

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96106976

C07D 209/08 (2006.01)

※ 申請日期：96.3.01

※IPC 分類：C07D 231/56 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

環己胺基苯，吡啶及嗒咩衍生物

CYCLOHEXYLAMINO BENZENE, PYRIDINE, AND PYRIDAZINE
DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商西瑞尼克絲公司

SERENEX, INC.

代表人：(中文/英文)

史蒂芬 哈爾

HALL, STEVEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國北卡羅萊納州27701都漢市福斯特街323號

323 FOSTER STREET, DURHAM, NORTH CAROLINA 27701, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 肯尼斯 西 黃
HUANG, KENNETH HE
2. 傑洛 伊文斯
EAVES, JERON
3. 詹姆士 維爾
VEAL, JAMES
4. 史蒂芬 E 哈爾
HALL, STEVEN E.
5. 湯瑪斯 巴塔
BARTA, THOMAS
6. 古納 J 漢森
HANSON, GUNNAR J.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年02月27日；60/777,124

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於苯、吡啶及嗒吡衍生物且更具體而言，本發明係關於用於治療及/或預防與細胞增生相關之疾病及/或病況(例如，癌症)、炎症及炎症相關性病徵及與血管生成相關之病況的此等化合物。

【先前技術】

癌症之特徵係異常的細胞增生。癌細胞呈現許多使其對宿主產生危險的性質，通常包括侵入其他組織及誘導毛細血管向內生長之能力，此確保增生癌細胞具有足夠的血液供應。癌細胞之特點係其對調節正常細胞中細胞分裂之控制機制的異常反應及持續分裂直至其最終殺死宿主。

血管生成在正常條件下係一受到良好調控的過程，然而，許多疾病係由血管生成之持久失控引起的。血管生成失控可直接造成特定疾病或使現存病理病況惡化。舉例而言，眼睛新血管形成不僅被視為失明之最常見原因，而且被認為是許多眼疾病之主導原因。而且，在某些現存病況中，舉例而言，在關節炎中，新形成的毛細血管侵入關節並破壞軟骨，或者在糖尿病之情形中，視網膜中所形成新毛細血管侵入玻璃體，出血並造成失明。實體腫瘤之生長及轉移亦取決於血管生成(Folkman, J., Cancer Res., 46, 467-473 1986；及 Folkman, J., Journal of the National Cancer Institute, 82, 4-6 1989)。人們已經證實：舉例而言，增大至2 mm以上之腫瘤必須獲得其自己的血液供應並

藉由誘導新毛細血管生長來實現此血液供應。當此等新血管嵌入腫瘤中時，其為腫瘤細胞進入血液循環並轉移至諸如肝臟、肺臟或骨骼等遠位置提供一種途徑(Weidner, N. 等人， The New England Journal of Medicine, 324(1), 1-8 1991)。在血管生成失控之條件下，設計為控制、壓抑及/或抑制血管生成之治療方法可消除或減輕此等病況及疾病。

炎症係與諸如下列等病症相關：疼痛、頭痛、發燒、關節炎、哮喘、支氣管炎、經期痙攣、腱炎、滑囊炎、乾癬、濕疹、燒傷、皮炎、炎症性腸症候群、克隆氏病(Crohn's disease)、胃炎、刺激性腸症候群、潰瘍性結腸炎、脈管疾病、何傑金氏病(Hodgkin's disease)、硬皮病、風濕熱、I型糖尿病、重症肌無力、結節病、腎病症候群、貝切特氏症候群(Behcet's Disease)、多發性肌炎、過敏症、結膜炎、齦炎、損傷後腫脹、心肌局部缺血及諸如此類。

熱休克蛋白90 (HSP-90)係一種激活若干真核蛋白激酶(包括細胞週期調節蛋白依賴性激酶CDK4)所需的細胞伴侶蛋白質。格爾德黴素(Geldanamycin)(一種HSP-90之蛋白質重折疊活性之抑制劑)已經顯示具有抗增生及抗腫瘤活性。

HSP-90亦可指導細胞生長及存活之許多關鍵調控因子之細胞內沈積及蛋白水解回轉。其功能在腫瘤發生期間被破壞從而使惡性轉化成為可能並促進體細胞迅速形成且使突

變體蛋白保留或甚至獲得功能。抑制HSP-90可減緩此等進程並因此具有治療用途(Whitesell L, Lindquist, S.L., Nature Rev. Cancer, 2005, 10, 761-72)。

據認為，安沙黴素(Ansamycin)抗生素類(例如，除莠黴素(herbimycin) A (HA)、格爾德黴素(GM)及17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-AAG))係藉由緊密結合HSP-90之N末端口袋進而擾動通常與HSP-90相互作用之底物來發揮其抗癌效應(Stebbins, C.等人，Cell 1997, 89, 239-250)。此口袋受到良好保護且其與DNA回旋酶之ATP結合位點具有弱同源性(Stebbins, C.等人，*supra*; Grenert, J. P.等人，J. Biol. Chem. 1997, 272, 23843-50)。

體外及體內研究已經證實：此N末端口袋被安沙黴素及其他HSP-90抑制劑佔據可改變HSP-90功能並抑制蛋白質折疊。在高濃度時，安沙黴素及其他HSP-90抑制劑已經顯示可防止蛋白質底物與HSP-90結合(Scheibel, T. H.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 1297-302; Schulte, T. W.等人，J. Biol. Chem. 1995, 270, 24585-8; Whitesell, L.等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328)。安沙黴素亦已經顯示可抑制伴侶蛋白相關蛋白質底物之ATP依賴性釋放(Schneider, C. L.等人，Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1996, 93, 14536-41; Sepp-Lorenzino et 等人，J. Biol. Chem. 1995, 270, 16580-16587)。在任一事件中，該等底物在蛋白酶體中皆受到遍在蛋白依賴性進程的降解(Schneider, C. L., *supra*; Sepp-Lorenzino, L.等人，J. Biol.

Chem. 1995, 270, 16580-16587; Whitesell, L.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328)。HSP-90底物去穩定作用可發生於腫瘤及類似未轉化細胞中且已經顯示對一小組信號傳導調控因子特別有效, 例如, Raf(Schulte, T. W.等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 239, 655-9 Schulte, T. W.等人, J. Biol. Chem. 1995, 270, 24585-8); 核類固醇受體(Segnitz, B.; U. Gehring J. Biol. Chem. 1997, 272, 18694-18701; Smith, D. F.等人, Mol. Cell Biol. 1995, 15, 6804-12); v-Src(Whitesell, L.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 8324-8328)及某些跨膜酪胺酸激酶(Sepp-Lorenzino, L.等人, J. Biol. Chem. 1995, 270, 16580-16587), 例如, EGF受體(EGFR)及HER2/Neu(Hartmann, F.等人, Int. J. Cancer 1997, 70, 221-9; Miller, P.等人, Cancer Res. 1994, 54, 2724-2730; Mimnaugh, E. G.等人, J. Biol. Chem. 1996, 271, 22796-801; Schnur, R.等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 3806-3812); CDK4及突變體p53(Erlichman等人, Proc. AACR 2001, 42, abstract 4474)。此等蛋白質之安沙黴素誘導之損失可選擇性地破壞某些調控路徑並導致細胞循環之特定階段的生長停止(Muise-Heimericks, R. C.等人, J. Biol. Chem. 1998, 273, 29864-72)、及細胞凋亡、及/或所處理細胞分化(Vasilevskaya, A.等人, Cancer Res., 1999, 59, 3935-40)。因此, 作為HSP-90抑制劑之本發明化合物可用於治療及/或預防許多種癌症及增生病症且其亦可用於輻射治

療或其他化療藥劑之組合療法。

亦已知 HSP-90 之抑制可導致伴侶蛋白 HSP-70 之表現上調。HSP-70 上調被視為對寬範圍之神經退化性疾病之治療具有治療益處，該等神經退化性疾病包括但不限於：阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)；矮小個體癡呆症；肌萎縮性脊髓側索硬化症 (ALS)；聚穀胺酸疾病；亨庭頓氏病 (Huntington's disease)；脊髓延髓肌肉萎縮症 (SBMA)；及脊髓小腦共濟失調 (SCA1-3,7)。因此，本發明之化合物可用於此等神經退化性疾病之治療 (Muchowski, P.J., Wacker J.L., Nat. Rev. Neurosci. 2005, 6, 11-22; Shen H.Y. 等人, J. Biol. Chem. 2005, 280, 39962-9)。

HSP-90 之抑制亦具有抗真菌活性，可作為獨立的療法及與諸如唑類藥物等標準抗真菌療法組合。因此，本發明化合物可用於治療真菌感染，包括但不限於全身性真菌感染 (Cowen, L.E., Lindquist, S., Science 2005, 309, 2185-9；及 Cell. 1997 Apr 18;89(2):239-50)。

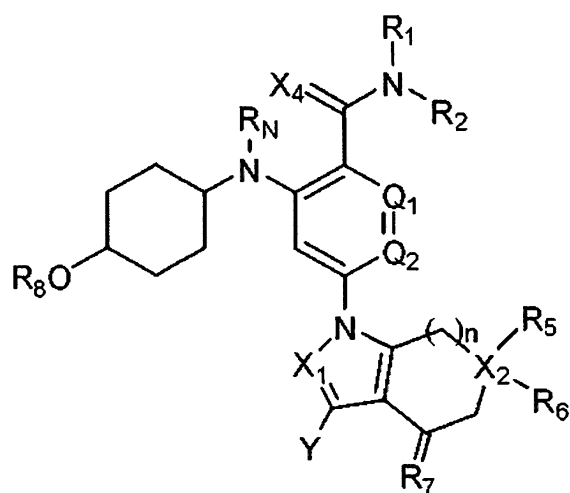
惡性瘧原蟲 (一種可致使人類患瘧疾之原生動物寄生蟲) 之 HSP-90 抑制可產生抗瘧疾活性。因此，作為此蛋白質之抑制劑之本發明化合物可用作抗瘧疾藥 (Rajinder Kumar, Alla Musiyenko, Sailen Barik *Malaria Journal* 2003 2:30)。

因此，此項技術中持續需要治療下列疾病之新穎方法：癌症、炎症及炎症相關性病、神經退化性疾病、真菌感染、瘧疾及與血管生成失控相關之病況或疾病。

【發明內容】

本發明涵蓋式(I)化合物、含有式(I)化合物之醫藥組合物及治療與炎症、關節炎、血管生成、神經退化性疾病、真菌感染、瘧疾、及細胞增生(例如，癌症)相關之疾病及/或病況之方法。

在一態樣中，本發明提供式(I)之化合物，



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Q_1 及 Q_2 獨立地為N或 CR_Q ，其中

每一 R_Q 獨立地為氫、鹵素、氰基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(R_N)_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基、 C_3-C_7 環烷基、芳基或雜芳基，其中

每一烷基、環烷基、芳基及雜芳基視情況經1-4個獨立地為下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、鹵代 (C_1-C_6) 烷氧基或甲醯胺；

每一 R_N 獨立地為 $-H$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵代烷基

或 $-C(O)Z$ ，其中

Z 係 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵代烷基、-芳基、 $-OR'$ ，其中

R' 係 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵代烷基、環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基；其中

每一烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基視情況經1-4個獨立地為下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、鹵代 (C_1-C_6) 烷氧基或甲醯胺；

R_1 和 R_2 獨立地為H或 C_1-C_6 烷基；

R_7 係O、S、NH、N-OH、N-NH₂、N-NHR'、或N-O-R'；

R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ 、 $-S(O)_2OR_S$ 、或 $-T-V-NH(R_{20})$ ；

每一 R_p 係-H、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_1-C_{10}$ 鹵代烷基或芳基，其中該 C_1-C_{10} 烷基或芳基情況經一或多個獨立地選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基或甲醯胺；

R_5 係-H、 $-C_1-C_{10}$ 烷基、 $-C_1-C_{10}$ 鹵代烷基、或芳基，其中該 C_1-C_{10} 烷基或芳基視情況經一或多個獨立地選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、或甲醯胺；

T 係 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2$ ；

V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-

: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或

V 係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；

L 係 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-OC(O)N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)C(O)O-$ 或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ；

V_2 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；其中每一 V_1 及 V_2 獨立地視情況經至少一個選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

X_1 表示 N 或 CR_X ，其中 R_X 係 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基；

X_2 係 C 或 N ；

X_4 係 O 、 S 、 NH 、 $N-OH$ 、 $N-NH_2$ 、 $N-NH$ 芳基、 $N-NH-(C_1-C_6)$ 烷基)或 $N-O-R'$ ；

Y 係 氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基、 C_1-C_6 醯基、芳基或雜芳基，其中

每一 C_1-C_{10} 烷基或 C_3-C_7 環烷基視情況經芳基或雜芳基取代，其中

該等芳基及雜芳基視情況經 1-4 個獨立地為下列之基團

取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、硝基、鹵代(C₁-C₆)烷基、鹵代(C₁-C₆)烷氧基或甲醯胺；且

n 為 0、1、2、3 或 4，

限制條件為

(i) 當 X₂ 係 C 時，則

R₅ 及 R₆ 獨立地為 H 或 C₁-C₆ 烷基，或

R₅ 及 R₆ 連同與其連接之碳形成一 5-8 員環；及

(ii) 當 X₂ 係 N，則

R₆ 不存在且 R₅ 為 H 或 C₁-C₆ 烷基。

在另一態樣中，本發明提供用於製備本發明化合物之中間體。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症、關節炎、血管生成、神經退化性疾病、真菌感染、瘧疾或與細胞增生相關之病症(例如，癌症)的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症、關節炎、血管生成、神經退化性疾病、真菌感染、瘧疾或與細胞增生相關之病症(例如，癌症)的方法，其包括對需要此治療之患者投與一醫藥組合物，其中該醫藥組合物包括治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥

上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備一種用於治療炎症、關節炎、血管生成、神經退化性疾病、真菌感染、瘡疾或與細胞增生相關之病症(例如，癌症)的藥物。

在另一態樣中，本發明提供製備本發明化合物之方法及彼等方法中所用中間體。

在另一態樣中，本發明包括一種治療與細胞增生相關之疾病或病況之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症或關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供治療與熱休克蛋白90及其對應客體蛋白之活性相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90之活性相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該HSP-90介導之病症係選自由下列組成之群：炎症性疾病、真菌感染、自體免疫性病、中風、局部缺血、心臟病、神經障礙、纖維形成病症、增生病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌瘤、代謝病及惡性病。

在另一態樣中，本發明提供一種治療纖維形成病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該纖維形成病症係選自由下列組成之群：硬皮病、多發性肌炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、肝硬化、癥痕瘤、間質性腎炎及肺纖維化。

在另一態樣中，本發明提供一種防止患者遭受選自瘧疾原蟲(較佳為惡性瘧原蟲)之有機體引起之感染的方法，其包括對由於暴露於此有機體而有被感染之風險的患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種減少患者之感染水平的方法，其中該感染係由選自瘧疾原蟲(較佳為惡性瘧原蟲)之有機體引起的，該方法包括對受感染患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療後生動物寄生蟲感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

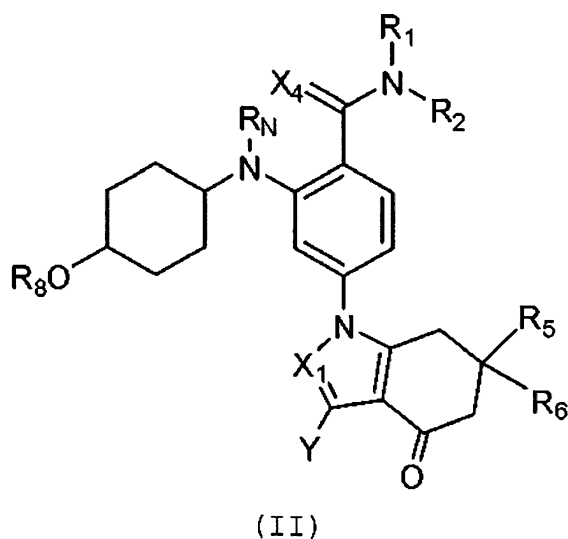
在另一態樣中，本發明提供一種治療後生動物寄生蟲感染之方法，其中該寄生蟲為惡性瘧原蟲，該方法包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之套組：式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、及使用該式(I)化合物或鹽之說明書。

在另一態樣中，本發明提供一種包含醫藥組合物及使用該醫藥組合物之說明書的套組，其中該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

【實施方式】

在另一態樣中，本發明提供式(II)之化合物，



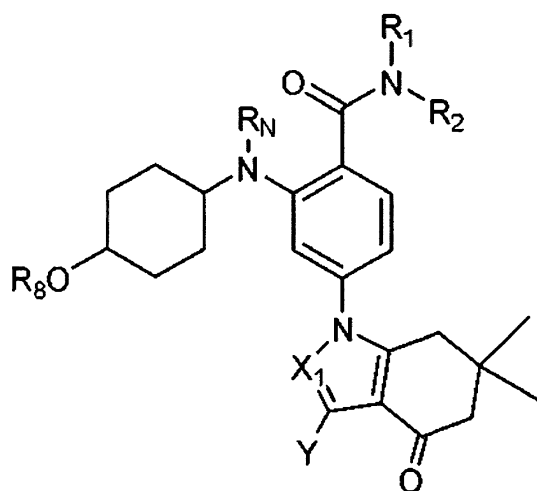
或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_N 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_8 、 X_1 、 X_4 及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供如下式(II)之化合物：其中 R_5 及 R_6 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基；且 R_N 、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 X_1 、 X_4 及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(II)之化合物：其中 R_5 及 R_6 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基； X_4 係O；且 R_N 、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 X_1 及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(II)之化合物：其中 R_5 及 R_6 獨立地為 C_1 - C_6 烷基及 R_N 、 R_1 、 R_2 、 R_8 、 X_1 、 X_4 及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(III)之化合物



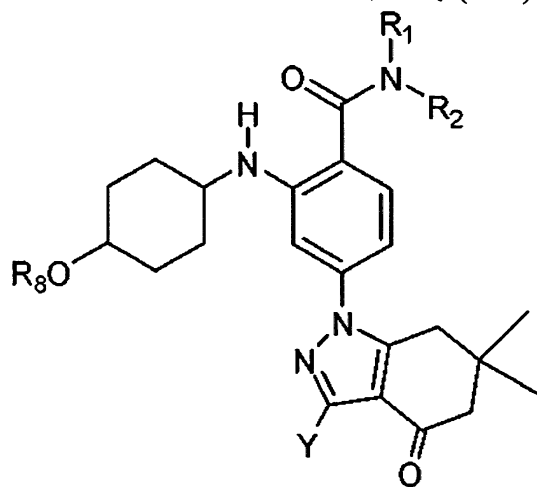
(III)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_N、R₁、R₂、R₈、X₁及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(III)之化合物：其中 R_N 係 -H 或 -C₁-C₁₀ 烷基且 R₁、R₂、R₈、X₁及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(III)之化合物：其中 X₁ 係 N、CH 或 C(CH₃) 且 R_N、R₁、R₂、R₈及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(IV)之化合物，



