞恶性肿瘤的抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物（例如，甲氨蝶呤）、或嘧啶类似物（例如，阿糖胞苷）、嘌呤类似物（例如，阿糖胞苷、硫鸟嘌呤、喷司他丁）。在本发明的这些方法以及组合物中可用于治疗或防止 T 细胞恶性肿瘤的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱类（例如，长春碱、长春碱）、表鬼臼毒素类（例如，依托泊苷）、抗生素类（例如柔红霉素、多柔比星、多柔比星）、酶类（例如，L- 门冬酰胺酶）、或生物学反应修饰剂（例如干扰素  $\alpha$ ）。

[0914] 可与本发明的这些化合物联合采用的烷化剂的实例包括但不限于氮芥类（例如，氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、等等）、乙撑亚胺以及甲基三聚氰胺类（例如，六甲蜜胺、噻替派）、烷基磺酸酯类（例如，白消安）、亚硝基脲类（例如，卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星、等等）、或三氮烯类（氮烯咪胺、等等）。在本发明的这些方法以及组合物中用于治疗或防止癌症的抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物（例如，甲氨蝶呤）、或嘧啶类似物（例如，氟尿嘧啶、氮尿苷 (floxouridine)、阿糖胞苷）、嘌呤类似物（例如，硫嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁）。在本发明的这些方法以及组合物中可用于治疗或防止癌症的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱类（例如，长春新碱、长春新碱）、表鬼臼毒素类（例如依托泊苷、替尼泊苷）、抗生素类（例如放线菌素 D、柔红霉素、多柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素）、酶类（例如，L- 门冬酰胺酶）、或生物学反应修饰剂（例如干扰素  $\alpha$ ）。在本发明的这些方法以及组合物中用于治疗或防止癌症的激素以及拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇类（例如，泼尼松）、黄体酮类（例如，己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮）、雌激素类（例如，二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇）、抗雌激素（例如，他莫昔芬）、雄激素类（例如丙酸睾酮、氟甲睾酮）、抗雄激素（例如，氟他胺）、促性腺激素释放激素类似物（例如，亮丙瑞林）。可在本发明的这些方法以及组合物中使用的用于治疗或防止癌症的其他药剂包括铂配位络合物（例如，顺铂、卡铂 (carboplatin)）、蒽二酮（例如，米托蒽醌）、取代的尿素（例如，羟基脲）、甲基胍衍生物（例如，丙卡巴肼）、肾上腺皮质抑制剂（例如，米托坦、氨鲁米特）。

[0915] 由于稳定或抑制微管通过将细胞阻止于 G2 至 M 期而发挥作用，并且可与本发明的这些化合物联用的抗癌药的实例包括但不限于：以下市售的药物以及研究中的药物：厄布洛唑（也称为 R-55104）、多拉司他汀 10（也称为 DLS-10 and NSC-376128）、羟乙磺米伏

布林（也称为 CI-980）、长春新碱、NSC-639829、浙皮海绵内酯（也称为 NVP-XX-A-296）、ABT-751（Abbott、也称为 E-7010）、Altorhyrtins（如 Altorhyrtin A 以及 Altorhyrtin C）、海绵素类（Spongistatins）（如 Spongistatin 1、Spongistatin 2、Spongistatin 3、Spongistatin 4、Spongistatin 5、Spongistatin 6、Spongistatin 7、Spongistatin 8、以及 Spongistatin 9）、盐酸西马多丁（也称为 LU-103793 以及 NSC-D-669356）、埃坡霉素类（如埃坡霉素 A、埃坡霉素 B、埃坡霉素 C（也称为脱氧埃坡霉素 A 或 dEpoA）、埃坡霉素 D（也指 KOS-862、dEpoB、以及脱氧埃坡霉素 B）、埃坡霉素 E、埃坡霉素 F、埃坡霉素 BN-oxide、埃坡霉素 A N-氧化物、16-氮杂埃坡霉素 B、21-氨基埃坡霉素 B（也称为 BMS-310705）、21-羟基埃坡霉素 D（也称为脱氧埃坡霉素 F 以及 dEpoF）、26-氟代埃坡霉素）、Auristatin PE（也称为 NSC-654663）、Soblidotin（也称为 TZT-1027）、LS-4559-P（Pharmacia，也称为 LS-4577）、LS-4578（Pharmacia，也称为 LS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸长春新碱、DZ-3358（Daichi）、FR-182877（Fujisawa，也称为 WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（Hungarian Academy of Sciences）、BSF-223651（BASF，也称为 ILX-651 以及 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）、念珠藻环肽 52（也称为 LY-355703）、AC-7739（Ajinomoto，也称为 AVE-8063A and CS-39.HCl）、AC-7700（Ajinomoto，也称为 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、以及 RPR-258062A）、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车菊黄素（也称为 NSC-106969）、T-138067（Tularik，也称为 T-67、TL-138067 以及 TI-138067）、COBRA-1（Parker Hughes Institute，也称为 DDE-261 以及 WHI-261）、H10（Kansas State University）、H16（Kansas State University）、Oncocidin A1（也称为 BT0-956 and DIME）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute，也称为 SPIKET-P）、3-IAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，也称为 MF-569）、那可丁（也称为 NSC-5366）、Nascapine、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、Hemiasterlin、3-BAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，也称为 MF-191）、TMPN（Arizona State University）、乙酰丙酮化钒、T-138026（Tularik）、Monsatrol、Inanocine（也称为 NSC-698666）、3-IAABE（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik，也称为 T-900607）、RPR-115781（Aventis）、Eleutherobins（如 Desmethyleleutherobin、Desaetyeleutherobin、Isoeleutherobin A、and Z-Eleutherobin）、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素 B、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、Diazonamide A、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、Taccalonolide A、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、Diozostatin、(-)-Phenylahistin（也称为 NSCL-96F037）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）、Myoseverin B、D-43411（Zentaris，也称为 D-81862）、A-289099（Abbott）、A-318315（Abbott）、HTI-286（也称为 SPA-110、三氟醋酸盐）（Wyeth）、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、Resverastatin phosphate sodium、BPR-0Y-007（National Health Research Institutes）、以及 SSR-250411（Sanofi）。

[0916] 7) 可与本发明的化合物联用的抗感染剂

[0917] 在涉及感染的一个实施方案中,另一种治疗剂可能是一种抗感染剂。

[0918] 可与本发明的这些化合物共同进行给药的其他抗真菌剂包括但不限于多烯类抗真菌药(例如,两性霉素以及制霉菌素)、吡咯类抗真菌药(例如,酮康唑、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、雷夫康唑、伏立康唑、克霉唑、益康唑、奥昔康唑、硫康唑、特康唑、布康唑、以及噻康唑)、阿莫罗芬、布替萘芬、萘替芬、特比萘芬、氟胞嘧啶、尼柯霉素 Z、卡泊芬净、米卡芬净(FK463)、阿尼芬净(LY303366)、灰黄霉素、环吡酮胺、托萘酯、鞘内、卤普罗近、以及十一碳烯酸酯。

[0919] 可与本发明的这些化合物共同进行给药的其他抗菌剂包括但不限于磺胺类药物(例如,磺胺)、叶酸类似物(例如,甲氧苄啶)、 $\beta$ 内酰胺类(例如,青霉素(penicillin)、头孢菌素类)、氨基糖甙类(例如,链霉素(streptomycin)、卡那霉素、新霉素、庆大霉素)、四环素类(例如,金霉素、土霉素、以及多西环素)、大环内酯类(例如,红霉素、阿奇霉素以及克拉仙霉素)、林可酰胺类(例如,克林霉素)、链阳性菌素(例如,奎奴普丁以及达福普汀)、氟喹诺酮类(例如,环丙沙星、左氧氟沙星、以及莫西沙星)、多肽类(例如,多粘菌素类(polymixins))、利福平、莫匹罗星、环丝氨酸、氨基环醇(例如,大观霉素)、糖肽类(例如,万古霉素)、噁唑烷酮类(例如,利奈唑胺)、核糖体、氯霉素、夫西地酸、以及甲硝唑。

[0920] 可与本发明的这些化合物共同进行给药的其他抗病毒剂包括但不限于恩曲他滨(FTC);拉米夫定(3TC);卡波韦;阿昔洛韦;干扰素;泛昔洛韦;喷昔洛韦;齐多夫定(AZT);去羟肌苷(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);富马酸替诺福韦酯(Viread);格尔德霉素(ABC);L-(-)-FMAU;L-DDA 磷酸盐药物前体; $\beta$ -D-二氧戊环核苷类如  $\beta$ -D-二氧戊环基二氧戊环基(DG)、 $\beta$ -D-二氧戊环基-2,6-二氨基嘌呤(DAPD)、以及  $\beta$ -D-二氧戊环基-6-氯嘌呤(ACP);非核苷类 RT 抑制剂如奈韦拉平(Viramune)、MKC-442、依法韦仑(Sustiva)、地拉韦啉(Rescriptor);蛋白酶抑制剂如氨普那韦、阿扎那韦、呋山那韦、茚地那韦、Kaletra、那非那韦、利托那韦、沙奎那韦、AZT、DMP-450;联合治疗如 Epzicom(ABC+3TC)、Trizivir(ABC+3TC+AZT)、Truvada(FTC+Viread);Omega IFN(BioMedicines Inc.);BILN-2061(BoehringerIngelheim);Summetrel(Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.);RoferonA(F.Hoffman-La Roche);Pegasys(F.Hoffman-La Roche);Pegasys/Ribaravin(F.Hoffman-La Roche);CellCept(F.Hoffman-La Roche);Wellferon(GlaxoSmithKline);Albuferon- $\alpha$  (Human GenomeSciences Inc.);Levovirin(ICN Pharmaceuticals);IDN-6556(IdunPharmaceuticals);IP-501(Indevus Pharmaceuticals);Actimmune(InterMune Inc.);Infergen A(InterMune Inc.);ISIS 14803(ISISPharmaceuticals Inc.);JTK-003(Japan Tobacco Inc.);Pegasys/Ceplene(Maxim Pharmaceuticals);Ceplene(Maxim Pharmaceuticals);Civacir(Nabi Biopharmaceuticals Inc.);Intron A/Zadaxin(RegeneRx);Levovirin(Ribapharm Inc.);Viramidine(Ribapharm Inc.);Heptazyme(RibozymePharmaceuticals);Intron A(Schering-Plough);PEG-Intron(Schering-Plough);Rebetron(Schering-Plough);利巴韦林(Schering-Plough);PEG-Intron/Ribavirin(Schering-Plough);Zadazim(SciClone);Rebif(Serono);IFN- $\beta$ /EMZ701(Transition Therapeutics);

T67(Tularik Inc.) ;VX-497(Vertex Pharmaceuticals Inc.) ;VX-950/LY-570310(Vertex Pharmaceuticals Inc.) ;Omniferon(ViragenInc.) ;XTL-002(XTL Biopharmaceuticals) ;SCH 503034(Schering-Plough) ;艾托立宾及其药物前体 ANA971 以及 ANA975(Anadys) ;R1479(Roche Biosciences) ;伐洛他滨(Idenix) ;NIM811(Novartis) ;Actilon(Coley Pharmaceuticals) ;普雷福韦(MetabasisTherapeutics) ;扎那米韦;阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、奥塞米韦;阿糖腺苷;更昔洛韦;缙更昔洛韦;金刚烷胺;金刚乙胺;瑞乐沙(relenza) ;达菲;金刚烷胺;恩替卡韦;以及普来可那立。

[0921] 可与本发明的这些化合物共同进行给药的其他抗寄生虫剂包括但不限于阿维菌素类、米尔倍霉素类、氯芬奴隆、吡虫啉、有机磷酸酯类、拟除虫菊酯类、磺胺类(sufanamides)、双碘喹啉(iodquinol)、糠酸二氯尼特、甲硝唑、巴龙霉素、阿奇霉素、米帕林、呋喃唑酮、替硝唑、奥硝唑、牛初乳、牛的可透析白细胞浸出物(bovine dialyzable leukocyteextract)、氯喹、磷酸氯喹、地克珠利、依氟鸟氨酸、巴龙霉素、喷他脒、乙胺嘧啶、螺旋霉素、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、阿苯达唑、奎宁、奎尼丁、四环素、乙胺嘧啶-磺胺多辛、甲氟喹、多西环素、氯胍、克林霉素、苏拉明、美拉唑醇、二脒那秦、硝呋替莫、spiroarsoranes、酮康唑、特比萘芬、洛伐他汀、葡萄糖酸锑钠、N-甲葡萄糖胺锑酸盐、两性霉素B、别嘌醇、伊曲康唑、磺胺嘧啶、氨苯砒、三甲曲沙、克拉仙霉素、罗红霉素、阿托伐醌、阿普西特(aprinocid)、替硝唑、盐酸米帕林、吐根碱、聚氨基丙基双胍、巴龙霉素、苯并咪唑、吡喹酮、或阿苯达唑。

