200804313

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：96118677

※ 申請日期：96.5.25

※IPC 分類：C07D 249/08 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

調節 HSP90 活性之三唑化合物

TRIAZOLE COMPOUNDS THAT MODULATE HSP90 ACTIVITY

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

辛塔製藥公司 ／ SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.

代表人：（中文/英文）

溫蒂 利德 ／ RIEDER, WENDY

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國麻薩諸塞州 02421 雷辛頓市哈特維爾大道 45 號

45 Hartwell Avenue, Lexington, MA 02421, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 ／ U.S.A.

三、發明人：（共 17 人）

姓 名：（中文/英文）

1.徐永雲 ／ CHAE, JUNGHYUN

2.薩雀利 丹寇 ／ DEMKO, ZACHARY

3.英偉文 ／ YING, WEIWEN

4.杜鎮建 ／ DU, ZHENJIAN

5.凱文 佛利 ／ FOLEY, KEVIN

6.大衛 詹姆斯 ／ JAMES, DAVID
7.泰瑞沙 普雷茲羅加 ／ PRZEWLOKA, TERESA
8.宋明虎 ／ SONG, MINGHU
9.章世杰 ／ ZHANG, SHIJIE
10.哈沃德 P 諾 ／ NG, HOWARD P.
11.李浩 ／ LI, HAO
12.迪尼許 U 屈馬納馬達 ／ CHIMMANAMADA, DINESH U.
13.李奇萬 ／ LEE, CHI-WAN
14.孫利軍 ／ SUN, LIJUN
15.古屋 圭三 ／ KOYA, KEIZO
16. 周 丹 ／ ZHOU, DAN
17.秦樹臻 ／ QIN, SHUZHEN

國 籍：（中文/英文）
1.韓 國 ／ KOREA
2.美 國 ／ U.S.A.
3.中國大陸 ／ CHINA
4.美 國 ／ U.S.A.
5.美 國 ／ U.S.A.
6.澳大利亞 ／ AUSTRALIA
7.波 蘭 ／ POLAND
8.中國大陸 ／ CHINA
9.中國大陸 ／ CHINA
10.美 國 ／ U.S.A.
11.中國大陸 ／ CHINA
12.印 度 ／ INDIA
13.韓 國 ／ KOREA
14.中國大陸 ／ CHINA
15.日 本 ／ JAPAN
16.美 國 ／ U.S.A.
17.中國大陸 ／ CHINA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，

其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.美國、2006.05.25、60/808,248

2.美國、2006.05.25、60/808,256

3.美國、2006.05.25、60/808,425

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之三唑化合物及包含該經取代之三唑化合物之組成物。本發明進一步關於抑制有需要個體中 Hsp90 活性的方法及預防或治療有需要個體中諸如癌症之過度增殖病症的方法，其包括投予該個體本發明之經取代之三唑化合物或包含該化合物之組成物。

【先前技術】

儘管已經在闡明引起惡性癌細胞之基因組異常方面做出驚人的進展，但是目前可用之化學療法仍不令人滿意，且對於大多數經診斷患有癌症之患者之預後仍不樂觀。大多數化療劑作用於被認為與惡性表型發展有關之特定分子標靶。然而，發信號途徑之複雜網路調控細胞增殖，且大多數惡性癌症由這些途徑中之多種遺傳異常促進。因此，不見得作用於一種分子標靶之治療劑在治癒患有癌症之患者中會完全有效。

熱休克蛋白（HSP）為一類伴隨蛋白質，其回應升高的溫度及其他諸如紫外光、營養剝奪及氧剝奪的環境壓力而上調。HSP 充當其他細胞蛋白質（稱為客戶蛋白（client protein））之伴隨蛋白且促使其適當折疊及修復，且幫助折疊異常之客戶蛋白再折疊。有數種已知之 HSP 家族存在，其各具有其自身的客戶蛋白組。Hsp90 家族為最豐富之 HSP 家族之一，其佔未受壓力之細胞中蛋白質的約 1-2％且在受壓力細胞中增至約 4-6％。Hsp90 之抑制造成其客戶蛋白

經由泛素蛋白酶體途徑降解。不像其他伴隨蛋白質，Hsp90之客戶蛋白主要為涉及信號轉導之蛋白質激酶或轉錄因子，且已許多其客戶蛋白已經證明在癌症發展中有所涉及。已牽涉於癌症發展中之 Hsp90 客戶蛋白之例子敘述如下。

Her-2 為在正常上皮細胞中表現之跨膜酪胺酸激酶細胞表面生長因子受體。Her2 具有與胞外生長因子相互作用之胞外域及將外部生長信號傳送至細胞核之內部酪胺酸激酶部分。Her2 在相當大比例之惡性腫瘤，諸如乳癌、卵巢癌、前列腺癌及胃癌中過度表現，且通常與不良的預後有關。

Akt 激酶為絲胺酸/蘇胺酸激酶，其為磷酸肌醇 3-激酶之下游效應子分子且涉及保護細胞免於細胞凋亡。因為 Akt 激酶刺激細胞增殖且抑制細胞凋亡，所以被認為涉及癌症發展。

Cdk4/細胞週期蛋白 D 錯合物涉及視網膜母細胞瘤蛋白之磷酸化中，該磷酸化為細胞通過細胞週期之 G1 期發展之必需步驟。Hsp90活性之破壞已證明可降低新合成Cdk4之半生期。

原癌基因之 Raf 家族（A-raf、B-raf 及 C-raf）首先是在 C-raf（raf-1）由於其與 v-raf，即小鼠肉瘤病毒 3611 之轉型基因之同源性被發現時鑑別出來。後來藉由在低嚴苛條件下使用 v-raf 探針篩檢 cDNA 庫而發現 A-raf，而 B-raf 係由於其與 C-Rmil，即禽類逆轉錄病毒 Mill Hill No. 2 中

之轉型基因之同源性而被發現。蛋白質之 Raf 家族涉及在本文中稱作“MAP 激酶途徑”之 Ras/Raf/MEK/ERK 途徑（MEK 表示“MAPK/ERK 激酶”而 ERK 表示“胞外調控之激酶”），該途徑已經牽涉於許多經由細胞分裂與增殖上調之人類癌症之發生及發展中。所有 raf 蛋白為能夠活化 MAP 激酶途徑之絲胺酸/蘇胺酸激酶。然而，B-raf 在活化此途徑方面遠比 A-raf 或 C-raf 有效，且在編碼 B-raf 之基因中之突變在癌症中更為常見。舉例而言，B-raf 突變已在 60%至 70%之惡性黑素瘤、83%之退行性甲狀腺癌、35%至 69%之乳突性甲狀腺癌、4%至 16%之結腸癌、63%之低級卵巢癌、15%之巴瑞特氏食道癌（Barrett's esophageal carcinoma）、4%之急性骨髓白血病、3-4.8%之頭頸鱗狀細胞癌、2%-3%之非小細胞肺癌、2%之胃癌、2%之非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkins lymphoma）中鑑別出來，且已於神經膠質瘤、肉瘤、乳癌、膽管細胞癌及肝癌中報導出來。大多數已於人類癌症中發現之 B-raf 突變為在激酶域中發生之點突變且在含有數個調控性磷酸化位點（S446、S447、D448、D449、T599 及 S602）之基因之外顯子 11 及 15 中聚集（Beeram 等人, *Journal of Clinical Oncology* (2005), 23(27):6771-6790）。最普遍的突變為在 BRAF 基因突變中佔 80%以上且在 B-raf 中導致 V600E 突變之 T1799A 顛換突變。由於 GenBank 核苷酸序列 NM 004333 中之錯誤，V600E 先前被命名為 V599E（基因突變被命名為 T1796A）。訂正之 GenBank 序列為 NT 007914 且將該蛋白

質突變命名為 V600E 並將該基因突變命名為 T1799A。在本文中將使用訂正之編號。此突變被認為是模擬 B-raf 活化區段中之磷酸化，因為其在兩個活化磷酸化位點 T599 及 S602 附近插入帶負電荷之殘基，且因此以不依賴於 Ras 之方式產生組成上活性的 B-raf（Xing, M., *Endocrine-Related Cancer* (2005), 12:245-262）。

用 Hsp90 抑制劑 17AAG 處理癌細胞已經證明可刺激 B-raf 降解，且 B-raf 之突變體形式已經證明比野生型對降解更加敏感。舉例而言，當用 17AAG 處理含有 V600E 突變之黑素瘤細胞系 A375 時，B-raf 比在含有野生型 B-raf 之 CHL 細胞中降解更快速。其他 B-raf 突變體（例如 V600D、G469A、G469E、G596R、G466V 及 G594V）被發現在轉染至 COS 細胞內時比野生型 B-raf 降解更快速。然而，當用 17AAG 處理細胞時，B-raf 突變體 E586K 和 L597V 對降解並不敏感。因此，咸信呈活化形式之野生型 B-raf 為 Hsp90 之客戶蛋白且 B-raf 之大多數突變形式對於折疊、穩定性及/或功能而言，比野生型蛋白質更依賴於 Hsp90（Dias 等人, *Cancer Res.* (2005), 65(23)：10686-10691）。

Raf-1 為 MAP 3-激酶（MAP3K），其在經活化時可磷酸化且活化絲胺酸/蘇胺酸特異性蛋白質激酶 ERK1 和 ERK2。活化之 ERK 在涉及細胞分裂週期、細胞凋亡、細胞分化及細胞遷移之基因表現控制中扮演重要角色。

退行性大細胞淋巴瘤（ALCL）為一種類型之非何杰金氏淋巴瘤，其特徵在於 CD30/Ki-1 抗原之表現。ALCL

通常由 T 細胞產生，然而，一亞組案例具有裸細胞或 B 細胞表型。由 B 細胞產生之案例有時被歸類為彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。表現 CD30/Ki-1 抗原之 ALCL 案例中約 60%亦具有染色體易位 t(2;5)(p23;q35)，其使核仁磷酸蛋白（NPM/B23）基因與退行性淋巴瘤激酶（ALK）基因融合，而產生具有酪胺酸激酶活性之致癌基因型融合蛋白 NPM-ALK。在 ALCL 之特定亞型中，已經觀測到以下百分率之 ALK 重排：1) 30%至 50%之多態 ALCL，2)超過 80%之單態 ALCL，3) 75%至 100%之小細胞案例及 4) 60%至 100%之淋巴組織細胞 ALCL。NPM-ALK 能夠轉換纖維母細胞、造血及初級骨髓細胞系，且被認為可經由 RAS 途徑及經由磷脂酶 C-γ（PLC-γ）之活化來刺激有絲分裂，且經由其磷脂醯肌醇 3 激酶（PI-3 激酶）存活途徑之活化防止細胞凋亡（Duyster 等人, *Oncogene* (2001), 20:5623-5637）。NPM-ALK 已經證明會與 Hsp90 締合，且將表現 NPM-ALK 之 ALCL 細胞與苯醌安沙黴素（benzoquinone ansamycin）17AAG 一起培育已經證明可破壞此締合，從而導致 NPM-ALK 降解增加，且誘導細胞週期停滯及細胞凋亡（Georgakis 等人, *Exp. Hematology* (2006), 34(12):1670-1679；Bonvini 等人, *Cancer Research* (2002), 62:1559-1566）。

Rous 肉瘤病毒之轉型蛋白 v-src 為經由非調控型激酶活性誘導細胞轉型（亦即腫瘤發生）之致癌基因家族之原型。Hsp90 已證明會與 v-scr 錯合而抑制其降解。

需要 Hsp90 以將類固醇激素受體維持在能夠以高親和

力結合激素之構形。因此，預期 Hsp90 作用之抑制有利於於治療諸如乳癌之激素相關惡性腫瘤。

p53 為引起細胞週期停滯及細胞凋亡之腫瘤抑制蛋白。p53 基因之突變在所有人類癌症的約一半中發現，使其成為癌細胞中所發現的最常見基因變化之一。此外，p53 突變與不良預後相關。野生型 p53 已經證明可與 Hsp90 相互作用，但突變的 p53 形式由於其折疊異常之構形而形成比野生型 p53 更穩定之締合。與 Hsp90 之較強的相互作用保護突變型蛋白質免於正常的蛋白水解降解且延長其半生期。在對於突變型及野生型 p53 而言為異型之細胞中，Hsp90 穩定化作用之抑制導致突變型 p53 降解且恢復野生型 p53 之正常轉錄活性。

Hif-1α 為在低氧條件下上調之缺氧可誘導之轉錄因子。在正常氧條件下，Hif-1α 與 Von Hippel-Lindau（VHL）腫瘤抑制蛋白締合而被降解。低氧條件抑制此締合且允許 Hif-1α 積聚並與 Hif-1β 錯合以形成活性轉錄錯合物，其與缺氧反應元締合而活化血管內皮生長因子（VEGF）之轉錄。Hif-1α 增加係與轉移增加及不良預後有關。

有兩類 PK：蛋白質酪胺酸激酶（PTK），其催化酪胺酸激酶殘基之磷酸化；及絲胺酸-蘇胺酸激酶（STK），其催化絲胺酸或蘇胺酸殘基之磷酸化。具有 PTK 活性之生長因子受體被稱為受體酪胺酸激酶。受體酪胺酸激酶為受到緊密調控之酵素家族，且該家族不同成員之異常活化為癌症標誌之一。可將受體酪胺酸激酶家族分成在激酶域內具

有類似結構組織及序列相似性之子群。

表皮生長因子受體（EGFR）為生長因子受體之受體酪胺酸家族之第 1 型子群的成員，其在細胞生長、分化及存活中扮演關鍵角色。這些受體之活化通常經由導致受體家族成員之間雜或均二聚化之特異性配位體結合及後續酪胺酸激酶域之自磷酸化而發生。與 EGFR 結合之特異性配位體包括表皮生長因子（EGF）、轉型生長因子 α（TGFα）、雙調蛋白及某些病毒生長因子。EGFR 之活化引發一系列涉及細胞增殖（ras/raf/MAP 激酶途徑）與存活（PI3 激酶/Akt 途徑）之胞內發信號途徑。此家族之成員，包括 EGFR 和 HER2，均已經直接牽涉於細胞轉型。

許多人類惡性腫瘤係與 EGFR 之異常或過度表現及/或其特異性配位體之過度表現相關（Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47:87-98；Modijtahedi 與 Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4:277-96；Salomon 等人, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995)；19:183-232，這些參考文獻各者之全部教示內容均以引用方式納入本文中）。EGFR 之異常或過度表現已經與許多人類癌症中之不利預後相關聯，該人類癌症包括：頭頸癌、乳癌、結腸癌、前列腺癌、肺癌（例如 NSCLC、腺癌及鱗狀細胞肺癌）、卵巢癌、胃腸癌（胃癌、結腸癌、胰腺癌）、腎細胞癌、膀胱癌、神經膠質瘤、婦科癌症及前列腺癌。在一些情況下，腫瘤 EGFR 之過度表現已經與化學抗性及不良預後二者相關聯（Lei 等人, *Anticancer Res.* (1999), 19:221-8；Veale 等人, *Br. J. Cancer* (1993)；68:162-5，這

些參考文獻各者之全部教示內容均以引用方式納入本文中)。

吉非替尼(Gefitinib),一種抑制 EGFR 活性之化療劑,已發現在一亞組於 EGFR 之酪胺酸激酶域中有突變之肺癌患者中高度有效。在 EGF 存在下,這些突變體顯現比野生型 EGFR 高出二至三倍的活性。此外,野生型 EGFR 係由細胞內化且在 15 分鐘後下調,而突變型 EGFR 更緩慢地內化且繼續被活化至高達 3 小時(Lynch 等人, *The New England Journal of Medicine* (2006), 350:2129-2139,其全部教示內容以引用方式納入本文中)。