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_8 及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 Y 係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基或 C_1 - C_{10} 鹵代烷基；且 R_1 、 R_2 及 R_8 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 Y 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ； R_P 係 $-H$ 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 Y 係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ； R_P 係 $-H$ 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

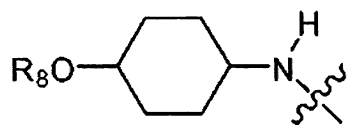
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 Y 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ； R_S 係 $-H$ 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基；且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 Y 係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ； R_S 係 $-H$ 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基；且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中 R_8 係 $-T-V-NH(R_{20})$ ； T 係 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2$ ；且 V 係視情況經至少一個

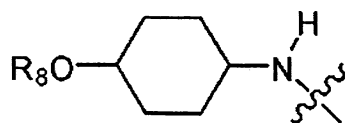
選自下列之基團取代之 C_2 - C_{10} 烷基： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1$ - C_6 烷氧基；或V係 V_2-L-V_1 ； V_1 係 $-C_1$ - C_{10} 烷基-、 $-C_3$ - C_7 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；L係 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-OC(O)N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)C(O)O-$ 或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ； V_2 係 $-C_1$ - C_{10} 烷基-、 $-C_3$ - C_7 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；其中每一 V_1 及 V_2 獨立地為視情況經至少一個係下列之基團取代之基團： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基或甲醯胺； R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1$ - C_6 烷氧基；且 R_1 、 R_2 及Y係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(IV)之化合物：其中



基團係反式；Y係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基； R_1 及 R_2 獨立地為H或 C_1 - C_6 烷基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ；每一 R_P 獨立地為 $-H$ 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基。

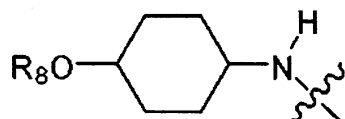
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ，每一

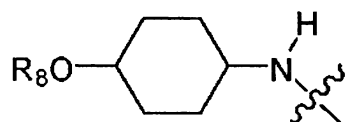
R_P 係 -H ; R_S 係 -H 。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



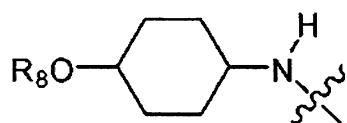
基團係反式；Y係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基； R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ；且 R_S 係 -H 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



基團係反式；Y係 甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為 H； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ；且 R_S 係 -H 或 $-C_1$ - C_{10} 烷基；

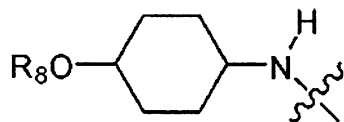
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



基團係反式；Y係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基； R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1 - C_6 烷基； R_8 係 -T-V-NH(R_{20})；T係 -C(O)-；V係視情況經 1 個胺基取代之 $-C_2$ - C_{10} 烷基 - 或 -NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基；或 V 係 $V_1-N(R_N)C(O)-V_2$ ； V_1 係視情況經 1 個胺基取代之 $-C_1$ - C_{10} 烷基 - 或 -NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基； V_2 係視情況經 1 個胺基取代之 $-C_1$ - C_{10} 烷基 - 或 -NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基； R_N 係 -H

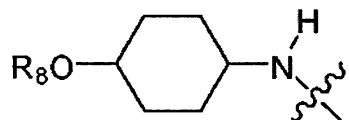
或 $-C_1-C_6$ 烷基 - ; 且 R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係 $-T-V-NH(R_{20})$ ；T係 $-C(O)-$ ；V係視情況經1個胺基取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基 - 或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係 $-T-V-NH(R_{20})$ ；T係 $-C(O)-$ ；V係 $V_1-N(R_N)C(O)-V_2$ ； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基 - 或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基 - 或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； R_N 係 $-H$ ；且 R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

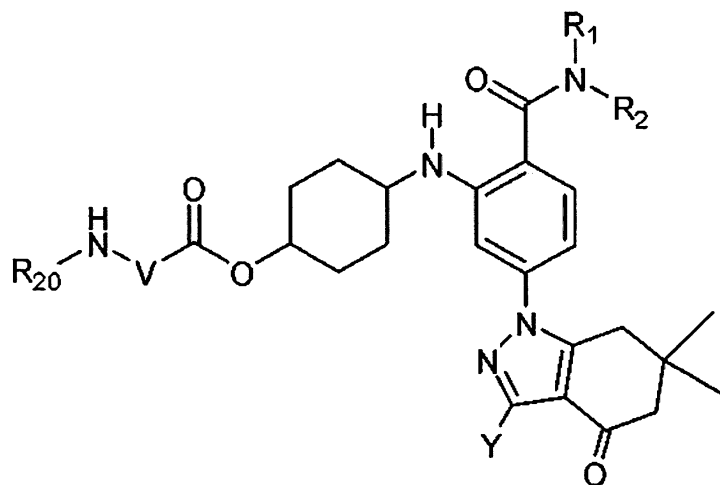
在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IV)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明包括一種式(V)之化合物，



(V)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_1 、 R_2 、 R_{20} 及 V 係如式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明包括一種如下式(V)之化合物：其中 Y 係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基或 C_1 - C_{10} 鹵代烷基且 R_1 、 R_2 、 R_{20} 及 V 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(V)之化合物：

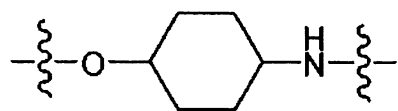
其中 Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基或 C_1-C_{10} 鹵代烷基；V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或 V 係 V_2-L-V_1 ； V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；L 係 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_N)-$ ； V_2 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_1 、 R_2 及 R_{20} 係如在式 (I) 中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式 (V) 之化合物：其中 Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基、或 C_1-C_{10} 鹵代烷基；V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或 V 係 V_2-L-V_1 ； V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷

基、羧基、甲醯胺或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基；L 係 $-\text{N}(\text{R}_\text{N})\text{C}(\text{O})-$ ； V_2 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基；且 R_1 、 R_2 及 R_{20} 係如在式 (IV) 中所定義。

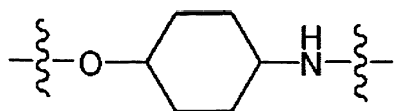
在另一態樣中，本發明提供一種如下式 (V) 之化合物：其中 Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基、或 C_1-C_{10} 鹵代烷基；V 係 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烷基-；V 係 $\text{V}_2-\text{L}-\text{V}_1$ ； V_1 係 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-；L 係 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})-$ ； V_2 係 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-； R_1 及 R_2 各自為 $-\text{H}$ ；且 R_{20} 係 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式 (V) 之化合物：其中



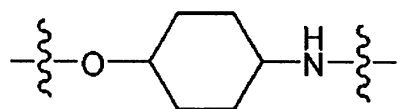
基團係反式；Y 係 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、或 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；V 係視情況經 1 個胺基取代之 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烷基-或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基；或 V 係 $\text{V}_1-\text{N}(\text{R}_\text{N})\text{C}(\text{O})-\text{V}_2$ ； V_1 係視情況經 1 個胺基取代之 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經 1 個胺基取代之 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基； R_N 係 $-\text{H}$ 或 C_1-C_6 烷基；且 R_{20} 係 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式 (V) 之化合物：其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基、或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H；V係視情況經1個胺基取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(V)之化合物：
其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H；V係 $V_1-N(R_N)C(O)-V_2$ ； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； R_N 係-H；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之

方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

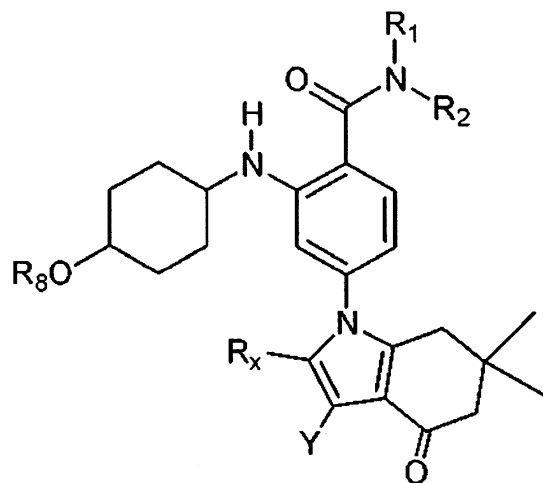
在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合

物：治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(V)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VI)之化合物，



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R₁、R₂、R₈、R_X及 Y 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：其中 R_X係 H 或 CH₃；Y 係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基 (C₁-C₁₀)烷基、或 C₁-C₁₀鹵代烷基，且 R₁、R₂及 R₈係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：其中 Y 係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基 (C₁-C₁₀)烷基、或 C₁-C₁₀鹵代烷基；R₈係 -T-V-NH(R₂₀)；T 係 -C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R_N)-、-S(O)-、或 -S(O)₂；V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 C₂-C₁₀烷基：C₁-C₆烷

基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或 V 係 V_2-L-V_1 ； V_1 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-； L 係 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-OC(O)N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)C(O)O-$ 或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ； V_2 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-； V_1 及 V_2 各自獨立地視情況經至少一個選自下列之基團取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_X 、 R_1 及 R_2 皆為如在式(I)中所定義。

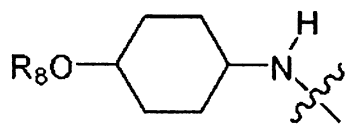
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：其中 R_X 係 H 或 CH_3 ； Y 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、或 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ； R_P 係 $-H$ 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基，且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：其中 R_X 係 H 或 CH_3 ； Y 係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ； R_P 係 $-H$ 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基，且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：其中 R_X 係 H 或 CH_3 ； Y 係 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基或 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ； R_S 係 $-H$ 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基；且 R_1 及 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

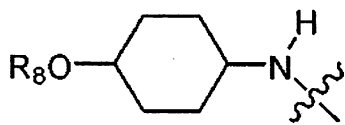
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：
其中 R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係甲基、乙基、三氟甲基、或環丙基
甲基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ； R_S 係 -H 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基；且 R_1 及 R_2
獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VI)之化合物，其中



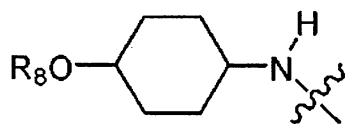
基團係反式； R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係 C_1-C_{10}
烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、或 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基； R_1
及 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基； R_8 係 $-P(O)(OR_P)_2$ ；每一 R_P 獨
立地為 -H 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)化合物，其
中：



基團係反式； R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係甲基、
乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為 H； R_8
係 $-P(O)(OR_P)_2$ ，每一 R_P 係 -H； R_S 係 -H。

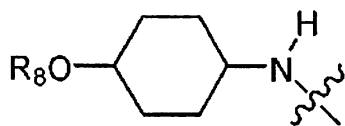
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)化合物：其
中



基團係反式； R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係 C_1-C_{10}
烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基或 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基； R_1 及
 R_2 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ；且 R_S 係 -H
或 $-C_1-C_{10}$ 烷基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)化合物，其

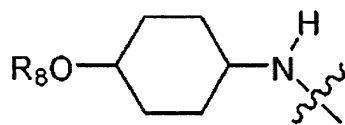
中：



基團係反式； R_X 係H或 CH_3 ；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係 $-S(O)_2OR_S$ ；且 R_S 係-H或 $-C_1-C_{10}$ 烷基；

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VI)之化合物：

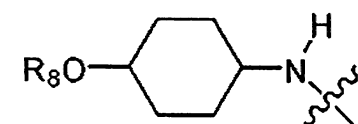
其中



基團係反式； R_X 係H或 CH_3 ；Y係 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基或 C_3-C_7 環烷基(C_1-C_{10})烷基； R_1 及 R_2 獨立地為H或 C_1-C_6 烷基； R_8 係 $-T-V-NH(R_{20})$ ；T係 $-C(O)-$ ；V係視情況經1個胺基取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或V係 $V_1-N(R_N)C(O)-V_2$ ； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； R_N 係-H或 $-C_1-C_6$ 烷基-；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：

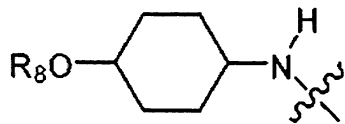
其中



基團係反式； R_X 係H或 CH_3 ；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係 $-T-V-NH(R_{20})$ ；T係 $-C(O)-$ ；V係視情況經1個胺基取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$

烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IV)之化合物：
其中



基團係反式； R_X 係H或 CH_3 ；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； R_8 係-T-V-NH(R_{20})；T係-C(O)-；V係 V_1 -N(R_N)C(O)- V_2 ； V_1 係視情況經1個胺基取代之- C_1 - C_{10} 烷基-或-NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基； V_2 係-視情況經1個胺基取代之 C_1 - C_{10} 烷基-或-NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基； R_N 係-H；且 R_{20} 係-H或-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合

物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

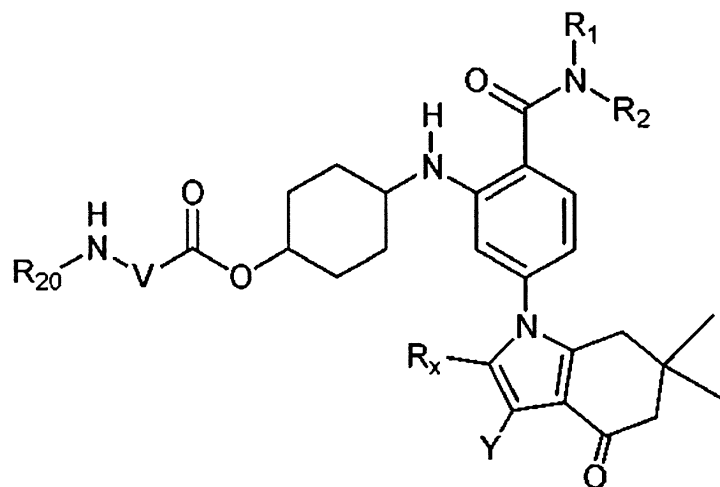
在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(VI)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VI)

化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)之化合物



(VII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 R_X 、Y、 R_1 、 R_2 、 R_{20} 及 V 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)之化合物，其中 R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基、或 C_1 - C_{10} 鹵代烷基，且 R_1 、 R_2 、 R_{20} 及 V 係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)之化合物，其中 R_X 係 H 或 CH_3 ；Y 係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基或 C_1 - C_{10} 鹵代烷基；V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2 - C_{10} 烷基-： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代(C_1 - C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或 V 係 V_2-L-V_1 ； V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2 - C_{10} 烷基-： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代

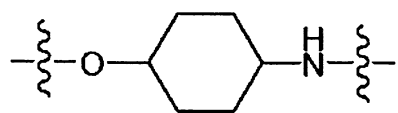
(C₁-C₆)烷基、羧基、甲醯胺或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；L係-O-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R_N)C(O)-或-C(O)N(R_N)-；V₂係視情況經至少一個選自下列之基團取代之-C₂-C₁₀烷基-：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、硝基、鹵代(C₁-C₆)烷基、羧基、甲醯胺或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且R₁、R₂及R₂₀係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)化合物，其中R_X係H或CH₃；Y係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基、或C₁-C₁₀鹵代烷基；V係視情況經至少一個選自下列之基團取代之-C₂-C₁₀烷基-：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、硝基、鹵代(C₁-C₆)烷基、羧基、甲醯胺或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；或V係V₂-L-V₁；V₁係視情況經至少一個選自下列之基團取代之-C₂-C₁₀烷基-：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、硝基、鹵代(C₁-C₆)烷基、羧基、甲醯胺或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；L係-N(R_N)C(O)-；V₂係視情況經至少一個選自下列之基團取代之-C₂-C₁₀烷基-：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、硝基、鹵代(C₁-C₆)烷基、羧基、甲醯胺或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且R₁、R₂及R₂₀係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)化合物，其中R_X係H或CH₃；Y係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基

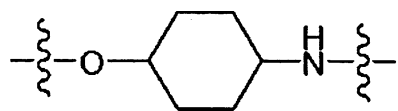
(C₁-C₁₀)烷基、或C₁-C₁₀鹵代烷基；V係-C₂-C₁₀烷基-；或V係V₂-L-V₁；V₁係-C₁-C₁₀烷基-；L係-N(H)C(O)-；V₂係-C₁-C₁₀烷基-；R₁及R₂各自皆為-H；且R₂₀係-H或-C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)化合物，其中



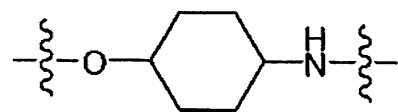
基團係反式；R_X係H或CH₃；Y係C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀鹵代烷基、或C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基；R₁及R₂獨立地為H或C₁-C₆烷基；V係視情況經1個胺基取代之-C₂-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；或V係V₁-N(R_N)C(O)-V₂；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；R_N係-H或C₁-C₆烷基；且R₂₀係-H或-C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)化合物，其中



基團係反式；R_X係H或CH₃；Y係甲基、乙基、三氟甲基、或環丙基甲基；R₁及R₂皆為H；V係視情況經1個胺基取代之-C₂-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且R₂₀係-H或-C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VII)化合物，其中



基團係反式；R_X係H或CH₃；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基；R₁及R₂皆為H；V係

$V_1-N(R_N)C(O)-V_2$ ； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； R_N 係-H；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療

有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

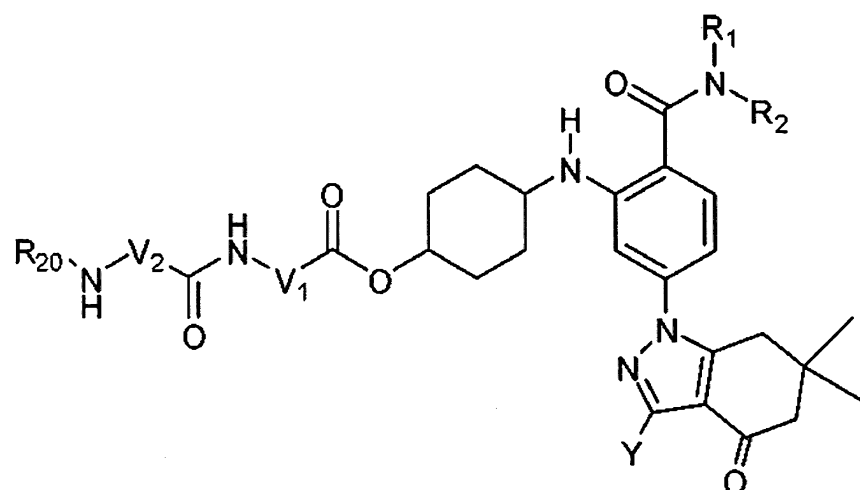
在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種式(VIII)之化合物，

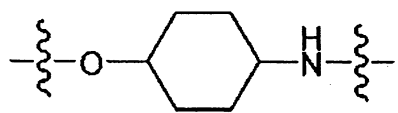


(VIII)