[0922] 8) 可与本发明的化合物联用的类固醇或非甾体抗炎药

[0923] 在涉及自身免疫过敏或炎性病况的一个实施方案中,另一种治疗剂可以是一种类固醇或一种非甾体抗炎药。特别有用的非甾体抗炎药包括但不限于阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、非诺洛芬、氟布芬、酮洛芬、吲哚洛芬、吡洛芬(piroprofen)、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬(pramoprofen)、muroprofen、trioxaprofen、舒洛芬、阿明洛芬(aminoprofen)、噻洛芬酸、氟洛芬、布氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、苯酰吡酸钠、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、环氯茛酸、oxpinac、甲芬那酸、甲芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸、布氯酸、二氟尼柳(diflurisal)、氟苯柳、吡罗昔康、舒多昔康、伊索昔康;水杨酸衍生物,包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁、双水杨酯、二氟尼柳、双水杨酸、柳氮磺吡啶、以及奥沙拉秦;对氨基苯酚衍生物(para-aminophennol derivatives)包括扑热息痛以及非那西丁;吲哚以及茛醋酸类,包括吲哚美辛、舒林酸、以及依托度酸;杂芳基醋酸类,包括托美丁、托美丁、以及酮咯酸;邻氨基苯甲酸类(芬那酯类),包括甲芬那酸、以及甲氯芬那酸;烯醇酸类,包括昔康雷(吡罗昔康、替诺昔康)、以及吡唑烷二酮类(保泰松、oxyphenthartazone);以及酮类,包括萘丁美酮以及它们的药学上可接受的盐类以及它们的混合物。更详细的NSAID说明参见Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic andAntiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, inGoodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57(Perry B. Molinohoff and Raymond W. Ruddon eds., 9<sup>th</sup> ed 1996) 以及 GlenR. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs inRemington:The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221(A. R. Gennaro ed. 19<sup>th</sup> ed. 1995), 它们的全文通过引用结合在此。

[0924] 与变应性紊乱特别相关,另一种治疗剂可以是一种抗组胺剂。有用的抗组胺剂包括但不限于:氯雷他定、西替利嗪、非索非那定、地氯雷他定、苯海拉明、氯苯那敏、氯环力嗪、新安替根、普鲁米近、特非那定、多塞平、卡比沙明、氯马斯汀、曲吡那敏、溴苯那敏、羟嗪、赛克力嗪、氯苯甲嗪、赛庚啶、苯茛胺、阿伐斯汀、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、以及它们的混合物。抗组胺剂的更详细的说明参见, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(2001)651-57, 10<sup>th</sup>ed)。

[0925] 免疫抑制剂包括糖皮质激素类、皮质类固醇类(如泼尼松或甲强龙)、T 细胞阻断剂(如环胞素 A 以及 FK506)、嘌呤类似物(如硫唑嘌呤(Imuran))、嘧啶类似物(如阿糖胞苷)、烷化剂(如氮芥、苯丙氨酸氮芥、白消安(buslfan)、以及环磷酰胺)、叶酸拮抗剂(如氨蝶呤以及甲氨蝶呤)、抗生素类(如雷帕霉素、放线菌素 D、丝裂霉素 C、嘌呤霉素(puramycin)、以及氯霉素)、人类 IgG、抗淋巴细胞球蛋白(ALG)、以及多种抗体(如抗-CD3(OKT3)、抗-CD4(OKT4)、抗-CD5、抗-CD7、抗-IL-2 受体、抗- $\alpha/\beta$  TCR、抗-ICAM-1、抗-CD20(Rituxan)、抗-IL-12 以及针对免疫毒素的抗体)。

[0926] E. 用于给药疗法的组合物以及方法

[0927] 本发明提供了用于治疗、预防、并且改善增生性病症如癌症的多种组合物。在一个特别的实施方案中,组合物包括本发明的一种或多种化合物,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物或药物前体。在另一个实施方案中,本发明的一种组合物包括除本发明的化合物以外的一种或多种预防性或治疗性药剂,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物或药物前体。在另一个实施方案中,本发明的组合物包括本发明的一种或多种组合物,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物或药物前体,以及一种或多种其他预防性或治疗性药剂。在另一个实施方案中,该组合物包括本发明的一种化合物,或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物或药物前体,以及一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0928] 在一个优选的实施方案中,本发明的一种组合物是一种药物组合物或单一的单元剂型。本发明的药物组合物以及剂型包括一种或多种相关量值的活性成分,并且这些活性成分配制使得可使用一种给定的药物组合物或剂型来治疗或防止增生性病症如癌症。优选的药物组合物以及剂型包括具有式(I)至(XV)的一种化合物或它的一种药学上可接受的盐、溶剂化物、笼形物、水合物、或药物前体,可任选地与一种或多种额外的活性药剂联合。

[0929] 在例如用来治疗患有感染的哺乳动物的疗法中可使用这些药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物包括一种或多种额外的治疗剂,如一种或多种额外的抗感染剂。

[0930] 在另一个实施方案中,本发明使用具有在此披露的这些化学式中任何化学式的一种化合物,用于制造一种药物用于治疗患有感染的哺乳动物。

[0931] 在例如治疗患有炎症或免疫障碍的哺乳动物的疗法中可使用这些药物组合物。在一个实施方案中,该药物组合物包括一种或多种额外的治疗剂,如一种或多种额外的抗炎剂或一种或多种免疫抑制剂。

[0932] 在另一个实施方案中,本发明使用具有在此披露的这些化学式中任一个的一种组合物,用于制造一种药物,该药物是用于治疗患有炎症或自身免疫障碍的哺乳动物或用于治疗需要免疫抑制的哺乳动物。

[0933] 对本发明的一种药物组合物进行配制,使之与它的预期的给药途径相适合。给药途径的实例包括但不限于胃肠外如静脉、皮内、皮下、口服(例如吸入)、鼻内、经皮(局部)、经粘膜、以及直肠给药。在一个特别的实施方案中,根据途径操作将该组合物配制成适于对人类进行静脉、皮下、肌内、口服、鼻内或局部给药的一种药物组合物。在一个优选的实施方案中,根据常规程序配制了一种药物组合物以用于对人类进行皮下给药。

[0934] 本发明的单一的单元剂型适宜对患者进行口服给药、粘膜(例如经鼻、舌下、经阴道、口腔、或经直肠)给药、胃肠外(例如,皮下、静脉内、单次快速静脉注射、肌内、或动脉内)给药、或经皮给药。剂型的实例包括但不限于:片剂;胶囊形片剂;胶囊,如弹性软胶囊;扁囊剂;锭剂(troche);糖锭(lozenge);分散剂;栓剂;软膏;泥罨剂(泥敷剂);糊剂;粉末;敷料;乳剂;硬膏;溶液;贴剂;气溶胶(例如,鼻用喷雾剂或吸入剂);凝胶剂;适宜对患者进行口服或粘膜给药的液体剂型,包括混悬剂(例如,水性或非水性的液体混悬剂、水包油的乳剂、或油包水的液体乳剂)、溶液、以及酞剂;适宜对患者进行胃肠外给药的液体剂型;以及可进行再生以提供适宜对患者进行胃肠外给药的液体剂型的无菌固体(例如结晶或无定形的固体)。

[0935] 本发明的组合物、形状、以及剂型的类型将典型地取决于它们的用途而变化。例如,适宜于粘膜给药的剂型可包括相比用来治疗相同的适应症所使用的口服剂型更少量的一种或多种活性成分。本发明的这一方面对于本领域的那些普通技术人员而言将是十分明显的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)18th ed., Mack Publishing, Easton PA。

[0936] 典型地药物组合物以及剂型包括一种或多种赋形剂。适宜的赋形剂对于药学领域的那些普通技术人员而言是熟知的并且在此提供了合适的赋形剂的非限制性实例。一种具体的赋形剂是否适宜并入一种药物组合物或剂型中取决于本领域熟知的多种因素,包括但不限于该剂型将被给予患者的方式。例如,口服剂型如片剂可包含不适宜在胃肠外剂型中使用的赋形剂。

[0937] 具体的赋形剂的适宜性还可取决于剂型中的特殊活性成分。例如,一些赋形剂如乳糖,或当暴露于水时,可加速一些活性成分的分解。包含伯胺或仲胺的活性成分(例如, N-去甲基文法拉辛以及 N, N-双去甲基文法拉辛)特别易于进行此类加速性分解。因此,本发明涵盖了包含少量(如果存在)乳糖的组合物以及剂型。如在此所使用,术语“不含乳糖”是指乳糖存在的量(如果存在)不足以实质上增加活性成分的降解率。本发明的不含乳糖的组合物可包含本领域内熟知的赋形剂并列举于例如 U. S. Pharmacopia(USP) SP(XXI)/NF(XVI)中。总体而言,不含乳糖的组合物包括多种活性成分、一种结合剂/填充剂、以及一种药学上适合的、药学上可接受的量的润滑剂。优选的不含乳糖的剂型包含多种活性成分、微晶纤维素、预胶凝淀粉、以及硬脂酸镁。

[0938] 本发明进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物以及剂型,因为水能促进一些化合物的降解。例如,将加水(例如,5%)在药物领域中被广泛地接受为一种模拟长期储存的手段,以确定多种特征,如保质期或配制品随时间的稳定性。参见例如, Jens T. Carstensen(1995)Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。实际上,水以及加热加速了一些化合物的降解。因此,水对配制品的作用可能是非常显著的,因为水分和/或湿度在这些配制品的生产、处理、包装、储存、装运、以及

使用中是经常遇到的。

[0939] 本发明的无水药物组合物以及剂型可使用无水的或包含低水分的成分以及低水分或低湿度条件而进行制备。如果预期在生产、包装、和/或储存过程中实质性地与水分和/或湿气相接触,则包含乳糖以及至少一种活性成分(它包含一个伯胺或仲胺)的药物组合物以及剂型优选是无水的。

[0940] 应制备无水的药物组合物并储存为使无水的性质得以维持。因此,无水组合物优选使用已知为防止暴露于水中的材料进行包装,这样它们可包含在适宜的配制盒中。适宜的包装的实例包括但不限于:密封的密封箔片、塑料、单元剂量容器(例如,管形瓶)、泡罩包装、以及窄条包装。

[0941] 本发明进一步涵盖多种药物组合物以及剂型,它们包括一种或多种降低速率(通过该速率活性成分将会分解)的化合物。此类化合物(它们在此是指“稳定剂”)包括但不限于抗氧化剂,如抗坏血酸、pH 缓冲剂、或盐缓冲剂。

[0942] 1) 口服剂型

[0943] 本发明的适宜进行口服给药的药物组合物可作为不连续的剂型,例如但不限于片剂(例如,可咀嚼的片剂)、胶囊形片剂、胶囊、以及液体(例如,调味糖浆剂)而存在。此类剂型包含预先确定量值的活性成分,并可通过本领域的那些普通技术人员熟知的药学方法进行制备。总体上参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)18th ed., Mack Publishing, Easton PA。

[0944] 本发明的典型的口服剂型是根据常规的药物配料技术通过将一种或多种活性成分在一种混合物中与至少一种赋形剂相结合而进行制备的。赋形剂取决于所希望用于给药的制剂形式可以采用多种形式。例如,适宜在口服液体或气溶胶剂型中使用的赋形剂包括但不限于水、甘油、油类、醇类、调味剂、防腐剂、以及着色剂。适宜在固体口服剂型(例如,粉末、片剂、胶囊、以及胶囊形片剂)中使用的赋形剂的实例包括但不限于淀粉、糖类、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、结合剂、以及崩解剂。

[0945] 因为片剂以及胶囊容易给药,所以它们代表了最具优势的口服单位剂型,在这种情况下采用固体赋形剂。如果希望的话,可通过标准的水性或非水性技术对片剂进行包被。此类剂型可通过多种药学方法中的任一种进行制备。总体而言,药物组合物以及剂型可通过以下方法进行制备:均匀而充分地将活性成分与液态载体、精细分离的固态载体、或二者皆有进行混合,并且然后必要时将产物塑成所希望的成品规格。

[0946] 例如,片剂可通过压制或模制而进行制备。压制的片剂可通过在适宜的机器中将多种活性成分压制成一种自由流动的形式(如粉末或颗粒,可任选地与一种赋形剂相混合)。模制的片剂可通过在适宜的机器中将湿润的粉末化化合物与一种惰性液体稀释剂的混合物进行模制而进行制作。

[0947] 可在本发明的口服剂型中使用的赋形剂的实例包括但不限于结合剂、填充剂、崩解剂、以及润滑剂。适宜在药物组合物以及剂型中使用的结合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉、或其他淀粉、明胶、天然的以及合成的胶质,如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、粉末化的黄耆胶、瓜耳胶、纤维素以及它的多种衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝的淀粉、羟丙基甲基纤维素、(例如, No. 2208、2906、2910)、微晶纤维素、以及它们的混合物。

[0948] 微晶纤维素的适宜形式包括但不限于作为 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105, 以及它们的混合物出售的多种材料(从 FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PA 可获得)。一种特殊的结合剂是作为 AVICEL RC-581 出售的微晶纤维素与羧甲基纤维素钠的混合物。适宜的无水或低水分的赋形剂或添加剂包括 AVICEL-PH-103J 以及 Starch1500LM。

[0949] 适宜于在此处披露的这些药物组合物以及剂型中使用的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸盐(例如, 颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末化的纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶凝淀粉、以及它们的混合物。本发明的药物组合物中的结合剂或填充物典型地以该药物组合物或剂型的从大约 50 至大约 99 重量百分比而存在。

[0950] 崩解剂被用于本发明的组合物中以提供当暴露于水性环境时发生分解的片剂。包含过多崩解剂的片剂可能在储存中分解, 而包含过少崩解剂的那些片剂不能以所希望的速率或在所希望的条件下降解。因此, 应该使用既不过多亦不过少而不利地改变这些活性成分释放的一个足量的崩解剂来形成本发明的固体口服剂型。所使用的崩解剂的量基于配制品的类型而变化, 并且对本领域的那些普通技术人员而言是可辨别的。典型的药物组合物包括从大约 0.5 至 15 重量百分比的崩解剂, 优选是从大约 1 至大约 5 重量百分比的崩解剂。