神經膠質瘤為另一類型之癌症,其特徵在於 EGFR 基因之擴增及/或突變。EGFR 基因中之最常見突變之一為外顯子 2-7 之缺失,其造成其中胞外域之胺基酸 6-273 經單個甘胺酸殘基置換的截短形式之 EGFR。此突變被稱為 EGFRvIII 且係在所有神經膠母細胞瘤的約一半中表現。EGFRvIII 不能與 EGF 和 TGF 結合而具有組成性非配位體依賴性之酪胺酸激酶活性。Hsp90 與 EGFRvIII 共純化表示 Hsp90 與 EGFRvIII 錯合。此外,Hsp90 抑制劑格爾德黴素(geldanamycin)(一種苯醌安沙黴素抗生素)能夠降低 EGFRvIII 之表現,表示與 Hsp90 之相互作用對於維持 EGFRvIII 之高表現水平為必要的(Lavictoire 等人, *Journal of Biological Chemistry* (2003), 278(7):5292-5299,其全部教示內容以引用方式納入本文中)。這些結果證實抑制 Hsp90 活性為治療與不當 EGFR 活性相關之癌症的有效策

略。

受體酪胺酸激酶之第 III 型群組之成員包括血小板衍生之生長因子（PDGF）受體（PDGF 受體 α 及 β）、集落刺激因子（CSF-1）受體（CSF-1R、c-Fms）、類 Fms 酪胺酸激酶（FLT3）及幹細胞因子受體（c-kit）。FlLT3 主要於未成熟的造血祖細胞上表現且調控其增殖及存活。

血液癌症，亦稱為血液或造血惡性腫瘤，為血液或骨髓之癌症，包括白血病及淋巴瘤。急性骨髓性白血病（AML）為純系造血幹細胞白血病，其代表成人中所有急性白血病之約 90%，發病率為每 100,000 人中 3.9 人（例如參見 Lowenberg 等人, *N。Eng. J. Med.* 341：1051-62 (1999) 及 Lopesde Menezes 等人, *Clin. Cancer Res.* (2005), 11(14):5281-5291，這些參考文獻之全部教示內容以引用方式納入本文中）。雖然化學療法可使其完全好轉，但 AML 之長期無疾病存活率僅為約 14%，其中在美國每年有約 7,400 人死於 AML。大約 70%之 AML 胚細胞表現野生型 FLT3 而約 25%至約 35%表現導致組成活性 FLT3 之 FLT3 激酶受體突變。在 AML 患者中已鑑別出二類型之活化突變：激酶域活化環中之內部串聯複製（ITD）及點突變。AML 患者中之 FLT3-ITD 突變表示對於存活而言之不良預後，且在好轉之患者中，FLT3-ITD 突變為不利地影響復發率之最顯著因素，其中 64%具有該突變之患者在 5 年內復發（參見 Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。FLT3 突變在臨

床研究中之預後重要性暗示 FLT3 在 AML 中扮演推動角色且可能為疾病之發展及維持所必需。

混合譜系白血病（MLL）涉及染色體 11 帶 q23（11q23）之易位，且在大約 80%之嬰兒血液惡性腫瘤及 10%之成人急性白血病中發生。儘管已證明某些 11q23 易位為活體外造血祖細胞之不朽化所必需，但發展白血病仍需要繼發性遺傳毒性事件。在 FLT3 與 MLL 融合基因表現之間有強烈的一致性，且 MLL 中最一致過度表現之基因為 FLT3。此外，已證明活化之 FLT3 連同 MLL 融合基因表現一起誘發具有短潛伏期之急性白血病（參見 Ono 等人，*J. of Clinical Investigation* (2005), 115:919-929，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。因此，咸信 FLT3 明顯涉及 MLL 之發展及維持（參見 Armstrong 等人，*Cancer Cell* (2003), 3:173-183，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。

FLT3-ITD 突變亦存在於約 3%之成人骨髓發育不良症候群病例及一些急性淋巴細胞性白血病（ALL）病例中（Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457）。

FLT3 已經證明為 Hsp90 之客戶蛋白，而抑制 Hsp90 活性之 17AAG（一種苯醌安沙黴素抗生素）已經證明會破壞 Flt3 與 Hsp90 之締合。表現野生型 FLT3 或 FLT3-ITD 突變之白血病細胞之生長已發現係受以 17''AAG 處理所抑制（Yao 等人，*Clinical Cancer Research* (2003), 9:4483-4493，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。

c-Kit 為使幹細胞因子（SCF）與其胞外域結合之第 III

型膜受體蛋白酪胺酸激酶。c-Kit 具有酪胺酸激酶活性且為正常血細胞生成所需。然而，c-kit 中之突變可導致非配位體依賴性之酪胺酸激酶活性、自磷酸化及不受控之細胞增殖。c-Kit 之異常表現及/或活化已牽涉於多種病態中。舉例而言，證明 c-Kit 對贅生性病變貢獻之證據包括其與白血病及肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睪丸癌及一些胃腸道及中樞神經系統癌症之關聯性。此外，已暗示 c-Kit 在女性生殖道之癌發生、神經外胚層起源之肉瘤及與神經纖維瘤病相關之許旺(Schwann)細胞瘤形成中佔一席之地(Yang 等人, *J Clin Invest.* (2003), 112:1851-1861; Viskochil, J Clin Invest. (2003), 112:1791-1793，這些參考文獻之全部教示內容以引用方式併入本文中)。c-Kit 已經證明為 Hsp90 之客戶蛋白，且 Hsp90 抑制劑 17AAG（一種苯醌安沙黴素）已經證明在 Kasumi-1 細胞（一種含有 c-kit 中突變之急性骨髓白血病細胞系）中誘導細胞凋亡。

c-Met 為身為 Hsp90 之客戶蛋白且由 Met 原癌基因編碼之受體酪胺酸激酶。肝細胞生長因子（HGF）（亦稱作分散因子（SF））為 c-Met 之天然配位體，其與 c-Met 結合且引起諸如增殖、存活、血管生成、傷口癒合、組織再生、分散、運動、侵染及分枝形態發生之各種不同細胞反應（Ma 等人, *Cancer and Metastasis Reviews* (2003), 22：309-325）。雖然 c-Met 及 HGF 之表現通常主要分別限定於上皮及間葉細胞來源之細胞中，但其亦可在眾多組織中表現。c-Met 及 HGF 為正常哺乳動物發育所需且已證明在

細胞遷移、細胞增殖與存活、形態分化及三維管狀結構之組織（例如腎臟管狀細胞、腺體形成等）中之重要性。然而，咸信 c-Met 及/或 HGF 之調節異常在幾種人類癌症中有助於腫瘤生長、散佈及侵染。c-Met 及/或 HGF 在諸多癌症中高度表現且其表現與不良預後相關（Christensen 等人, *Cancer Research* (2003), 63:7345-7355）。舉例而言，c-Met 受體突變已經證明在許多人類癌症中表現，包括遺傳與偶發性人類乳突狀腎癌、卵巢癌、兒童肝細胞癌、轉移性頭頸部鱗狀細胞癌、食道癌及胃癌。Met 基因擴增及 c-Met 之過度表現已經證明與非小細胞肺癌（NSCLC）及小細胞肺癌（SCLC）二者以及結腸直腸癌相關，而 Tpr/Met 融合蛋白已經證明存在於人類骨肉瘤及胃癌中。具有活化 c-Met 激酶之生殖系突變之家族易於罹患多種腎腫瘤以及其他組織之腫瘤。眾多研究已將 c-Met 及/或 HGF 之表現與不同類型之癌症（包括肺癌、結腸癌、乳癌、前列腺癌、肝癌、胰腺癌、腦癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、皮膚癌及骨癌）之疾病發展狀態聯繫起來。

在人類癌症中調節異常之受體酪胺酸激酶（RTK）的有效性，係由 Gleevec 於慢性骨髓性白血病中靶向 Bcr-Abl 及於胃腸道間質瘤中靶向 c-Kit、於 Her-2 過度表現乳癌中靶向 Herceptin 及於具有調節異常之 EGFR 之所選擇 NSCLC 中靶向 Iressa 之成功說明。對於在人類癌症治療中靶向 c-Met 有說服力的證據存在，且目前正在研發幾種抑制 c-Met 之小藥物分子。然而，靶向特異性 RTK 之療法通常在治療

癌症初始階段進展順利，但最終由於使 RTK 在藥物存在下保持其活性之額外突變而失效。此外，明選擇性 c-Met 抑制劑 SU11274 雖然高度影響野生型 c-Met 及一些 c-Met 突變體，但已經證明對其他 c-Met 突變體無效（Berthou 等人, *Oncogene* (2004), 23:5387-5393）。因此，存在開發經由與直接抑制 c-Met 之治療劑不同的機制降低 c-Met 表現及/或活性之新穎抗癌治療劑的需要。

BCR-ABL 為一種具有酪胺酸激酶活性之致癌蛋白，且已經與慢性骨髓性白血病（CML）、一亞組患有急性淋巴細胞性白血病（ALL）之患者及一亞組患有急性骨髓性白血病（AML）之患者相關。事實上，BCR-ABL 致癌基因已在至少 90-95%患有 CML 之患者、20%患有 ALL 之成人、5%患有 ALL 之兒童及約 2%患有 AML 之成人中發現。BCR-ABL 致癌蛋白係因基因序列自染色體 9 上 c-ABL 蛋白質酪胺酸激酶易位至染色體 22 上 BCR 序列中從而產生費城染色體（Philadelphia chromosome）而產生。BCR-ABL 基因已經證明會產生至少三種替代嵌合蛋白質，即具有失調酪胺酸激酶活性之 p230 Bcr-Abl、p210 Bcr-Abl 及 p190 Bcr-Abl。p210 Bcr-Abl 融合蛋白最常與 CML 相關，而 p190 Bcr-Abl 融合蛋白最常與 ALL 相關。Bcr-Abl 亦已與包括顆粒球性增生、骨髓單核細胞性白血病、淋巴瘤及紅細胞白血病之各種不同的其他血液惡性腫瘤相關聯。

研究已證明降低 Bcr-Abl 之表現或活性可有效治療 Bcr-Abl 陽性白血病。舉例而言，降低 Bcr-Abl 表現之藥劑，

諸如 As_2O_3，已經證明可高度有效對抗 Bcr-Abl 白血病。此外，用伊馬替尼（Imatinib）（亦稱為 STI571 及 Gleevic）抑制 Bcr-Abl 酪胺酸激酶活性可在活體內及活體外誘發分化及細胞凋亡且使得 Bcr-Abl 陽性白血病細胞根除。在處於慢性期以及處於爆發危險期中之 CML 患者中，用伊馬替尼治療通常將會誘發好轉。然而，在許多情況下，尤其是處於好轉前之爆發危險期之患者中，該好轉並不持久，因為 Bcr-Abl 融合蛋白發展出使其對伊馬替尼產生抗性之突變（參見 Nimmanapalli 等人，*Cancer Research* (2001), 61:1799-1804；及 Gorre 等人，*Blood* (2002), 100:3041-3044，這些參考文獻各者之全部教示內容以引用的方式納入本文中）。

Bcr-Abl 融合蛋白以與 Hsp90 之錯合物形式存在，且在 Hsp90 之作用受抑制時快速降解。已證明格爾德黴素（一種破壞 Bcr-Abl 與 Hsp90 締合之苯醌安沙黴素抗生素）導致 Bcr-Abl 之蛋白酶體降解，且在 Bcr-Abl 白血病細胞中誘發細胞凋亡。

藉由突變分析已證明 Hsp90 為正常真核細胞存活所必需。然而，Hsp90 在許多腫瘤類型中過度表現，表示其可能在癌細胞存活中扮演重要角色且癌細胞對 Hsp90 抑制可比正常細胞更敏感。舉例而言，癌細胞通常具有大量的突變與過度表現之致癌蛋白，其折疊係依賴於 Hsp90。此外，由於腫瘤環境因缺氧、營養剝奪、酸中毒等而通常有害，因此腫瘤細胞為了存活可能尤其依賴於 Hsp90。此外，Hsp90

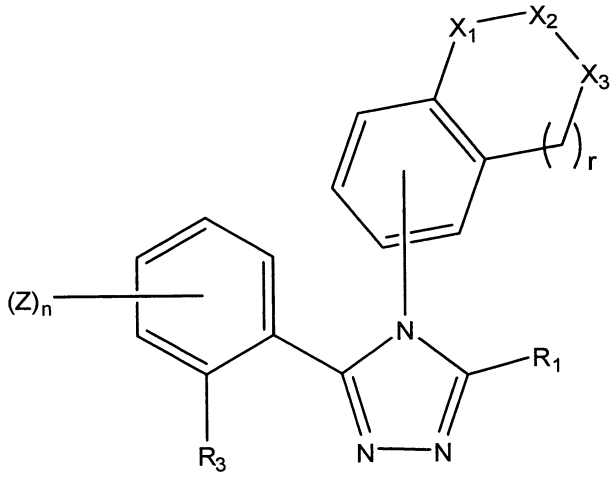
之抑制引起許多致癌蛋白以及激素受體和轉錄因子之同時抑制，使其為抗癌劑之有吸引力之標靶。事實上，苯醌安沙黴素，一種抑制 Hsp90 之天然物家族，已顯示在臨床試驗中治療活性之證據。

雖然苯醌安沙黴素及其衍生物很有前途，但其亦受有諸多限制。舉例而言，其具有低的口服生物利用率且其有限的溶解度使得其難以調配。此外，其係由多態細胞色素 P450 CYP3A4 代謝且為涉及多重耐藥性發展之 P-糖蛋白輸出泵之受質。因此，對於對改良癌症患者之預後且降低或克服目前所用抗癌劑之限制的新穎治療劑存有需要。

【發明內容】

本發明提供抑制 Hsp90 活性且適用於治療諸如癌症之增殖病症之新穎化合物。

在一個具體實例中，本發明提供由結構式(I)所表示之化合物：



(I)，

其中：

R_1 和 R_3 係獨立為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$

、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、

視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

X_1、X_2 和 X_3 各獨立為 $C(R_{27})_2$、NR_{77}、C(O)、$S(O)_2$、O 或 S；

R_{27}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_{27} 基團與它們所附接的碳原子一起構成一個視需要經取代之環烷基或視需要經取代之雜環基環；

R_{77}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視

需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2 或 3；

r 是 0 或 1；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在由式(I)所表示之化合物的一個具體實例中，該化合物不是

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(1,2,3,4-四氫萘-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

4-乙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-

基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

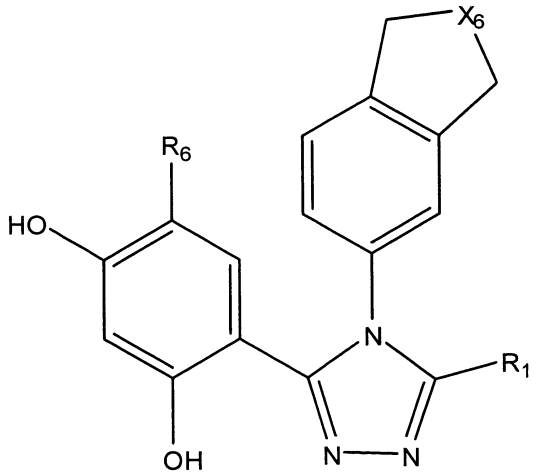
6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-2-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；或