或其醫藥上可接受之鹽，其中 Y、V₁、V₂、R₁、R₂及 R₂₀係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VIII)化合物：其中 Y係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基、或 C₁-C₁₀鹵代烷基；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基或 -NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基或 -NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；R₁及 R₂獨立地為 H或 C₁-C₆烷基；且 R₂₀係 -H或 -C(O)-C₁-C₆烷氧基。

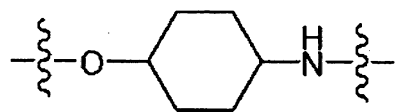
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VIII)化合物：其中



基團係反式；Y係 C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀

鹵代烷基、或 C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基；R₁及 R₂獨立地為 H或 C₁-C₆烷基；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或 -NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或 -NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且 R₂₀係 -H或 -C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(VIII)化合物：
其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包

括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

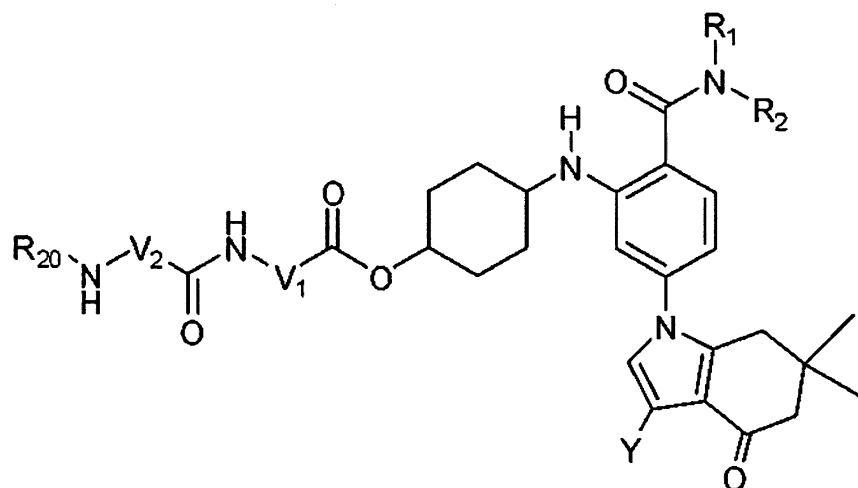
在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(VIII)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種式(IX)之化合物，

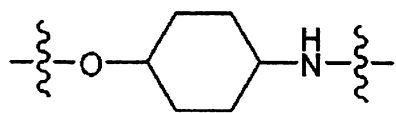


(IX)

或其醫藥上可接受之鹽，其中Y、V₁、V₂、R₁、R₂及R₂₀係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IX)化合物：其中Y係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基、或C₁-C₁₀鹵代烷基；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；R₁及R₂獨立地為H或C₁-C₆烷基；且R₂₀係-H或-C(O)-C₁-C₆烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IX)化合物：其中

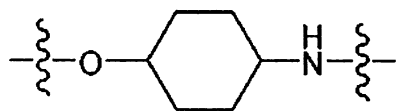


基團係反式；Y係C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀

鹵代烷基、或C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基；R₁及R₂獨立地為H或C₁-C₆烷基；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且R₂₀係-H

或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(IX)化合物，其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

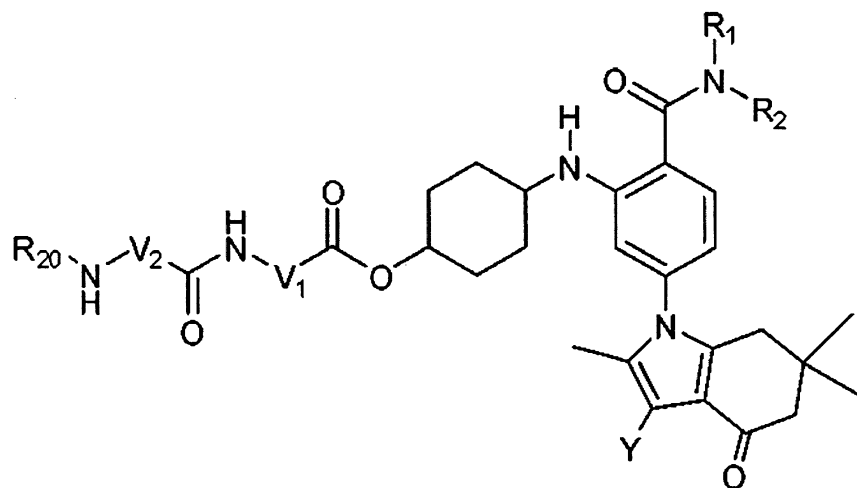
在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物，或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(IX)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種式(X)之化合物，

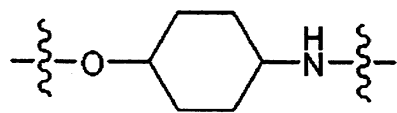


(X)

或其醫藥上可接受之鹽，其中Y、V₁、V₂、R₁、R₂及R₂₀係如在式(I)中所定義。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(X)化合物：其中Y係氫、鹵素、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基、或C₁-C₁₀鹵代烷基；V₁係-視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；R₁及R₂獨立地為H或C₁-C₆烷基；且R₂₀係-H或-C(O)-C₁-C₆烷氧基。

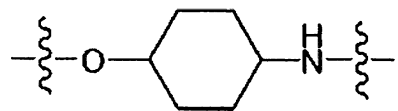
在另一態樣中，本發明提供一種如下式(X)化合物：其中



基團係反式；Y係C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀鹵代烷基、或C₃-C₇環烷基(C₁-C₁₀)烷基；R₁及R₂獨立地為H或C₁-C₆烷基；V₁係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；V₂係視情況經1個胺基取代之-C₁-C₁₀烷基-或-NH-C(O)-C₁-C₆烷氧基；且R₂₀係-H

或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種如下式(X)化合物，其中



基團係反式；Y係甲基、乙基、三氟甲基或環丙基甲基； R_1 及 R_2 皆為H； V_1 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基； V_2 係視情況經1個胺基取代之 $-C_1-C_{10}$ 烷基-或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；且 R_{20} 係-H或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

在另一態樣中，本發明提供一種治療炎症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療血管生成之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療神經退化性疾病之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療真菌感染之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療瘧疾之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與細胞增生相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞增生之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療與熱休克蛋白90相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制熱休克蛋白90之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種包含下列之醫藥組合物：治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽，及至少一種醫藥上可接受之載劑、溶劑、佐劑或稀釋劑。

在另一態樣中，本發明提供一種治療惡性瘧原蟲之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之式(X)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明包括一種治療癌症之方法，其包括對需要其之患者投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包括對需要其之患者投與一種包含治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之患者之癌症、炎症或關節炎的藥物。

在另一態樣中，本發明涵蓋一種在容器中包含式I化合物或鹽及關於如何使用該化合物之說明書的套裝物。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之患者之細胞增生相關性疾病或病況的藥物。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之患者之細胞增生相關性疾病或病況的藥物，其中該疾病或病況係癌症、炎症或關節炎。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之受試者之熱休克蛋白90活性相關性疾病或病況的藥物。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之受試者之熱休克蛋白90活性相關性疾病或病況的藥物，其中該

HSP-90介導之病況係選自由下列組成之群：炎症性疾病、感染、自體免疫性病症、中風、局部缺血、心臟病、神經障礙、纖維形成病症、增生型病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌瘤、代謝病及惡性病。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之受試者之熱休克蛋白90活性相關性纖維形成病症的藥物，其中該纖維形成病症係選自由下列組成之群：硬皮病、多發性肌炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、肝硬化、瘢痕瘤形成、間質性腎炎及肺纖維化。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於防止受試者遭受由選自瘧疾原蟲之有機體造成的感染的藥物。

在較佳態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於防止受試者遭受由惡性瘧疾原蟲引起的感染的藥物。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於降低需要此治療之受試者之感染水平的藥物，該感染係由選自瘧疾原蟲之有機體引起的。

在一較佳態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於降低需要此治療之受試者之感染水平的藥物，該感染係由惡性瘧原蟲引起的。

在另一態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或

鹽的用途，其用於製備一種用於治療受後生動物寄生蟲感染之患者的藥物。

在一較佳態樣中，本發明涵蓋治療有效量之式I化合物或鹽的用途，其用於製備一種用於治療受後生動物寄生蟲惡性瘡原蟲感染之患者的藥物。

本發明化合物與母體羥基化合物或其衍生物相比具有獨特的性質。

定義

術語"烷氧基"表示藉由氧橋鍵連接至母體分子部分並具有指定數量碳原子之烷基。烷氧基之實例包括(例如)甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基。

本文所用術語"烷基"包括彼等具有指定數量碳原子之烷基。烷基可為直鏈或支鏈。"烷基"之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-及第三-丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、及諸如此類。

術語"芳基"係指含有至少一個芳族環之芳族烴環系統。該芳族環可視情況經稠合或者連接至其他芳族烴環或非芳族烴環。芳基之實例包括(例如)苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘及聯苯基。芳基之較佳實例包括苯基、萘基及蒽基。更佳的芳基為苯基及萘基。最佳者係苯基。本發明之芳基可經本文所提供各基團取代。因此，任一碳原子可存於芳基環系統內且可被取代之碳原子可進一步鍵結至各種環取代基，例如，鹵素、羥基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、單-及二(C_1 - C_8 烷基)胺基、 C_3 - C_{10} 環烷

基、(C₃-C₁₀環烷基)烷基、(C₃-C₁₀環烷基)烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈炔基、鹵代(C₁-C₈)烷基、鹵代(C₁-C₈)烷氧基、氧基、胺基(C₁-C₈)烷基及單-和二(C₁-C₈烷基)胺基(C₁-C₈)烷基。

術語"環烷基"係指C₃-C₈環狀烴。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。更佳者係C₃-C₆環烷基。本發明之環烷基可經本文所提供各基團取代。因此，任一碳原子可存於環烷基環系統內且可被取代之碳原子可進一步鍵結至各種環取代基，例如，鹵素、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、單-及二(C₁-C₈烷基)胺基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)烷基、(C₃-C₁₀環烷基)烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈炔基、鹵代(C₁-C₈)烷基、鹵代(C₁-C₈)烷氧基、氧基、胺基(C₁-C₈)烷基及單-和二(C₁-C₈烷基)胺基(C₁-C₈)烷基。

術語"鹵素"或"鹵代"指氟、氯、溴及碘。

術語"鹵代烷氧基"係指經一或多個鹵素原子取代之烷氧基，其中每一鹵素獨立地為F、Cl、Br或I。較佳鹵素係F及Cl。較佳鹵代烷氧基含有1-6個碳原子，更佳含有1-4個碳原子且仍更佳含有1-2個碳原子。"鹵代烷氧基"包括全鹵代烷氧基，例如OCF₃或OCF₂CF₃。較佳鹵代烷氧基係三氟甲氧基。

術語"鹵代烷基"係指經一或多個鹵素原子取代之烷基，其中每一鹵素獨立地為F、Cl、Br或I。較佳鹵素係F及

C1。較佳鹵代烷基含有1-6個碳原子，更佳含有1-4個碳原子且仍更佳含有1-2個碳原子。"鹵代烷基"包括全鹵代烷基，例如CF₃或CF₂CF₃。較佳鹵代烷基係三氟甲基。

術語"雜環烷基"係指含有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的環或環系統，其中該雜原子係位於一非芳族環中。雜環烷基環視情況稠合至或者連接至其他雜環烷基環及/或非芳族烴環及/或苯環。較佳雜環烷基具有3至7個成員。更佳雜環烷基具有5或6個成員。雜環烷基之實例包括(例如)1,2,3,4-四氫異喹啉基、哌嗪基、嗎啉基、六氫吡啶基、四氫呋喃基、吡咯啉基、吡啶酮基、及吡啶基。較佳雜環烷基包括六氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡咯啉基、吡啶酮基、二氫吡咯啉基、及吡咯啉酮基。本發明之雜環烷基可經本文所提供各基團取代。因此，任一原子可存於雜環烷基環內且可被取代之原子可進一步鍵結至各種環取代基，例如，鹵素、羥基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、單-及二(C₁-C₈烷基)胺基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)烷基、(C₃-C₁₀環烷基)烷氧基、C₂-C₉雜環烷基、C₁-C₈烯基、C₁-C₈炔基、鹵代(C₁-C₈)烷基、鹵代(C₁-C₈)烷氧基、氧基、胺基(C₁-C₈)烷基及單-和二(C₁-C₈烷基)胺基(C₁-C₈)烷基。

術語"雜芳基"係指含有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子的芳族環系統。雜芳基環可經稠合或者連接至一或多個雜芳基環、芳族或非芳族烴環或雜環烷基環。

雜芳基之實例包括(例如)吡啶、呋喃、噻吩基、5,6,7,8-

四氫異喹啉及嘧啶。本發明之雜芳基可經本文所提供各基團取代。因此，任一碳原子可存於雜芳基環系統內且可被取代之碳原子可進一步鍵結至各種環取代基，例如，鹵素、羥基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、單-及二(C_1 - C_8 烷基)胺基、 C_3 - C_{10} 環烷基、(C_3 - C_{10} 環烷基)烷基、(C_3 - C_{10} 環烷基)烷氧基、 C_2 - C_9 雜環烷基、 C_1 - C_8 烯基、 C_1 - C_8 炔基、鹵代(C_1 - C_8)烷基、鹵代(C_1 - C_8)烷氧基、氧基、胺基(C_1 - C_8)烷基及單-和二(C_1 - C_8 烷基)胺基(C_1 - C_8)烷基。

雜芳基之較佳實例包括噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、異噻唑基、苯并異噻唑基、三唑基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、及苯并吡唑基。

本發明之化合物可含有一或多個不對稱碳原子以便該等化合物可以不同的立體異構形式存在。此等化合物可為(例如)外消旋異構體、對掌性非外消旋體或非對映異構體。在此等情形中，單一對映異構體(即，光學活性形式)可藉由不對稱合成或藉由解析外消旋異構體來獲得。可藉由(例如)諸如下列之習用方法完成外消旋異構體解析：於解析劑存在下實施結晶；使用(例如)對掌性HPLC管柱實施層析；或使用解析試劑衍生外消旋混合物以產生非對映異構體，藉由層析法分離非對映異構體並去除解析劑以產生呈富含對映異構體形式之初始化合物。可重複任一以上程

序以增加化合物之對映異構體純度。

當本文所述化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，除非另有說明，否則該等化合物欲包括順式、反式、Z-及E-構型。同樣，本發明亦欲包括所有互變異構體形式。

醫藥組合物

通式I之化合物可以含有醫藥上可接受之習用無毒性載劑、佐劑及媒劑之單位劑型調配物形式藉由吸入或噴霧或直腸經口、局部、非經腸投與。本文所用術語非經腸包括經皮、皮下、血管(例如，靜脈內)、肌內或鞘內注射或輸注技術、及諸如此類。另外，本發明提供一種含有通式I化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥調配物。一或多種通式I化合物可與一或多種醫藥上可接受之無毒載劑及/或稀釋劑及/或佐劑及(若需要)其他活性成份一起存在。包含通式I化合物之醫藥組合物可呈一適於口服之形式，例如，片劑、口含錠、菱形錠、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳劑、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑。

欲口服之組合物可按照此項技術中用於製備醫藥組合物之任一已知方法來製備且此等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑，以提供醫藥上美觀且適口之製劑。片劑包含與適合於製造片劑且在醫藥上可接受的無毒賦形劑混合的活性成份。舉例而言，此等賦形劑可為：惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，例如，玉米

澱粉或藻酸；黏結劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。該等片劑可無包膜或其可藉由已知技術加以包膜。在某些情形中，此等包膜可藉由已知技術加以製備以延遲崩解及胃腸道吸收進而提供一長時間持續作用。舉例而言，可採用一諸如甘油單硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯等延時材料。

用於口服之調配物亦可作為硬明膠膠囊存在，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可為軟明膠膠囊，其中活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

用於口服之調配物亦可作為菱形錠劑存在。

水性懸浮液包含與適於製備水性懸浮液之賦形劑混合之活性材料。此等賦形劑係懸浮劑，例如，羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基-甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可以為諸如卵磷脂等天然存在之磷脂、或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，聚十七伸乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可包含一或多種保存劑(例如，對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種矯味劑，及一或多種增甜劑(例如，

蔗糖或糖精)。

油性懸浮液可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或懸浮於礦物油(例如，液體石蠟)中來調配。該等油性懸浮液可包含增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加增甜劑及矯味劑以提供適口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如，抗壞血酸)加以保存。

將適於藉由加入水製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒中之活性成份與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑混合。適宜分散劑或潤濕劑或懸浮劑藉由彼等已經陳述於上文中者加以例示。亦可存在其他賦形劑，例如，甜味劑、矯味劑以及著色劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳劑形式。油性相可為植物油或礦物油或此等之混合物。適宜乳化劑可係天然存在的樹膠(例如，阿拉伯膠或黃蓍膠)、天然存在的磷脂(例如，大豆、卵磷脂)、及衍生自脂肪酸及己糖醇之酯或部分酯(例如，山梨醇酐單油酸酯)及該等部分酯與環氧乙烷之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。乳劑亦可包含增甜劑及矯味劑。

糖漿及酏劑可使用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖)調配。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑及矯味劑和著色劑。該等醫藥組合物可為無菌注射水性懸浮液或油狀懸浮液形式。此懸浮液可使用彼等上述適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑根據已知技術加以調配。無

菌注射製劑亦可為一存於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌注射溶液或懸浮液，例如為溶於1,3-丁二醇之溶液。可採用的可接受媒劑及溶劑係水、林格氏(Ringer's)溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。任何溫和固定油(包括合成甘油單酯或甘油二酯)均可用於此目的。此外，在注射劑製備中可使用諸如油酸等脂肪酸。

通式I化合物亦可以栓劑形式投與，例如，對於該藥物之直腸投藥而言。該等組合物可藉由將該藥物與適宜無刺激賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而在直腸中融化以釋放該藥物。該等材料包括可可油及聚乙二醇類。

通式I化合物可以無菌介質非經腸投與。視所用媒劑及濃度而定，該藥物可懸浮於或溶於該媒劑中。較佳地，將諸如局部麻醉劑、保存劑及緩衝劑等佐劑溶於該媒劑中。

對於眼睛或其他外部組織(例如，嘴及皮膚)之病症，較佳施與作為外敷凝膠、噴霧劑、軟膏或乳劑或作為栓劑之調配物，其含有總量為(例如)0.075-30% w/w，較佳為0.2-20% w/w且最佳為0.4-15% w/w之活性成份。當以軟膏調配時，活性成份可與石蠟或水混溶性軟膏底物一起使用。

或者，可用一水包油乳劑底物將該等活性成份調配成乳劑。若期望，則乳劑之水性相可包括(例如)至少30% w/w多元醇，例如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油、聚乙二醇及其混合物。該局部調配物較佳可包括一