[0951] 可在本发明的药物组合物以及剂型中使用的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、淀粉乙醇酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶凝淀粉、其他淀粉、粘土、其他褐藻胶、其他纤维素、胶质、以及它们的混合物。

[0952] 可在本发明的药物组合物以及药剂中使用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化的植物油(例如, 花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油、以及大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、以及它们的混合物。额外的润滑剂包括例如硅胶(AEROSIL 200, 由 W. R. Grace Co. of Baltimore, MD 生产), 合成硅石的凝聚性气溶胶(由 Degussa Co. of Plano, TX 销售)、CAB-O-SIL(由 Cabot Co. of Boston, MA 销售的生热的二氧化硅产品)、以及它们的混合物。如果全部使用, 则这些润滑剂典型地将以少于该药物组合物或剂型的约 1 重量百分比的量用在包含它们的药物组合物或剂型中。

[0953] 2) 受控释放的剂型

[0954] 本发明的活性成分可通过受控释放的手段或通过本领域的那些普通技术人员熟知的递送装置进行给药。实例包括但不限于那些在美国专利号: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 以及 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、以及 5,733,566(它们中的每一个均通过引用结合在此)中说明的实例。可使用此类剂型以使用例如, 羟丙基甲基纤维素(hydropropylmethylcellulose)、其他聚合物基质、明胶、通透性膜、渗透系统、多层包被、微粒、脂质体、微球、或它们的组合, 提供缓慢或受控释放的一种或多种活性成分, 以提供变化比例的所希望的释放特性。对本领域的那些普通技术人员而言已知的适宜的受控释放配制品(包括在此说明的那些), 可以容易地进行选择而与本发明的这些活性成分一起使用。因此本发明涵盖了多个单一的单元剂型, 这些单元剂型适宜于口服给药, 例如但不限于适于受控释放的片剂、胶囊、软胶囊、以及胶囊形片剂。

[0955] 所有受控释放的药物产物都具有一个共同的目标,即改进药物疗法而超过它们的非受控的对应物所达到的疗效。理想的是,在医学治疗中所设计的最佳的受控释放制剂的用途其特征在于采用最小量的药物物质在最少量的时间内治愈或控制病况。受控释放的配制品的优点包括延长药物活性、降低给药频率、以及增加患者顺应性。

[0956] 大多数受控释放配制品被设计成最初释放迅速产生所希望的治疗效果的一个药物(活性成分)量,并且逐渐并继续释放药物的其他的量,以经过一个延长的时间段来维持这种水平的治疗或预防效果。为了在体内维持药物的这一恒定水平,药物必须以一定的速率从剂型中释放出来,该速率将补充代谢并从体内排出的药物的量。活性成分的受控释放可通过不同的条件刺激,这些条件包括但不限于 pH、温度、酶、水、或其他生理条件或化合物。

[0957] 本发明的一种特别的延长释放的配制品包括一个治疗或预防有效量的具有(I)至(XV)的一种化合物,或一种药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、笼形物、或药物前体,处于球形物中,这些球形物进一步包括微晶纤维素以及,可任选地,包被着乙基纤维素与羟丙基甲基纤维素的混合物的羟丙基甲基纤维素。此类延长释放的配制品可根据美国专利号 6,274,171(其全文通过引用结合在此)进行制备。

[0958] 本发明的一种特定的受控释放的配制品包括按重量计从大约 6%至大约 40%的具有式(I)至(XV)的一种化合物,或它的一种药物上可接受的盐、溶剂化物、水合物、笼形物、或药物前体,按重量计大约 50%至大约 94%的微晶纤维素、NF、以及可任选地按重量计从大约 0.25%至大约 1%的羟丙基甲基纤维素(USP),其中这些球形物包被着一种薄膜包衣的组合物,该组合物包括乙基纤维素以及羟丙基甲基纤维素。

[0959] 3) 胃肠外的剂型

[0960] 可通过不同的途径将胃肠外的剂型给予患者,包括但不限于皮下、静脉内(包括单次快速静脉注射)、肌内、以及动脉内。因为它们的给药典型地绕过了患者对污染物的天然防御,胃肠外剂型优选是无菌的或能够在给予患者前进行灭菌。胃肠外剂型的实例包括但不限于:准备用于注射的溶液、准备溶解或悬浮于一种用于注射的、药学上可接受的运载体中的干燥产物,准备用于注射的混悬液、以及乳液。

[0961] 可以用来提供本发明的胃肠外剂型的适宜的运载体对于本领域的那些普通技术人员而言是熟知的。实例包括但不限于:用于注射的水(USP);水性运载体,例如但不限于:氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖与氯化钠的注射液、以及乳酸林格氏注射液;水混溶性运载体,例如但不限于:乙醇、聚乙二醇、以及聚丙二醇;以及非水性的运载体,例如但不限于:玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、以及苯甲酸苄酯。

[0962] 增加在此披露的一种或多种活性成分的溶解度的多种化合物也可以包含在本发明的胃肠外的剂型中。

[0963] 4) 经皮的、局部的、以及粘膜的剂型

[0964] 本发明的经皮的、局部的、以及粘膜的剂型包括但不限于:眼用溶液、喷雾剂、气溶胶、膏状物、洗剂、软膏、凝胶、溶液、乳液、混悬液、或本领域的普通技术人员已知的其他形式。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA and Introduction to Pharmaceutical Dosage

Forms(1985)4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia。适宜在口腔中治疗粘膜组织的剂型可被配制成漱口剂类或口服凝胶类。而且,经皮的剂型包括“储库型”或“基质型”贴剂,这些贴剂可施用至皮肤并携带特定的时间以允许所希望的量的活性成分进行渗透。

[0965] 本发明所涵盖的可以用来提供经皮的、局部的、以及粘膜的剂型的适宜的赋形剂(例如,载体以及稀释剂)以及其他材料对于药物制剂领域的那些普通技术人员而言是熟知的,并取决于给定的药物组合物或剂型所要施用至的特定的组织。考虑到这一事实,典型的赋形剂包括但不限于:水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油、以及它们的混合物,以形成洗剂、酊剂、膏状物、乳液、凝胶剂或软膏,它们是无毒的并且是药学上可接受的。如果希望的话,还可将湿润剂或保湿剂加入药物组合物以及剂型中。此类额外的成分的实例在本领域内是熟知的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences(1980 & 1990)16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA。

[0966] 取决于有待治疗的特定的组织,额外的组分可在用本发明的活性成分进行治疗之前、之时、或之后加以使用。例如,可使用渗透促进剂以帮助将活性成分递送至组织中。适宜的渗透促进剂的实例包括但不限于:丙酮;不同的醇类,如乙醇、油烯基、以及四氢呋喃基;烷基亚砷类如二甲亚砷;二甲基乙酰胺;二甲基甲酰胺;聚乙二醇;吡咯烷酮类如聚乙烯吡咯酮;Kollidon 等级(聚乙烯吡咯酮、聚维酮);尿素;以及不同的水溶性或水不溶性的糖酯类,如 Tween 80(聚山梨酯 80)以及 Span 60(脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)。

[0967] 还可对药物组合物或剂型的 pH、或施用药物组合物或剂型的组织的 pH 进行调整以改进一种或多种活性成分的递送。类似地,可对溶剂载体的极性、它的离子强度、或张力进行调整以改进递送。可将诸如硬脂酸酯类的化合物加至药物组合物或剂型中以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性以便改进递送。有鉴于此,硬脂酸酯类可作为该配制品的脂质运载体、作为乳化剂或表面活性剂、以及作为递送增强剂或渗透增强剂。可使用不同的盐、水合物或溶剂化物以进一步调整所得到的组合物的特性。

[0968] 5) 给药的剂量与频率

[0969] 本发明的化合物或组合物的量将随着该疾病或病况的性质和严重程度以及给予该活性成分的途径而变化,该量对于防止、治疗、控制、或改善疾病或病症,例如增生性病症(如癌症)或它的一种或多种症状将是有效的。频率以及剂量也将根据对于每一位患者而言特定的因素而变化,取决于所给予的特定的疗法(例如,治疗性或预防性药剂),病症、疾病、或病况的严重程度、给药途径、连同该患者的年龄、体重、反应、以及既往病史。可从源自试管内或动物模型测定系统的剂量效应曲线外推出有效剂量。适宜的方案可以由本领域的普通技术人员通过考虑到此类因素并且通过按照例如文献中所报道的以及在 the Physician's Desk Reference(57th ed., 2003)中所推荐的剂量进行选择。

[0970] 小分子的示例性剂量包括每千克患者或样品重量小分子的毫克或微克的量(例如,大约 1 微克/千克至大约 500 毫克/千克、大约 100 微克/千克至大约 5 毫克/千克、或大约 1 微克/千克至大约 50 微克/千克)。

[0971] 总体而言,针对在此描述的这些病况的本发明的化合物的日推荐剂量的范围是在从每天大约 0.01mg 至大约 1000mg 的范围内,作为单一的一天一次的剂量给予,优选作为分布在一整天中的多个分开的剂量给予。在一个实施方案中,将每日的剂量以平均分配的剂

量每日两次进行给药。特别地,每日剂量的范围应该从每天大约 5mg 至大约 500mg,更特别地在每天大约 10mg 与大于 200mg 之间。在控制患者方面,该疗法应该以较低的剂量起始,可能是大约 1mg 或大约 25mg,并且如果需要的话增加至高达每天大约 200mg 至大约 1000mg,取决于患者的整体反应作为单一剂量或分份剂量。如对本领域的那些普通技术人员而言明显的,在一些情况下有可能必需使用超出在此所披露的范围的活性成分的剂量。而且,应注意临床医生或治疗医生将知道结合各个患者的反应如何以及何时中断、调整、或终止治疗。

[0972] 如对于本领域的普通技术人员而言容易已知的,不同的治疗有效的量可能可适用于不同的疾病或病况,例如增生性病症。类似地,足以防止、控制、治疗或改善这种疾病或病症例如增生性病症,但不足以引起、或足以降低与本发明的这些化合物有关的不良反应的量也包含于以上所描述的剂量量值以及给药频率的方案中。而且,当给予患者多个剂量的本发明的一种化合物时,不是所有的剂量都需要相同。例如,可增加给予患者的剂量以改进该化合物的预防的或治疗的效果,或可将其减少以降低特殊患者所经历的一种或多种副反应。

[0973] 在一个特别的实施方案中,为了在患者体内防止、治疗、控制、或改善病症(如癌症)或它的一种或多种症状而给予的本发明的组合物或本发明的化合物的剂量是患者体重的 150  $\mu$ g/kg、优选 250  $\mu$ g/kg、500  $\mu$ g/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、或 200mg/kg 或更多。在另一个实施方案中,为了在患者体内防止、治疗、控制、或改善增生性病症(如癌症)或它的一种或多种症状而给予的本发明的组合物或本发明的化合物的剂量是以下的单位剂量:0.1mg 至 20mg、0.1mg 至 15mg、0.1mg 至 12mg、0.1mg 至 10mg、0.1mg 至 8mg、0.1mg 至 7mg、0.1mg 至 5mg、0.1 至 2.5mg、0.25mg 至 20mg、0.25 至 15mg、0.25 至 12mg、0.25 至 10mg、0.25 至 8mg、0.25mg 至 7mg、0.25mg 至 5mg、0.5mg 至 2.5mg、1mg 至 20mg、1mg 至 15mg、1mg 至 12mg、1mg 至 10mg、1mg 至 8mg、1mg 至 7mg、1mg 至 5mg、或 1mg 至 2.5mg。

[0974] 除本发明的这些化合物之外的预防性或治疗性药剂的剂量可与本发明的这些联合疗法中进行使用,这些预防性或治疗性药剂已经用于或目前正被用于防止、治疗、处理、控制、或改善疾病或病症(例如,增生性病症如癌症,或它的一种或多种症状)。优选地,低于那些已经用于或目前正被用于防止、治疗、处理、控制、或改善疾病或病症(例如,增生性病症或它的一种或多种症状)的剂量的剂量可在本发明的这些联合疗法中进行使用。目前用于防止、治疗、控制、或改善疾病或病症(例如,增生性病症如癌症,或它的一种或多种症状)的多种药剂的推荐剂量可从本领域的任何参考文献中获得,包括但不限于 Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9<sup>th</sup> Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57<sup>th</sup> Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 它们的全文通过引用结合在此。

[0975] 在某些实施方案中,当本发明的这些化合物与另一种疗法联合给予时,这些疗法(例如,预防或治疗性药剂)按照以下间隔进行给药:间隔 5 分钟、间隔小于 30 分钟、间隔 1 小时、间隔大约 1 小时、间隔大约 1 至大约 2 小时、间隔大约 2 小时至大约 3 小时、间隔大约 3 小时至大约 4 小时、间隔大约 4 小时至大约 5 小时、间隔大约 5 小时至大约 6 小时、间隔大约 6 小时至大约 7 小时、间隔大约 7 小时至大约 8 小时、间隔大约 8 小时至大约 9 小时、间隔大约 9 小时至大约 10 小时、间隔大约 10 小时至大约 11 小时、间隔大约 11 小时至大约 12

小时、间隔大约 12 小时至 18 小时、间隔 18 小时至 24 小时、间隔 24 小时至 36 小时、间隔 36 小时至 48 小时、间隔 48 小时至 52 小时、间隔 52 小时至 60 小时、间隔 60 小时至 72 小时、间隔 72 小时至 84 小时、间隔 84 小时至 96 小时、或间隔 96 小时至 120 小时。在一个实施方案中,在同一次患者就诊 (patent visit) 中给予两种或多种疗法 (例如,预防性或治疗性药剂)。