6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

在另一個具體實例中，本發明提供由結構式(XI)所表示之化合物：



(XI)

X_6是 CHR_{28} 或 NR_{77}；

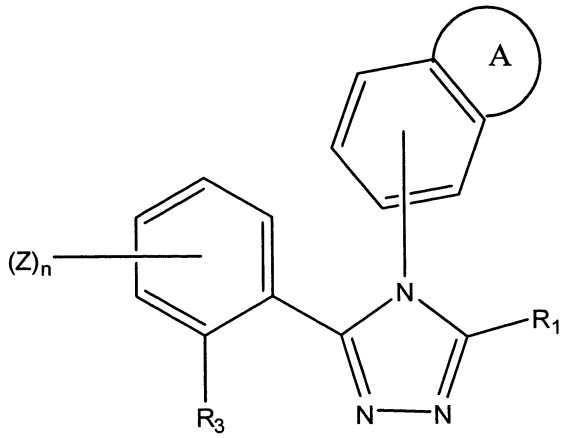
R_{28}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳

烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

R_{77}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1 係如就式(I)所定義者，且 R_6 係如就式(III)所定義者。

在另一個具體實例中，本發明提供由結構式(XII)所表示之化合物：



(XII) ，

其中：

環 A 是視需要經取代之雜芳族環，係選自於呋喃基、喨唑基、噻唑基、吲唑基、噻吩基、三唑基或吡啶基所組成之群組；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n 和 Z 係如就式(I)所定義者。

在式(XII)之化合物的一個具體實例中，該化合物不是

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯并呋喃-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(苯并呋喃-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-1,3-苯并喨唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-2-三氟甲基-苯并咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三

唑；

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(異喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑；

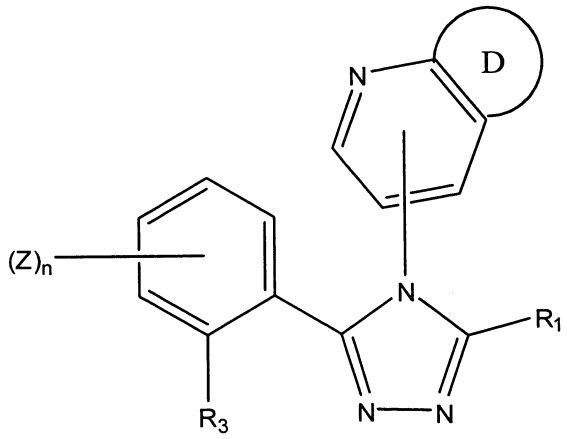
3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(3-甲基-喹啉-5-基)-5-羧基胺基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(2-甲基-吲唑-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

在另一個具體實例中，本發明提供由結構式(XVI)所表示之化合物：

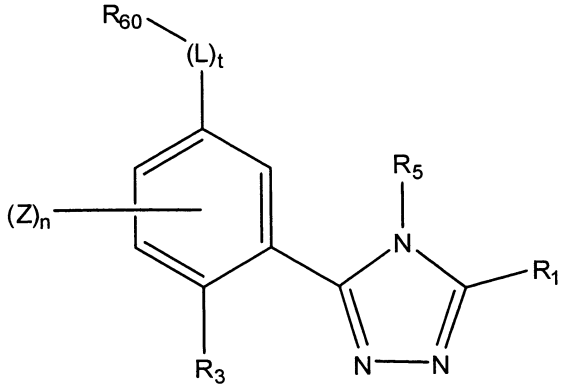


(XVI)，

環D是視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n 和 Z 係如就式(I)所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供由結構式(XVIII)所表示之化合物：



(XVIII) ，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

R_1 和 R_3 係獨立為-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$

、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_5 是視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之芳基；

R_{60} 是視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之芳基；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

L 是視需要經取代之 1 至 6 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立選自於 C、O、S 或 N 所組成之群組，但前提是 L 不是 –N=N-；

Z 是取代基；

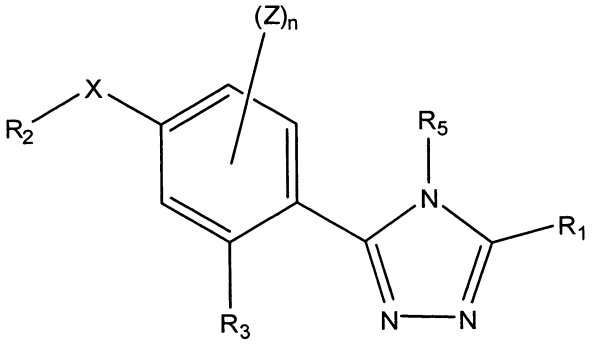
p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2 或 3；以及

t 是 0 或 1。

在一個具體實例中，本發明提供由結構式(XVIII)所表示之化合物：



,

(XVIII)

其中：

R_1 和 R_3 係獨立為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$

、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_2 是 -OH、-SH、$-NHR_7$；

R_5 是視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之芳基；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

X 是視需要經取代之 1 至 6 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立選自於 C、O、P、N 或 S 所組成之群組；

Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；以及

n 是 0、1 或 2；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在式(I)化合物的一方面中，該化合物不是

3-(2,5-二羥基-4-羧基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,5-二羥基-4-羥基甲基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)- [1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)- [1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

表 1、2 或 3 中所示之化合物或具有本文中任何式之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥抑制 Hsp90 之活性

且藉此促進 Hsp90 客戶蛋白之降解。Hsp90 為正常真核細胞存活所必需。然而，Hsp90 在許多腫瘤類型中過度表現，表示其在癌細胞存活中可能扮演重要角色，且癌細胞對 Hsp90 之抑制可比正常細胞更敏感。因此，表 1、2 或 3 中所示之化合物或具有本文中任何式之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥適用於治療諸如癌症之增殖病症。

儘管化療劑初始引起腫瘤衰退，但目前用以治療癌症之大多數藥劑僅靶向一種腫瘤發展之途徑。因此，在許多情況下，在用一或多種化療劑治療後，腫瘤發展出多重耐藥性且不再對治療作出積極反應。抑制 Hsp90 的優點之一在於其大多為涉及信號轉導之蛋白質激酶或轉錄因子之客戶蛋白，有幾種已經證明與癌症發展有關。因此，Hsp90 之抑制提供一種使幾種腫瘤發展途徑同時短路之方法。因此，用本發明之 Hsp90 抑制劑單獨或與其他化療劑組合治療腫瘤，與其他目前可用療法相比，更有可能使得腫瘤衰退或消除，且不太可能導致更具侵襲性之多重耐藥性腫瘤發展。

【實施方式】

本發明之較佳具體實例的敘述如下。

本發明提供本文中所揭示之化合物及該等化合物抑制 Hsp90 活性且用於治療諸如癌症之增殖病症之用途。詳言之，本發明涵蓋本發明化合物在個體中減緩或終止癌細胞生長或減少或消除癌細胞之用途，該個體較佳為哺乳動

物。

在某些具體實例中，本發明之化合物可與其他化療劑組合使用且可幫助預防或降低哺乳動物中多重耐藥性癌細胞之發展。在此具體實例中，因為本發明之化合物應可抑制多重耐藥性癌細胞之發展，所以本發明之化合物可使給予哺乳動物之第二化療劑之有效量降低。

在某些具體實例中，本發明之化合物可用於阻斷、阻塞或以其他方式中斷新生血管系統中之血流。

在其他具體實例中，本發明之化合物可用於治療或抑制有需要個體中之血管生成。

本發明亦關於抑制拓撲異構酶 II 活性之化合物。

本發明亦關於以下發現：用 Hsp90 抑制劑處理細胞，諸如已經以發炎性刺激物（諸如 INFγ/LPS 或 SAC）刺激之周圍血液單核細胞（PMBC），降低 PMBC 中 GR 之表現且降低發炎性細胞因子之產生。

本發明亦關於抑制 Hsp90 活性且適用於治療或預防感染之化合物。

A. 術語

除非另外指明，以下本文中所用之術語係定義如下：

當用於本文，術語“烷基”意謂具有 1 至 10 個碳原子之飽和直鏈或支鏈無環烴。代表性飽和直鏈烷基包括：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基；而飽和支鏈烷基包括：丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、2-甲基丁基、3-甲基

丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基及諸如此類。術語“(C_1-C_6)烷基”意謂具有 1 至 6 個碳原子之飽和直鏈或支鏈無環烴。代表性(C_1-C_6)烷基為具有 1 至 6 個碳原子之如上所示之基團。本發明之化合物中所包括之烷基可視需要經取代一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“烯基”意謂具有 2 至 10 個碳原子且具有至少一個碳-碳雙鍵之飽和直鏈或支鏈無環烴。代表性直鏈及支鏈(C_2-C_{10})烯基包括：乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基及諸如此類。烯基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“炔基”意謂具有 2 至 10 個碳原子且

具有至少一個碳-碳參鍵之飽和直鏈或支鏈無環烴。代表性直鏈及支鏈炔基包括：乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基、9-癸炔基及諸如此類。炔基可視需要經取代一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“環烷基”意謂具有 3 至 20 個碳原子之飽和單環或多環狀烷基。代表性環烷基包括：環丙基、1-甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、八氫-并環戊二烯基及諸如此類。環烷基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“環烯基”意謂於環系統中具有至少一個碳-碳雙鍵且具有 3 至 20 個碳原子之單環或多環狀非芳族烷基。代表性環烯基包括：環戊烯基、環戊二烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚烯基、環庚二烯基、環庚三烯基、環辛烯基、環辛二烯基、環辛三烯基、環辛四烯基、環壬烯基、環壬二烯基、環癸烯基、環癸二烯基、1,2,3,4,5,8-六氫萘基及諸如此類。環烯基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“鹵烷基”意謂其中一或多個（包括所有）氫基經鹵基置換之烷基，其中各鹵基係獨立選自於–F、-Cl、-Br 及-I。術語“鹵甲基”意謂其中一個至三個氫基已被鹵基置換之甲基。代表性鹵烷基包括三氟甲基、

溴甲基、1,2-二氯乙基、4-碘丁基、2-氟戊基及諸如此類。

當用於本文，“烷氧基”為經由氧連接基與另一部份附接之烷基。

當用於本文，“鹵烷氧基”為經由氧連接基與另一部分附接之鹵烷基。

當用於本文，術語“芳族環”或“芳基”意謂其中至少一個環為芳族之烴單環狀或多環狀基團。適當芳基之實例包括但不限於：苯基、甲苯基、蒽基、茀基、茚基、薁基及萘基，以及經苯幷稠合之碳環部分，諸如 5,6,7,8-四氫萘基。芳基可視需要經一或多個取代基取代。在一個具體實例中，芳基為單環狀環，其中該環包含 6 個碳原子，在本文中被稱為“(C_6)芳基”。

當用於本文，術語“芳烷基”意謂經由(C_1-C_6)伸烷基與另一基團附接之芳基。代表性芳烷基包括苄基、2-苯基-乙基、萘-3-基-甲基及諸如此類。芳烷基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“伸烷基”係指具有兩個附接點之烷基。術語“(C_1-C_6)伸烷基”係指具有一至六個碳原子之伸烷基。直鏈(C_1-C_6)伸烷基較佳。伸烷基之非限制性實例包括亞甲基（$-CH_2-$）、伸乙基（$-CH_2CH_2-$）、伸正丙基（$-CH_2CH_2CH_2-$）、伸異丙基（$-CH_2CH(CH_3)-$）及諸如此類。伸烷基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語"雜環基”意謂可為飽和環或不飽和非芳族環之單環狀（通常具有 3 至 10 員）或多環狀（通

常具有 7 至 20 員）雜環族環系統。3 至 10 員雜環可含有至高達 5 個雜原子，且 7 至 20 員雜環可含有至高達 7 個雜原子。典型而言，雜環具有至少一個碳原子環成員。各個雜原子係獨立地選自於氮（其可經氧化（例如 N(O)）或四級銨化）、氧及硫（包括亞碸及碸）。雜環可經由任何雜原子或碳原子附接。代表性雜環包括：嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌呯基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、氧吲基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基及諸如此類。雜原子可經技術領域中具有通常知識者已知之保護基取代，舉例而言，氮上之氫可經第三丁氧羰基取代。此外，雜環基可視需要經一或多個取代基取代。僅有這類經取代雜環族基團之穩定異構物係涵蓋於此定義中。

當用於本文，術語“雜芳族”、“雜芳基”或類似術語意謂包含碳原子環成員與一或多個雜原子環成員之單環狀或多環狀雜芳族環。各雜原子係獨立地選自氮（其可經氧化（例如 N(O)）或四級銨化）、氧及硫（包括亞碸及碸）。代表性雜芳基包括：吡啶基、1-側氧基-吡啶基、呋喃基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、苯并[1,4]二氧雜環己烯基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、喹啉基、吡唑基、異噻唑基、嗒呯基、嘧啶基、吡呯基、三呯基、三唑基、噻二唑基、異喹啉基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、吲呯基、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、四氫吲哚基、氮雜吲哚基、咪唑并吡啶基、喹唑啉基、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]吡啶基及苯并噻吩基。在一個具體實例中，雜芳族環係選自於 5-8 員單環狀雜芳基環。雜芳族或雜芳基環與另一基團之附接點可在雜芳族或雜芳基環之碳原子或雜原子上。雜芳基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“(C_5)雜芳基”意謂 5 員芳族雜環族環，其中該環中至少一個碳原子係經諸如氧、硫或氮之雜原子置換。代表性(C_5)雜芳基包括：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、吡咔基、三唑基、噻二唑基及諸如此類。

當用於本文，術語“(C_6)雜芳基”意謂 6 員芳族雜環族環，其中該環中至少一個碳原子係經諸如氧、氮或硫之雜原子置換。代表性(C_6)雜芳基包括：吡啶基、嗒咔基、吡咔基、三咔基、四咔基及諸如此類。

當用於本文，術語“雜芳烷基”意謂經由(C_1-C_6)伸烷基與另一基團附接之雜芳基。代表性雜芳烷基包括：2-(吡啶-4-基)-丙基、2-(噻吩-3-基)-乙基、咪唑-4-基-甲基及諸如此類。雜芳烷基可視需要經一或多個取代基取代。

當用於本文，術語“鹵素”或“鹵基”意謂-F、-Cl、-Br 或-I。

當用於本文，術語“雜烷基”意謂直鏈或支鏈烷基，其中鏈中內部碳原子之一或多個被諸如 O、N 或 S 之雜原子

置換，例如：$-[CH_2]_x-O-[CH_2]_y[CH_3]$，其中 x 是正整數而 y 是 0 或正整數，且其中碳原子的置換並不會造成不穩定的化合物。

適合烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基的取代基包括形成本發明穩定化合物而不會顯著不利地影響本發明化合物之反應性或生物活性的取代基。烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基的取代基實例包括：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、視需要經取代之鹵烷基、視需要經取代之雜烷基、視需要經取代之烷氧基、$-C(O)NR_{28}R_{29}$、$-C(S)NR_{28}R_{29}$、$-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)R_{31}$、$-NR_{33}C(S)R_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})R_{31}$、鹵素、$-OR_{33}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_{33}$、$-C(S)R_{33}$、$-C(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{28}R_{29}$、$-C(O)OR_{33}$、$-C(S)OR_{33}$、$-C(NR_{32})OR_{33}$、$-OC(O)R_{33}$、$-OC(S)R_{33}$、$-OC(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-OC(O)NR_{28}R_{29}$、$-OC(S)NR_{28}R_{29}$、$-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)OR_{31}$、$-NR_{33}C(S)OR_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$、$-S(O)_hR_{33}$、$-OS(O)_pR_{33}$、$-NR_{33}S(O)_pR_{33}$、$-S(O)_pNR_{28}R_{29}$、$-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$ 或 $-NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$ 胍