種可增強該活性成份經過皮膚或其他受影響區域之吸收或滲透之化合物。此等真皮滲透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。本發明之化合物亦可藉由經皮裝置投與。較佳地，局部投藥可使用儲層型及多孔膜型貼片或固體底物類貼片來實現。在任何情形中，活性藥劑係自儲層或微膠囊經由膜進入活性藥劑可滲透黏著劑來持續釋放，該黏著劑係與接受者之皮膚或黏膜接觸。倘若該活性藥劑經由皮膚吸收，則將受控及預定流量之活性藥劑投與接受者。在微膠囊情形中，微膠囊劑亦可用作膜。經皮貼片可包括存於具有黏著劑系統(例如，丙烯酸乳液)之適宜溶劑系統中之化合物及聚酯貼片。本發明乳液之油性相可由已知成份以已知方式構成。儘管該相可僅包括乳化劑，但其可包括至少一種乳化劑與脂肪或油之混合物或者與脂肪及油二者之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑與用作穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳者包括油與脂肪二者。同時，有或沒有穩定劑之乳化劑形成所謂的乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起形成所謂的乳化軟膏底物，其形成該乳劑調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑尤其包括 Tween 60、Span 80、十六醇十八醇混合物、肉豆蔻醇、甘油單硬脂酸酯、及月桂基硫酸鈉。由於該活性化合物在大多數可能用於醫藥乳液調配物之油中之溶解度極低，故用於該調配物之適宜油或脂肪之選擇應基於達成之期望化妝性質。因此，該乳劑較佳應為一非-油脂、未-著色且可洗產物，其具有適宜稠度以避免自管或其他容器洩

漏。可使用直鏈或支鏈、單-或二元烷基酯，例如二-異己二酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子脂肪酸之丙二醇二酯、豆蔻酸異丙酯、油酸癸基酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸2-乙基己基酯或若干支鏈酯之摻和物。端視所需性質而定，該等可單獨或組合使用。或者，可使用諸如白軟石蠟及/或液體石蠟或其他礦物油等高熔點脂質。

適用於局部投與眼睛之調配物亦包括滴眼劑，其中將活性成份溶解或懸浮液於適宜載劑中，特定言之係用於該等活性成份之水性溶劑。消炎活性成份較佳係以0.5-20%，有利地為0.5-10%且特別是約1.5% w/w之濃度存於此等調配物中。對於治療用途而言，本發明此組合之活性化合物通常與一或多種適於指定投藥途徑之佐劑組合。倘若經口投與，則該等化合物可與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、鏈烷酸之纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸及硫酸之鈉鹽及鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、藻酸鈉、聚乙烷基吡咯啉酮、及/或聚乙醇混合且隨後製片或包膠囊以方便投藥。此等膠囊或片劑可含有控制釋放調配物，其可以活性化合物存於羥丙基甲基纖維素之分散體形式提供。用於非經腸投藥之調配物可呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液形式。此等溶液及懸浮液可自具有一或多種用於口服調配物之所述載劑或稀釋劑的無菌粉末或顆粒製備。該等化合物可溶於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、及/或各種緩衝劑中。其他佐劑及投藥

模式為醫藥技術中廣泛地熟知。

自約0.1毫克至約140毫克/公斤體重/天之數量級的劑量水平可用於治療上述病況(約0.5毫克至約7克/患者/天)。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成份之數量應端視所治療宿主及特定投藥模式而改變。劑量單元形式一般可包括介於約1毫克至約500毫克之活性成份。日劑量可以1-4次給藥/天投與。倘若為皮膚病況，則較佳可對受感染區域施與本發明化合物之外敷製劑，每天2次至4次。

然而，應瞭解，用於任何特定患者之特定劑量水平應端視多種因素而定，該等因素包括所用具體化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投藥時間、投藥途徑、及排泄速度、藥物組合及經受治療之特定疾病的嚴重程度。

對於非人類哺乳動物投藥而言，亦可將該組合物添加至動物飼料或飲用水中。可以使動物隨其膳食攝入治療上適當量之該組合物的方式方便地調配動物飼料及飲用水。亦可方便地使組合物呈預混合物形式以供加入飼料或飲用水中。較佳非人類動物包括飼養動物。

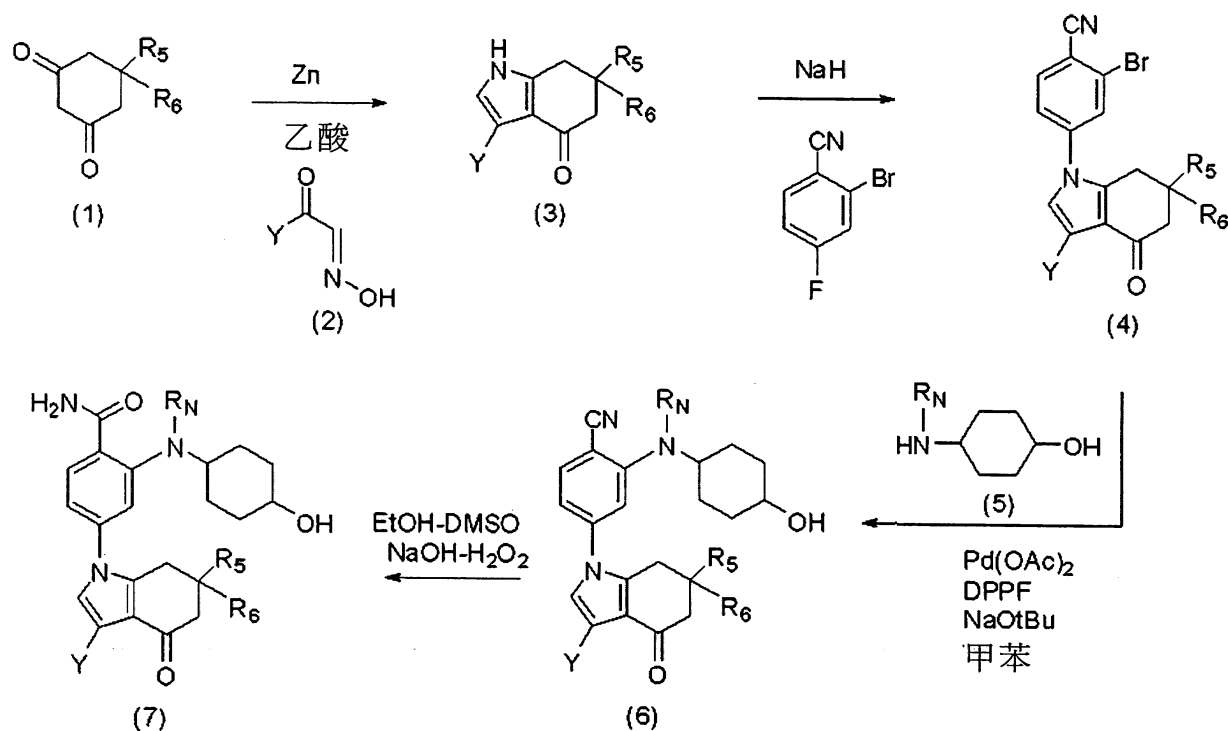
本發明之化合物可藉助已知化學反應及程序加以製備。用於合成本發明化合物之代表性方法提供於下文中。應理解：較佳目標化合物所需取代基之性質通常決定較佳合成方法。倘若此等方法之所有可變基團在下文中沒有特別定義，則其係如一般描述中所述。

製備方法

一般方案

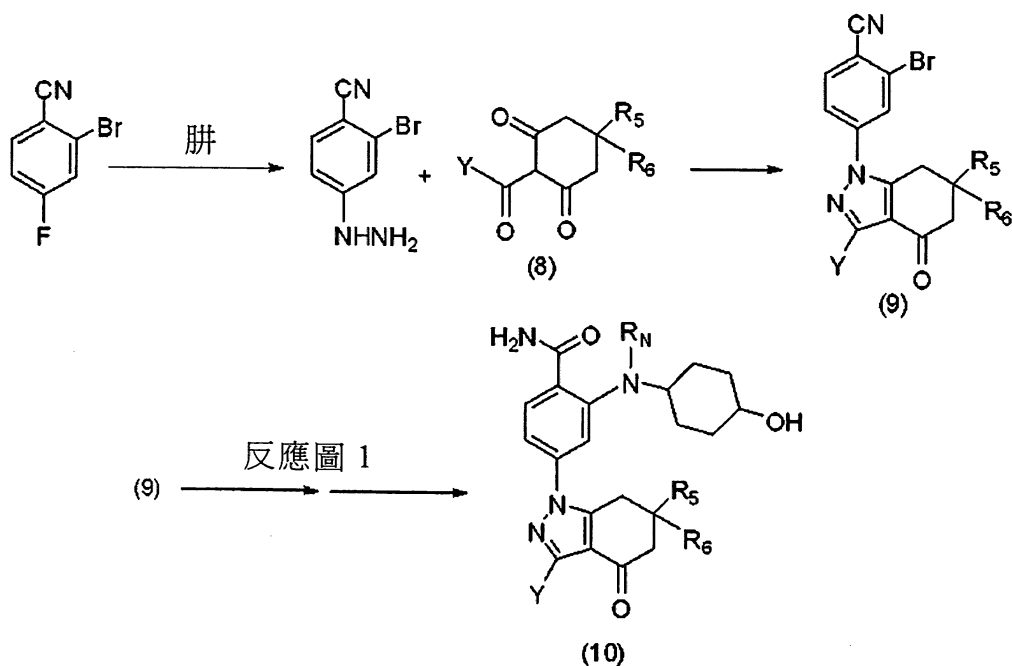
用於製備本發明化合物之代表性合成方案以下列反應圖概述於下文。

反應圖 1



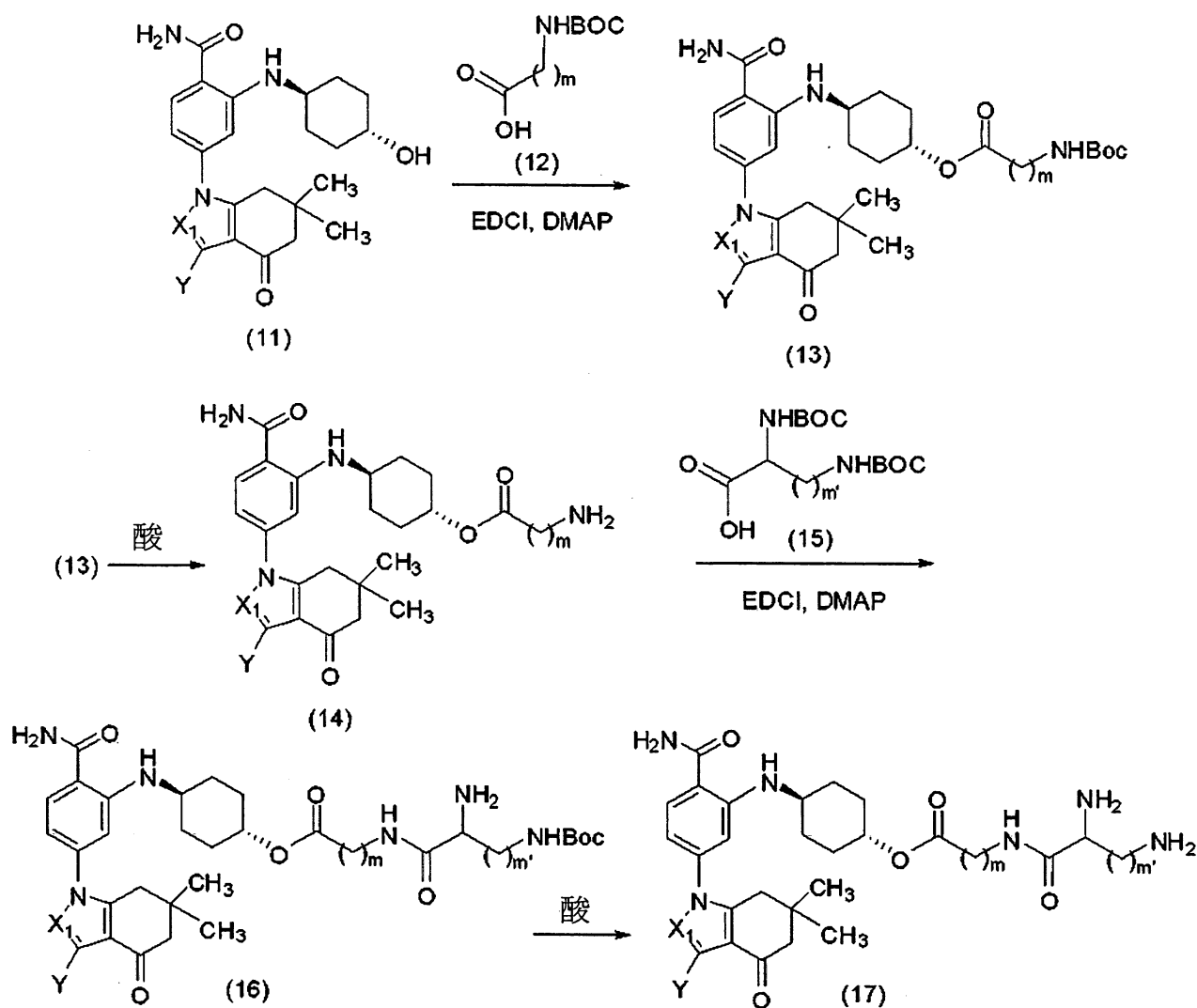
按照反應圖 1 中所述製備式 (7) 化合物，其中 Y 係氫、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 鹵代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醯基、芳基或雜芳基且 R_N 係如式 (I) 中所定義。使用鋅、水性酸及式 (2) 化合物處理其中 R_5 及 R_6 係如式 (I) 中所定義之式 (1) 二酮以提供式 (3) 化合物。使用鹼及 2-溴-4-氰苄腈存於適當溶劑中之混合物處理式 (3) 化合物以提供式 (4) 化合物。使用式 (5) 之胺基環己醇、金屬、可選配體及鹼在適宜溶劑中處理式 (4) 化合物同時加熱或微波處理以提供式 (6) 化合物。使用過氧化氫及水性氫氧化鈉處理式 (6) 化合物以提供式 (7) 化合物。

反應圖 2



按照反應圖 2 中所述製備式 (10) 化合物，其中 Y 係氫、鹵素、C₁-C₁₀ 烷基、C₁-C₁₀ 鹵代烷基、C₃-C₇ 環烷基、C₃-C₇ 環烷基 (C₁-C₁₀) 烷基、C₁-C₆ 酯基、芳基或雜芳基且 R_N 係如式 (I) 中所定義。使用肼處理存於適當溶劑中之 2-溴-4-氟苄腈以提供 2-溴-4-肼基苄腈。使用式 (8) 化合物在適當溶劑中處理 2-溴-4-肼基苄腈並加熱或微波處理以提供式 (9) 化合物。按照反應圖 1 所述處理式 (9) 化合物以提供式 (10) 化合物。

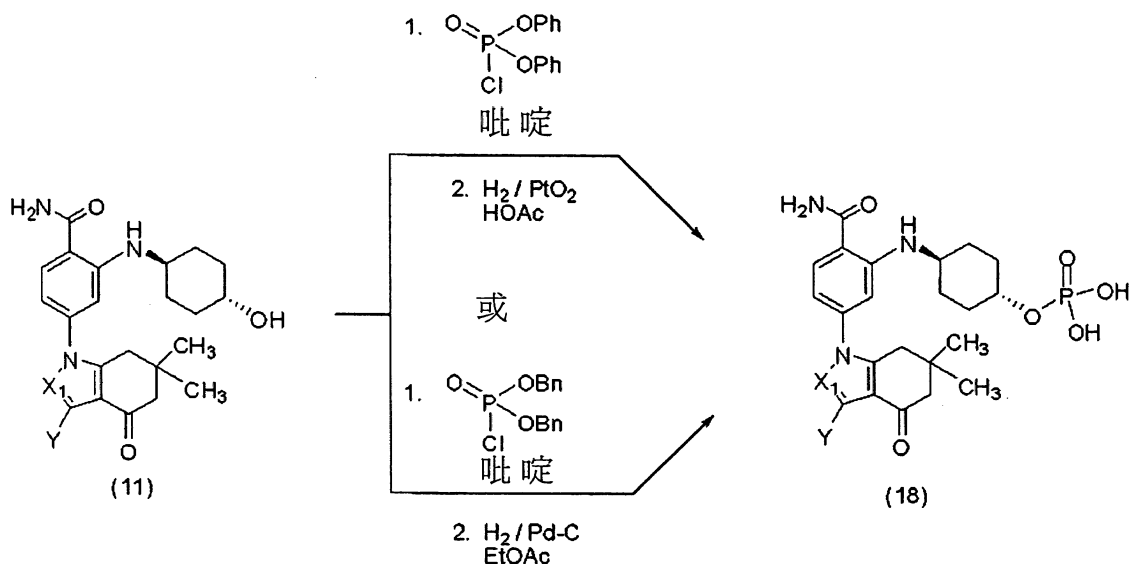
反應圖 3



按照反應圖 3 中所述製備式 (16) 化合物，其中 X_1 、Y、m 及 m' 係如式 (I) 中所定義。使用式 (12) 之酸、DMAP 及碳化二亞胺在適當溶劑中處理基本上按照本文所含實例/反應圖中所述製備的式 (11) 化合物以提供式 (13) 化合物。適宜碳化二亞胺包括但不限於 1,3-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、1-環己基-3-(2-嗎啉基乙基)碳化二亞胺甲氧-對-甲苯磺酸鹽及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺氫氯酸鹽 (EDCI)。使用酸在適當溶劑中處理式 (13) 化合物以提供式 (14) 化合物。使用式 (15) 之酸、DMAP 及碳化二亞胺處理

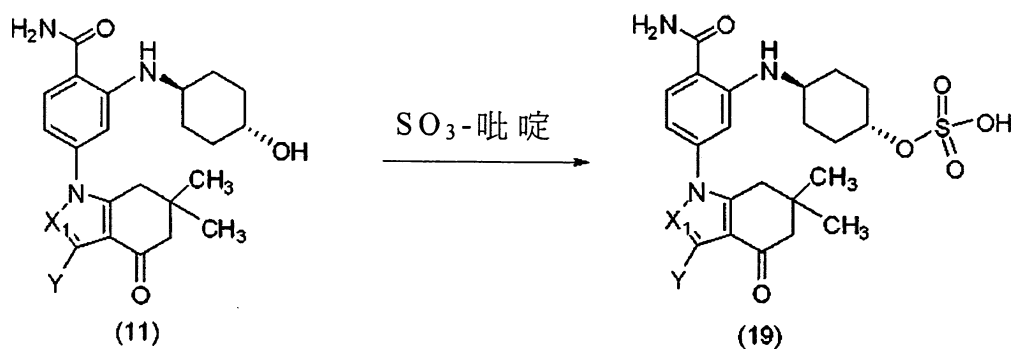
式(14)化合物以提供式(16)化合物。使用酸在適當溶劑中處理式(16)化合物以提供式(17)化合物。