[0976] 在某些实施方案中,循环给予本发明的一种或多种组合物以及一种或多种其他的疗法 (例如,预防性或治疗性药剂)。循环疗法包括,给予第一种疗法 (例如,第一种预防性或治疗性药剂) 持续一段时间,随后给予第二种疗法 (例如,第二种预防性或治疗性药剂) 持续一段时间,随后给予第三种疗法 (例如,第三种预防性或治疗性药剂) 持续一段时间等等,并且重复这种连续给药,即为了降低针对这些药剂之一的抵抗力的发展、避免或降低这些药剂之一的副反应、和 / 或改进该治疗的功效的循环。

[0977] 在某些实施方案中,可重复给予相同的本发明的化合物,并且给药可间隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 个月、75 天、3 个月、或 6 个月。在其他的实施方案中,可重复给予相同的预防性或治疗性药剂,并且给药可间隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 个月、75 天、3 个月、或 6 个月。

[0978] 在一个特定的实施方案中,本发明提供了一种防止、治疗、控制、或改善增生性疾病如癌症,或它的一种或多种症状的方法,所述方法包括给予需要进行给药的受试者以下的一个剂量:至少 150  $\mu$ g/kg,优选至少 250  $\mu$ g/kg、至少 500  $\mu$ g/kg、至少 1mg/kg、至少 5mg/kg、至少 10mg/kg、至少 25mg/kg、至少 50mg/kg、至少 75mg/kg、至少 100mg/kg、至少 125mg/kg、至少 150mg/kg、或至少 200mg/kg;或本发明的多于一种或多种化合物每天一次,优选每 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、每两周一次、每三周一次、或每月一次。

#### [0979] F. 其他实施方案

[0980] 本发明的这些化合物可用作研究工具 (例如,用来评价新型药剂的作用机制、使用亲和层析来分离新药发现靶标、或作为在类似 ELISA 或 ELISA 的测定中的抗原类、或作为试管内或体内测定的标准)。本发明的化合物以及组合物的这些以及其他用途以及实施方案对于本领域的那些普通技术人员而言将是明显的。

[0981] 本发明进一步通过参考以下详细描述本发明的这些化合物的制备的实例而进行限定。对本领域的那些普通技术人员而言明显的是,可在不偏离本发明的目的以及利益的条件下实行针对这些材料以及方法的多种变更。给出了以下实例来帮助理解本发明并且不应该诠释为确切地限制在此说明以及提出要求的本发明。本发明的此类变化,包括现在已知或稍后研究的所有等效物的替代物 (它们将在本领域的那些普通技术人员的知识范围之内),以及配制过程中的改变或实验设计中的轻微改变,应理解为是落入在此包括的本发明的范围之内。

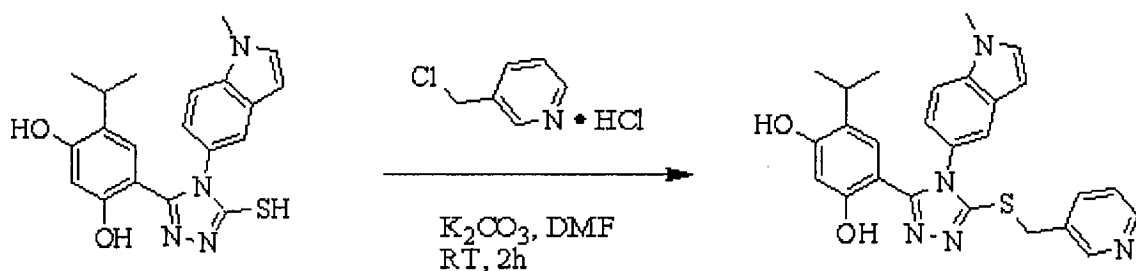
#### [0982] 实例

##### [0983] 实例 1:

##### [0984] 化合物 7:

##### [0985] 通用程序:

##### [0986]



化合物7

[0987] 将0.48g(2.89mmol)的3-吡啶甲基氯化物盐酸化物在2min内分份加至经搅拌的1.10g(2.90mmol)的4-异丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二酚、2.0g(14.45mmol)的 $K_2CO_3$ 在25mL无水DMF中的混悬液中。在室温下将反应混合物搅拌2h并用50mL水稀释。然后将得到的溶液用饱和的 $NH_4Cl$ 溶液调整至大约pH 7,并且用乙酸乙酯(15mL $\times$ 3)萃取白色沉淀,并且用水(10mL $\times$ 4)洗涤合并的萃取物,并用无水 $Na_2SO_4$ 干燥。然后将该溶液通过薄层的硅胶进行过滤并浓缩。然后,使用无水酯对由此获得的粗产物进行再沉淀,获得1.0g(74%)作为灰白色固体的产物化合物7。

[0988]  $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  10.91(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.57(d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 8.46(dd,  $J$  = 1.8Hz, 5.1Hz, 1H), 7.79(dd,  $J$  = 1.8, 6.3Hz, 1H), 0.60(d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.51-7.49(m, 2H), 7.34(dd,  $J$  = 4.5, 8.1Hz, 1H), 7.02(dd,  $J$  = 2.1, 8.4Hz, 1H), 6.50(d,  $J$  = 3.0Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.41(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.90(sept.,  $J$  = 6.9Hz, 1H), 0.56(d,  $J$  = 6.9Hz, 6H)。

[0989]  $C_{26}H_{25}N_5O_2S$ 的ESMS cld: 471.17;发现: 472.2(M+H) $^+$ 。

[0990] 化合物1:

[0991]  $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  10.97(s, 1H), 9.70(s, 1H), 7.58(d,  $J$  = 9.0Hz, 1H), 7.47(d,  $J$  = 3.0Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.25(d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 7.00(dd,  $J$  = 2.1Hz, 8.7Hz, 1H), 6.83(d,  $J$  = 8.7Hz, 2H), 6.46(d,  $J$  = 3.0Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.30(s, 1H), 4.32(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.76(sept.,  $J$  = 6.9Hz, 1H), 0.54(d,  $J$  = 6.9Hz, 6H)。

[0992]  $C_{28}H_{28}N_4O_3S$ 的ESMS cld: 500.19;发现: 501.2(M+H) $^+$ 。

[0993] 化合物2:

[0994]  $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 9.74(s, 1H), 7.60(d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.50(d,  $J$  = 2.4Hz, 2H), 7.47-7.37(m, 1H), 7.10(t,  $J$  = 8.1Hz, 2H), 7.05(dd,  $J$  = 2.4, 8.4Hz, 1H), 6.50(d,  $J$  = 3.0Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.33(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.79(sept.,  $J$  = 6.9Hz, 1H), 0.57(d,  $J$  = 6.9Hz, 6H)。

[0995]  $C_{27}H_{24}F_2N_4O_2S$ 的ESMS cld: 506.16;发现: 507.2(M+H) $^+$ 。

[0996] 化合物3:

[0997]  $^1H$  NMR(300MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  10.88(s, 1H), 9.72(s, 1H), 7.69-7.57(m, 5H), 7.49(d,  $J$  = 3.3Hz, 1H), 7.46(d,  $J$  = 2.4Hz, 1H), 7.02(dd,  $J$  = 2.1, 8.4Hz, 1H), 6.47(d,  $J$  = 3.3Hz, 1H), 6.43(s, 1H), 6.31(s, 1H), 4.47(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.79(sept.,  $J$  = 6.9Hz, 1H), 0.57(d,  $J$  = 6.9Hz, 6H)。

[0998]  $C_{28}H_{25}F_3N_4O_2S$ 的ESMS cld: 538.17;发现: 539.2(M+H) $^+$ 。

[0999] 化合物4:

[1000]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.76 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (dd,  $J = 2.1, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 (sept,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 0.61 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 6H)。

[1001]  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 504.16 ;发现 :505.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1002] 化合物 5 :

[1003]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (dd,  $J = 1.8, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (sept,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (s, 3H), 0.57 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1004]  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  的 ESMS  $m/z$ : 491.14 ;发现 :492.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1005] 化合物 6 :

[1006]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.92 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.13 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (sept,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 0.58 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1007]  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 437.15 ;发现 :438.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1008] 化合物 8 :

[1009]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.97 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.46 (dq,  $J = 0.9, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (td,  $J = 1.8, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J = 1.2, 4.8, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (dd,  $J = 0.9, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (sept,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 0.57 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1010]  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 471.17 ;发现 :472.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1011] 化合物 9 :

[1012]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.87 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.50 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (sept,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 0.57 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1013]  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 471.17 ;发现 :472.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1014] 化合物 10 :

[1015]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  10.76 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.64 (t,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.45-4.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 0.61 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[1016]  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 464.15 ;发现 :465.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[1017] 化合物 11 :

[1018]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-D6)  $\delta$  11.02 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J = 2.1, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (s,

2H), 6.51 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.79 (sept.,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 0.56 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1019]  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  的 ESMS  $m/z$ : 492.14; 发现: 493.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1020] 化合物 12 :

[1021]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  10.82 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.79 (sept.,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 0.58 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1022]  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 539.16; 发现: 540.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[1023] 化合物 14 :

[1024]  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 489.22; 发现: 490.4 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1025] 化合物 13 :

[1026]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (dd,  $J = 4.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.47 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.70 (sept.,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 1.01 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1027]  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 476.19; 发现: 477.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1028] 化合物 15 :

[1029]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.57 (d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J = 1.8, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (dt,  $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J = 2.1, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 3H), 0.76 (dd,  $J = 3.3, 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1030]  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 488.19; 发现: 489.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

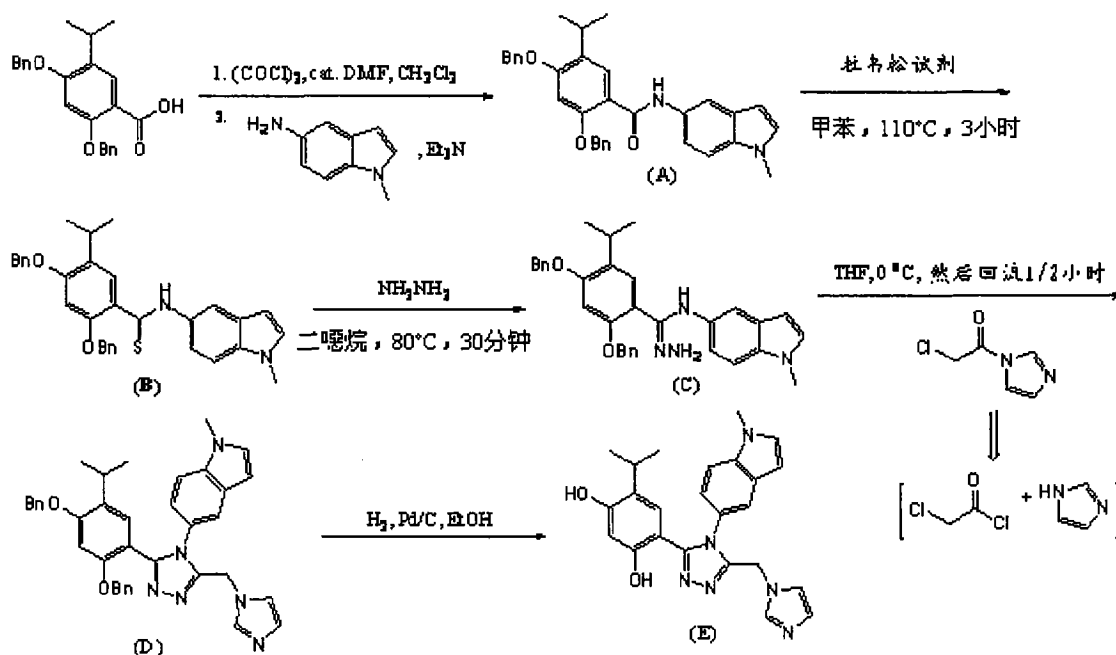
[1031] 化合物 21 :

[1032]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  11.08 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (dd,  $J = 1.5, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J = 4.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J = 2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.37 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.32 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (sept.,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.58 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 0.52 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[1033]  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  的 ESMS  $m/z$ : 528.23; 发现: 529.5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1034] 化合物 20 :

[1035]



[1036] 操作：

[1037] 在室温下用草酰氯 (2.00g, 15.75mmol, 1.05 当量) 以及催化量的 DMF (0.1mL) 处理 80mL 二氯甲烷中的 2,4-二苄氧基-5-异丙基苯甲酸 (5.64g, 15.0mmol, 1.00 当量) 持续 1 小时。在旋转蒸发器上将溶剂以及过量的  $(\text{COCl})_2$  去除。将残余物溶解于 100mL 二氯甲烷中, 并用 1,3-二甲基-5-氨基吡咯 (2.40g, 15.0mmol, 1.00 当量) 以及三乙胺 (2.28g, 22.5mmol, 1.50 当量) 在  $0^\circ\text{C}$  下处理一小时。正常的水性工作进程以及溶剂的去除之后给出一种淡棕色固体, 用乙醚洗涤该固体得到作为灰白色固体的 2,4-二苄氧基-5-异丙基-N-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-苯甲酰胺 (A) (7.20g, 14.3mmol, 95%)。