基、$-C(O)SR_{31}$、$-C(S)SR_{31}$、$-C(NR_{32})SR_{31}$、$-OC(O)OR_{31}$、$-OC(S)OR_{31}$、$-OC(NR_{32})OR_{31}$、$-SC(O)R_{33}$、$-SC(O)OR_{31}$、$-SC(NR_{32})OR_{31}$、$-SC(S)R_{33}$、$-SC(S)OR_{31}$、$-SC(O)NR_{28}R_{29}$、$-SC(NR_{32})NR_{28}R_{28}$、$-SC(S)NR_{28}R_{29}$、$-SC(NR_{32})R_{33}$、$-OS(O)_pOR_{31}$、$-S(O)_pOR_{31}$、$-NR_{30}S(O)_pOR_{31}$、$-SS(O)_pR_{33}$、$-SS(O)_pOR_{31}$、$-SS(O)_pNR_{28}R_{29}$、$-OP(O)(OR_{31})_2$或$-SP(O)(OR_{31})_2$（較佳的是，烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜烷基、烷氧基、雜芳烷基和鹵烷基係未經取代)；其中 R_{28} 和 R_{29} 就每次出現而言係獨立為：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基（較佳的是，烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基係未經取代）；

R_{33} 和 R_{31} 就每次出現而言係獨立為：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基（較佳的是，烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基係未經取代）；以及

R_{32}，就每次出現而言係獨立為：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-C(O)R_{33}$、$-C(O)NR_{28}R_{29}$、$-S(O)_pR_{33}$ 或 $-S(O)_pNR_{28}R_{29}$（較佳的是，烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基和雜芳烷基係未經取代）；

P 是 0、1 或 2；以及

H 是 0、1 或 2。

除此之外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基及烯基、環烯基、炔基、芳烷基及雜芳烷基中任何飽和部分亦可經 =O、=S、$=N-R_{32}$ 取代。

當雜環基、雜芳基或雜芳烷基含有氮原子時，其可經取代或未經取代。當雜芳基之芳族環中氮原子具有取代基時，該氮可為四級氮。

當用於本文，術語“個體”、“患者”及“哺乳動物”可互換使用。術語“個體”和“患者”係指動物（例如鳥類，諸如雞、鵪鶉或火雞，或哺乳動物），較佳為包括非靈長類（例如牛、豬、馬、綿羊、兔、豚鼠、大鼠、貓、犬及小鼠）及靈長類（例如猴、黑猩猩及人類）之哺乳動物，且更佳為人類。在一個具體實例中，個體為非人類動物，諸如家畜（例如馬、牛、豬或綿羊）或寵物（例如犬、貓、豚鼠或兔）。在一個較佳具體實例中，個體為人類。

當用於本文，術語“低級”係指具有至高達四個碳原子之基團。舉例而言，“低級烷基”係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，“低級烷氧基”係指 -O-(C_1-C_4)烷基，而“低級烯基”或“低級炔基”分別係指具有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基。

當用於本文，術語“連續線性連接性（contiguous linear connectivity）”意謂連接在一起以構成原子的未中斷線性陣列或系列。舉例而言，具有呈連續線性連接性之特定原子數目之本文所述化合物的連接基，至少具有連接在一起以構成未中斷鏈的該數目原子，但亦可包括並非如是連接的額外原子（例如支鏈或在環系統內所包含的原子）。

當用於本文，術語"連接基"意謂具有呈連續線性連接性（亦即如上述所定義且排除存在於任何側鏈及支鏈中的原子）之 1-6 個原子的二基團，其將本發明化合物之苯基環部分共價地連接到該化合物的 R_{60} 基團，如式(XVIII)中所例示者。

除非另外指示，否則含有反應性官能基（諸如（但不限於）羧基、羥基、硫醇及胺基部分）之本發明化合物亦包括其受保護之衍生物。“受保護之衍生物”為其中一或多個反應性部位經一或多個保護基封閉之化合物。適合羥基之保護基之實例包括苄基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、乙酸酯基及諸如此類。適當胺保護基之實例包括苄氧基羰基、第三丁氧基羰基、第三丁基、苄基及茀基甲氧基-羰基（Fmoc）。適當硫醇保護基之實例包括苄基、第三丁基、乙醯基、甲氧基甲基

及諸如此類。其他適合的保護基為此技術領域中具有通常知識者所熟知且包括可見於 T. W. Greene,有機合成中之保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中之基團。

當用於本文，術語“本發明之化合物”及類似術語係指式(I)-(XXXII)或表 1、2 或 3 之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥，且亦包括其受保護之衍生物。

本發明化合物可含有一或多個手性中心及/或雙鍵，且因此以立體異構物，諸如雙鍵異構物(亦即幾何異構物))、對映異構物或非對映異構物之形式存在。根據本發明，本文所述之化學結構，包括本發明化合物，涵蓋所有相對應化合物之對映異構物、非對映異構物及幾何異構物，亦即立體化學上純的形式（例如幾何異構純的、對映異構純的或非對映異構純的）及異構混合物（例如對映異構、非對映異構及幾何異構混合物）。在一些情況下，一種對映異構物、非對映異構物或幾何異構物相較於其他異構物將具有較優良之活性或改良之毒性或動力學分佈形態。在那些情況下，本發明化合物之這類對映異構物、非對映異構物及幾何異構物為較佳者。

當用於本文，術語“多晶型物”意謂本發明化合物之固體結晶形式或其錯合物。相同化合物之不同多晶型物可展現不同的物理、化學及/或光譜特性。不同的物理特性包括但不限於：穩定性（例如對熱或光者）、壓縮性及密度（在

調配及產品製造中很重要）及溶解速率（其可影響生物可利用性）。穩定性之差異可由化學反應性（例如差異氧化，以使得劑型在包含一種多晶型物時比包含另一種多晶型物時更快變色）或機械特徵（例如錠劑在儲存時隨著動力學上有利的多晶型物形式轉化為熱力學上更穩定之多晶型物時粉粹）或兩者（例如一種多晶型物之錠劑在高濕度下更易於崩解）之變化引起。多晶型物之不同的物理特性可影響其加工。舉例而言，與另一種多晶型物相比，一種多晶型物由於例如其顆粒形狀或大小分布也許更有可能形成溶劑合物或也許更難以過濾或洗滌以除去雜質。

當用於本文，術語“水合物”意謂進一步包含化學計算量或非化學計算量的由非共價分子間作用力結合之水的本發明化合物或其鹽。

當用於本文，術語“晶籠化合物”意謂呈晶格形式之本發明化合物或其鹽，該晶格含有在其中捕獲有客體分子（例如溶劑或水）之空間（例如通道）。

當用於本文且除非另有指示，否則術語“前藥”意謂可在生物學條件（活體外或活體內）下水解、氧化或以其他方式反應以提供本發明化合物之化合物衍生物。前藥在生物學條件下發生這種反應後可變得有活性，或者它們可在其未反應形式下具有活性。本發明所涵蓋之前藥之實例包括但不限於：式(I)-(XXXII)或表 1、2 或 3 之化合物的類似物或衍生物，其包含諸如可生物水解之醯胺、可生物水解之酯、可生物水解之胺基甲酸酯、可生物水解之碳酸酯、

可生物水解之醯脲及可生物水解之磷酸酯類似物的可生物水解部分。前藥之其他實例包括式(I)-(XXXII)或表 1、2 或 3 之化合物中包含-NO、-NO_2、-ONO 或-ONO_2 部分的衍生物。前藥通常可使用眾所周知的方法製備，諸如由 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982（Manfred E. Wolff 編，第五版）所述者。

當用於本文且除非另有指示，否則術語“可生物水解之醯胺”、“可生物水解之酯”、“可生物水解之胺基甲酸酯”、“可生物水解之碳酸酯”、“可生物水解之醯脲”及“可生物水解之磷酸酯類似物”分別意謂具有以下性質之醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、醯脲或磷酸酯類似物：1)不破壞化合物之生物學活性且賦予化合物有利的活體內特性，諸如改良的水溶性、改良的血液中循環半生期（例如，由於減少的前藥代謝）、改良的攝取、改良的作用持續時間或改良的作用起始；或 2)自身為生物學上惰性但在活體內轉化成生物學活性化合物。可生物水解之醯胺之實例包括但不限於低級烷基醯胺、α-胺基酸醯胺、烷氧基醯基醯胺及烷胺基烷羰基醯胺。可生物水解之酯之實例包括但不限於低級烷基酯、烷氧基醯氧基酯、烷基醯胺基烷基酯及膽鹼酯。可生物水解之胺基甲酸酯之實例包括但不限於低級烷基胺、經取代之乙二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜環族及雜芳族胺及聚醚胺。

當用於本文，“Hsp90”包括具有約 90 千道耳頓質量之

熱休克蛋白家族的各成員。舉例而言，在人類中，高度保守之 Hsp90 家族包括細胞溶質 Hsp90α 及 Hsp90β 同功型，以及存在於內質網中之 GRP94 及存在於線粒體基質中之 HSP75/TRAP1。

c-Met 為在正常及惡性細胞中表現且已鑑別為原癌基因之受體酪胺酸激酶。HGF/c-Met 發信號引發侵襲性生長程式，該生長程式被認為在早期胚胎發育中為必要的，但在調節異常時可以尚未完全瞭解之機制導致惡性生長、運動、遷移及侵襲。人類 Met 基因位於染色體 7 帶 7q21-q31 上且長度超過 120 kb（Ma 等人, Cancer and Metastasis Reviews (2003), 22:309-325）。在野生型細胞中，c-Met 為由胞外 α-亞單元及 β-亞單元組成之雜二聚體，其具有一個大的胞外域、一個跨膜區段及一個胞內酪胺酸激酶域。c-Met 之功能性結構及域包括：1) N 末端之 Sema 域，其包 含 MRS 富半胱胺酸區域；2) PSI 域，其亦可見於叢蛋白（plexin）、信號蛋白（semaphorin）及整合素（integrin）中；3) IPT 重複單位，其可見於免疫球蛋白、叢蛋白及轉錄因子中；4)跨膜域；5)近膜域；及 6) C 末端之胞內酪胺酸激酶域。

c-Met 發信號之活化係依賴 c-Met 上多個殘基之磷酸化。結合 HGF 後，c-Met 便在活化 c-Met 激酶活性之酪胺酸激酶域活化環中之 Y1230、Y1234 及 Y1235 處經歷自磷酸化。Y1313 亦可回應 HGF 結合而被磷酸化，且其在結合牽涉於促存活發信號之 PI3-K 中很重要。Y1349 及 Y1356

於 c-Met 之 C 末端之磷酸化，使已經牽涉 Met 介導之信號轉導之多受質信號轉換器停靠位點活化，且介導 SHC、Src 及 Gab1 之相互作用，而 Grb2、PI3-K、PLC-γ 及 SHP2 之補充係依賴單獨 Y1356 之磷酸化。細胞形態發生之調控係經由 Y1365 介導。近膜域中 Y1003 殘基之磷酸化介導 c-Cbl 之結合。c-Cbl 藉由促進導致降解之 c-Met 多泛素化（polyubiquitinization）而充當 c-Met 之負調控蛋白。

HGF/c-Met 信號轉導之調節異常可由下列因素引起：1)增加的 HGF 表現；2)通常在 c-Met 之酪胺酸激酶域或近膜域中發生且賦予組成性激酶活性之活化突變；3) Met 基因之染色體內擴增及 c-Met 之過度表現；4)諸如在 Trp/Met 融合蛋白中之染色體易位，其導致近膜域損失且引起組成性活化；及 5)交替剪接變體 c-Met mRNA，其導致近膜域損失且亦引起組成性活化。

導致酪胺酸激酶活性之活化增加之 c-Met 酪胺酸激酶域或近膜域中的活化突變，已在遺傳及偶發性乳突狀腎癌、卵巢癌、肝細胞癌、轉移性頭部及頸部鱗狀細胞癌、NSCLC、SCLC、神經膠質瘤、乳癌及胃癌中觀察到。在體細胞乳突狀腎細胞癌中，活化突變已在胺基酸殘基 M1268（例如 M1268T）、Y1248（例如 Y1248D、Y1248H）、Y1246（例如 Y1246H）、Y1230（例如 Y1230C）、L1213（例如 L1213V）、H1124（例如 H1124D、H1112L 及 H1112Y）及 V1110（V1110I）處發現。在生殖系乳突狀腎細胞癌中，活化突變已在胺基酸殘基 Y1248（例如 Y1248C）、Y1246

（例如 Y1246N）、V1238（例如 V1238I）、Y1230（例如 Y1230C 及 Y1230H）、V1206（例如 V1206L）、M1149（例如 M1149T）及 H1112（例如 H1112R）處發現。在肝細胞癌中，活化突變已在胺基酸殘基 M1268（例如 M1268I）、K1262（例如 K1262R）及 T1191（例如 T1191I）處發現。在頭頸部鱗狀細胞癌中，活化突變已在胺基酸殘基 Y1253（例如 Y1253D）、Y1235（例如 Y1235D）及 Y1230（例如 Y1230C 及 Y1230D）處發現。在神經膠質瘤中，活化突變已在胺基酸殘基 G1137(例如 G1137V)處發現。在 NSCLC 中，活化突變已在胺基酸殘基 T1010（例如 T1010I）處發現。在 SCLC 中，活化突變已在胺基酸殘基 R988（例如 R988C）及 T1010（例如 T1010I）處發現。在乳癌中，活化突變已在胺基酸殘基 T1010（例如 T1010I）處發現。在胃癌中，活化突變已在胺基酸殘基 P1009（例如 P1009S）處發現。本文針對 c-Met 所列出之胺基酸係如 Schmit 等人, Onogene (1999), 18:2343-2350 中者編號。本發明之化合物引起 c-Met 降解且可單獨或與其他抗癌療法組合使用，以治療患有在 c-Met 之酪胺酸激酶域或近膜域中有活化突變之癌症之患者。

受體酪胺酸激酶之近膜域已經證明可抑制催化功能且近膜域中之突變緩和此抑制而可導致腫瘤發生。Tpr/Met 融合蛋白係藉由用提供二個強二聚合作用模體之 Tpr 置換 Met 基因之 5'區域而產生。二聚合作用活化 Met 激酶活性且產生轉型及轉移特性。Tpr/Met 融合蛋白已在胃癌中發

現且其導致增加的 Met 激酶活性。此外，Met mRNA 之交替剪接形式已在小細胞肺癌中發現，其導致跳過近膜域。近膜域之損失導致增加的 Met 激酶活性及腫瘤發生。本發明之化合物引起 c-Met 降解且可單獨或與其他抗癌療法組合使用，以治療患有在 c-Met 中具有近膜突變或缺失之癌症之患者。

Met 基因之擴增及 c-Met 之過度表現已在幾種類型之癌症中發現，包括胃癌、食道癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌、多發性骨髓瘤及結腸直腸癌轉移。本發明之化合物引起 c-Met 降解且可單獨或與其他抗癌療法組合使用，以治療患有具有 Met 基因擴增及/或 c-Met 過度表現之癌症之患者。