反應圖 4



按照反應圖 4 中所述製備式(18)化合物，其中 X_1 及 Y 係如式(I)中所定義。使用 O-經保護之磷醯氯在適當溶劑中處理按照本文所含實例/反應圖中所述製備的式(11)化合物以提供磷酸鹽，在適當條件下對該磷酸鹽實施去保護以提供酸。應理解：使用彼等熟習此項技術者熟知之條件製備單鹽或二鹽。舉例而言，使用 1 或 2 當量的氫化鈉處理式(12)之酸以提供對應的單鈉或二鈉鹽。氫化鉀提供鉀鹽。

反應圖 5



按照反應圖5中所述製備式(19)化合物，其中 X_1 及Y係如對式(I)所定義。使用三氧化硫錯合物處理按照本文所含實例/反應圖中所述製備的式(11)化合物以提供式(19)硫酸酯。應理解：使用彼等熟習此項技術者熟知之條件製備該鹽。舉例而言，使用氫化鈉或氫氧化鈉處理式(19)之酸以提供對應的鈉鹽。氫化鉀/氫氧化鉀提供鉀鹽。

彼等熟習此項技術者應理解：起始材料及反應條件可有所變化，反應順序可有所改變且可採用額外步驟以製備本發明所涵蓋化合物，如下列實例所闡述。在某些情形中，必須保護某些反應性官能團以達成某些上述轉化。一般而言，對此等保護基團以及連接和去除此等基團所需條件的需要為彼等熟習有機合成者所知。

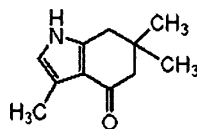
本申請案中所述所有文件及參考文獻(包括專利)之揭示內容全部以引用方式併入本文中。

使用可自Cambridgesoft.com in Cambridge, MA獲得之ChemDraw，10.0版命名結構。

實例

藉由下列實例進一步闡明本發明之中間體及化合物之製

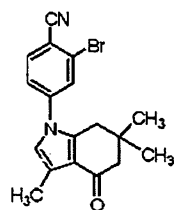
備，不應將該等實例詮釋為將本發明之範圍或精神限制於其中所述具體方案及化合物。除非另有說明，否則在所有情形中，使用矽膠固體相實施管柱層析。



實例 1

3,6,6-三甲基-1,5,6,7-四氫-吲哚-4-酮

在室溫下用水浴冷卻時，向抗-丙酮醛-1-肟(10克，1當量)及5,5-二甲基-1,3-環己烷二酮(16.1克，1當量)存於HOAc-H₂O (7:3，200毫升)之溶液中緩慢加入鋅粉(14.95克，2當量)。將該混合物回流過夜，濃縮至乾燥，其在鹽水(300毫升)與二氯甲烷(300毫升)之間分配。用飽和NaHCO₃水溶液將pH調節至約6，隨後用二氯甲烷(3×200毫升)萃取。合併有機層、經Na₂SO₄乾燥、過濾、濃縮以提供粗製產物。藉由急驟層析純化此粗製產物，用存於二氯甲烷中之5%乙酸乙酯洗脫以提供期望產物，將該期望產物在醚-己烷(2:1)中研磨1小時，隨後過濾，用己烷洗滌以提供固體狀純淨標題化合物(9克，45%產率)。

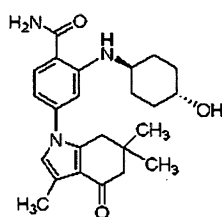


實例 2

2-溴-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吲哚-1-基)-苄腈

將實例1之標題化合物(9.8克，55.3毫莫耳)及2-溴-4-氟

苄腈(13.27克，66.4毫莫耳)溶於無水二甲基甲醯胺(DMF，300毫升)中。向此混合物中加入氫化鈉(NaH，95%，2.79克，111毫莫耳)並將該反應物在55℃下攪拌1小時。使該反應混合物冷卻至室溫並加入水。沉澱出棕褐色固體，過濾，用水及醚洗滌且隨後在真空中乾燥(16.5克，84%)。MS m/z: (M+H) = 358.1。

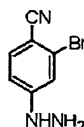


實例 3

2-(反式-4-羥基環己基胺基)-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯甲醯胺

用實例 2 之標題化合物 [2-溴-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苄腈(1.072克，3.0毫莫耳)]、反式-4-胺基環己醇(1.382克，12.0毫莫耳)、乙酸鈮(II)(33.7毫克，5毫莫耳%)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(166.3毫克，10毫莫耳%)及第三-丁醇鈉(576.7毫克，6.0毫莫耳)填充 "Personal Chemistry" 微波小瓶。向此混合物中加入甲苯(20毫升)並藉助微波照射將該反應物加熱至115℃溫度，15分鐘。在使反應容器冷卻後，過濾所形成懸浮液並蒸發濾液。藉由急驟層析純化殘留物。藉由溶於25%二甲亞砜/乙醇中，加入0.5毫升1N氫氧化鈉及0.5毫升30%過氧化氫水溶液，繼而在室溫下攪拌4小時來水解中間體產物。在藉

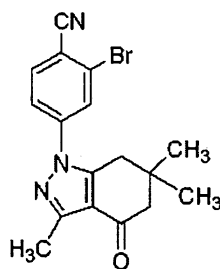
由TLC判定該反應完成之後，用水稀釋DMSO/乙醇混合物並用乙酸乙酯(3×)萃取之。合併有機部分用鹽水洗滌(2×)，經由Na₂SO₄乾燥並蒸發。藉由管柱層析(用EtOAc-MeOH洗脫)純化該化合物以生成575毫克(47%產率)白色粉末狀標題化合物。MS m/z: (M+H) = 410.3



實例 4

3-溴-4-氰基苯基肼

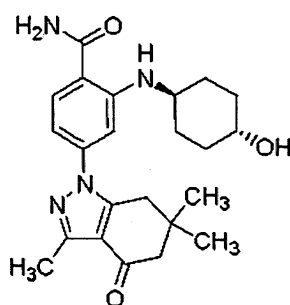
在乾淨、乾燥的250-毫升圓底燒瓶中，在N₂下將2-溴-4-氰苄腈(25.34克)溶於四氫呋喃(50毫升)中。向此混合物中緩慢加入無水肼(50毫升)。溶液顏色自黃色變為橙紅色。將該反應物在室溫下攪拌16小時。自溶液沉澱出黃白色晶狀固體。隨後用THF(50毫升)稀釋該混合物以溶解固體。隨後用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機層直至有機層之pH為約8.5。分離出有機層並在低壓下去除溶劑以提供白色固體。將此固體置於多孔玻璃漏斗中並用依次用1.5公升水及二乙基醚(約200毫升)洗滌。隨後將醚洗滌液與白色固體混合並在低壓下乾燥。分離蓬鬆狀、白色或灰白色固體狀標題化合物(23.43克，87.20%產率)。MS m/z: 計算值 = 212.05；m/z觀測值 = 252.98 (M + 41)。



實例 5

2-溴-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡唑-1-基)-苄腈

在乾淨、乾燥的20-毫升微波反應瓶中，將實例4之標題化合物(2.49克)與2-乙醯基-5,5-二甲基-1,3-環己烷二酮(2.14克)混合。將小瓶之內容物溶於乙醇-乙酸(12毫升，3:1)中。將該小瓶密封並在渦旋器上搖動。隨後將該小瓶置於微波反應器中並加熱至150℃保持15分鐘(900秒)，在高吸光率下固定保持時間。在照射之前，將反應物攪拌15秒。隨後藉由鼓風冷卻該小瓶且然後將其置於冰箱中保持1小時。隨後用水(8毫升)稀釋冷卻溶液並注入多孔玻璃漏斗上。依次用H₂O(100毫升)以及乙醇(25毫升)洗滌橙色固體。隨後，在低壓下乾燥該固體。獲得淺橙色結晶固體狀標題化合物(3.7463克，88.85%產率)。MS m/z = 358.1。

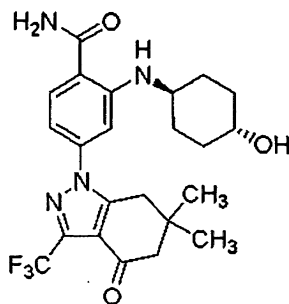


實例 6

2-(反式-4-羥基環己基胺基)-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯甲醯胺

將 1-(2-溴-4-氰基苯-4-基)-3,6,6-三甲基四氫吡啶-4-酮 (2.0 克, 5.6 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (64 毫克, 5 毫莫耳%)、DPPF (312 毫克, 10 毫莫耳%) 及 NaO^tBu (1.08 克, 11.2 毫莫耳) 加入 20 毫升微波小瓶中。加入甲苯 (15 毫升) 及反式-4-胺基環己醇 (1.29 克, 2 毫莫耳當量) 並對該小瓶實施抽空且再用 N₂ 填充之。將反應混合物在 130°C 下加熱 20 分鐘 (微波)。在冷卻後, 將該反應混合物過濾並用 EtOAc 洗滌固體。使用 Biotage SP1 急驟層析系統 (Biotage Si 12 + MTM, TLC Method, 用己烷及乙酸乙酯洗脫) 純化產物乙酸酯。回收灰白色固體狀乙酸酯產物 (1.3 克, 54%); LC/MS (m/z): M+H = 435.3。

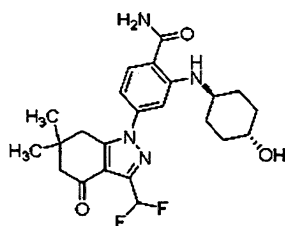
將以上產物 (1.3 克, 3.0 毫莫耳) 溶於乙醇 (6 毫升) 及 DMSO (3 毫升) 中, 向其中加入 NaOH (5 N, 1.2 毫升, 2 毫莫耳當量) 及 H₂O₂ (大量過量, 存於 H₂O 中之 30% 溶液)。將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。用 H₂O 洗滌該反應混合物並用 EtOAc 萃取之。使用 Biotage SP1 急驟層析系統 (Biotage Si 12 + MTM, TLC Method, 用 CH₂Cl₂ 及 CMA 80 洗脫) 純化產物。獲得灰白色固體狀標題化合物 (1.1 克, 84%); LC/MS (m/z): M+H = 411.2。



實例 7

4-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-
吡啶-1-基)-2-((1r,4r)-4-羥基環己基胺基)苯甲醯胺

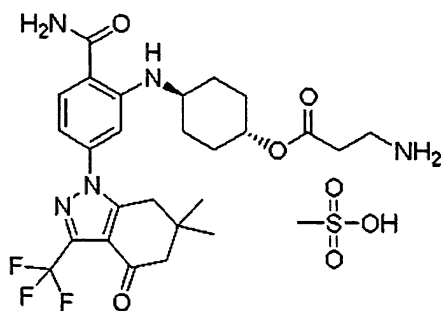
將 2-溴-4-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苄腈 (60 毫克, 0.15 毫莫耳)、Pd(OAc)₂ (1.7 毫克, 5 毫莫耳%)、DPPF (8.5 毫克, 10 毫莫耳%)及 NaO^tBu (29.4 毫克, 0.3 毫莫耳)加入微波小瓶中。加入甲苯 (0.5 毫升)及反式-4-胺基環己醇 (34 毫克, 2 毫莫耳當量)並對該小瓶實施抽空且再用 N₂ 填充之。將反應混合物在 130℃ 下加熱 20 分鐘 (微波)。過濾該反應化合物並用 CH₂Cl₂ 洗滌固體。使用 Biotage SP1 急驟層析系統 (Biotage Si 12 + MTM, TLC Method, 用 CH₂Cl₂ 及 CMA 80 洗脫)純化產物。將產物吡啶 (10 毫克, 2.2×10⁻⁵ 毫莫耳)溶於乙醇 (0.8 毫升)及 DMSO (0.2 毫升)中, 向其中加入 NaOH (5 N, 9 微升, 2 毫莫耳當量)及 H₂O₂ (過量, 30% 溶液存於 H₂O 中)。將該反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。用 H₂O 洗滌該反應混合物並用 EtOAc 萃取之。使用 Biotage SP1 急驟層析系統 (Biotage Si 12 + MTM, TLC Method, 用 CH₂Cl₂ 及 CMA 80 洗脫)純化產物。獲得灰白色固體狀標題化合物 (10 毫克, 96% 產率), LC/MS (m/z): M+H = 465.2。



實例 8

4-(3-(二氟甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫
-1H-吡啶-1-基)-2-(反式-4-羥基環己基胺基)苯甲醯胺

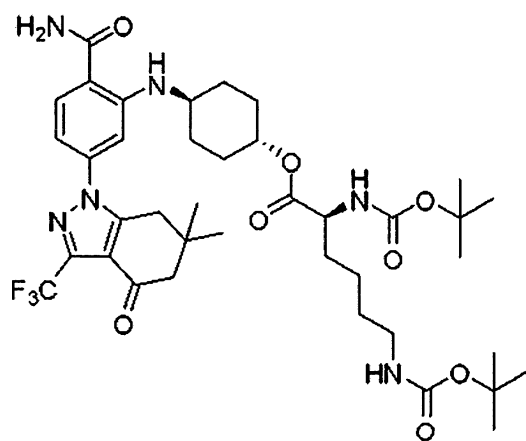
將 2-溴-4-(3-二氟甲基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苄腈 (394.2 毫克, 1.0 毫莫耳)、反式-4-胺基環己醇 (288.0 毫克, 2.5 毫莫耳, 2.5 當量)、乙酸鈣 (II) (11.2 毫克, 5 毫莫耳%)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵 (55.4 毫克, 10 毫莫耳%) 及第三-丁醇鈉 (192.2 毫克, 2.0 毫莫耳, 2.0 當量) 懸浮於 4 毫升甲苯中。將該反應混合物在 120°C 下微波處理 20 分鐘。在冷卻該反應混合物之後, 在真空中去除溶劑並用水稀釋殘留物。用 EtOAc ($\times 3$) 萃取水性懸浮液並用鹽水洗滌合併有機部分, 經 Na₂SO₄ 乾燥並在低壓下濃縮。在藉由管柱層析 (CH₂Cl₂/CMA 80) 純化後, 收集並混合中間體腈及所需醯胺 (連同其 O-乙醯基加合物) 且將該等溶於 20 毫升 4:1 EtOH-DMSO 中。加入 1.2 毫升 1 N NaOH 及 0.5 毫升 30% H₂O₂, 並將該反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。該溶液用水稀釋, 將其萃取至 EtOAc ($\times 3$) 中並用鹽水 ($\times 2$) 洗滌合併有機部分, 經 Na₂SO₄ 乾燥並在低壓下濃縮。殘留物藉由管柱層析 (EtOAc/MeOH) 加以純化, 產生 165.2 毫克 (37.0% 產率) 淺黃色泡沫狀標題化合物。



實例 9

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯甲
 烷磺酸

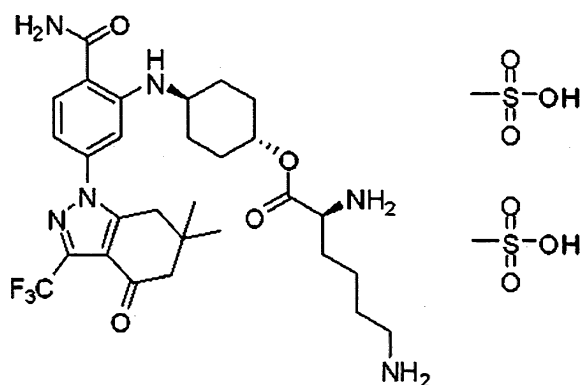
將4-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-2-(反式-4-羥基-環己基胺基)-苯甲醯胺(6.9克, 14.862毫莫耳)、Boc- β -Ala-OH (5.624克, 29.724毫莫耳, 2.0當量)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳化二亞胺氫氯酸鹽(5.698克, 29.724毫莫耳, 2.0當量)及4-二甲基胺基吡啶(催化量)溶於300毫升CH₂Cl₂中並在室溫下攪拌16小時。在真空中去除該溶劑並藉由管柱層析(EtOAc/己烷)純化所得殘留物以產生白色泡沫狀3-第三-丁氧基羰基胺基-丙酸4-[2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯(7.486克, 94.1%產率)。隨後將此材料溶於50毫升CH₂Cl₂中並在冰浴中冷卻至0°C。隨後加入50毫升三氟乙酸並將反應物在0°C下攪拌10分鐘且在室溫下攪拌1小時。在真空中去除溶劑並用250毫升H₂O稀釋殘留物且藉由添加NaHCO₃來中和。用EtOAc (×3)萃取水性混合物並用鹽水(×2)洗滌合併有機提取物, 經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以產生灰白色固體狀3-胺基-丙酸4-[2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯(7.09克, 89.1%產率)。藉由溶於1:1 CH₂Cl₂:MeOH中, 加入1當量CH₃SO₃H, 攪拌1小時並在真空中濃縮來形成甲烷磺酸。



實例 10

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基) 2,6-雙(第三-丁氧基羰基胺基)己酸酯

將反式-4-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑-1-基)-2-(4-羥基-環己基胺基)-苯甲醯胺(0.57毫莫耳，266毫克)、N^{α,ε}-雙-BOC-L-離胺酸(0.87，300毫克)、4-二甲基胺基吡啶(17毫克)及EDC (1.14毫莫耳，219毫克)混合並用二氯甲烷(15毫升)稀釋。在攪拌18小時後，濃縮該混合物並對其實施矽膠層析，提供白色泡沫狀所需酯(421毫克，93%)。

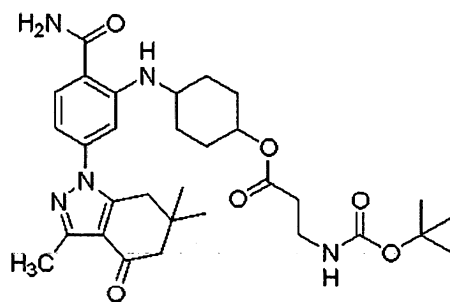


實例 11

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-

4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2,6-二胺基己
酸酯二甲烷磺酸

將實例10之產物(0.48毫莫耳，385毫克)溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至0攝氏度並用三氟乙酸(10毫升)處理。在30分鐘後，反應完成。在真空中濃縮之後，用甲醇(6毫升)與二氯甲烷(2毫升)之混合物稀釋殘留物。加入甲烷磺酸(1毫莫耳，0.065毫升)。在5分鐘後，濃縮反應物，與無水乙醇共沸並用乾燥二乙基醚研磨一次，提供吸濕性白色固體狀所需離胺酸酯(500毫克，大約數量)。