[1038] 用拉韦松试剂 (3.46g, 8.58mmol, 0.6 当量) 在 80mL 甲苯中在  $110^\circ\text{C}$  下处理苯甲酰胺 (A) 持续三小时。将反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并用水合肼 (1.50g, 30mmol) 在  $0^\circ\text{C}$  下处理 10 分钟, 以分解副产物以及过量的试剂。进行正常的 EtOAc/水工作进程, 之后在 EtOAc/己烷中进行重结晶, 得到作为黄色固体的 2,4-二苄氧基-5-异丙基-N-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-硫代苯甲酰胺 (B) (6.20g, 12.0mmol, 83%)。

[1039] 将硫代苯甲酰胺 (B) (4.68g, 9.0mmol, 1.0 当量) 在  $80^\circ\text{C}$  下溶解于 50mL 二噁烷中。在剧烈搅拌下加入无水肼 (1.2g, 36mmol, 40.0 当量) 并在  $80^\circ\text{C}$  下加热 30 分钟。将该混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 并进行 EtOAc/水工作进程。快速柱纯化得到所希望的作为淡黄色固体的中间产物 (C) (3.96g, 7.64mmol, 85%)。

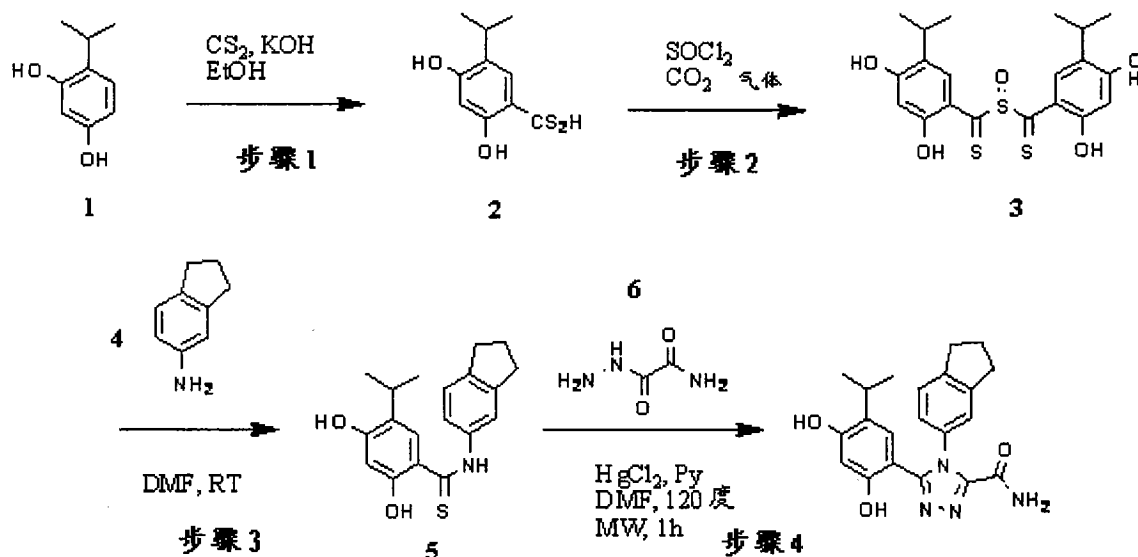
[1040] 在  $0^\circ\text{C}$  下用咪唑 (0.068g, 1.0mmol, 2.0 当量) 处理 10mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的氯乙酰氯 (0.056g, 0.5mmol, 1.0 当量) 持续 10 分钟。将溶剂去除, 并在  $0^\circ\text{C}$  下将 10mL THF 中的中间产物 (C) (0.26g, 0.50mmol, 1.0 当量) 与残余物进行混合, 持续 30 分钟, 然后回流加热 30 分钟。将溶剂去除。通过色谱法对残余物进行纯化, 得到作为淡棕色固体的 5-[3-咪唑-1-基甲基-5-(2,4-二苄氧基-5-异丙基-苯基)-[1,2,4]三唑-4-基]-1-甲基-1H-吡咯 (D) (0.12g, 0.20mmol, 40%)。  $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2 (\text{M}+\text{H})^+$  的 ESMS calcd.: 609.4; 发现: 609.4。

[1041] 以上获得的中间产物 (D) 在 10mL EtOH 中经受由 Pd (10%) 催化的氢化作用, 持续 24 小时。去除 Pd/C 以及溶剂, 给出作为淡棕色固体的 5-[3-咪唑-1-基甲基-5-(2,4-二

羟基-5-异丙基-苯基)-[1,2,4]三唑-4-基]-1-甲基-1H-吡唑(E) (0.07g, 0.16mmol, 80%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) , δ (ppm) :11.06(s, 1H) ;9.75(s, 1H) ;7.63(d, J = 8.1Hz, 1H) ;7.57(d, J = 2.1Hz, 1H) ;7.52(d, J = 3.0Hz, 1H) ;7.28(s, 1H) ;7.03(dd, J = 8.1Hz, 2.1Hz, 1H) ;6.94(d, J = 1.2Hz, 1H) ;6.84(d, J = 1.2Hz, 1H) ;6.51(d, J = 3.0Hz, 1H) ;6.37(s, 1H) ;6.33(s, 1H) ;5.27(s, 2H) ;3.86(s, 3H) ;2.78(hept, J = 6.6Hz, 1H) ;0.55(d, J = 6.6Hz, 6H)。C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>的ESMS calcd. :429.3;发现:429.3。

[1042] 化合物 22:

[1043]



[1044] 步骤-1:将 6mL(0.1mol) 二硫化碳逐滴加至(5 分钟)经搅拌的 4-异丙基间苯二酚在 50mL 2N 的 NaOH 与 50mL EtOH 中的溶液(15.20g(0.10mol))中,并且用冷凝管在 75℃ 下将得到的混合物温和地回流 3h。将大约 25mL EtOH 从混合物中去除,并且将 50mL 冷水加至得到的混合物中,并用 2N HCl 进行酸化直到 pH 4 至 5。将由此获得的沉淀过滤并排除。(这可进行真空干燥)。然而,它可进一步溶解于 95 : 5EtOAc : MeOH 混合物中,在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩,获得 8.5g 作为棕色固体的产物 2。

[1045] 步骤-2:将 CO<sub>2</sub> 气体在 5℃ 下鼓泡通入经搅拌的 7.0g(30mmol) 的 2 在 120mL 无水 Et<sub>2</sub>O 中的溶液中,持续 10min。将 7.29g(61mmol) 的 SOCl<sub>2</sub> 逐滴(仔细!)加至得到的混合物中,同时形成深红色沉淀。加入之后,在 RT 下搅拌混合物 1h 并将这些沉淀过滤,用 Et<sub>2</sub>O 洗涤并干燥。产量=7.0g。

[1046] 步骤-3:在 70℃ 下在 MeOH 中将 1 当量的中间产物 3 与 1.1 当量的胺 4 的混合物加热 30 分钟并浓缩。将残余物溶解于 9 : 1DCM : MeOH 中并通过一段的硅胶,用 EtOAc 进行洗脱。将得到的黄色溶液浓缩并且使用 Et<sub>2</sub>O 对产物进行进一步再沉淀。

[1047] 步骤-4:将 0.30g(1.09mmol) 的 HgCl<sub>2</sub> 加至经搅拌的 0.30g(0.92mmol) 的硫代酰胺 5、0.14g(1.37mmol) 的草氨酰肼 6、0.15g(1.83mmol) 的吡啶在 8mL 无水二噁烷中的悬浮液中,并在 160℃ 下在微波炉中加热 1h。将混合物冷却之后过滤出固体,并将滤液浓缩。然后对残余物进行色谱分离,获得 0.1g 作为灰白色固体的产物。

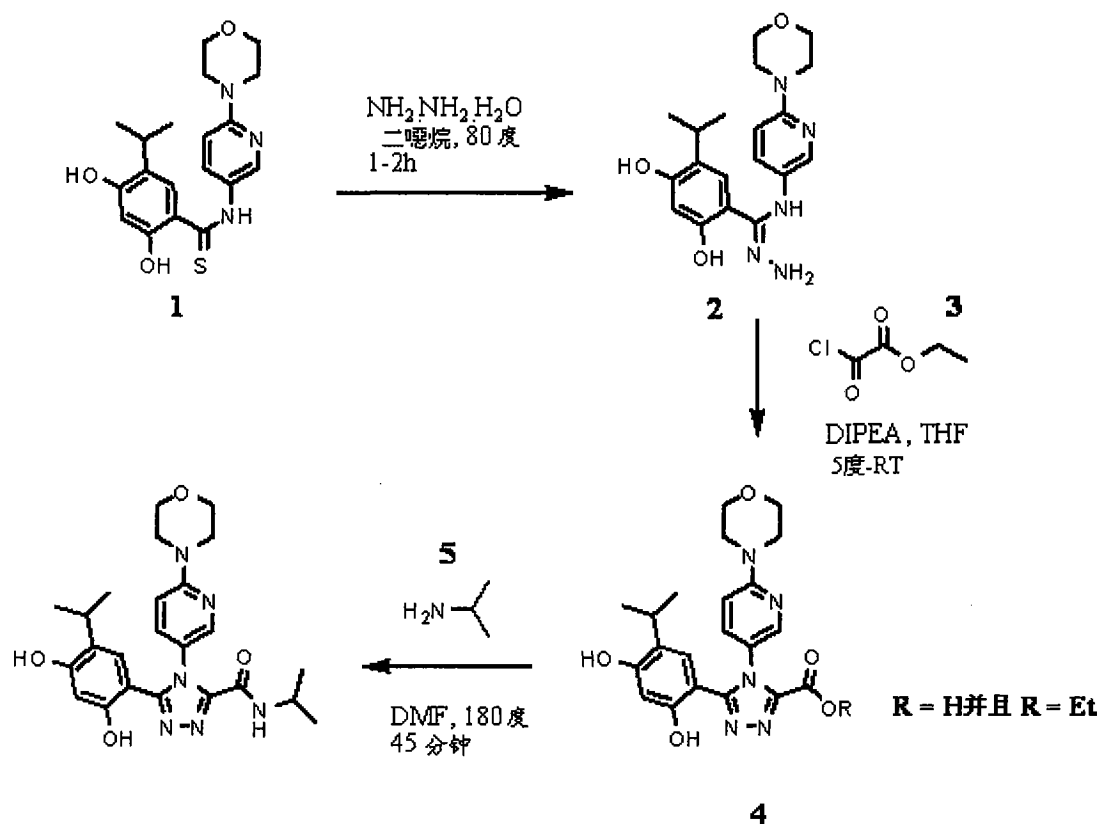
[1048] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :10.74(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.29(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.08(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 6.32(s, 1H),

2.93-2.82 (m, 5H), 2.10-1.99 (m, 2H), 0.80 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[1049] C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 的 ESMS  $m/z$ : 378.17; 发现: 379.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1050] 化合物 41:

[1051]



[1052] 制备肼酰胺 (hydrazonamide) 2 将无水肼 (0.7mL, 21.4mmol) 逐滴加至 2.0g (5.36mmol) 硫代酰胺 1 在 100mL 二噁烷中的溶液中。在 80°C 下搅拌混合物 1h, 并且然后再加入一当量的肼 (0.2mL)。在 80°C 下搅拌 30min 之后, 将混合物冷却至室温, 并倾倒入 80mL 水中。用乙酸乙酯将该水性溶液萃取两次。将合并的有机部分进行干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩以提供 2.0g 的作为橘色泡沫的产物。该产物立即在下一反应中使用。

[1053] 制备三唑酸/酯混合物 4: 在 0°C 下将氯氧乙酸乙酯 (ethylchloroacetate) (0.6mL) 在 2mL THF 中的溶液逐滴加至 2.0g 肼酰胺 2 在 25mL THF 中的溶液 (5.39mmol) 中, 并接着逐滴加入 1.4mL 二异丙基乙胺 (8.09mmol)。在 0°C 下将反应搅拌 1h 并接着通过加水进行骤冷。用乙酸乙酯将该水性溶液萃取两次。将合并的有机部分进行干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩, 以提供作为橘色油的一个酸与酯的混合物 (大约 1 : 2 的比例)。该混合物可以通过穿过一段硅胶进行过滤, 通过用 1 : 1 的己烷 - 乙酸乙酯并接着用 1 : 2 的己烷 - 乙酸乙酯洗脱来将酯分离。通过用乙酸乙酯或含 10% 的甲醇的乙酸乙酯漂洗该段硅胶而将酸分离。

[1054] 制备氨基三唑化合物 41。将 0.5mL 异丙胺加至 100mg (0.235mmol) 酸 4 在 8mL DMF 中的溶液中。对混合物进行搅拌同时通过微波将混合物加热至 180°C 持续 45min。在冷却至室温之后, 将该混合物倾倒入 18mL 水中, 并用每份 15mL 的乙酸乙酯萃取三次。用水将合并的有机部分洗涤三次, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并在真空中浓缩。对残余物进行色谱分离分析 ( $\text{SiO}_2$ , 1 : 1, 己烷 - 乙酸乙酯), 接着从乙酸乙酯中进行沉淀, 以提供 54mg (50%) 作为灰白色固