Met 擴增及突變亦已被暗指可作為某些癌症藉以變得對療法（例如化學療法或放射療法）具有抗性之策略。舉例而言，某些非小細胞肺癌在導致腫瘤發生之受體酪胺酸激酶 EGFR 中含有活化突變。大多數 EGFR 突變體 NSCLC 最初對諸如 Iressa 及 Tarceva 之 EGFR 抑制劑有反應，但這些腫瘤大多數最終變得對藥物有抗性。一亞組這些抗性癌症已經證明具有擴增之 Met，且認為 Met 擴增為後天抗性及特別是對諸如 Iressa 及 Tarceva（EGFR 抑制劑）、Gleevec（Bcr-Abl、PDGF 及 c-Kit 抑制劑）之激酶抑制劑之後天抗性的機制（Engelman 等人，Sciencexpress, www.sciencexpress.org / 2007 年 4 月 26 日/第 1 頁 /10.1126/science. 1141478）。本發明之化合物引起 c-Met

降解且可單獨或與其他抗癌療法（諸如用激酶抑制劑治療）組合使用，以治療患有已變得對其他抗癌療法有抗性之癌症之患者。

當用於本文，“c-Met 相關癌症”係指由 HGF/c-Met 發信號中調節異常所引起或增強之任何類型之惡性生長或轉移。

B-raf 為涉及 MAP 激酶途徑之絲胺酸/蘇胺酸激酶且係由位於染色體 7q32 上之基因編碼。已鑑別出作為剪接變體結果之十種 B-raf 之同功型。術語“B-raf”係指所有該等剪接變體。B-raf 具有三個保守區域（CR）：1) CR1，其含有半胱胺酸富集域（CRD）及大多數的 Ras 結合域（RBD）且促進 B-raf 與 Ras 之結合及對細胞膜之補充；2) CR2，其富含絲胺酸及蘇胺酸且包括為抑制性磷酸化位點之 S365 殘基；及 3) CR3，其含有包括 G 環 GXGXXG 模體、活化區段及調控性磷酸化位點 S446、S447、D448、D449、T599 及 S602 之激酶域。B-raf 係易位至細胞膜且藉由與結合 GTP 之 Ras 締合而被活化。B-raf 係由其構形變化調控，且在活化區段由於與 P 環之疏水性相互作用而保持非活性構形時為非活性的。活化區段之磷酸化導致轉變成 B-raf 之活性構形。令人感興趣的是，彼此相互作用且將活化區段遏制為非活性構形之活化區段和 P 環為大部分 B-raf 致癌基因突變叢集之處。這表示由於 B-raf 突變，非活性 B-raf 構形變得不穩定，由此促進活性 B-raf 構形（Berram 等人, Journal of Clinical Oncology (2005), 23(27):6771-6790）。

B-raf 相關癌症為其中偵測到不當 B-raf 活性之癌症。在一具體實例中，B-Raf相關癌症具有增加之B-Raf活性，諸如在激酶域中具有賦予高於野生型B-Raf及/或組成性活性B-Raf（例如，具有不依賴於與 Ras 相互作用之活性的B-Raf）之活性之突變的B-Raf。激酶域中之活化突變包括 V600E、V600D、G596R、G594V、G469A、G469E、G466V 及 G464V 突變。B-Raf相關癌症之實例包括：惡性黑素瘤、退行性甲狀腺癌、乳突狀甲狀腺癌、濾泡性甲狀腺癌、濾泡旁 C 細胞起源之髓樣甲狀腺癌、結腸癌、卵巢癌、巴瑞特食道癌、急性骨髓白血病、頭頸部鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、胃癌、非何杰金氏淋巴瘤、神經膠質瘤、肉瘤、乳癌、膽管細胞癌及肝癌，其中可偵測到不當之B-Raf 活性，諸如高於野生型B-Raf 之B-Raf 活性或組成性B-Raf 活性之增加的B-Raf突變形式之B-Raf活性。

當用於本文，“NPM-ALK”係指由於 NPM/B23 核仁蛋白質之基因序列 t(2；5)(p23；q35)易位至編碼酪胺酸激酶 ALK 之序列中而產生之融合蛋白。典型而言，NPM-ALK 融合蛋白含有 NPM 胺末端的前 117 個胺基酸及 ALK 之 C 末端殘基 1058 至 1620。關於 NPM-ALK 之示意圖請參見 Duyster 等人, Oncogene (2001), 20:5623-5637 之圖 1，其全部教示內容以引用方式納入本文中。

術語“NPM-ALK 相關癌症”係指其中表現 NPM-ALK 融合蛋白之癌症，諸如 ALCL 及彌漫性大 B 細胞淋巴瘤。

術語“c-kit”或“c-kit 激酶”係指較佳在幹細胞因子

（SCF）與其胞外域結合時活化之膜受體蛋白酪胺酸激酶（Yarden 等人，1987；Qiu 等人，1988）。c-kit 激酶之全長胺基酸序列較佳係如敘述於 Yarden 等人，1987, EMBO J., 11:3341-3351 及 Qiu 等人，1988, EMBO J., 7:1003-1011 中者，其以全文引用方式納入本文中，包括任何圖式。c-kit 激酶之突變型式係由術語“c-kit”或“c-kit 激酶”所涵蓋且包括屬於以下二類者：(1)在人類 c-kit 激酶之密碼子 816 或其於其他物種中對等位置處具有單個胺基酸取代之型式（Ma 等人，1999, J. Invest Dermatol., 112:165-170），及(2)具有涉及蛋白質之推定近膜 z 螺旋之突變的型式（Ma 等人，1999, J. Biol. Chem., 274:13399-13402）。這些公開案以全文引用方式納入本文中，包括任何圖式。

當用於本文，“Bcr-Abl”為由於基因序列自染色體 9 上 c-ABL 蛋白酪胺酸激酶易位至染色體 22 上 BCR 序列中從而產生費城染色體而形成的融合蛋白。人類 Bcr、Abl 及 Bcr-Abl 之示意圖可見於 2002 年 7 月 9 日申請之美國專利申請案第 10/193,651 號之圖 1，其全部教示內容以引用方式納入本文中。視 Bcr 基因中之斷裂點而定，Bcr-Abl 融合蛋白大小可在 185-230 kDa 之範圍內改變，但就轉型活性而言，其必須至少含有來自 Bcr 之 OLI 域及來自 Abl 之 TK 域。人類中所發現之最常見 Bcr-Abl 基因產物為 P230 Bcr-Abl、P210 Bcr-Abl 及 P190 Bcr-Abl。P210 Bcr-Abl 為 CML 之特徵而 P190 Bcr-Abl 為 ALL 之特徵。

FLT3 激酶為涉及細胞增殖之調控和刺激之酪胺酸激酶

受體（參見 Gilliland 等人, Blood (2002), 100:1532-42，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。FLT3 激酶在其胞外區域中具有 5 個類免疫球蛋白域且在其細胞質域中間具有 75-100 個胺基酸之插入區域。FLT3 激酶在結合 FLT3 配位體時活化，此引起受體二聚合。由 FLT3 配位體引起之 FLT3 激酶之二聚合作用活化胞內激酶活性以及一系列下游受質，包括 Stat5、Ras、磷脂醯肌醇-3-激酶（PI3K）、PLC、Erk2、Akt、MAPK、SHC、SHP2 及 SHIP（參見 Rosnet 等人, Acta Haematol. (1996), 95:218；Hayakawa 等人, Oncogene (2000), 19:624；Mizuki 等人, Blood (2000), 96:3907；及 Gilliand 等人, Curr. Opin. Hematol. (2002), 9：274-81，這些參考文獻各者之全部教示內容以引用方式納入本文中）。與膜結合及可溶性之 FLT3 配位體均與 FLT3 激酶結合、使其二聚合及隨後活化之。

表現 FLT3 激酶之正常細胞包括未成熟之造血細胞，通常為 CD34+細胞、胎盤、性腺及大腦（參見 Rosnet 等人, Blood (1993), 82:1110-19；Small 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994), 91:459-63；及 Rosnet 等人, Leukemia (1996), 10:238-48，這些參考文獻各者之全部教示內容均以引用的方式納入本文中）。然而，增殖經由 FLT3 激酶之有效刺激通常需要其他造血生長因子或介白素。FLT3 激酶亦經由其對樹突狀細胞增殖及分化之調控而在免疫功能中扮演關鍵角色（參見 McKenna 等人, Blood (2000), 95:3489-97，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。

眾多血液惡性腫瘤表現 FLT3 激酶，其中最突出的是 AML（參見 Yokota 等人, Leukemia (1997), 11:1605-09，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。其他表現 FLT3 之惡性腫瘤包括 B 前驅體細胞急性淋巴母細胞性白血病、骨髓發育不良白血病、T 細胞急性淋巴母細胞性白血病及慢性骨髓性白血病（參見 Rasko 等人, Leukemia (1995), 9:2058-66，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。

與血液惡性腫瘤相關之 FLT3 激酶突變為活化突變。換言之，FLT3 激酶係在無需被 FLT3 配位體結合及二聚合之情況下組成地活化，且因此刺激細胞持續生長。已鑑別出兩種類型之活化突變：激酶域活化環中之內部串聯複製（ITD）及點突變。當用於本文，術語“FLT3 激酶”係指野生型 FLT3 激酶及突變型 FLT3 激酶二者，諸如具有活化突變之 FLT3 激酶。

本文所提供之化合物適用於治療以不當 FLT3 活性為特徵之病狀，諸如增殖病症。不當 FLT3 活性包括但不限於：由於細胞中 FLT3 之表現增加或重新表現所致之增強的 FLT3 活性、增加的 FLT3 表現或活性及導致組成性活化之 FLT3 突變。不當或異常 FLT3 配位體之存在及 FLT3 含量或活性可使用此項技術中熟知之方法測定。舉例而言，異常高的 FLT3 含量可使用市售 ELISA 套組測定。FLT3 含量可使用流式細胞分析、免疫組織化學分析及原位雜交技術測定。

“表皮生長因子受體”或“EGFR”當用於本文係意謂任何

具有 EGFR 或 EGFR 家族（例如 HER1、HER2、HER3 及/或 HER4）活性（諸如由 2004 年 8 月 20 日申請之美國專利申請案第 10/923,354 號（其全部教示內容以引用方式併入本文中）之表 I 中所示的 EGFR Genbank 寄存編號所編碼）之表皮生長因子受體（EGFR）蛋白、肽或多肽，或任何衍生自 EGFR 基因及/或由 EGFR 易位產生之其他 EGFR 轉錄體。術語"EGFR"亦意欲包括衍生自 EGFR 同功型（例如 HER1、HER2、HER3 及/或 HER4）、突變型 EGFR 基因、EGFR 基因之剪接變體及 EGFR 基因多態性之其他 EGFR 蛋白、肽或多肽。

當用於本文，"增殖病症"或"過度增殖病症"及其他同等術語係意謂涉及細胞病理性生長之疾病或醫學病狀。增殖病症包括：癌症、平滑肌細胞增殖、系統性硬化症、肝硬化、成人呼吸窘迫症候群、特發性心肌症、紅斑狼瘡、視網膜病，例如糖尿病視網膜病或其他視網膜病，心臟增生、生殖系統相關病症，諸如良性前列腺肥大及卵巢囊腫，肺纖維化、子宮內膜異位、纖維瘤病、缺陷瘤、淋巴血管瘤病、類肉瘤病、硬纖維瘤腫瘤。

平滑肌細胞增殖包括血管系統中細胞之過度增殖，例如，內膜平滑肌細胞增生、再狹窄及血管阻塞，尤其是在以生物學或機械方式介導之血管損傷（例如與血管成形術相關之血管損傷）後之狹窄。此外，內膜平滑肌細胞增生可包括除血管系統以外之平滑肌增生，例如膽管堵塞、哮喘患者肺部之支氣管、在腎間質性纖維化患者之腎臟中及

諸如此類。

非癌增殖病症亦包括皮膚中細胞之過度增殖，諸如牛皮癬及其各種不同的臨床形式、瑞特氏症候群（Reiter's syndrome）、毛髮紅糠疹及角質化病症之過度增殖變體（例如光化性角化病、老年角化病）、硬皮病及諸如此類。

在一個較佳具體實例中，增殖病症為癌症。可藉本發明方法治療或預防之癌症包括但不限於：人類肉瘤及癌，例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴血管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤因氏瘤（Ewing's tumor）、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰腺癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突狀癌、乳突狀腺癌、囊腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、韋爾姆斯氏瘤（Wilms' tumor）、子宮頸癌、睾丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少枝膠質瘤、腦脊膜瘤、黑素瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤；白血病，例如急性淋巴細胞性白血病及急性骨髓性白血病（髓母細胞性、前髓細胞性、骨髓單核細胞性、單核細胞性及紅白血病）；慢性白血病（慢性骨髓性（顆粒球性）白血病及慢性淋巴細胞性白血病）；及真性紅血球增多症、淋巴瘤（何杰金氏氏病及非何杰金氏氏病）、多發性骨髓瘤、瓦

爾登斯特倫巨球蛋白血症（Waldenstrobm's macroglobulinemia）及重鏈病。

白血病之其他例子包括急性及/或慢性白血病，例如淋巴細胞性白血病（例如如由 p388（鼠類）細胞系所例示）、大顆粒淋巴細胞性白血病及淋巴母細胞性白血病；T 細胞白血病，例如 T 細胞白血病（例如如由 CEM、Jurkat 及 HSB-2（急性）、YAC-1（鼠類）細胞系所例示）、T 淋巴細胞性白血病及 T 淋巴母細胞性白血病；B 細胞白血病（例如如由 SB（急性）細胞系所例示）及 B 淋巴細胞性白血病；混合細胞白血病，例如 B 及 T 細胞白血病及 B 及 T 淋巴細胞性白血病；骨髓白血病，例如粒細胞性白血病、骨髓性白血症（例如如由 HL-60（前髓細胞）細胞系所例示）及骨髓性白血病（例如如由 K562（慢性）細胞系所例示）；中性粒細胞性白血病；嗜伊紅細胞性白血病；單核細胞性白血病（例如如由 THP-1（急性）細胞系所例示）；骨髓單核細胞性白血病；納格利型骨髓白血病（naegeli-type myeloid leukemia）；及非淋巴細胞性白血病。白血病之其他例子描述於 The Chemotherapy Sourcebook, Michael C. Perry 編, Williams & Williams (1992)之第 60 章及 Holland Frie Cancer Medicine 第 5 版, Bast 等人編, B.C. Decker Inc. (2000)之第 36 節中。前述參考文獻之全部教示內容均以引用方式納入本文中。

在一個具體實例中，所揭示之方法據信可在治療患有諸如多發性骨髓瘤之非實體腫瘤之個體中特別有效。在另

一個具體實例中，所揭示之方法據信特別有效對抗：T 白血病（例如如由 Jurkat 及 CEM 細胞系所例示）；B 白血病（例如如由 SB 細胞系所例示）；前髓細胞（例如如由 HL-60 細胞系所例示）；子宮肉瘤（例如如由 MES-SA 細胞系所例示）；單核細胞性白血病（例如如由 THP-1（急性）細胞系所例示）；及淋巴瘤（例如如由 U937 細胞系所例示）。

在一個具體實例中，所揭示之方法據信可在治療患有非何杰金氏淋巴瘤（NHL）之個體中特別有效。淋巴瘤通常分類為何杰金氏病（HD）或非何杰金氏淋巴瘤（NHL）。NHL 與 HD 不同之處在於不存在裏-斯二氏細胞（Reed-Sternberg cell）。NHL 之進程不如 HD 那樣可預測且更有可能擴散至淋巴結以外之區域。NHL 可進一步分成 B 細胞 NHL 及 T 細胞 NHL，其各可進一步被分類為多種不同亞型。舉例而言，B 細胞 NHL 包括：伯基特淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區 B 細胞淋巴瘤、漿細胞瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤/慢性淋巴細胞性白血病、套細胞淋巴瘤、淋巴結外邊緣區 B 細胞淋巴瘤及淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症。T 細胞 NHL 包括退行性大細胞淋巴瘤、前驅體-T 細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤、非特指外周 T 細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤、血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤及蕈樣真菌病。