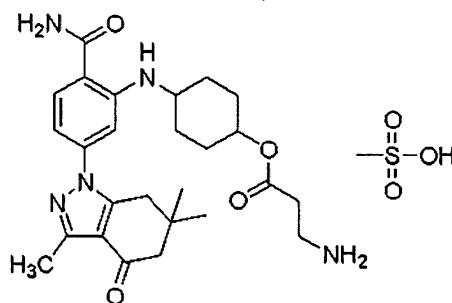


實例12

4-(2-胺甲酯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-(第三-丁氧基羰基胺基)丙酸酯

將2-(4-羥基-環己基胺基)-4-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯甲酯胺(250毫克，0.609毫莫耳)、Boc-β-Ala-OH (230.4毫克，1.218毫莫耳，2.0當量)、N-(3-二甲基胺基丙基)-N-乙基碳化二亞胺氫氯酸鹽(233.5毫克，1.218毫莫耳，2.0當量)及4-二甲基胺基吡啶(催化量)溶於20毫升CH₂Cl₂中並在室溫下攪拌16小時。在真空中去除溶劑並藉由管柱層析(EtOAc/己烷)純化所得殘留物以產生白色泡沫狀3-第三-丁氧基羰基胺基-丙酸4-[2-胺甲酯基-5-

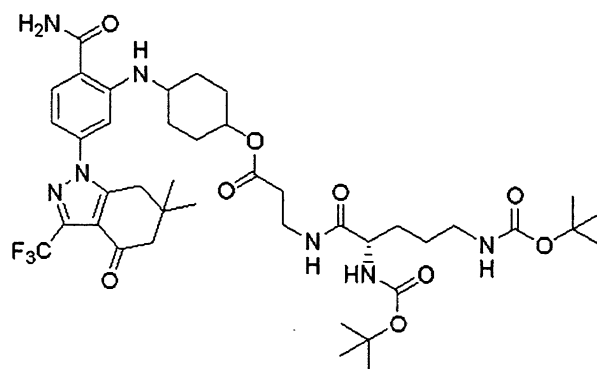
(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯(346.0毫克, 97.8%產率)。



實例 13

4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯甲烷磺酸

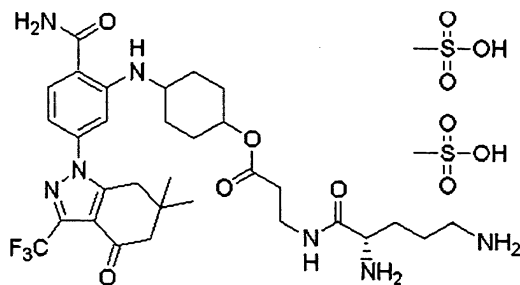
將 4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-(第三-丁氧基羰基胺基)丙酸酯溶於4毫升 CH_2Cl_2 中並在冰浴中冷卻至 0°C 。然後加入4毫升三氟乙酸並將反應物在 0°C 下攪拌10分鐘及在室溫下攪拌1小時。在真空中去除溶劑並用 H_2O 稀釋殘留物且藉由添加飽和碳酸氫鈉來中和之。用 EtOAc ($\times 3$) 萃取水性混合物並用鹽水($\times 2$)洗滌合併有機提取物, 經乾燥 Na_2SO_4 並在真空中濃縮以產生灰白色固體狀3-胺基-丙酸4-[2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯(277.2毫克, 94.5%產率)。藉由溶於1:1 CH_2Cl_2 : MeOH 中, 加入1當量 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, 攪拌1小時且在真空中濃縮來形成甲烷磺酸。LCMS $\text{M}+1 = 482.5$ 。



實例 14

(S)-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-(2,5-雙(第三-丁氧基羰基胺基)五醯胺基)丙酸酯

將實例 13 之產物 (200 毫克, 0.317 毫莫耳)、*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*-乙基碳化二亞胺氫氯酸鹽 (121.5 毫克, 0.634 毫莫耳, 2.0 當量)、Boc-L-Lys (Boc)-OH (219.6 毫克, 0.634 毫莫耳, 2.0 當量)、*N,N*-二異丙基乙基胺 (55.2 微升, 0.317 毫莫耳, 1.0 當量) 及 4-二甲基胺基吡啶 (催化量) 溶於 20 毫升 CH_2Cl_2 中並將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。在真空中去除溶劑並藉由管柱層析 (EtOAc/己烷) 純化所得殘留物以產生 3-(2,5-雙-第三-丁氧基羰基胺基-戊醯胺基)-丙酸 4-[2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯 (61.1 毫克, 22.3% 產率)。



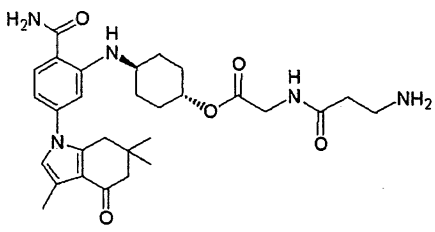
實例 15

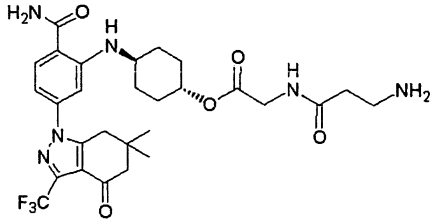
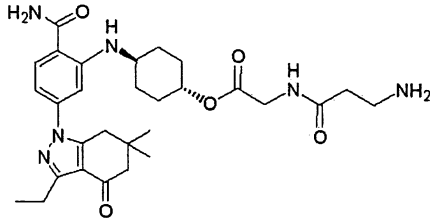
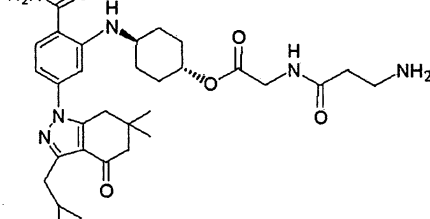
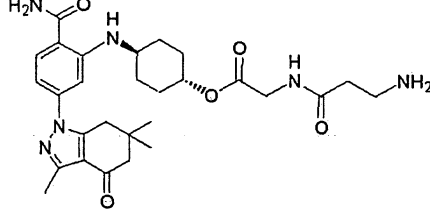
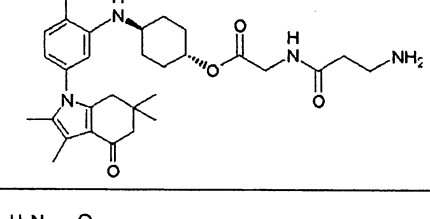
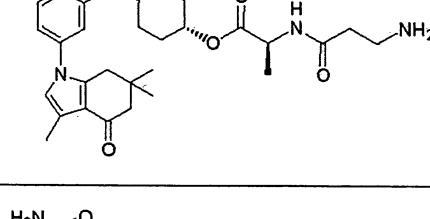
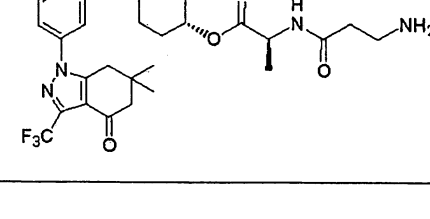
(S)-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-(2,5-二胺基五醯胺基)丙酸酯二甲烷磺酸

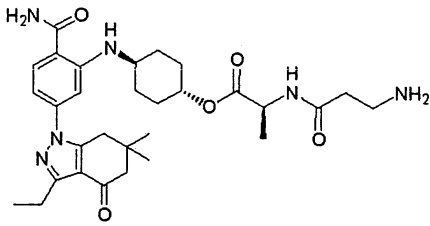
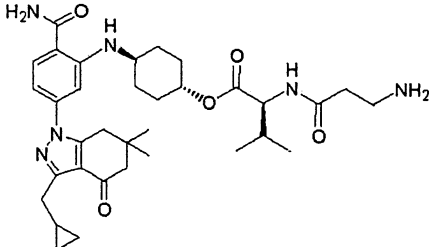
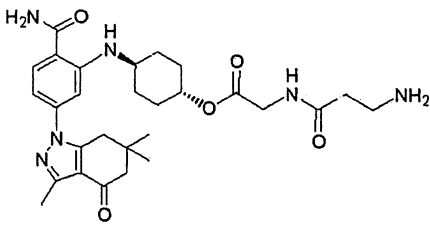
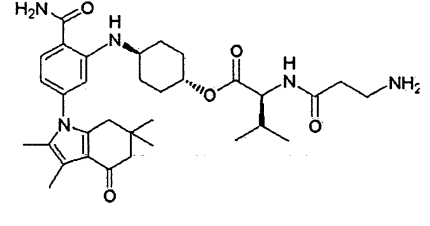
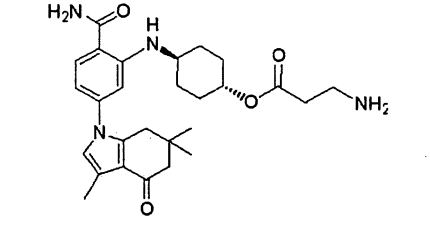
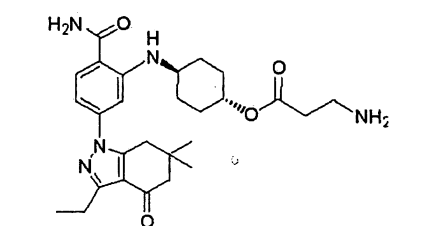
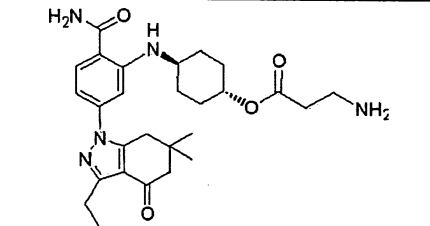
將實例 14 之產物溶於 3 毫升 CH_2Cl_2 中並在冰浴中冷卻至 0°C 。加入 3 毫升三氟乙酸並將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並用水稀釋所得殘留物。在藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液中中和該溶液之後，用 EtOAc ($\times 3$) 萃取水性懸浮液。合併有機部分用鹽水 ($\times 2$) 洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮以產生灰白色固體狀 3-(2,6-二胺基-己醯基胺基)-丙酸 4-[2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶-1-基)-苯基胺基]-環己基酯 (22.3 毫克，10.6% 產率)。藉由溶於 1:1 CH_2Cl_2 :MeOH 中，加入 2 當量 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ，攪拌 1 小時且在真空中濃縮來形成甲烷磺酸。LCMS $M+1 = 664.4$ 。

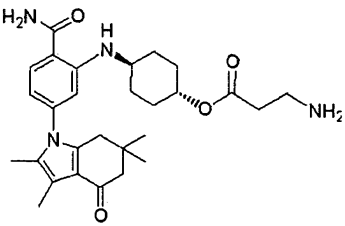
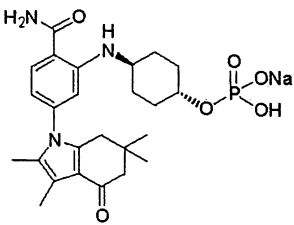
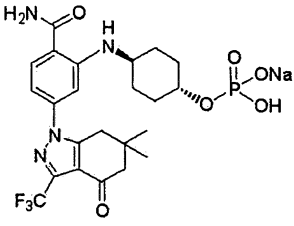
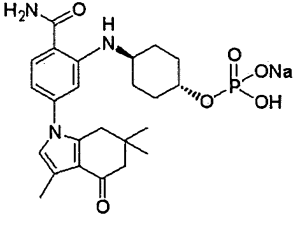
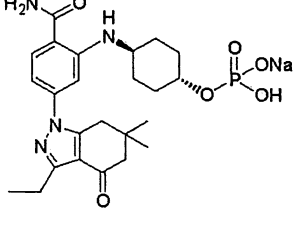
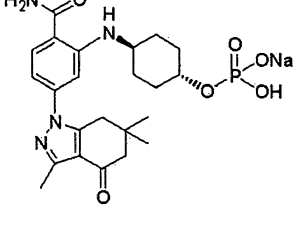
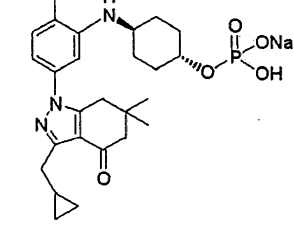
下表 1 中所示實例 16-41 基本上可按照本文實例 1-15 及反應圖 1-5 中所述合成方法及/或藉由使用此項技術中熟知之方法加以製備。

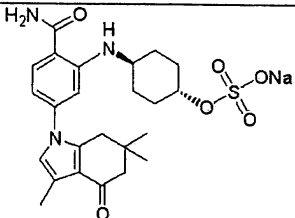
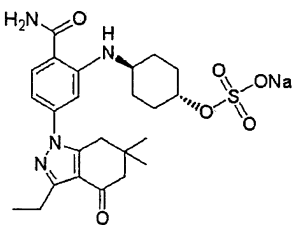
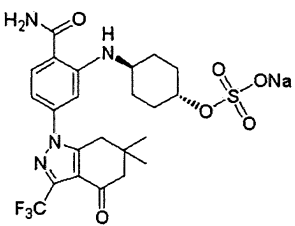
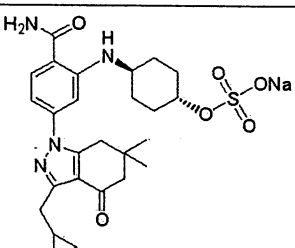
表 1

實例 16		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
-------	---	--

實例 17		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 18		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 19		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 20		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 21		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 22		(S)-(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基) 2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯
實例 23		(S)-(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑-1-基)苯基胺基)環己基) 2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯

實例 24		(S)-(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基) 2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯
實例 25		(S)-(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基) 2-(3-胺基丙醯胺)-3-甲基丁酸酯
實例 26		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯
實例 27		(S)-(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基) 2-(3-胺基丙醯胺)-3-甲基丁酸酯
實例 28		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-胺基丙酸酯
實例 29		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-胺基丙酸酯
實例 30		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-胺基丙酸酯

實例 31		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 3-胺基丙酸酯
實例 32		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉
實例 33		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 磷酸氫鈉
實例 34		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 磷酸氫鈉
實例 35		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 磷酸氫鈉
實例 36		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 磷酸氫鈉
實例 37		反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基 磷酸氫鈉

實例 38		反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)苯基胺基)環己基 硫酸鈉
實例 39		反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)苯基胺基)環己基 硫酸鈉
實例 40		反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)苯基胺基)環己基 硫酸鈉
實例 41		反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)苯基胺基)環己基 硫酸鈉

生物學評價

實例 42

細胞增生分析

自 DCTP Tumor Repository, National Cancer Institute (Frederick, MD)或 ATCC (Rockville, MD)獲得一組癌細胞系。在 37°C 及 5% CO₂ 氣氛下，將細胞培養物保存於 Hyclone RPMI 1640 培養基 (Logan, UT) 中，該培養基補充有 10% 胎牛血清及 20 mM HEPES 緩衝液，最終 pH 7.2。以亞匯合密度保存培養物。人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC) 係自 Clonetics (Cambrex (Walkersville, MD) 的一個部門) 購得。在 37°C 及 5% CO₂ 氣氛下，使用補充有 20 mM HEPES

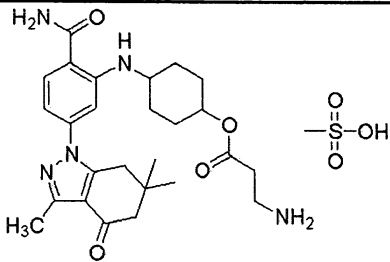
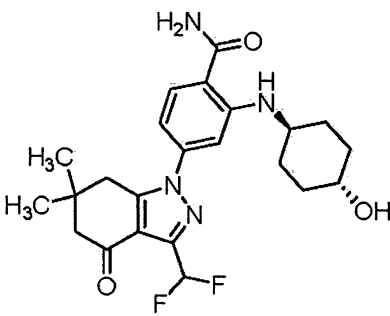
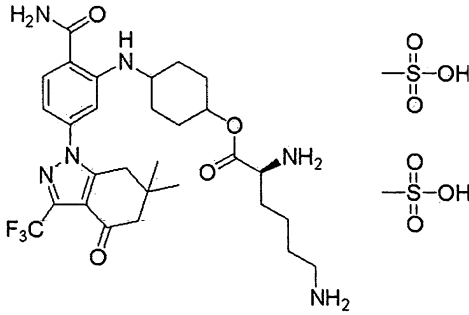
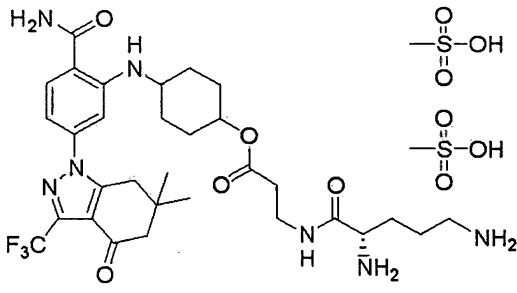
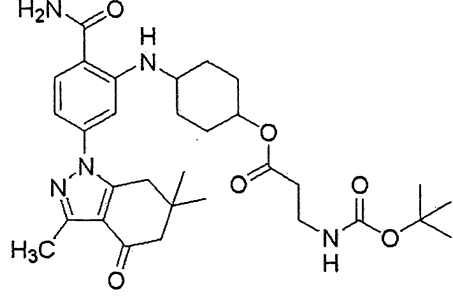
(最終 pH 7.2)之 Clonetics EGM-2 培養基自低溫保存原液形成培養物。

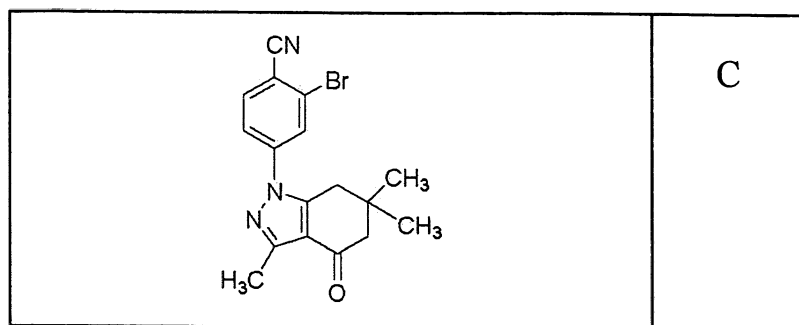
對於增殖分析，將細胞與適當培養基以 1,000-2,500 個細胞每孔(視細胞系而定)一起播種於 96 孔板並培育過夜。第二天，以 10×濃縮原液(在磷酸緩衝鹽溶液製備)向適當孔中加入測試化合物、DMSO 溶液(陰性對照)或放線菌素 D(陽性對照)。隨後將細胞平板再培育 2-5 天(視細胞系而定)以使其發生增生。為量測細胞密度，將以 1:5 在磷酸緩衝鹽溶液中稀釋之 50 微升 WST-1 溶液(Roche Applied Science, IN)加入每個孔中並將該等細胞再培育 1-5 小時(亦視細胞系而定)。使用 Tecan GeniosPro 平板讀數計(RTP, NC)在 450 nm 下測定每個孔之光密度。藉由將於測試化合物存在下之細胞生長與經 DMSO 媒劑處理之細胞(對照，100%生長)和經放線菌素 D 處理之細胞(10 μ M，0%生長)對比來測定細胞生長之百分比。