体的化合物 41。

[1055] 实例 4 抑制 Hsp90

[1056] Hsp90 蛋白获自 Stressgen (Cat#SPP-770)。测定缓冲液:100mM Tris-HCl、Ph7.4、20mM KCl、6mM MgCl<sub>2</sub>。孔雀绿 (0.0812 % w/v) (M9636) 以及聚乙烯醇 USP (2.32 % w/v) (P1097) 获自 Sigma。将孔雀绿测定 (方法的细节参见 Methods Mol Med, 2003, 85:149) 用于检查 Hsp90 蛋白的 ATP 酶活性。简言之,测定缓冲液 (100mM Tris-HCl、Ph7.4、20mM KCl、6mM MgCl<sub>2</sub>) 中的 Hsp90 蛋白在 96 孔板中与 ATP 单独混合 (负性对照物) 或在格尔德霉素 (一种阳性对照物) 或本发明的一种化合物的存在下与 ATP 进行混合。将孔雀绿试剂加至反应中。将这些混合物在 37℃ 下孵育 4 小时,并将柠檬酸钠缓冲液 (34 % w/v 柠檬酸钠) 加至反应中。通过酶标仪 (ELISA reader) 读取该板在 620nm 处的吸光度。

[1057] 实例 5 通过抑制 Hsp90 活性而降解 Hsp90 的客户蛋白

[1058] A. 细胞与细胞培养

[1059] 来自美国 VA 的美国种质保存中心的人类高 Her2 乳癌 BT474 (HTB-20)、SK-BR-3 (HTB-30) 以及 MCF-7 乳癌 (HTB-22) 生长于含有 4mM 的 L-谷氨酰胺以及多种抗生素 (100IU/ml 青霉素以及 100ug/ml 链霉素 (streptomycin); GibcoBRL) 的 Dulbecco' s modified Eagle' s medium 中。为了获得指数性的细胞生长,将细胞用胰蛋白酶消化、计数并以 0.5x10<sup>6</sup> 个细胞 /ml 的密度有规律地每 3 天进行接种。所有实验在细胞传代之后的第 1 天进行。

[1060] B. 用本发明的化合物处理后细胞中 Her2 的降解

[1061] 1. 方法 1

[1062] 在 DMEM 培养基中用 0.5 μM、2 μM、或 5 μM 的 17AAG (一种阳性对照物) 或 0.5 μM、2 μM、或 5 μM 的本发明的一种化合物处理 BT-474 细胞过夜。处理之后,每个细胞质样品通过在冰上用细胞溶解缓冲液 (#9803, cell Signaling Technology) 孵育 10 分钟而从 1x10<sup>6</sup> 个细胞中制得。将所得到的用作胞质溶胶部分的上清液用针对 SDS-PAGE 的样品缓冲液溶解,并在 SDS-PAGE 胶上跑胶,通过使用半干法转移而在硝酸纤维膜上进行印迹。用含有 0.5 % Tween 的处于 TBS 中的 5 % 的脱脂牛奶对非特异性结合至硝酸纤维膜进行封闭,在室温下持续 1 小时,然后用抗 -Her2/ErB2mAb (兔 IgG, #2242, Cell Signaling) 以及抗 -微管蛋白 (T9026, Sigma) 作为管家型对照蛋白进行探测。将 HRP 偶联的羊抗兔 IgG (H+L) 以及 HRP 偶联的马抗小鼠 IgG (H+L) 作为第二 Ab (#7074, #7076, Cell Signaling) 进行使用,并且将 LumiGLO 试剂, 20x Peroxide (#7003, Cell Signaling) 用于显像。

[1063] 当用本发明的这些化合物处理细胞时,预期 Her2 (Hsp90 的一种客户蛋白) 被降解。0.5 μM 的 17AAG (一种已知的 Hsp90 抑制剂,作为一种阳性对照物使用) 引起 Her2 的部分降解。

[1064] 2. 方法 2

[1065] 在 96 孔板中培养 MV-4-11 细胞 (20,000 个细胞 / 孔) 并在 37℃ 下保持几个小时。用不同浓度的本发明的一种化合物或 17AAG (一种阳性对照物) 处理细胞,并在 37℃ 下孵育 72 小时。用 Cell Counting Kit-8 (Dojindo Laboratories, Cat. #CK04) 对细胞存活进行测量。

[1066] 由本发明的化合物引起的 Her2 降解的 IC<sub>50</sub> 范围列于以下表 2 中。

[1067] 表 2 :本发明的化合物抑制 Hsp90 的 IC<sub>50</sub> 范围

[1068]

| IC <sub>50</sub> (nM) | 化合物编号                                                                                                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤ 20                  | 28, 32, 36, 49, 50, 83, 99, 137, 139, 141, 153                                                                                                  |
| 20 < x ≤ 50           | 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 33, 35, 37, 39,<br>41, 42, 42, 44, 45, 100, 118, 119, 120, 124,<br>130, 131, 133, 135, 152, 156, 157, 163, 171, |

[1069]

|                |                                                                                                                                                            |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | 172, 173, 175, 178, 179, 180, 181, 182, 189,<br>190, 202, 206, 208                                                                                         |
| 50 < x < 100   | 15, 20, 21, 34, 38, 127, 132, 138, 142, 161,<br>166, 168, 170, 174, 176, 186, 188, 193, 194,<br>196, 197, 198, 199, 201, 203, 205, 207, 209,<br>224        |
| 100 < x < 500  | 5, 7, 40, 47, 87, 126, 127, 128, 134, 136, 140,<br>143, 144, 146, 149, 154, 162, 164, 167, 169,<br>187, 192, 195, 200, 204, 210, 212, 220, 221,<br>223     |
| 500 < x < 1000 | 9, 98, 104, 177, 218                                                                                                                                       |
| > 1000         | 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 46,<br>48, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 102, 109, 122,<br>145, 147, 148, 150, 155, 158, 160, 165, 219,<br>222 |

[1070] C. 经本发明的化合物处理的细胞的表面上的 Her2 的荧光染色

[1071] 用本发明的一种化合物处理之后,用 1xPBS/1% FBS 将细胞洗涤两次,并接着用抗 Her2-FITC(#340553, BD) 在 4℃下染色 30min。然后,在用 0.5ml 1%的多聚甲醛进行固定之前,在 FACS 缓冲液中将细胞洗涤三次。在 FACSCalibur 系统上获得数据。使用同种型匹配的对照物,建立非特异性染色的样品并设定荧光标记物。从每个样品中记录总共 10,000 项。通过使用 CellQuest 软件 (BD Biosciences) 对数据进行分析。

[1072] D. 凋亡分析

[1073] 在用本发明的这些化合物处理之后,用 1xPBS/1% FBS 将细胞洗涤一次,并接着在含有 FITC 偶联的 Annexin V 以及碘化丙锭 (PI) (所有都获自 BD Biosciences) 的结合缓冲液中进行染色,持续 30min。用 FACSCalibur (BD Biosciences) 进行流式细胞分析,并从每个样品中记录总共 10,000 项。通过使用 CellQuest 软件 (BD Biosciences) 对数据进行分析。在减去对照性荧光之后计算相关的荧光。

[1074] E. 用本发明的化合物处理后细胞中 c-Kit 的降解

[1075] 使用两种白血病细胞系, HEL92. 1. 7 以及 Kasumi-1, 用于测定由本发明的这些 Hsp90 抑制剂诱导的 c-kit 降解。用 17AAG (0.5  $\mu$ M)、或本发明的一种化合物处理细胞(每孔  $3 \times 10^5$  个细胞)约 18h。收集细胞并在 1200rpm 下离心 (SORVALL RT 6000D) 5min。弃除上清液, 并用 1XPBS 将细胞洗涤一次。离心之后, 在 4℃ 下用 100ml 1XPBS 中的 FITC 偶联的 c-kit 抗体 (MBL International, Cat#K0105-4) 将细胞染色 1h。对样品进行读数并用 FACSCalibur 流式细胞仪 (Becton Dickinson) 进行分析。

[1076] 选择 c-Kit (一种赖氨酸激酶受体以及 Hsp90 的客户蛋白之一) 并用于基于 FACS 的降解测定。预期本发明的这些化合物以剂量依赖的方式诱导 c-kit 降解。预期本发明的这些化合物在治疗与 c-kit 有关的肿瘤如白血病、肥大细胞肿瘤、小细胞肺癌、睾丸癌、一些胃肠道的癌症 (包括 GIST)、以及一些中枢神经系统的癌症方面是有效的。

[1077] FACS 分析的结果可通过蛋白质印迹分析来确定。

[1078] F. 用本发明的化合物处理后细胞中 c-Met 的降解

[1079] 可检查本发明的这些 Hsp90 抑制剂诱导 c-Met (一种 Hsp90 客户蛋白, 它以高的水平表达于几种类型的非小细胞肺癌中) 降解的能力。将 NCI-H1993 (ATCC, cat#CRL-5909) 以每孔  $5 \times 10^5$  个细胞的密度接种于 6 孔板中。用 17AAG (100nM 或 400nM) 或本发明的一种化合物 (100nM 或 400nM) 处理细胞, 并在处理后 24h 制备细胞的溶解物。将等量的蛋白用于蛋白质印迹分析。预期本发明的这些化合物由于抑制 Hsp90 而在这种细胞系中有力地诱导 c-Met 的降解。

[1080] 实例 6 在裸小鼠异种移植模型中对抗人类肿瘤细胞系 MDA-MB-435S 的抗肿瘤活性

[1081] 人类肿瘤细胞系 MDA-MB-435S (ATCC#HTB-129; G. Ellison, et al., Mol. Pathol. 55:294-299, 2002) 获自美国种质保存中心 (Manassus, Virginia, USA)。将该细胞系培养在从以下物质中制备的生长培养基中: 50% 的 Dulbecco's Modified Eagle Medium (高糖)、50% 的 RPMI Media 1640、10% 的胎牛血清 (FBS)、1% 的 100X L-谷氨酰胺、1% 的 100X 青霉素-链霉素、1% 的 100X 丙酮酸钠以及 1% 的 100X MEM 非必需氨基酸。FBS 获自 Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri, USA), 并且其他所有试剂都获自 Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA)。将已在液氮中冷藏保存的大约  $4$  至  $5 \times 10^6$  细胞在 37℃ 下快速解冻, 并转移至含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 组织培养瓶中, 并接着在 37℃ 下在 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行孵育。每 2 至 3 天更换生长培养基直到培养瓶达到 90% 的会合, 典型地在 5 至 7 天。为了传代并扩充该细胞系, 用 10ml 室温的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 对 90% 会合的培养瓶进行洗涤, 并且通过加入 5ml 1X 胰蛋白酶-EDTA (Invitrogen) 使细胞分离, 并在 37℃ 下孵育直到细胞从培养瓶的表面脱离。为了使胰蛋白酶失活, 加入 5ml 的生长培养基, 并接着将培养瓶的内含物离心以使细胞成团。吸取上清液并且将细胞团重新悬浮于 10ml 生长培养基中, 并且使用血细胞计数器来确定细胞数目。将每个培养瓶大约  $1$  至  $3 \times 10^6$  个细胞接种于含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 培养瓶中, 并在 37℃ 下在 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行孵育。当培养瓶达到 90% 会合时, 重复以上的传代步骤直到获得足够的细胞而移植到小鼠中。

[1082] 六至八周龄的雌性 Cr1:CD-1-nuBR (裸) 小鼠获自 Charles

RiverLaboratories(Wilmington,Massachusetts,USA)。动物在使用之前以 4 至 5 只 / 笼放置于小隔离器 ( 具有 12 小时 /12 小时的亮 / 暗循环 ) 中适应至少 1 周,并随意地喂正常的实验室饲料。对移植时在 7 至 12 周龄之间的动物进行研究。为了将肿瘤细胞移植到裸小鼠中,按照以上方法将细胞用胰蛋白酶消化,在 PBS 中洗涤,并以  $50 \times 10^6$  个细胞 /ml 的浓度重新悬浮于 PBS 中。使用 27 号计量注射针以及 1cc 注射器,将 0.1ml 细胞悬浮液注射入裸小鼠的脂体中。脂体是位于腹部右侧的腹部内脏 (vicera) 中,在髌骨 (pelvic bone) 与股骨 (femur) 的结合处的脂肪体。然后允许肿瘤在体内发展直到它们的体积达到大约  $150\text{mm}^3$ ,这在移植后典型地是需要 2 至 3 周。通过测径器测量肿瘤的宽度 (W)、长度 (L) 以及厚度 (T) 使用以下公式计算肿瘤体积 (V) : $V = 0.5326 \times (L \times W \times T)$ 。将这些动物随机分入多个处理组,这样每组的平均肿瘤体积在开始给药时是相似的。

[1083] 通过将适量的每种化合物溶解于二甲亚砜 (DMSO) 中,通过在超声水浴中进行超声处理,来制备测试化合物的母液。在研究开始时制备母液,将其在  $-20^\circ\text{C}$  下储存并每天做出新鲜的稀释液用于给药。还通过以下步骤制备 20% 的 Cremophore RH40 ( 聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 ;BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany) 在 80% 的 D5W ( 水中的 5% 葡萄糖 ;Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) 中的溶液 : 首先将 100% Cremophore RH40 在  $50^\circ\text{C}$  至  $60^\circ\text{C}$  进行加热直到液化并澄清,用 100% 的 D5W 以 1 : 5 进行稀释,再次重新加热直到澄清并接着进行充分混合。这一溶液在使用之前在室温下储存长达 3 个月。为了制备用于每日给药的配制品,用 20% 的 Cremophore RH40 以 1 : 10 将 DMSO 母液进行稀释。用于给药的最终配制品含有 10% 的 DMSO、18% 的 Cremophore RH40、3.6% 的葡萄糖以及 68.4% 的水以及适量的测试品。用这一溶液以 10ml/kg 体重对这些动物进行腹膜内 (IP) 注射,计划每周进行 5 天 ( 星期一至星期五,在星期六以及星期日不给药 ) 持续 3 周。