不希望受任何理論拘束，咸信本發明之化合物適用於治療包括 B 細胞及 T 細胞 NHL 在內之 NHL，因為 Hsp90

在許多 NHL 中係被上調。詳言之，在 B 細胞 NHL 中 412 個 NHL 病例之調查中，發現 Hsp90 在所有伯基特淋巴瘤病例中（5/5，100%）及一亞組濾泡性淋巴瘤（17/28，61%）、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（27/46，59%）、淋巴結邊緣區 B 細胞淋巴瘤（6/16，38%）、漿細胞瘤（14/39，36%）、小淋巴細胞性淋巴瘤/慢性淋巴細胞性白血病（3/9，33%）、套細胞淋巴瘤（12/38，32%）及淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症（3/10，30%）中係中度至強烈地過度表現。此外，在 T 細胞 NHL 中，發現 Hsp90 在一亞組退行性大細胞淋巴瘤（14/24，58%）、前驅體-T 細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤（20/65，31%）、非特指外周 T 細胞淋巴瘤（8/43，23%）及血管免疫母細胞 T 細胞淋巴瘤（2/17，12%）中係中度至強烈地過度表現。（參見 Valbuena 等人, Modern Pathology (2005), 18:1343-1349，其全部教示內容均以引用方式納入本文中。）

所揭示之方法有些可在治療其癌症已變得“多重耐藥”之個體時特別有效。最初對抗癌藥物有反應之癌症，在該抗癌藥物不再有效治療患有癌症之個體時，即變得對該抗癌藥物具有抗性。舉例而言，許多腫瘤在初始階段藉由尺寸減小或甚至開始好轉而對抗癌藥物治療有反應，不料卻對該藥物發展出抗性。耐藥性腫瘤之特徵在於：儘管投予增加劑量之抗癌藥物，但其生長及/或再現在表面上有所好轉之後又重新開始。已對二或更多種抗癌藥物發展出抗性之癌症被稱為“多重耐藥性”。舉例而言，癌症變得對三或

更多種抗癌劑、通常五或更多種抗癌劑且有時為十或更多種抗癌劑有抗性是很常見的。

當用於本文，術語“c-kit 相關癌症”係指具有 c-kit 異常表現及/或活化之癌症。c-kit 相關癌症包括白血病、肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睾丸癌、某些胃腸道癌症及某些中樞神經系統癌症。此外，c-kit 已經被指涉在女性生殖道之癌發生（Inoue 等人, 1994, Cancer Res., 54(11):3049-3053）、神經外胚層起源之肉瘤（Ricotti 等人, 1998, Blood, 91:2397-2405）及與多發性神經纖維瘤病相關之許旺細胞瘤形成（Ryan 等人, 1994, J. Neuro. Res., 37:415-432）中佔有一席之地。

在一個具體實例中，本發明之化合物為血管靶向劑。在一方面中，本發明之化合物可有效阻斷、阻塞或以其他方式中斷“新生血管系統”中之血流。在一方面中，本發明提供用於涉及新血管生長（“neovasculature”）之疾病的新穎治療，包括但不限於：癌症；傳染性疾病；自體免疫病症；良性腫瘤，例如血管瘤、聽神經瘤、神經纖維瘤、沙眼及化膿性肉芽腫；動脈粥樣硬化斑；眼血管生成疾病，例如眼睛之糖尿病視網膜病、早產兒視網膜病、黃斑退化、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、晶狀體後纖維組織增生、虹膜紅變、視網膜母細胞瘤、持久性增生性玻璃體症候群、脈絡膜新血管生成、葡萄膜炎及翼狀胬肉（Pterygia）（異常血管生長）；類風濕性關節炎；牛皮癬；疣；過敏性皮炎；起皰疾病；卡波西氏肉瘤（Karposi sarcoma）；

創傷癒合延遲；子宮內膜異位；子宮出血；卵巢囊腫；卵巢過度刺激；血管發生；肉芽發生；肥厚性瘢痕（瘢痕瘤）；未癒合性骨折；硬皮病；沙眼；血管黏附；血管畸形；迪喬治症候群（DiGeorge syndrome）；HHT；移植動脈病；再狹窄；肥胖症；心肌血管生成；冠狀動脈側支；大腦側支；動靜脈畸形；缺血性四肢血管生成；原發性肺動脈高壓；哮喘；鼻息肉；發炎性腸病；牙周病；腹水；腹膜黏連；奧韋症候群（Osler-Webber Syndrome）；斑塊新血管生成；毛細血管擴張；血友病性關節；滑膜炎；骨髓炎；骨贅形成；血管纖維瘤；肌肉纖維發育不良；創傷肉芽發生；克羅恩氏症（Crohn's disease）；及動脈粥樣硬化。

血管靶向可藉由熟習此項技術者已知之任何方法證明，諸如本文實施例E及F中所述之方法。

當用於本文，術語“血管生成”係指在組織或器官中產生新血管之基本過程。血管生成牽涉許多疾病或病狀或與其相關，包括但不限於：癌症；眼新血管疾病；年齡相關之黃斑變性；糖尿病視網膜病、早產兒視網膜病；角膜移植排斥；新生血管性青光眼；晶狀體後纖維組織增生；流行性角膜結膜炎；維生素A缺乏症；隱型眼鏡超戴症；異位性角膜炎；上緣角膜炎；翼狀胬肉乾性角膜炎（pterygium keratitis sicca）；修格蘭氏症候群（sjogrens）；紅斑痤瘡；疣；濕疹；泡性角結膜炎；梅毒；分枝桿菌感染；脂質變性；化學灼傷；細菌性潰瘍；真菌性潰瘍；單純疱疹感染；帶狀疱疹感染；原蟲感染；卡波西氏肉瘤；莫倫氏潰瘍

（Mooren's ulcer）；特利恩氏角膜邊緣變性（Terrien's marginal degeneration）；邊緣角質層分離；類風濕性關節炎；全身性狼瘡；多動脈炎；創傷；魏格納類肉瘤病（Wegener's sarcoidosis）；鞏膜炎；斯蒂文斯-約翰遜氏病（Stevens-Johnson disease）；類天疱瘡；放射狀角膜切開術；角膜移植排斥；糖尿病視網膜病；黃斑退化；鐮刀形紅細胞貧血病；類肉瘤；梅毒；彈性假黃瘤；佩吉特氏病（Paget's disease）；靜脈阻塞；動脈阻塞；頸動脈阻塞性疾病；慢性葡萄膜炎/玻璃體炎；分枝桿菌感染；萊姆病（Lyme's disease）；全身性紅斑狼瘡；早產兒視網膜病；伊爾斯氏病（Eales'disease）；白塞氏病（Behcet's disease）；引起視網膜炎或脈絡膜炎之感染；擬眼組織胞漿菌病（presumed ocular histoplasmosis）；百思德病（Best's disease）；近視；視盤小凹；斯特格氏病（Stargardt's disease）；睫狀體扁平部炎；慢性視網膜剝離；高血黏稠度症候群；弓形體病；創傷及雷射後併發症；與虹膜紅變相關之疾病（眼角新血管生成）；由維管組織或纖維組織之異常增殖引起之疾病，包括所有形式之增殖性玻璃體視網膜病；類風濕性關節炎；骨關節炎；潰瘍性結腸炎；克羅恩氏症；巴爾通氏體病（Bartonellosis）；動脈粥樣硬化；奧斯勒氏病（Osler-Weber-Rendu disease）；遺傳出血性毛細血管擴張；肺血管瘤病；子癇前期；子宮內膜異位；肝臟及腎臟纖維化；發育異常（器官發生）；皮膚變色（例如血管瘤、葡萄酒色痣或單純痣）；創傷癒合；肥

厚性瘢痕，亦即瘢痕瘤；創傷肉芽發生；血管黏附；貓抓病（Rochele ninalia quintosa）；潰瘍（幽門螺旋桿菌（Helicobacter pylori））；角膜結膜炎；齒龈炎；牙周病；龈瘤；肝炎；扁桃腺炎；肥胖症；鼻炎；喉炎；氣管炎；支氣管炎；細支氣管炎；肺炎；肺間質纖維化；神經性皮炎；甲狀腺炎；甲狀腺腫大；子宮內膜異位；絲球體腎炎；胃炎；發炎性骨骼及軟骨破壞；血栓栓塞性疾病；及柏格氏症（Buerger's disease）。

術語“感染”係以其最廣泛之意義用於本文中且係指任何感染，例如病毒感染或由微生物所引起之感染：細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染（例如原蟲、阿米巴或蠕蟲）。這類感染之例子可見於許多知名的著作中，諸如“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）；及“The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy,”第26版，J. P. Sanford等人（Antimicrobial Therapy, Inc., 1996），其全部以全文引用方式納入本文中。

細菌感染”包括但不限於由以下細菌引起之感染：革蘭氏陽性菌，包括仙人掌桿菌（Bacillus cereus）、炭疽桿菌（Bacillus anthracis）、肉毒梭菌（Clostridium botulinum）、艱難梭菌（Clostridium difficile）、破傷風桿菌（Clostridium

tetani）、產氣莢膜梭菌（Clostridium perfringens）、白喉桿菌（Corynebacteria diphtheriae）、腸球菌（Enterococcus）（鏈球菌 D（Streptococcus D））、單核細胞增生利斯特菌（Listeria monocytogenes）、肺炎球菌感染（肺炎鏈球菌（Streptococcus pneumoniae））、葡萄球菌感染及鏈球菌感染；革蘭氏陰性細菌，包括類桿菌屬（Bacteroides）、百日咳桿菌（Bordetella pertussis）、布魯氏桿菌屬（Brucella）、彎麴菌屬（Campylobacter）、腸出血性大腸桿菌（enterohaemorrhagic Escherichia coli，EHEC/E。coli 0157 ：H7）、腸侵襲性大腸桿菌（enteroinvasive Escherichia coli，EIEC）、腸毒素性大腸桿菌（enterotoxigenic Escherichia coli，ETEC）、流感嗜血桿菌（Haemophilus influenzae）、幽門螺旋桿菌（Helicobacter pylori）、肺炎克雷伯氏桿菌（Klebsiella pneumoniae）、軍團菌屬（Legionella spp.）、卡他莫拉菌（Moraxella catarrhalis）、淋病奈瑟菌（Neisseria gonnorrhoeae）、腦膜炎球菌（Neisseria meningitidis）、變形桿菌屬（Proteus spp.）、綠膿桿菌（Pseudomonas aeruginosa）、沙門氏菌屬（Salmonella spp.）、志賀氏菌屬（Shigella spp.）、霍亂弧菌（Vibrio cholera）及耶爾森氏菌屬（Yersinia）；耐酸菌，包括結核分枝桿菌（Mycobacterium tuberculosis）、胞內鳥分枝桿菌（Mycobacterium avium-intracellulare）、約內分枝桿菌（Myobacterium johnei）、麻風分枝桿菌（Mycobacterium leprae）、非典型細菌、披衣菌（Chlamydia）、支原體

（Mycoplasma）、立克次氏體（Rickettsia）、螺旋體（Spirochetes）、蒼白密螺旋體（Treponema pallidum）、柔氏螺旋體菌（Borrelia recurrentis）、伯疏氏螺旋菌（Borrelia burgdorfii）及出血性黃疸鉤端螺旋體（Leptospira icterohemorrhagiae）；或其他混雜細菌，包括放線菌屬（Actinomyces）及諾卡菌屬（Nocardia）。

術語"真菌"或"真菌的"係指一群獨特之吸收營養且缺乏葉綠素之真核產孢子有機體。其包括蘑菇、黴菌及酵母。

"真菌感染"包括但不限於由以下真菌引起之感染：互格交鏈孢菌（Alternaria alternata）、黃麴黴（Aspergillus flavus）、煙麴黴（Aspergillus fumigatus）、構巢麴黴（Aspergillus nidulans）、黑麴黴（Aspergillus niger）、雜色麴黴（Aspergillus versicolor）、皮炎芽生菌（Blastomyces dermatiditis）、白色念珠菌（Candida albicans）、都柏林念珠菌（Candida dubliensis）、克柔假絲酵母（Candida krusei）、近平滑假絲酵母（Candida parapsilosis）、熱帶假絲酵母（Candida tropicalis）、光滑假絲酵母（Candida glabrata）、粗球孢子菌（Coccidioides immitis）、新型隱球酵母（Cryptococcus neoformans）、絮狀表皮癬菌（Epidermophyton floccosum）、莢膜組織胞漿菌（Histoplasma capsulatum）、糠秕馬拉色氏黴菌（Malassezia furfur）、犬小孢子菌（Microsporum canis）、毛黴菌屬（Mucor spp.）、巴西副球孢子菌（Paracoccidioides brasiliensis）、馬爾尼菲青黴菌（Penicillium marneffei）、卵狀糠疹癬菌

（Pityrosporum ovale）、肺炎肺囊蟲（Pneumocystis carinii）、申克氏胞絲菌（Sporothrix schenkii）、紅色毛癬菌（Trichophyton rubrum）、指間發癬菌（Trichophyton interdigitale）、白吉得毛孢子菌（Trichosporon beigelii）、紅酵母屬（Rhodotorula spp.）、克勞森酒香酵母（Brettanomyces clausenii）、卡斯特酒香酵母（Brettanomyces custerii）、不規則酒香酵母（Brettanomyces anomalous）、納爾酒香酵母（Brettanomyces naardenensis）、矮假絲酵母（Candida himilis）、中間假絲酵母（Candida intermedia）、薩其假絲酵母（Candida saki）、索拉尼假絲酵母（Candida solani）、熱帶假絲酵母（Candida tropicalis）、易變假絲酵母（Candida versatilis）、貝其假絲酵母（Candida bechii）、無名假絲酵母（Candida famata）、解脂假絲酵母（Candida lipolytica）、星形假絲酵母（Candida stellata）、酸酒假絲酵母（Candida vini）、漢遜德巴利酵母（Debaromyces hansenii）、中間德克酵母（Dekkera intermedia）、布魯塞爾德克酵母（Dekkera bruxellensis）、白色地絲菌（Geotrichium sandidum）、法比亞尼漢遜酵母（Hansenula fabiani）、葡萄汁有孢漢遜酵母（Hanseniaspora uvarum）、異常漢遜氏酵母（Hansenula anomala）、季也蒙有孢漢遜酵母（Hanseniaspora guillermondii）、維氏有孢漢遜酵母（Hanseniaspora vinae）、乳酸克魯維斯酵母（Kluyveromyces lactis）、檸檬克勒克酵母（Kloekera apiculata）、馬克斯克魯維酵母

（Kluveromyces marxianus）、脆壁克魯維酵母（Kluyveromyces fragilis）、美極梅奇酵母（Metschikowia pulcherrima）、季也蒙畢赤酵母（Pichia guilliermodii）、東方畢赤酵母（Pichia orientalis）、醱酵性畢赤酵母（Pichia fermentans）、膜醭畢赤酵母（Pichia memranefaciens）、紅酵母（Rhodotorula）、貝酵母（Saccharomyces bayanus）、釀酒酵母（Saccharomyces cerevisiae）、大連酵母（Saccharomyces dairiensis）、廣義酵母（Saccharomyces exigus）、單孢酵母（Saccharomyces uinsporus）、葡萄汁酵母（Saccharomyces uvarum）、油酵母（Saccharomyces oleaginosus）、布拉酵母（Saccharomyces boulardii）、路氏酵母（Saccharomycodies ludwigii）、粟酒裂殖酵母（Schizosaccharomyces pombe）、戴白氏有孢圓酵母（Torulaspora delbruekii）、星形球擬酵母（Torulopsis stellata）、百利接合酵母（Zygoaccharomyces bailli）及魯氏接合酵母（Zygosaccharomyces rouxii）。