在 WST-1 測定後即刻自 PC-3、NCI-H460 及 HUVEC 細胞系去除培養基並將該等平板在 -80°C 下儲存。使用此等分析平板，使用來自 R&D Systems (Eugene, OR)之 Cyquant DNA 分析套組按照生產商說明測定每個孔中 DNA 之相對數量。將每一化合物處理之結果與 DMSO 媒劑對照(100%)和 10 μ M 放線菌素 D 處理細胞(0%)對比。

可用於本發明方法之若干示例性化合物列示於下文中。闡明其對 PC-3 細胞增生之抑制活性的範圍，其中 A 之 IC₅₀ 值保持低於 0.5 μ M，B 之 IC₅₀ 值介於 0.5 與 5 μ M 之間，C 之

IC₅₀值介於5與50 μM之間。

	B
	A
	A
	A
	A

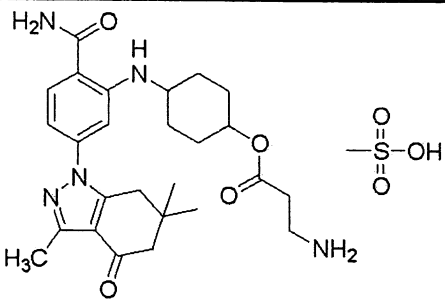
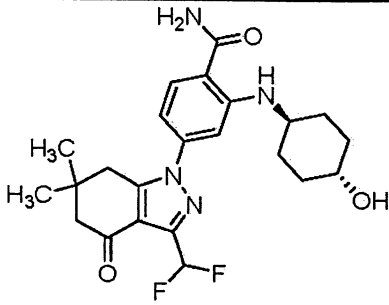
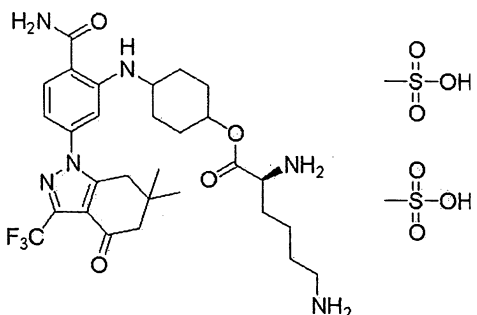
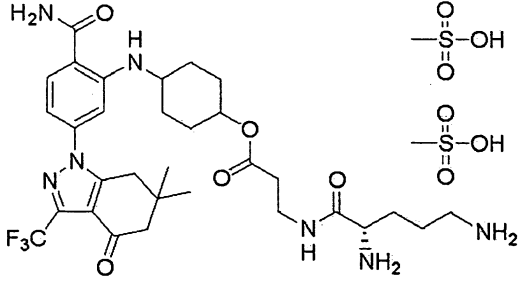
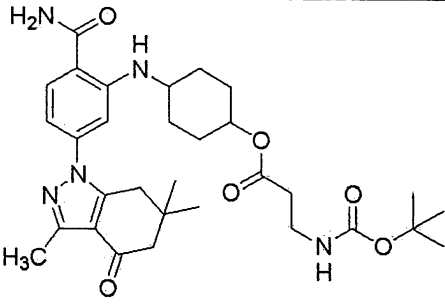


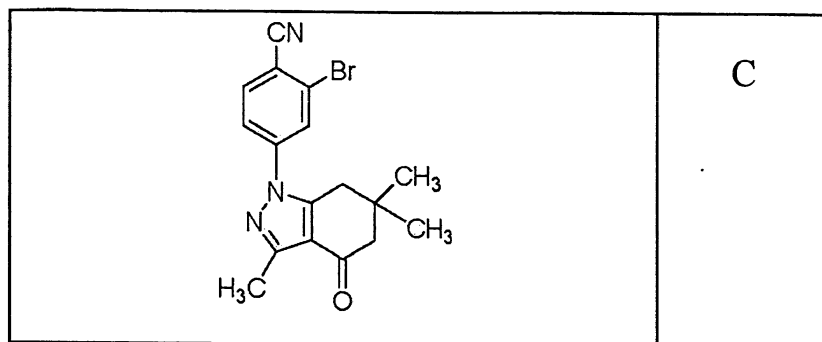
實例 43

對 HSP-90(熱休克蛋白 90)之親和性的測定

按照下列測定測試化合物對 HSP-90 之親和性：使自各種器官組織(例如，脾臟、肝臟及肺臟)獲得之蛋白質混合物與嘌呤親和性管柱以可逆方式結合以捕獲嘌呤結合蛋白質，尤其是 HSP-90。將嘌呤親和性管柱洗滌若干次且隨後用 20 μ M、100 μ M 及 500 μ M 測試化合物洗脫。式 I 化合物與使用二甲亞碲之對照洗脫相比係以劑量依賴性方式洗脫 HSP-90。藉由 1 維 SDS 聚丙稀醯胺凝膠電泳測定式 I 化合物之洗脫曲線。使用諸如 sypro ruby(一種可容易地測定不足 1 fmol 蛋白質總量，即對於 40kDa 蛋白質不足 0.04 奈克之高敏感性螢光蛋白質染劑)等螢光染劑或硝酸銀對凝膠進行染色。使用標準平板凝膠成像儀使該等凝膠成像並藉由光密度測定法評定蛋白質數量。測定每種濃度之自管柱洗脫出的 HSP-90 蛋白之百分比並自此等評定計算 IC₅₀ 值。藉由蛋白質測序使用質譜測定含有 HSP-90 之譜帶的一致性。

本發明之化合物係 HSP-90 (熱休克蛋白 90) 之抑制劑。可用於本發明方法之若干示例性化合物列示於下文中。闡明其對 HSP-90 之相對結合親和性的範圍，其中 A 之相對結合親和性極高，B 較高且 C 為中等。

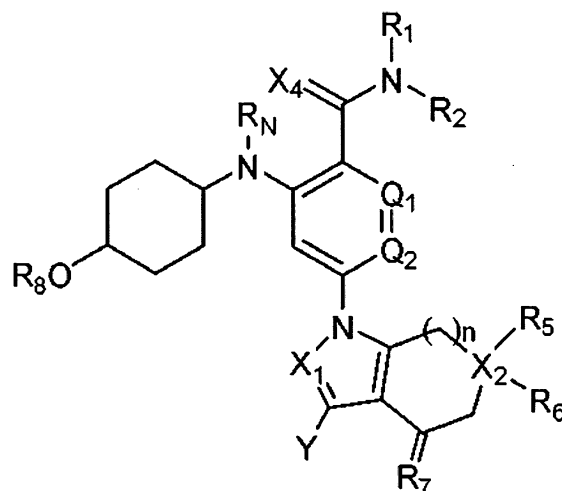
	A
	A
	A
	A
	A



現在以此全面、清晰、精確且準確的語句闡述本發明及製備和使用其之方式及方法以使任一熟習本發明所屬技術者能夠製備並使用之。應理解：上文闡述本發明之較佳實施例且可對其進行多種變動，此並不背離申請專利範圍所述本發明之精神或範疇。為了具體指明並明確闡釋被視作本發明之標的物，以下列申請專利範圍作為對本說明書之總結。

五、中文發明摘要：

本發明揭示式(I)之化合物及醫藥上可接受之鹽，



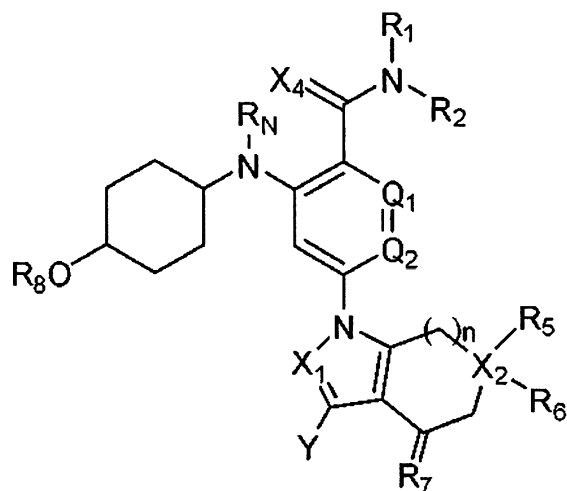
I

其中 Q_1 、 Q_2 、 R_N 、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 X_1 、 X_2 、 X_4 、及 Y 係如本文所定義。式(I)化合物可用於治療與細胞增生相關之疾病及/或病況，例如癌症、炎症、關節炎、血管生成、或諸如此類。本發明亦揭示包含本發明化合物之醫藥組合物及使用此等化合物治療上述病況之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

Q₁及Q₂獨立地為N或CR_Q，其中

每一R_Q獨立地為氫、鹵素、氰基、-C(O)OH、-C(O)-O(C₁-C₆烷基)、-N(R_N)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₃-C₇環烷基、芳基或雜芳基，其中

每一烷基、環烷基、芳基及雜芳基視情況經1-4個獨立地為下列之基團取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二-(C₁-C₆)烷基胺基、鹵代(C₁-C₆)烷基、鹵代(C₁-C₆)烷氧基或甲醯胺；

每一R_N獨立地為-H、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵代烷基或-C(O)Z，其中

Z係-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵代烷基、-芳基、-OR'，其中

R'係-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵代烷基、環烷基、芳基、雜環烷基或雜芳基；其中

每一烷基、環烷基、芳基、雜環烷基及雜芳基視情況經1-4個獨立地為下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、鹵代 (C_1-C_6) 烷氧基或甲醯胺；

R_1 和 R_2 獨立地為H或 C_1-C_6 烷基；

R_7 係O、S、NH、N-OH、N-NH₂、N-NHR'、或N-O-R'；

R_8 係-P(O)(OR_P)₂、-S(O)₂OR_S、或-T-V-NH(R₂₀)；

每一 R_P 係-H、- C_1-C_{10} 烷基、- C_1-C_{10} 鹵代烷基或芳基，其中該 C_1-C_{10} 烷基或芳基視情況經一或多個獨立選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基或甲醯胺；

R_S 係-H、- C_1-C_{10} 烷基、- C_1-C_{10} 鹵代烷基、或芳基，其中該 C_1-C_{10} 烷基或芳基視情況經一或多個獨立地選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、或甲醯胺；

T係-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R_N)-、-S(O)-或-S(O)₂；

V係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 C_2-C_{10} 烷基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或-NH-C(O)- C_1-C_6 烷氧基；或

V係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基 -、 $-C_3-C_7$ 環烷基 -、-芳基 - 或 -雜芳基 -；

L 係 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-OC(O)N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)C(O)O-$ 或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ；

V_2 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基 -、 $-C_3-C_7$ 環烷基 -、-芳基 - 或 -雜芳基 -；

其中每一 V_1 及 V_2 獨立地視情況經至少一個選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單 - 或二 - (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

X_1 表示 N 或 CR_X ，其中 R_X 係 $-H$ 或 C_1-C_6 烷基；

X_2 係 C 或 N ；

X_4 係 O 、 S 、 NH 、 $N-OH$ 、 $N-NH_2$ 、 $N-NH$ 芳基、 $N-NH-(C_1-C_6)$ 烷基) 或 $N-O-R'$ ；

Y 係 氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 C_3-C_7 環烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基、 C_1-C_6 醯基、芳基或雜芳基，其中

每一 C_1-C_{10} 烷基或 C_3-C_7 環烷基視情況經芳基或雜芳基取代，其中

該芳基及雜芳基視情況經 1-4 個獨立地為下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單 - 或二 - (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、鹵代 (C_1-C_6) 烷氧基或甲醯胺；且

n 係 0、1、2、3 或 4，

限制條件為

(i) 當 X_2 係 C 時，則

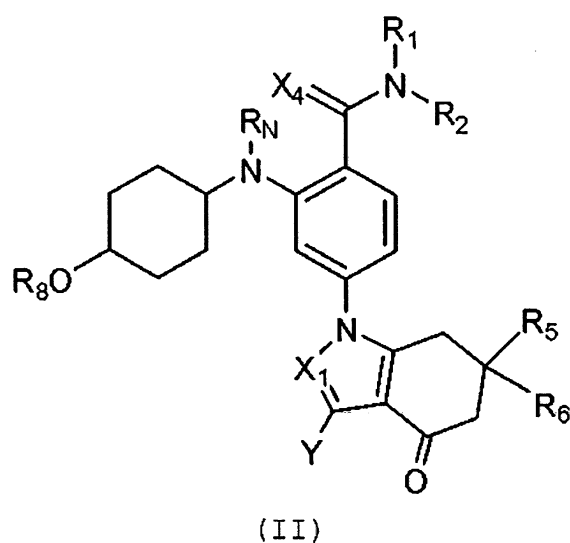
R_5 及 R_6 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基，或者

R_5 及 R_6 連同與其連接之碳形成一 5-8 員環；及

(ii) 當 X_2 係 N 時，則

R_6 不存在且 R_5 係 H 或 C_1-C_6 烷基。

2. 如請求項 1 之化合物，其具有式 (II)



或其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項 2 化合物，其中

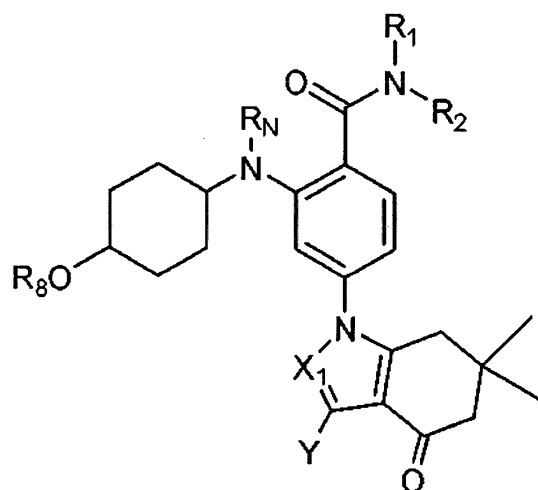
R_5 及 R_6 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基。

4. 如請求項 3 之化合物，其中

R_5 及 R_6 獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基；且

X_4 係 O。

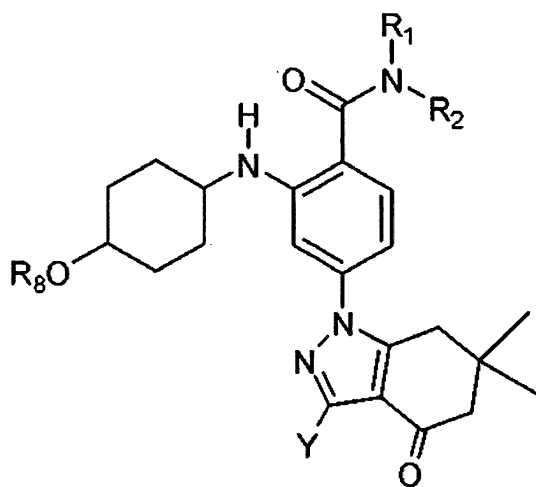
5. 如請求項 1 之化合物，其具有式 (III)



(III)

或其醫藥上可接受之鹽。

6. 如請求項5之化合物，其中 R_N 係 -H 或 $-C_1-C_{10}$ 烷基。
7. 如請求項5之化合物，其中 X_1 係 N、CH 或 $C(CH_3)$ 。
8. 如請求項1之化合物，其具有式 (IV)



(IV)

或其醫藥上可接受之鹽。

9. 如請求項8之化合物，其中 Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基或 C_1-C_{10} 鹵代烷基。
10. 如請求項8之化合物，其中
 R_8 係 -T-V-NH(R_{20}) ;
 T 係 -C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R_N)-、-S(O)- 或 -S(O)₂ ;

V係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 C_2 - C_{10} 烷基： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或

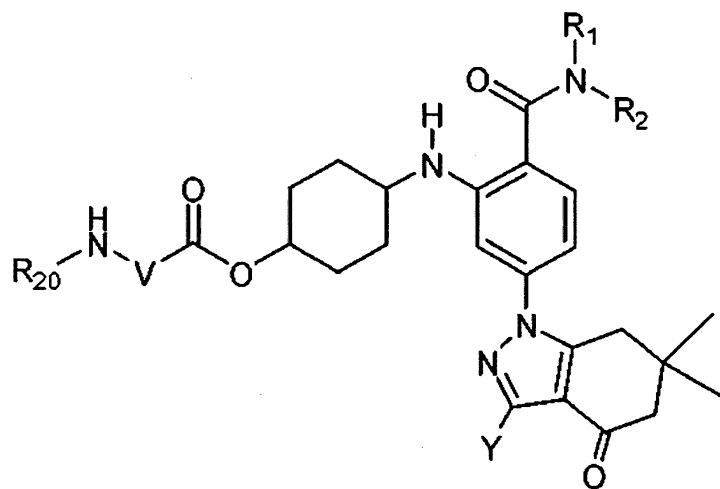
V係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；

L係 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_N)-$ 、 $-OC(O)N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)C(O)O-$ 或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ；且

V_2 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；其中每一 V_1 及 V_2 係獨立地視情況經至少一個下列基團取代： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- $(C_1$ - $C_6)$ 烷基胺基、硝基、鹵代 $(C_1$ - $C_6)$ 烷基、羧基、或甲醯胺； R_{20} 係 $-H$ 或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

11. 如請求項1之化合物，其具有式(V)



(V)

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 如請求項11之化合物，其中

Y係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基， C_3-C_7 環烷基(C_1-C_{10})烷基或
 C_1-C_{10} 鹵代烷基；

V係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2-C_{10} 烷基-：
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、
 單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代(C_1-C_6)烷基、
 羧基、甲醯胺、或-NH-C(O)- C_1-C_6 烷氧基；或者

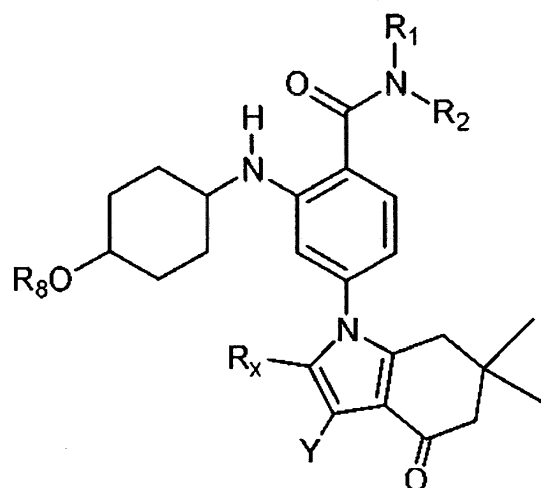
V係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2-C_{10} 烷基-：
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、
 單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代(C_1-C_6)烷基、
 羧基、甲醯胺、或-NH-C(O)- C_1-C_6 烷氧基；