[1084] 预期本发明的化合物导致 MDA-MB-435S 细胞在裸小鼠中的生长速率降低的程度较以 100mg/kg 体重的 Hsp90 抑制剂 17-AAG 的剂量更为显著。

[1085] 实例 7 在裸小鼠异种移植模型中抵抗人类肿瘤细胞的抗肿瘤活性

[1086] 人类鳞状非小细胞肺癌细胞系 RERF-LC-AI (RCB0444 ;S. Kyoizumi, et al., Cancer. Res. 45 :3274-3281,1985) 获自 the Riken CellBank (Tsukuba, Ibaraki, Japan)。将该细胞系在从以下物质中制备的生长培养基中培养 :50% 的 Dulbecco's Modified Eagle Medium (高糖)、50% 的 RPMI Media 1640、10% 的胎牛血清 (FBS)、1% 的 100X L-谷氨酰胺、1% 的 100X 青霉素 - 链霉素、1% 的 100X 丙酮酸钠以及 1% 的 100X MEM 非必需氨基酸。FBS 获自美国种质保存中心 (Manassas, Virginia, USA), 并且其他所有试剂都获自 Invitrogen Corp. (Carlsbad, California, USA)。将已在液氮中冷藏保存的大约 4 至  $5 \times 10^6$  个细胞在  $37^\circ\text{C}$  快速解冻,并转移至含有 50ml 生长培养基的  $175\text{cm}^2$  组织培养瓶中,并接着在  $37^\circ\text{C}$  下在 5%  $\text{CO}_2$  的培养箱中进行孵育。

[1087] 每 2 至 3 天更换生长培养基直到培养瓶达到 90% 的会合,典型地在 5 至 7 天。为了传代并扩充该细胞系,用 10ml 室温的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 对 90% 会合的培养瓶进行洗涤,并且通过加入 5ml 1X 胰蛋白酶 -EDTA (Invitrogen) 使细胞分离,并在  $37^\circ\text{C}$  下孵育直到细胞从培养瓶的表面脱离。为了使胰蛋白酶失活,加入 5ml 的生长培养基,并接着将培养瓶的内含物离心以使细胞成团。吸取上清液并且将细胞团重新悬浮于 10ml 生长培养基中,

并且使用血细胞计数器确定细胞数目。将每个培养瓶大约  $1$  至  $3 \times 10^6$  个细胞接种于含有  $50\text{ml}$  生长培养基的  $175\text{cm}^2$  培养瓶中,并在  $37^\circ\text{C}$  下在  $5\%$   $\text{CO}_2$  的培养箱中进行孵育。当培养瓶达到  $90\%$  会合时,重复以上的传代步骤直到获得足够的细胞而移植到小鼠中。

[1088] 七至八周龄的雌性 Cr1:CD-1-nuBR(裸)小鼠获自 Charles River Laboratories(Wilmington, Massachusetts, USA)。动物在使用之前以  $4$  至  $5$  只/笼放置于小隔离器(具有  $12$  小时/  $12$  小时的亮/暗循环)中适应至少  $1$  周,并随意地喂正常的实验室饲料。对移植时在  $8$  至  $12$  周龄之间的动物进行研究。为了将 RERF-LC-AI 肿瘤细胞移植到裸小鼠中,按照以上方法将细胞用胰蛋白酶消化,在 PBS 中洗涤并以  $50 \times 10^6$  个细胞/ml 的密度重新悬浮于  $50\%$  未补充的 RPMI 培养基 1640 以及  $50\%$  的 Matrigel Basement Membrane Matrix(#354234;BD Biosciences;Bedford, Massachusetts, USA) 中。使用  $27$  号计量注射针以及  $1\text{cc}$  注射器,将  $0.1\text{ml}$  细胞悬浮液皮下注射入每只裸小鼠的侧腹中。通过测径器测量肿瘤的宽度(W)、长度(L)以及厚度(T),使用以下公式计算肿瘤体积(V):  $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ 。

[1089] 分离体内传代的 RERF-LC-AI 肿瘤细胞(RERF-LC-AI<sup>IVP</sup>)以改进相对于裸小鼠中亲代细胞系的肿瘤移植率。允许 RERF-LC-AI 肿瘤在体内发展直到它们的体积达到大约  $250\text{mm}^3$ ,这在移植后典型地需要大约  $3$  周。通过  $\text{CO}_2$  窒息使小鼠安乐死,并在层流罩中使用  $70\%$  的酒精对它们的外表进行消毒。使用无菌技术,使用手术刀片切取肿瘤并将其置于在  $50\text{ml}$  PBS 中。使用  $55\text{ml}$  Wheaton Safe-Grind 组织磨碎器(编号 #62400-358;VWR International, West Chester, Pennsylvania, USA) 通过将研棒杵磨  $4$  至  $5$  次但不扭动而制备单一的细胞悬浮液。将悬浮液通过  $70\mu\text{m}$  的尼龙细胞过滤网过滤并接着离心以使细胞成团。将得到的沉淀重新悬浮于  $0.1\text{M}$   $\text{NH}_4\text{Cl}$  中以溶解受损的红细胞,并接着立即离心以使细胞成团。将细胞团重新悬浮于生长培养基中并以  $1$  至  $3$  个肿瘤/瓶或大约  $10 \times 10^6$  个细胞/瓶的密度接种于含有  $50\text{ml}$  生长培养基的  $175\text{cm}^2$  培养瓶中。在  $37^\circ\text{C}$  下在  $5\%$   $\text{CO}_2$  的培养箱中孵育过夜之后,通过用 PBS 漂洗两次将非贴壁细胞去除,并接着用新鲜的生长培养基喂养这些培养物。当培养瓶达到  $90\%$  会合时,重复以上的传代步骤直到获得足够的细胞而移植到小鼠中。

[1090] 然后按照以上方法移植 RERF-LC-AI<sup>IVP</sup> 细胞,并且允许肿瘤在体内发展,直到大部分的肿瘤体积达到  $100$  至  $200\text{mm}^3$  的平均值,这在移植后典型地需要  $2$  至  $3$  周。弃除带有长形的或非常小或非常大的肿瘤的动物,并仅选择携带显示出一致的生长速率的肿瘤的动物用于研究。将这些动物随机分入多个处理组,这样每组的平均肿瘤体积在开始给药时是相似的。

[1091] Hsp90 抑制剂  $17\text{-}\beta\text{-}$ 烯丙氨基- $17\text{-}$ 去甲氧基格尔德霉素( $17\text{-AAG}$ )可作为一种阳性对照物(Albany Molecular Research, Albany, New York, USA)而采用。通过将适量的每种化合物溶解于二甲亚砜(DMSO),通过在超声水浴中进行超声处理来制备测试品的母液。每周制备母液,将其在  $-20^\circ\text{C}$  下储存并且每天每天做出新鲜的稀释液用于给药。还通过以下步骤制备  $20\%$  的 Cremophore RH40(聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油;BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany) 在  $80\%$  的 D5W(水中的  $5\%$  葡萄糖;Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) 中的溶液:首先将  $100\%$  的 Cremophore RH40 在  $50^\circ\text{C}$  至  $60^\circ\text{C}$  进行加热直到液化并澄清,用  $100\%$  的 D5W 以  $1:5$  进行稀释,再次重新

加热直到澄清并接着进行充分混合。这一溶液在使用之前在室温下储存长达 3 个月。为了制备用于每日给药的配制品,用 20% 的 Cremophore RH40 以 1 : 10 将 DMSO 母液稀释。用于给药的最终配制品含有 10% 的 DMSO、18% 的 Cremophore RH40、3.6% 的葡萄糖、68.4% 的水以及适量的测试品。用这一溶液以 10ml/kg 体重对这些动物进行腹膜内 (i. p.) 注射,计划每周进行 5 天 (星期一、星期二、星期三、星期四、以及星期五,在星期六以及星期日不给药) 持续总共 15 次给药。

[1092] 预期用本发明的这些化合物进行处理导致了 RERF-LC-AI<sup>IVP</sup> 人类肺癌细胞在裸小鼠中的生长速率降低。

[1093] 实例 8 裸小鼠肿瘤模型中的坏死

[1094] 小鼠乳腺癌细胞系 EMT6 (ATCC#CRL-2755) 获自美国种质保存中心 (ATCC ;Manassas, Virginia,USA)。将该细胞系在从以下物质中制备的生长培养基中培养:50% 的 Dulbecco's Modified Eagle Medium (高糖)、50% 的 RPMI Media 1640、10% 的胎牛血清 (FBS)、1% 的 100XL- 谷氨酰胺、1% 的 100X 青霉素 - 链霉素、1% 的 100X 丙酮酸钠以及 1% 的 100X MEM 非必需氨基酸。FBS 获自 ATCC,并且所有其他试剂都获自 Invitrogen Corp. (Carlsbad, California,USA)。将已在液氮中冷藏保存的大约 4 至  $5 \times 10^6$  个细胞在 37°C 下快速解冻,并转移至含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 组织培养瓶中,并接着在 37°C 下在 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行孵育。每 2 至 3 天更换生长培养基直到培养瓶达到 90% 的会合,典型地是在 5 至 7 天。为了传代并扩充该细胞系,用 10ml 室温的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 对 90% 会合的培养瓶进行洗涤,并且通过加入 5ml 1X 胰蛋白酶-EDTA (Invitrogen) 使细胞分离,并在 37°C 下孵育直到细胞从培养瓶的表面脱离。为了使胰蛋白酶失活,加入 5ml 的生长培养基,并接着将培养瓶的内含物离心以使细胞成团。吸取上清液并且将细胞团重新悬浮于 10ml 生长培养基中,并且使用血细胞计数器确定细胞数目。将每个培养瓶大约 1 至  $3 \times 10^6$  个细胞接种于含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 培养瓶中,并在 37°C 下在 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行孵育。当培养瓶达到 90% 会合时,重复以上的传代步骤直到获得足够的细胞而移植到小鼠中。

[1095] 七至八周龄的雌性 Cr1:CD-1-nuBR (裸) 小鼠获自 Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA)。动物在使用之前以 4 至 5 只 / 笼放置于小隔离器 (具有 12 小时 / 12 小时的亮 / 暗循环) 中适应至少 1 周,并随意地喂正常的实验室饲料。对移植时在 8 至 10 周龄之间的动物进行研究。为了将 EMT6 肿瘤细胞移植到裸小鼠中,按照以上方法将细胞用胰蛋白酶消化,在 PBS 中洗涤,并以  $10 \times 10^6$  个细胞 / ml 的浓度重新悬浮于 PBS 中。使用 27 号计量注射针以及 1cc 注射器,将 0.1ml 细胞悬浮液皮下注射入每只裸小鼠的侧腹中。

[1096] 然后,允许肿瘤在体内发展直到大多数的肿瘤体积达到大约 75 至 125mm<sup>3</sup>,这在移植后典型地需要 1 周。弃除带有长的或非常小或非常大的肿瘤的动物,并仅选择携带显示出一致的生长速率的肿瘤的动物用于研究。通过测径器测量肿瘤的宽度 (W)、长度 (L) 以及厚度 (T),使用以下公式计算肿瘤体积 (V):  $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ 。将这些动物随机分入多个处理组,这样在开始给药时每组的中值肿瘤体积是大约 100mm<sup>3</sup>。

[1097] 为了在 DRD 中配制本发明的一种化合物,通过将适量的该种化合物溶解于二甲亚砜 (DMSO),通过在超声水浴中进行超声处理来制备该测试品的母液。还通过以下步骤制备处于水中的 5% 的葡萄糖 (Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA) 中的

20%的 Cremophore RH40(聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 ;BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany):首先将 100%的 Cremophore RH40 在 50℃至 60℃进行加热直到液化并澄清,用 100%的 D5W 以 1 : 5 进行稀释,再次重新加热直到澄清并接着进行充分混合。这一溶液在使用之前在室温下储存长达 3 个月。为了制备用于给药的 DRD 配制品,用 20%的 Cremophore RH40 以 1 : 10 将 DMSO 母液稀释。用于给药的最终的 DRD 配制品含有 10%的 DMSO、18%的 Cremophore RH40、3.6%的葡萄糖、68.4%的水以及适量的测试品。

[1098] 单一静脉内 (i. v.) 单次快速静脉注射给予这些荷瘤小鼠 DRD 运载体或配制于 DRD 中的本发明的一种化合物,二者均为 10mL/kg 体重。然后,在药物处理之后 4 至 24 小时,切取肿瘤,切成一半并在 10%的中性缓冲的福尔马林中固定过夜。将每个肿瘤包埋于石蜡中,其中在该块中切面向下放置,并且进行粗切直到获得一个完整的切片。从每个肿瘤中制备 5  $\mu$  M 连续切片并用苏木精以及曙红染色。手工使用带具有 10x10 的正方形格栅光网的光学显微镜对这些载玻片进行评估。通过对包含坏死的格栅正方形的总数以及包含有活力的肿瘤细胞的格栅正方形的总数进行评分,在 200X 放大倍率下对肿瘤中坏死的百分数进行定量

[1099] 预期相对于在用运载体处理的肿瘤中观察到的基线坏死,本发明的这些化合物将导致在 EMT6 肿瘤中心处坏死组织增加。正如对于血管性靶向机制的作用所预期的,快速开始的坏死与失去到达肿瘤的血流而导致的低氧以及肿瘤细胞死亡相一致。