“寄生蟲感染”包括但不限於由利什曼原蟲屬（Leishmania）、弓形蟲屬（Toxoplasma）、瘧原蟲屬（Plasmodia）、泰來蟲屬（Theileria）、棘阿米巴屬（Acanthamoeba）、邊蟲屬（Anaplasma）、賈第鞭毛蟲屬（Giardia）、毛滴蟲屬（Trichomonas）、錐蟲屬（Trypanosoma）、球蟲屬（Coccidia）及巴貝蟲屬（Babesia）引起之感染。

舉例而言，寄生蟲感染包括由以下寄生蟲引起之感染：

庫魯茲錐體蟲（Trypanosoma cruzi）、柔嫩艾美耳球蟲（Eimeria tenella）、惡性瘧原蟲（Plasmodium falciparum）、間日瘧原蟲（Plasmodium vivax）、蛋形瘧原蟲（Plasmodium ovale）、微小隱孢子蟲（Cryptosporidium parvum）、福氏耐格裏阿米巴（Naegleria fowleri）、溶組織內阿米巴（Entamoeba histolytica）、曼德利爾阿米巴（Balamuthia mandrillaris）、溶組織內阿米巴（Entameoba histolytica）、曼氏血吸蟲（Schistostoma mansoni）、惡性瘧原蟲、間日瘧原蟲（P. vivax）、蛋形瘧原蟲（P. ovale）、三日瘧原蟲（P. malariae）、伯氏瘧原蟲（P. berghei）、克隆杜氏利什曼原蟲（Leishmania donovani）、嬰兒利什曼原蟲（L. infantum）、夏科氏利什曼原蟲（L. chagasi）、墨西哥利什曼原蟲（L. mexicana）、亞馬遜利什曼原蟲（L. amazonensis）、委內瑞拉利什曼原蟲（L. venezuelensis）、熱帶利什曼原蟲（L. tropics）、碩大利什曼原蟲（L. major）、微小利什曼原蟲（L. minor）、衣索匹亞利什曼原蟲（L. aethiopica）、巴西利什曼原蟲（L. Biana braziliensis）、加納利什曼原蟲（L. (V.) guyanensis）、巴拿馬利什曼原蟲（L. (V.) panamensis）、秘魯利什曼原蟲（L. (V.) peruviana）、布氏羅得西亞錐蟲（Trypanosoma brucei rhodesiense）、布氏甘比亞錐蟲（T brucei gambiense）、腸賈第鞭毛蟲（Giardia intestinalis）、藍氏賈第鞭毛蟲（G. lambda）、弓形蟲（Toxoplasma gondii）、陰道毛滴蟲（Trichomonas vaginalis）、卡氏肺孢子蟲（Pneumocystis

carinii）、卡氏棘阿米巴（Acanthamoeba castellani）、柯氏棘阿米巴（A. culbertsoni）、多食棘阿米巴（A. polyphaga）、荷爾棘阿米巴（A. healyi）、阿氏棘阿米巴（A. astronyxis）、哈氏棘阿米巴（A. hatchetti）、羅氏棘阿米巴（A. rhysodes）及旋毛蟲（Trichinella spiralis）。

當用於本文，術語“病毒感染”係指病毒感染之任何階段，包括孕育期、潛伏期或蟄伏期、急性期及針對病毒之免疫發展及維持。因此，術語“治療”意欲包括產生或恢復患者免疫系統之免疫性之態樣，以及壓制或抑制病毒複製之態樣。

病毒感染包括但不限於由以下病毒引起之感染：腺病毒（Adenovirus）、拉沙熱病毒（Lassa fever virus）（嵌沙樣病毒（Arenavirus））、星狀病毒（Astrovirus）、漢坦病毒（Hantavirus）、裂谷熱病毒（Rift Valley Fever virus）（白蛉熱病毒屬（Phlebovirus））、杯狀病毒（Calicivirus）、依波拉病毒（Ebola virus）、馬堡病毒（Marburg Virus）、日本腦炎病毒（Japanese encephalitis virus）、登革病毒（Dengue virus）、黃熱病毒（Yellow fever virus）、C型肝炎病毒（Hepatitis C virus）、G型肝炎病毒（Hepatitis G virus）、B型肝炎病毒（Hepatitis B virus）、D型肝炎病毒（Hepatitis D virus）、單純疱疹病毒1（Herpes simplex virus 1）、單純疱疹病毒2（Herpes simplex virus 2）、巨細胞病毒（Cytomegalovirus）、埃-巴二氏病毒（Epstein Barr virus）、水痘帶狀疱疹病毒（Varicella Zoster Virus）、

人類疱疹病毒 7（Human Herpesvirus 7）、人類疱疹病毒 8（Human Herpesvirus 8）、流感病毒（Influenza virus）、副流感病毒（Parainfluenza virus）、風疹病毒（Rubella virus）、腮腺炎病毒（Mumps virus）、麻疹病毒（Morbillivirus）、麻疹病毒（Measles virus）、呼吸道合胞病毒（Respiratory Syncytial virus）、乳突狀瘤病毒（Papillomaviruses）、JC 病毒（多瘤病毒（Polyomavirus））、BK 病毒（多瘤病毒）、細小病毒（Parvovirus）、柯薩奇病毒（Coxsackie virus）（A 及 B）、A 型肝炎病毒（Hepatitis A virus）、脊髓灰質炎病毒（Polioviruses）、鼻病毒（Rhinoviruses）、呼腸孤病毒（Reovirus）、狂犬病毒（Rabies Virus）（狂犬病毒屬（Lyssavirus））、人類免疫缺陷性病毒（Human Immunodeficiency virus）1 及 2、人類 T 細胞白血病病毒（Human T-cell Leukemia virus）。

病毒感染之例子包括腺病毒急性呼吸道疾病（Adenovirus acute respiratory disease）、拉沙熱（Lassa fever）、星狀病毒所致腸炎（Astrovirus enteritis）、漢他病毒肺症候群（Hantavirus pulmonary syndrome）、裂谷熱（Rift valley fever）、E 型肝炎、腹瀉、依波拉病毒出血熱（Ebola hemorrhagic fever）、馬堡病毒出血熱（Marburg hemorrhagic fever）、日本腦炎（Japanese encephalitis）、登革熱（Dengue fever）、黃熱病（Yellow fever）、C 型肝炎、G 型肝炎、B 型肝炎、D 型肝炎、唇疱疹（Cold sores）、生殖器疱疹（Genital sores）、巨細胞病毒感染、單核細

胞增多症（Mononucleosis）、水痘（Chicken Pox）、帶狀疱疹、第 7 型人類疱疹病毒感染、卡波西肉瘤、流行性感冒、毛細支氣管炎、德國麻疹（Kaposi Sarcoma）、腮腺炎、麻疹（紅疹）、麻疹、毛細支氣管炎、乳突狀瘤（疣）、子宮頸癌、進行性多灶性白質腦病（Progressive multifocal leukoencephalopathy）、腎病、傳染性紅斑（Erythema infectiosum）、病毒性心肌炎、腦膜炎、腸炎、肝炎、脊髓灰質炎、發冷、腹瀉、狂犬病、AIDS 及白血病。

DNA 拓撲異構酶為存在於所有細胞中催化 DNA 拓撲學變化之酵素。拓撲異構酶 II（“topo II”）在 DNA 複製、染色體分離及真核細胞中之核骨架維持中扮演重要角色。該酵素藉由在 DNA 中產生斷裂，藉此使 DNA 股解開及分離而起作用。由於該酵素在分裂細胞中之重要角色，該酵素為化療劑之高度吸引力的標靶，尤其在人類癌症中。化合物抑制 topo II 之能力可藉由此項技術中已知之任何方法（諸如在實施例 K 中）測定。

糖皮質激素受體為類固醇激素核受體家族之成員，該家族包括糖皮質激素受體（GR）、雄激素受體（AR）、鹽皮質激素受體（MR）、雌激素受體（ER）及孕激素受體（PR）。糖皮質激素受體結合諸如皮質醇、皮質酮及可的松（cortisone）之糖皮質激素。

“免疫抑制”係指免疫系統中導致免疫功能降低之任何組份之損傷。此損傷可藉由任何習知方法測量，包括淋巴細胞功能之全血檢定、淋巴細胞增殖之偵測及 T 細胞表面

抗原表現之評估。抗綿羊紅血球（SRBC）一級（IgM）抗體反應檢定（通常稱為空斑檢定（plaque assay））為一種特異性方法。此方法及其他方法係敘述於 Luster, M.I., Portier, C., Pait, D.G., White, K.L., Jr., Gennings, C., Munson, A.E., 及 Rosenthal, G.J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I：Sensitivity and Predictability of Immune Tests." Fundam. Appl. Toxicol., 18, 200-210 中。測量對 T 細胞依賴性免疫原之免疫反應為另一種尤其適用之檢定（Dean, J.H., House, R.V., 及 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.), 第 1415-1450 頁, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania）。在一個具體實例中，PBMC 中糖皮質激素受體表現之降低表示免疫功能受損。需要免疫抑制之患者係在醫師判斷範圍內且可包括患有免疫或發炎病症之患者。在一個具體實例中，已接受或將接受器官、組織、骨髓或幹細胞移植之患者需要免疫抑制以預防移植器官或組織之炎症及/或排斥。

本發明之化合物可用以治療患有免疫病症之個體。當用於本文，術語"免疫病症"及類似術語意謂由動物免疫系統引起之疾病、病症或病狀，包括自體免疫病症。免疫病症包括具有免疫組份及實質上或完全為免疫系統介導之疾病、病症或病狀。自體免疫病症為其中動物自身之免疫系統錯誤地攻擊自身，藉此靶向動物自身之細胞、組織及/或

器官之病症。舉例而言，自體免疫反應在多發性硬化症中係針對神經系統而在克羅恩氏症中係針對腸。在其他諸如全身性紅斑狼瘡（狼瘡）之自體免疫病症中，受影響之組織及器官可在患有相同疾病之個體之間有所不同。一個患有狼瘡之個體可具有受影響之皮膚及關節，而另一個體可具有受影響之皮膚、腎及肺。最終，免疫系統對某些組織之損害可為永久性的，如同在第 1 型糖尿病中對胰腺之產胰島素細胞之破壞。可使用本發明之化合物及方法改善之特定自體免疫病症包括但不限於：神經系統之自體免疫病症（例如多發性硬化症；重症肌無力；自體免疫神經病，諸如格林-巴利症候群（Guillain-Barré）；及自體免疫葡萄膜炎）、血液之自體免疫病症（例如自體免疫溶血性貧血、惡性貧血及自體免疫血小板減少症）、血管之自體免疫病症（例如顳動脈炎；抗磷脂徵候群；血管炎，例如魏格納肉牙腫病（Wegener's granulomatosis）；及白塞氏病）、皮膚之自體免疫病症（例如牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天疱瘡及白斑症）、胃腸系統之自體免疫病症（例如克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁肝硬化及自體免疫肝炎）、內分泌腺之自體免疫病症（例如第 1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病（Grave's disease）、橋本甲狀腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、自體免疫卵巢炎及睾丸炎及腎上腺之自體免疫病症）及多器官之自體免疫病症（包括結締組織及肌肉骨骼系統疾病）（例如類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、脊椎關

節病如強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群）。此外，其他免疫系統介導之疾病，諸如移植物抗宿主疾病及過敏性病症，亦包括在本文免疫病症之定義中。因為許多免疫病症係由炎症引起，所以在被視為免疫病症與發炎性病症的病症之間有某些重疊。對於本發明之目的而言，在這種重疊病症之情況中，可將其視為免疫病症或發炎性病症任一者。本文中之“免疫病症之治療”係指對具有免疫病症、該疾病之症狀或易染上該疾病體質之個體投予由本文所揭示之任何式所表示的化合物，其目的在於治癒、緩解、改變、影響或預防自體免疫病症、其症狀或易染上其之體質。

當用於本文，術語“過敏性病症”意謂與對通常無害物質之過敏性反應相關的疾病、病狀或病症。這些物質可存在於環境中（諸如室內空氣污染物及空氣過敏原）或者其可為非環境物質（諸如引起皮膚或食物過敏症之物質）。過敏原可經由多種途徑進入體內，包括吸入、攝取、與皮膚接觸或注射（包括昆蟲叮咬）。許多過敏性病症與特異反應性相關，特異反應性為易於產生過敏性抗體 IgE 之傾向。由於 IgE 能夠敏化體內任何地方之肥大細胞，因此特異反應性個體通常在一個以上器官中表現疾病。對於本發明之目的而言，過敏性病症包括在再暴露於敏化過敏原時發生之任何超敏反應，其轉而又導致發炎性介體之釋放。過敏性病症包括但不限於：過敏性鼻炎（例如枯草熱）、竇炎、鼻竇炎、慢性或復發性中耳炎、藥物反應、昆蟲叮咬反應、乳液反應、結膜炎、蕁麻疹、過敏性及類過敏性

反應、異位性皮膚炎、哮喘及食物過敏症。

當用於本文，術語“哮喘”意謂以可逆性呼吸道阻塞、呼吸道炎症及對各種不同刺激物之增加的呼吸道反應為特徵之肺部疾病、病症或病狀。

由本文所揭示任何式所表示之化合物可用以預防或治療患有發炎性病症之個體。當用於本文，“發炎性病症”意謂以身體組織炎症或具有發炎性組份為特徵之疾病、病症或病狀。這些包括局部發炎性反應及全身炎症。這類發炎性病症之例子包括：移植排斥反應，包括皮膚移植物排斥反應；關節之慢性發炎性病症，包括關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病，諸如回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏症候群（Barrett's syndrome）及克羅恩氏症；發炎性肺病，諸如哮喘、成人呼吸窘迫症候群及慢性阻塞性呼吸道疾病；眼睛之發炎性病症，包括角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎、交感性眼炎及內眼炎；齒齦之慢性發炎性病症，包括齒齦炎及牙周炎；結核病；麻風；腎臟之發炎性疾病，包括尿毒性併發症、絲球體腎炎及腎炎；皮膚之發炎性病症，包括硬化性皮炎、牛皮癬及濕疹；中樞神經系統之發炎性疾病，包括神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS相關神經退化及阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化及病毒性或自體免疫腦炎；自體免疫病症、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；

及心臟之發炎性疾病，諸如心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化；以及具有明顯發炎性組份之各種其他疾病，包括子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷。亦可能有身體之全身性炎症，例如革蘭氏陽性或革蘭氏陰性休克、出血性或過敏性休克或由癌症化療引起之回應前發炎性細胞因子之休克，例如與前發炎性細胞因子相關之休克。這種休克可由例如癌症化療中所用之化療劑誘發。“發炎性病症之治療”在本文中係指對具有發炎性病症、該病症之症狀或易染上該病症體質之個體投予本發明之化合物或組成物，其目的在於治癒、緩解、改變、影響或預防發炎性病症、其症狀或易染上其之體質。