L係-N(R_N)C(O)-；且

V_2 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2-C_{10} 烷基-：
 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、
 單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代(C_1-C_6)烷基、
 羧基、甲醯胺、或-NH-C(O)- C_1-C_6 烷氧基。

13. 如請求項1之化合物，其具有式(VI)



(VI)

或其醫藥上可接受之鹽。

14. 如請求項13之化合物，其中

Y係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基、
或 C_1 - C_{10} 鹵代烷基；且 R_X 係H或CH。

15. 如請求項13之化合物，其中

Y係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 環烷基(C_1 - C_{10})烷基或
 C_1 - C_{10} 鹵代烷基；

R_8 係-T-V-NH(R_{20})；

T係-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R_N)-、-S(O)-或-S(O)₂；

V係視情況經至少一個選自下列之基團取代之- C_2 - C_{10} 烷基：
 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、
單-或二-(C_1 - C_6)烷基胺基、硝基、鹵代(C_1 - C_6)烷基、
羧基、甲醯胺、或-NH-C(O)- C_1 - C_6 烷氧基；或

V係 V_2 -L- V_1 ；

V_1 係- C_1 - C_{10} 烷基-、- C_3 - C_7 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；

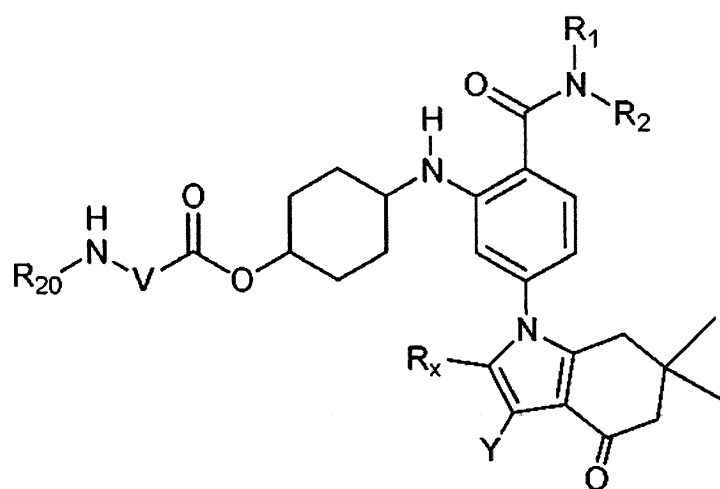
L係-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R_N)C(O)-
、-C(O)N(R_N)-、-OC(O)N(R_N)-、-N(R_N)C(O)O-

或 $-N(R_N)C(O)N(R_N)-$ ；且

V_2 係 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、 $-C_3-C_7$ 環烷基-、-芳基-或-雜芳基-；

每一 V_1 及 V_2 獨立地視情況經至少一個選自下列之基團取代： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

16. 如請求項 1 之化合物，其具有式 (VII)



(VII)

或其醫藥上可接受之鹽。

17. 如請求項 16 之化合物，其中

R_x 係 H 或 CH_3 ；

Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基、或 C_1-C_{10} 鹵代烷基；

V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或

V 係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

L 係 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R_N)C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_N)-$ ；且

V_2 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基。

18. 如請求項16之化合物，其中

R_X 為H或 CH_3 ；

Y 係氫、鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_7 環烷基 (C_1-C_{10}) 烷基或 C_1-C_{10} 鹵代烷基；

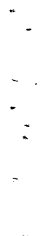
V 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；或

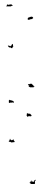
V 係 V_2-L-V_1 ；

V_1 係視情況經至少一個選自下列之基團取代之 $-C_2-C_{10}$ 烷基-： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、鹵素、羥基、胺基、單-或二- (C_1-C_6) 烷基胺基、硝基、鹵代 (C_1-C_6) 烷基、羧基、甲醯胺、或 $-NH-C(O)-C_1-C_6$ 烷氧基；

L 係 $-N(R_N)C(O)-$ ；且

100





4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-(2,5-雙(第三-丁氧基羰基胺基)五鹽胺基)丙酸酯；及

(S)-4-(2-胺甲鹽基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-(2,5-二胺基五鹽胺基)丙酸酯；

或其醫藥上可接受之鹽。

23. 如請求項1之化合物，其選自由下列組成之群：

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸酯；

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸酯；

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸酯；

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸酯；

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸酯；

反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙鹽胺)乙酸

酯；

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯；

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯；

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2-(3-胺基丙醯胺)丙酸酯；

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2-(3-胺基丙醯胺)-3-甲基丁酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基2-(3-胺基丙醯胺)乙酸酯；

(S)--(反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基)2-(3-胺基丙醯胺)-3-甲基丁酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基3-胺基丙酸酯；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(2,3,6,6-四甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基磷酸氫鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3,6,6-三甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基硫酸鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(3-乙基-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基硫酸鈉；

反式-4-(2-胺甲醯基-5-(6,6-二甲基-4-氧-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基硫酸鈉；及

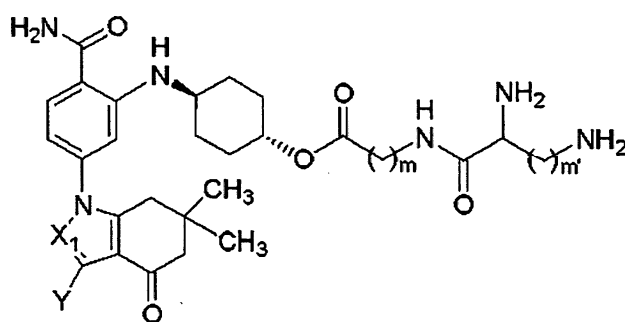
反式-4-(2-胺甲鹽基-5-(3-(環丙基甲基)-6,6-二甲基-4-氧-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)苯基胺基)環己基硫酸鈉；

或其醫藥上可接受之鹽。

24. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之溶劑、載劑、賦形劑、佐劑或其組合。
25. 一種治療癌症、炎症或關節炎之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
26. 一種套裝物，其包括存於一容器中之如請求項1之化合物與關於如何使用該化合物之說明書。
27. 一種治療與細胞增生相關之疾病或病況之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
28. 如請求項27之方法，其中該疾病或病況係癌症、炎症或關節炎。
29. 一種治療與熱休克蛋白90活性相關之疾病或病症之方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
30. 如請求項29之方法，其中該病症係選自由下列組成之群：炎症性疾病、感染、自體免疫性病症、中風、局部缺血、心臟病、神經障礙、纖維形成病症、增生型病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌瘤、代謝病及惡性

病。

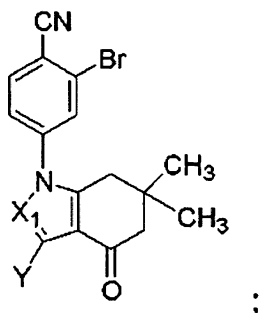
31. 如請求項30之方法，其中該纖維形成病症係選自由硬皮病、多發性肌炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、肝硬化、癥痕瘤形成、間質性腎炎及肺纖維化組成之群。
32. 一種治療由選自瘧疾原蟲物種之有機體引起之感染的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
33. 一種降低由選自瘧疾原蟲物種之有機體引起之感染程度的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
34. 如請求項33之方法，其中該瘧疾原蟲物種係惡性瘧原蟲。
35. 一種治療由後生動物寄生蟲引起之感染的方法，其包括對需要此治療之患者投與治療有效量之如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
36. 如請求項35之方法，其中該後生動物寄生蟲係惡性瘧原蟲。
37. 一種製備下式化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法：



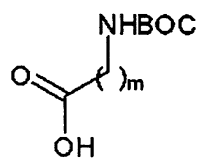
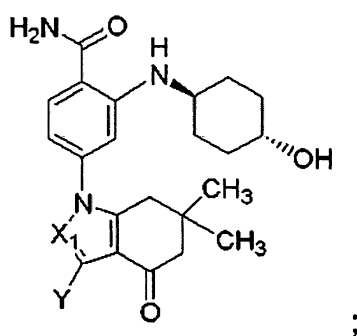
其中 m 係 1-4； m' 係 1-8； X_1 係 N 或 CH；且 Y 係 氫、鹵素、

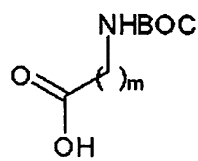
C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 鹵代烷基、 C_3-C_7 環烷基、及 C_3-C_7 環
 烷基 (C_1-C_{10}) 烷基；該方法包括

- (1) 使用反式-4-胺基環己醇 $Pd(OAc)_2$ 、DPPF 及一鹼
 處理下式化合物，

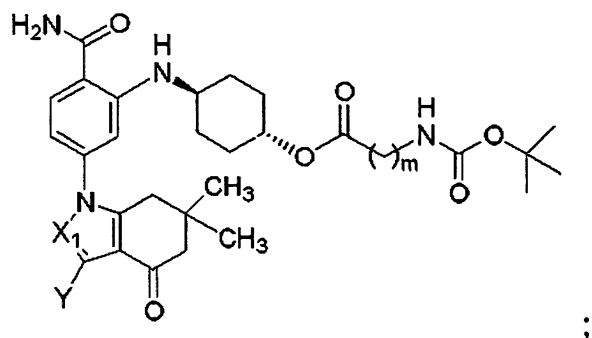


繼而使用 EtOH-DMSO 及 NaOH- H_2O_2 處理，以提供下
 式化合物

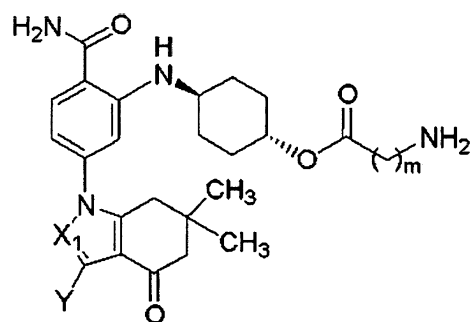


- (2) 使用碳化二亞胺、DMAP 及式  化合物處
 理 (1) 之產物

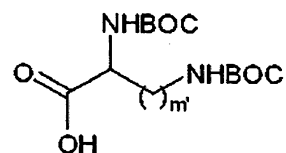
以提供下式化合物：



(3) 使用一酸處理(2)之產物以提供下式化合物：



;

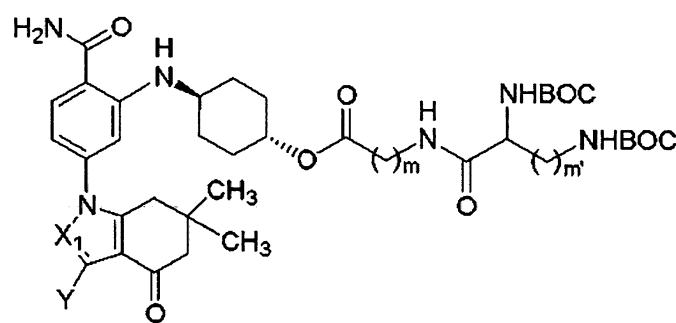


(4) 使用碳化二亞胺、DMAP及式

之化

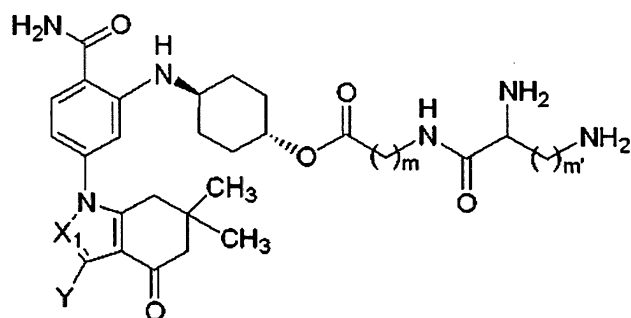
合物處理(3)之產物

以提供下式化合物：



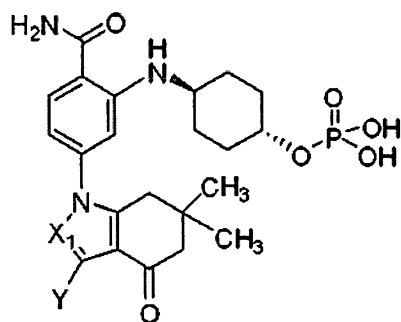
;

(5) 使用一酸處理(4)之產物以提供下式化合物：



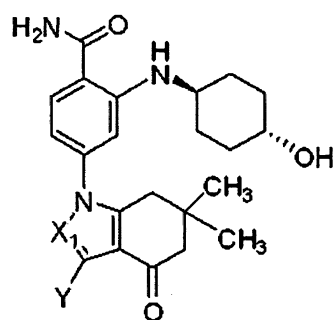
。

38. 一種製備下式化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法：

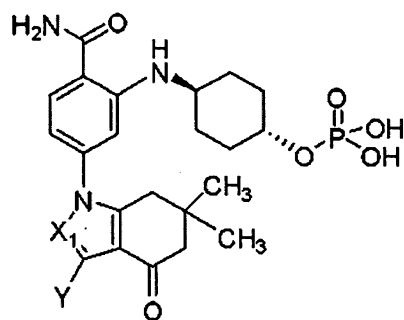


其中 X_1 係 N 或 CH；且 Y 係氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、 C_3 - C_7 環烷基、及 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基；其包括

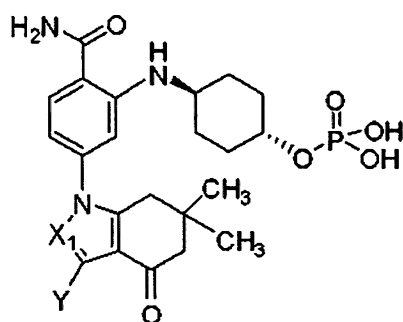
(1) 使用氯磷酸二苯酯處理下式化合物



繼而添加氫氣、 PtO_2 及酸以提供下式化合物

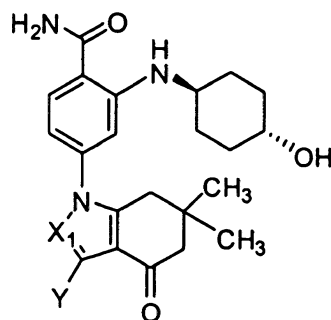


39. 一種製備下式化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法：

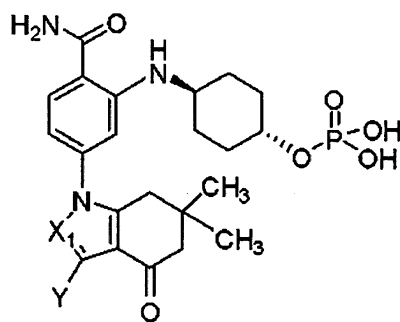


其中 X_1 係 N 或 CH；且 Y 係 氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、 C_3 - C_7 環烷基、及 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基；
該方法包括

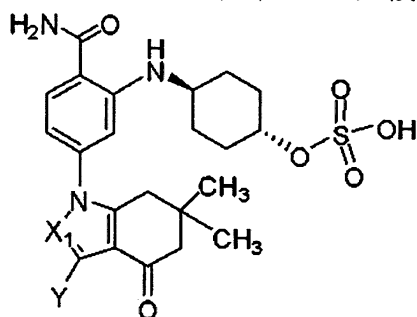
(1) 使用 氯磷酸二苄基酯 處理下式化合物，



繼而添加 氫氣 及 Pd/C 以提供下式化合物

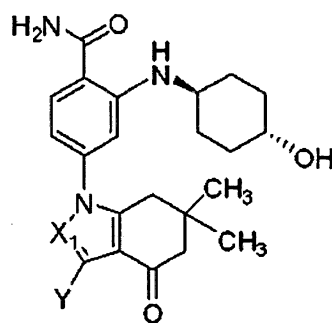


40. 一種製備下式化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法：

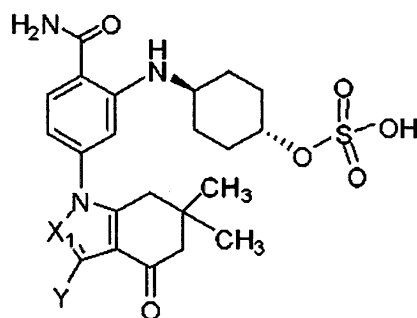


其中 X_1 係 N 或 CH；且 Y 係 氫、鹵素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 鹵代烷基、 C_3 - C_7 環烷基、及 C_3 - C_7 環烷基 (C_1 - C_{10}) 烷基；
該方法包括

使用 SO_3 吡啶錯合物 處理下式化合物：



以提供下式化合物：



41. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之患者中之癌症、炎症或關節炎的藥物。
42. 一種套裝物，其包括存於一容器中的如請求項1之化合物與關於如何使用該化合物之說明書。
43. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之患者中之細胞增生相關性疾病或病況的藥物。
44. 如請求項29之用途，其中該疾病或病況係癌症、炎症或關節炎。
45. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種用於治療需要此治療之受試者的熱休克蛋白90活性相關性疾病或病症之藥物。
46. 如請求項31之用途，其中該HSP-90介導之病症係選自由

下列組成之群：炎症性疾病、感染、自體免疫性病、中風、局部缺血、心臟病、神經障礙、纖維形成病症、增生型病症、腫瘤、白血病、贅瘤、癌症、癌瘤、代謝病及惡性病。

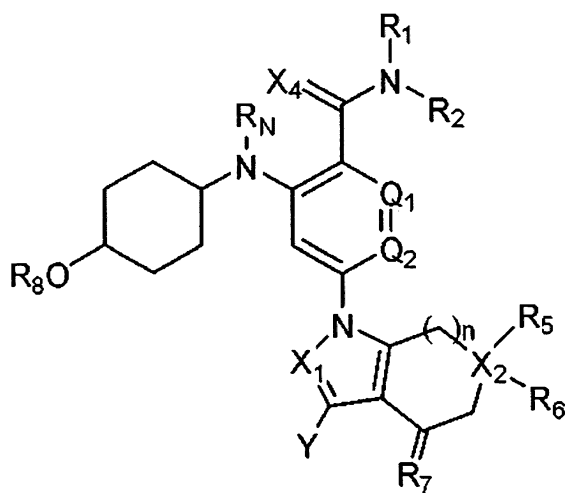
47. 如請求項32之用途，其中該纖維形成病症進一步選自由下列組成之群：硬皮病、多發性肌炎、全身性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、肝硬化、瘢痕瘤形成、間質性腎炎及肺纖維化。
48. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種用於防止受試者受到由選自瘧疾原蟲物種之有機體引起之感染的藥物。
49. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種在需要此治療之受試者中降低由選自瘧疾原蟲物種的有機體所引起感染之程度的藥物。
50. 一種治療有效量之如請求項1之化合物或鹽之用途，其用於製備一種用於治療受後生動物寄生蟲感染之患者的藥物。
51. 如請求項34或35中任一項之用途，其中該物種係惡性瘧原蟲。
52. 如請求項36之用途，其中該後生動物寄生蟲係惡性瘧原蟲。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I