[1100] 实例 9 :在裸小鼠肿瘤模型内中断血管的活性

[1101] 小鼠乳癌细胞系 EMT6 (ATCC#CRL-2755) 获自美国种质保存中心 (ATCC ;Manassas, Virginia,USA)。将该细胞系在从以下物质中制备的生长培养基中培养 :50%的 Dulbecco's Modified Eagle Medium(高糖)、50%的 RPMI Media 1640、10%的胎牛血清 (FBS)、1%的 100XL- 谷氨酰胺、1%的 100X 青霉素 - 链霉素、1%的 100X 丙酮酸钠以及 1%的 100X MEM 非必需氨基酸。FBS 获自 ATCC,并且所有其他试剂都获自 Invitrogen Corp. (Carlsbad, California,USA)。将已在液氮中冷藏保存的大约 4 至 5x10<sup>6</sup> 个细胞在 37℃下快速解冻,并转移至含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 组织培养瓶中,并接着在 37℃下在 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中进行孵育。每 2 至 3 天更换生长培养基直到培养瓶达到 90%的会合,典型地在 5 至 7 天。为了传代并扩充该细胞系,用 10ml 室温的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 对 90%会合的培养瓶进行洗涤,并且通过加入 5ml 1X 胰蛋白酶 -EDTA (Invitrogen) 使细胞分离,并在 37℃下孵育直到细胞从培养瓶的表面脱离。为了使胰蛋白酶失活,加入 5ml 的生长培养基,并接着将培养瓶的内含物离心以使细胞成团。吸取上清液并且将细胞团重新悬浮于 10ml 生长培养基中,并且使用血细胞计数器确定细胞数目。将每个培养瓶大约 1x10<sup>6</sup> 至 3x10<sup>6</sup> 个细胞接种于含有 50ml 生长培养基的 175cm<sup>2</sup> 培养瓶中,并在 37℃下在 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中进行孵育。当培养瓶达到 90%会合时,重复以上的传代步骤直到获得足够的细胞而移植到小鼠中。

[1102] 七至八周龄的雌性 Cr1:CD-1-nuBR(裸)小鼠获自 Charles River Laboratories (Wilmington, Massachusetts, USA)。动物在使用之前以 4 至 5 只 / 笼放置于小隔离器 (具有 12 小时 / 12 小时的亮 / 暗循环) 中适应至少 1 周,并随意地喂正常的实验室饲料。对移植时在 8 至 10 周龄之间的动物进行研究。为了将 EMT6 肿瘤细胞移植到裸小鼠中,按照以上方法将细胞用胰蛋白酶消化,在 PBS 中洗涤,并以 10x10<sup>6</sup> 个细胞 / ml 的浓度重新悬浮于 PBS 中。使用 27 号计量注射针以及 1cc 注射器,将 0.1ml 细胞悬浮液皮

下注射入每只裸小鼠的侧腹中。

[1103] 对于伊文思蓝染色测定而言,允许肿瘤在体内发展,直到大部分的肿瘤体积达到 40 至 90mm<sup>3</sup>(使肿瘤坏死的程度最小化),这在移植之后典型地需要 4 至 6 天。弃除带有可视性坏死的、长的或非常小或非常大的肿瘤的动物,并仅选择携带显示出一致的生长速率的肿瘤的动物用于研究。通过测径器测量肿瘤的宽度(W)、长度(L)以及厚度(T),使用以下公式计算肿瘤体积(V): $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ 。将这些动物随机分入多个处理组中,这样针对伊文思蓝染色测定在开始给药时每组具有的中值肿瘤体积是大约 125mm<sup>3</sup>或大约 55mm<sup>3</sup>。

[1104] 为了配制用于给药的本发明的化合物,将适量的化合物溶解于水中的 5% 的葡萄糖(D5W;Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA)中。将 D5W 给予用运载体处理的动物。

[1105] 为了进行伊文思蓝染色测定,在 0 小时给予荷瘤动物运载体或测试品,并接着在第 1 小时静脉内注射伊文思蓝染料(Sigma#E-2129;St. Louis, Missouri, USA)在 0.9% 的 NaCl 中的 100 μL 1% (w/v) 的溶液。在第 4 小时切取肿瘤,称重,并用 50 μL 1N KOH 在 60°C 下通过在 50 μL 1N KOH 中孵育 16 小时将组织分离。为了提取染料,加入 125 μL 0.6N 的磷酸以及 325 μL 丙酮,并将样品剧烈涡旋,并接着以 3000RPM 进行微量离心持续 15min 以使细胞碎片成团。然后在 Triad 分光光度计(Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, USA)中在 620nm 处测量 200 μL 上清液的光学吸光度。来自大小相似的运载体处理的或用测试品处理的动物组(它们没有注射染料)的背景 OD<sub>620</sub> 值作为背景扣除。然后,针对肿瘤重量将 OD<sub>620</sub> 值标准化,并相对于用运载体处理的肿瘤计算染料摄取量。

[1106] 为了检查本发明的一种化合物中断血管的活性,采用伊文思蓝染色测定作为肿瘤血管体积的一种测量法(Graff et al., Eur J Cancer 36:1433-1440, 2000)。伊文思蓝染料通过静电作用与血清白蛋白在染料的磺酸基团与白蛋白中赖氨酸残基的末端阳离子氮之间形成络合物。染料离开循环非常缓慢,主要通过当仍与白蛋白相结合时弥散至血管外组织。由肿瘤吸收的白蛋白-染料络合物位于非坏死组织的细胞外间隙,并且细胞内的吸收以及坏死区域中的吸收是可忽略不计的。肿瘤中染料的存在量是肿瘤细胞血量以及微血管通透性的一种测量法。预期本发明的这些化合物导致肿瘤染料摄入量相对于用运载体处理的动物实质性地降低。这种染料渗入肿瘤的降低与由于肿瘤脉管系统的阻塞而存在的流向肿瘤的血液缺失相一致,这与血管中断的作用机制相一致。

[1107] 实例 10:在人类 PBMC 中抑制炎症细胞因子的产生

[1108] 使用 Ficoll 400 以及泛影酸钠(密度为 1.077g/ml)溶液将人类 PBMC 分离,并用 RosetteSep(StemCell Technologies)进行纯化。用人类 IFN-γ (800U/ml, Pierce Biotechnology#R-IFNG-50)对 PBMC 进行预处理,以 0.5x10<sup>6</sup>/100 μL/孔接种于含有培养基(RPMI 1640, 10% FBS, 1% 青霉素/链霉素)的 96 孔 U 型底孔板中,在 37°C 下孵育过夜。然后,用 1 μg/ml 的 LPS(脂多糖, Sigma#L2654-1MG)或 0.025% 的 SAC(Staphylococcus Aureus Cowan, Calbiochem-Novabiochem Corp. #507858)刺激细胞,并用一种待测试的化合物以不同浓度(其中最终 DMSO 的浓度低于 0.5%)处理 16 至 18 小时。收集大约 180 μL/孔的上清液,并使用 ELISA kit 或 Bio-plex(Bio-Rad)进行测量,以确定细胞因子产生的水平。使用 Cell Counting Kit-8(Dojindo Molecular Technologies, Inc.)确定细胞的存活。预期本发明的这些化合物广泛地抑制促炎症反应细胞因子的产生。

[1109] 实例 11 :在大鼠与人类的 PBMC 中抑制糖皮质激素受体的水平

[1110] 制备细胞:

[1111] 收集来自健康的人类志愿者以及雄性 SD 大鼠的全血样品,并且立刻将 PBMC 按照以下方法进行分离。用等体积的无菌的 1xPBS 稀释 5ml 全血。将经稀释的血液仔细涂覆在无菌的离心管中,不搅乱底层(底层含有 5ml 的菲可帕克以及密度梯度溶液)。在室温下以 1500xg 将分层的血液离心 30 分钟。仔细去除含有 PBMC 的中间薄层,将其转移至另一个无菌的离心管中,并用 PBS 洗涤两次以去除 Percoll。将分离的大鼠以及人类的 PBMC 在 10% 的胎牛血清 /DMEM 中培养。

[1112] 处理:

[1113] 用 DMSO(对照物)、本发明的化合物、或 17-DMAG 在 0、1、5、25、或 100nM 的浓度下(在 DMSO 中)处理大鼠以及人类的 PBMC,持续 16 个小时。然后,收集细胞,并在冰冷的 PBS 中漂洗,并在液氮中储存直到进行进一步的分析。

[1114] 免疫印迹

[1115] 在 Western 溶解缓冲液(10mmol/L 的 HEPES、42mmol/L 的 KCl、5mmol/L 的 MgCl<sub>2</sub>、0.1mmol/L 的 EDTA、0.1mmol/L 的 EGTA、1mmol/L 的 DTT、1% 的 Triton X-100、新鲜地补充有来自 Pierce, Rockford, IL 的 1x 蛋白酶抑制剂混合物(protease inhibitor cocktail))中制备 PBMC。通过二金鸡宁酸(bicinchoninic acid)测定(Pierce)对溶解物的蛋白浓度进行定量并将其标准化。将等量的蛋白质载入 10% 的 NuPAGEBis-Tris Gel(Invitrogen),并随后转移至聚偏二氟乙烯薄膜上。用 TBST 中的 5% 的牛奶将这些薄膜封闭。加入来自 Santa Cruz Biotechnology, Inc. 的糖皮质激素受体的第一抗体,并在室温下摇动孵育 1 小时。在加入第二抗体之前在 TBST 中广泛地洗涤这些印迹,在 4℃ 下轻微摇动孵育过夜。再次广泛地洗涤这些印迹,并用 SuperSignal West Femto 基片(Pierce)显影。进行免疫印迹分析,以通过 Quantity One software(来自 Bio-Rad)测量总 GR 的水平。

[1116] 实例 12 :在人类 PBMC 与肾细胞,连同几种人类癌细胞系中抑制糖皮质激素受体的水平

[1117] 制备细胞:

[1118] 正常的人类肾近端小管上皮细胞以及肿瘤细胞系 MV-4-11、Kasumi-1,以及 Hela 分别获自 Cambrex Bioproducts 以及美国种质保存中心。用 10% 的胎牛血清 /DMEM 培养这些细胞。

[1119] 收集来自健康的人类志愿者的全血样品,并如在实例 11 中所描述立刻将 PBMC 分离。将分离的人类 PBMC 在 10% 胎牛血清 /DMEM 中培养。

[1120] 处理:

[1121] 用 DMSO(对照物)、本发明的这些化合物、或 17-DMAG 以 0、5、25、或 100nM(在 DMSO 中)的浓度处理人类 PBMC, kasumi-1、Mv-4-11、Hela、以及人类肾近端小管上皮细胞,持续 16 个小时。然后,收集细胞,并在冰冷的 PBS 中漂洗,并在液氮中储存直到进一步分析。

[1122] 免疫印迹

[1123] 在 Western 溶解缓冲液(10mmol/L HEPES、42mmol/L KCl、5mmol/L MgCl<sub>2</sub>、0.1mmol/L EDTA、0.1mmol/L EGTA、1mmol/L DTT、1% Triton X-100、新鲜地补充有来自 Pierce, Rockford, IL 的 1x 蛋白酶抑制剂混合物)中制备 PBMC、肾脏细胞以及肿瘤细胞

团。通过双金鸡宁酸测定 (Pierce) 对溶解物的蛋白浓度进行定量并将其标准化。将等量的蛋白质载入 10% 的 NuPAGE Bis-Tris Gel (Invitrogen) 中, 并随后转移至聚偏二氟乙烯薄膜上。用 TBST 中的 5% 的牛奶将这些薄膜封闭。加入来自 Santa Cruz Biotechnology, Inc. 的糖皮质激素受体的第一抗体, 并在室温下摇动孵育 1 小时。在加入第二抗体之前在 TBST 中广泛地洗涤这些印迹, 在 4℃ 下轻微摇动孵育过夜。再次广泛地洗涤这些印迹, 并用 SuperSignal West Femto 基片 (Pierce) 显影。预期本发明的化合物在癌细胞连同正常的 PBMC 以及肾脏细胞中抑制糖皮质激素受体的表达。

[1124] 实例 13 : 在体内抑制糖皮质激素受体的水平

[1125] 将雄性成体的斯普拉-道来 (SD) 大鼠每组五只随机分至五个测试组中, 这些测试组接受如在表 3 中所示的处理。

[1126] 表 3

[1127]

| 处理组 | 所接受的处理                                      |
|-----|---------------------------------------------|
| G1  | 5mL/kg 的运载体 (5% 的 DMSO/13.5% 的 Cr-RH40/D5W) |
| G2  | 6mg/kg 的 17-DMAG                            |
| G3  | 5mg/kg 的紫杉醇                                 |
| G4  | 80mg/kg 的本发明的化合物                            |
| G5  | 50mg/kg 的本发明的化合物                            |

[1128] 每日通过尾静脉经静脉内给予这些待测试的化合物, 持续四天。在研究的第 5 天将所有大鼠处死。每只动物收集大约 1 至 2mL 的血液样品。然后, 将这些血液样品集中起来作为一组用于 PBMC 的分离。将 PBMC 分离, 并如在实例 11 以及 12 中所描述, 使用识别糖皮质激素受体的抗体制备免疫印迹。

[1129] 在此引证的所有公开文件、专利申请、专利、以及其他文件, 它们的全文都通过引用进行结合。若产生矛盾, 以本说明书 (包括定义) 为主。此外, 这些材料、方法、以及实例仅是阐述性的而无意进行限制。

[1130] 虽然已对本发明特别地进行了展示并且参考其优选的实施方案的实施方案进行了说明, 本领域的那些普通技术人员应该理解的是, 可在不偏离由所附的权利要求所涵盖的本发明的范围时作出在形式以及细节方面的不同改变。