當用於本文，術語“醫藥上可接受之鹽”為一種由例如式(I)-(XXXII)或表 1、2 或 3 之化合物中一者之酸性及鹼性基團所形成的鹽。例示性鹽包括但不限於：硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、苯磺酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽（亦即 1,1-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)）。術語“醫藥上可接受之鹽”亦指由具有酸性官能基如羧酸官能基之式(I)-(XXXII)或表 1、2 或 3 之化合物與醫藥上可接

受之無機鹼或有機鹼製備的鹽。適合的鹼包括但不限於：諸如鈉、鉀及鋰等鹼金屬之氫氧化物；諸如鈣及鎂等鹼土金屬之氫氧化物；諸如鋁及鋅等其他金屬之氫氧化物；氨及有機胺，諸如未經取代或經羥基取代之單、二或三烷基胺；二環已胺；三丁胺；吡啶；N-甲胺、N-乙胺；二乙胺；三乙胺；單、雙或參(2-羥基-低級烷基胺)，諸如單、雙或參(2-羥乙基)胺、2-羥基-第三丁胺或參(羥甲基)甲胺；N,N-二低級烷基-N-(羥基低級烷基)-胺，諸如 N,N-二甲基-N-(2-羥乙基)胺或三(2-羥乙基)胺；N-甲基-D-葡糖胺；及胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸及其類似物。術語“醫藥上可接受之鹽”亦指由具有鹼性官能基如胺官能基之式(I)-(XXXII)或表1、2 或 3 之化合物與醫藥上可接受之無機酸或有機酸製備的鹽。適合的酸包括但不限於：硫酸、檸檬酸、乙酸、草酸、氫氯酸（HCl）、氫溴酸（HBr）、氫碘酸（HI）、硝酸、二硫化氫、磷酸、乳酸、水楊酸、酒石酸、酒石單酸、抗壞血酸、琥珀酸、馬來酸、苯磺酸、富馬酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、苯甲酸、麩胺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。

當用於本文，術語“醫藥上可接受之溶劑合物”是一種由一或多種醫藥上可接受之溶劑分子與式(I)-(XXXII)或表1、2 或 3 之化合物之一締合而形成的溶劑合物。術語“溶劑合物”包括水合物（例如半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及諸如此類）。

醫藥上可接受之載劑可含有不會不當地抑制化合物生

物學活性之惰性成分。醫藥上可接受之載劑應為生物可相容者，亦即在投予個體時無毒、無發炎性、無免疫原性且無其他不想要的反應。可使用標準醫藥調配技術，諸如同上雷明頓氏醫藥科學（Remington's Pharmaceutical Sciences）中所述者。舉例而言，適合非經腸投藥之醫藥載體包括：無菌水、生理鹽水、抑菌鹽水（含有約 0.9% 毫克/毫升苄醇之鹽水）、磷酸鹽緩衝鹽水、亨克氏溶液（Hank's solution）、林格氏乳酸鹽（Ringer's-lactate）及諸如此類。用於包封組成物（諸如包封於硬質明膠或環葡聚糖包衣中）之方法為此技術中已知者（Baker 等人, "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986）。

當用於本文，術語“有效量”係指足以達成以下目的之本發明化合物的量：降低或改善例如增殖病症之疾病或病症之嚴重性、持續時間、發展或發作；預防例如增殖病症之疾病或病症之發展；使得例如增殖病症之疾病或病症消退；預防與例如增殖病症之疾病或病症相關之症狀的復發、形成、發作或發展；或增強或提高另一療法之預防或治療效果。投予個體之化合物精確量將取決於投藥模式、疾病或病狀之類型和嚴重性及個體之特徵，諸如整體健康狀況、年齡、性別、體重及對藥物之耐受性。其亦將取決於細胞增殖之程度、嚴重性和類型及投藥模式。熟練技術人員將能根據這些及其他因素決定適當劑量。當與其他藥劑共同投予時，例如當與抗癌劑共同投予時，第二藥劑之“有

效量”將取決於所用藥物之類型。對於核准藥劑之適合劑量為已知的且可由熟練技術人員根據個體之情況、所治療病狀之類型及本發明化合物之用量做調整。在未明確提到量之情況下，應假定為有效量。

本發明化合物之有效量之非限制性實例係提供如下。在一個特定具體實例中，本發明提供一種預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之方法，該方法包括對有需要之個體投予至少 150 微克/公斤、較佳至少 250 微克/公斤、至少 500 微克/公斤、至少 1 毫克/公斤、至少 5 毫克/公斤、至少 10 毫克/公斤、至少 25 毫克/公斤、至少 50 毫克/公斤、至少 75 毫克/公斤、至少 100 毫克/公斤、至少 125 毫克/公斤、至少 150 毫克/公斤或至少 200 毫克/公斤或以上劑量之一或多種本發明化合物，每天一次、較佳每 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、每二週一次、每三週一次或每月一次。

除本發明化合物以外已用於或目前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之化療劑之劑量可用於本發明之組合療法中。較佳的是，在本發明之組合療法中使用低於已用於或目前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀者的劑量。目前用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之藥劑之推薦劑量可由此項技術中之任何參考文獻獲得，包括但不限於：Hardman 等人編，1996, Goodman & Gilman's The

Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 第 9 版, Mc-Graw-Hill, New York；Physician's Desk Reference (PDR) 第 57 版, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ，彼等以全文引用方式納入本文中。

當用於本文，術語“治療”係指由於投予一或多種療法（例如一或多種治療劑，諸如本發明之化合物）所致減輕或改善例如增殖病症之疾病或病症之發展、嚴重性及/或持續時間，或改善例如增殖病症之疾病或病症之一或多種症狀（較佳為一或多種可識別症狀）。在特定具體實例中，術語“治療”係指改善例如增殖病症之疾病或病症之至少一種可測量的身體參數，諸如腫瘤生長，其不必然可由患者識別。在其他具體實例中，術語“治療”係指在身體方面藉由例如使可識別症狀穩定或在生理方面藉由例如使身體參數穩定或兩者，來抑制例如增殖病症之疾病或病症之發展。在其他具體實例中，術語“治療”係指使腫瘤大小或癌細胞計數的減少或穩定。

當用於本文，術語“預防”係指降低獲得或發展出例如增殖病症之特定疾病或病症之風險，或降低或抑制例如增殖病症之疾病或病症之復發。在一個具體實例中，本發明之化合物係作為預防措施投予具有本文所述任何病症之遺傳傾向之患者，較佳為人類。

當用於本文，術語“治療劑”係指可用於治療、控制或改善例如增殖病症之疾病或病症或其一或多種症狀之任何藥劑。在某些具體實例中，術語“治療劑”係指本發明之化

合物。在某些其他具體實例中，術語“治療劑”並非指本發明之化合物。較佳的是，治療劑為已知適用於或已用於或目前正用於治療、控制、預防或改善例如增殖病症之疾病或病症或其一或多種症狀之藥劑。

當用於本文，術語“協同”係指本發明化合物與另一療法（例如預防或治療劑）之組合，其比該等療法之相加效應更為有效。療法組合（例如預防或治療劑之組合）之協同效應允許使用較低劑量之該等療法中之一或多者，及/或較低頻率地將該等療法投予患有例如增殖病症之疾病或病症之個體。利用較低劑量之療法（例如預防或治療劑）及/或較低頻率地投予該療法之能力降低與投予個體該療法相關的毒性，而不會降低該療法在預防、控制或治療例如增殖病症之疾病或病症中之功效。此外，協同效應可使得藥劑在預防、控制或治療例如增殖病症之疾病或病症中之功效提高。最後，療法組合（例如預防或治療劑之組合）之協同效應可避免或減少與使用單獨療法相關之不利或不需要的副作用。

當用於本文，“副作用”一詞涵蓋療法（例如預防或治療劑）之不需要及不利的作用。副作用總是不需要的，但不需要的作用未必不利。來自療法（例如預防或治療劑）之不利作用可能有害或令人不適或危險。副作用包括但不限於：發熱、發冷、昏睡、胃腸毒性（包括胃及腸道潰瘍及侵蝕）、噁心、嘔吐、神經毒性、腎中毒性、腎臟毒性（包括諸如乳突狀壞死及慢性間質性腎炎之病狀）、肝臟

毒性（包括升高的血清肝臟酶含量）、骨髓中毒性（包括白血球減少症、骨髓抑制、血小板減少及貧血）、口乾、金屬味覺、妊娠延長、虛弱、嗜眠、疼痛（包括肌肉疼痛、骨骼疼痛及頭痛）、掉髮、衰弱、眩暈、錐體外系症狀、靜坐不能、心血管紊亂及性功能障礙。

當用於本文，術語“組合”係指使用一種以上之療法（例如一或多種預防及/或治療劑）。術語“組合”之使用並不限制將療法（例如預防及/或治療劑）投予患有增殖病症之個體之順序。第一療法（例如預防或治療劑，諸如本發明之化合物）可在將第二療法（例如預防或治療劑，諸如抗癌劑）投予患有諸如癌症之增殖病症的個體之前（例如 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週前）、同時或之後（例如 5 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週或 12 週後）投予。

當用於本文，術語“療法”可指任何可用於預防、治療、控制或改善例如增殖病症之疾病或病症或其一或多種症狀之方案、方法及/或藥劑。

當用於本文，“方案”包括給藥時程及給藥方案。本文中之方案為使用方法且包括預防及治療方案。

當用於本文，術語“控制”係指個體自療法（例如預防

或治療劑）獲得之有益作用，其並不使疾病治癒。在某些具體實例中，個體係被投予一或多種“控制”疾病之療法（例如一或多種預防或治療劑）以便預防該疾病之發展或惡化。

當用於本文，“實質上”包含化合物之組成物意謂該組成物含有超過約 80 重量%、更佳超過約 90 重量%、甚至更佳超過約 95 重量%且最佳超過約 97 重量%之化合物。

當用於本文，“實質上完全”之反應意謂該反應含有超過約 80 重量%之所要產物、更佳超過約 90 重量%之所要產物、甚至更佳超過約 95 重量%之所要產物且最佳超過約 97 重量%之所要產物。

當用於本文，外消旋混合物意謂約 50%為一種對映異構體且約 50%為相對於該分子中手性中心之對應的對映異構體。本發明涵蓋本發明化合物之所有對映異構上純的、對映異構上富集的、非對映異構上純的、非對映異構上富集的及外消旋的混合物。

對映異構和非對映異構混合物可藉由眾所周知的方法解析成其構成的對映異構物或非對映異構物，諸如手性相氣相層析、手性相高效液相層析、使化合物結晶為手性鹽錯合物或使化合物在手性溶劑中結晶。亦可藉由眾所周知之不對稱合成法自非對映異構上純的或對映異構上純的中間物、試劑及催化劑獲得對映異構物及非對映異構物。

本發明之化合物在本文中係由其化學結構及/或化學名稱定義。當化合物係以化學結構和化學名稱二者提及而該

化學結構與化學名稱相牴觸時，化學結構決定化合物身份。

當投予患者，例如投予非人類動物以供獸醫使用或用於改善家畜或投予人類供臨床使用時，本發明之化合物係以分離形式或以在醫藥組成物中之分離形式投予。當用於本文，“分離”意謂使本發明之化合物與(a)天然來源，諸如植物或細胞，較佳為細菌培養物，或(b)合成有機化學反應混合物之其他組份分離。較佳的是，本發明之化合物係經由習知技術純化。當用於本文，“純化的”意謂當分離時，以呈對映異構物混合物或呈非對映異構或對應異構純的分離物之分離物重量計，分離物含有至少 95%，較佳至少 98%之本發明化合物。

當用於本文，“實質上不含”化合物之組成物意謂該組成物含有少於約 20 重量%，更佳少於約 10 重量%，甚至更佳少於約 5 重量%且最佳少於約 3 重量%之化合物。

只有產生穩定結構之取代基之選擇和組合係涵蓋在內。此等選擇及組合對此技術領域中具有通常知識者而言將顯而易見且可在不必過度實驗之情況下予以決定。

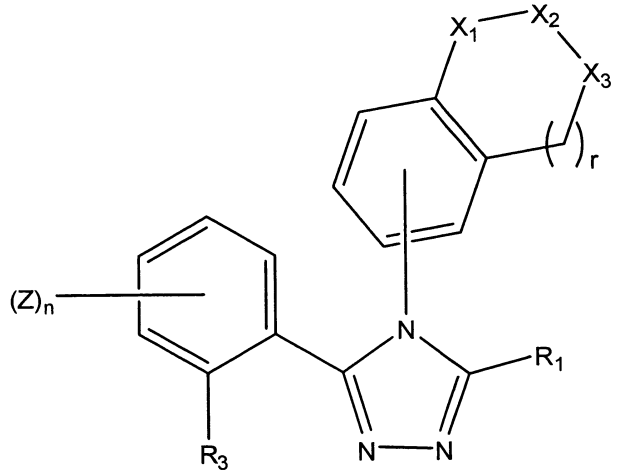
藉由參考以下意欲例示本發明非限制性具體實例之實施方式及說明性實施例，可更充分瞭解本發明。

B.本發明之化合物

本發明涵蓋具有式(I)-(XXXII)之化合物及在表 1、2 或 3 中所述者及其互變異構物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物及前藥。

式(I)-(XXXII)之化合物抑制 Hsp90 的活性而特別適用於治療或預防諸如癌症之增殖病症。除此之外，式(I)-(XXXII)之化合物當與其他抗癌劑組合給予時特別適用於治療癌症。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(I)化合物：



(I)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z、n、r、X_1、X_2 和 X_3 係如上述所定義者。

在由式(I)所表示之化合物的一個具體實例中，該化合物不是

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(1,2,3,4-四氫萘-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

4-乙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

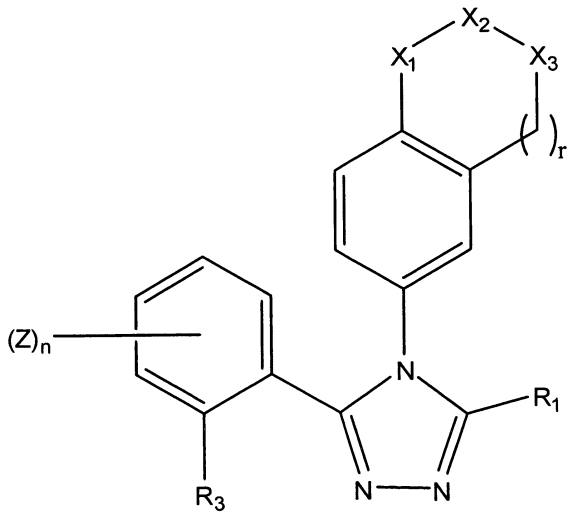
6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-2-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；或

6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

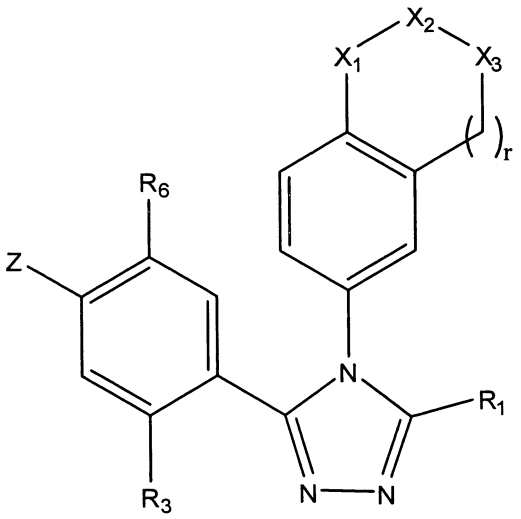
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(II)化合物：



(II)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z、n、r、X_1、X_2 和 X_3 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(III)化合物：



(III)

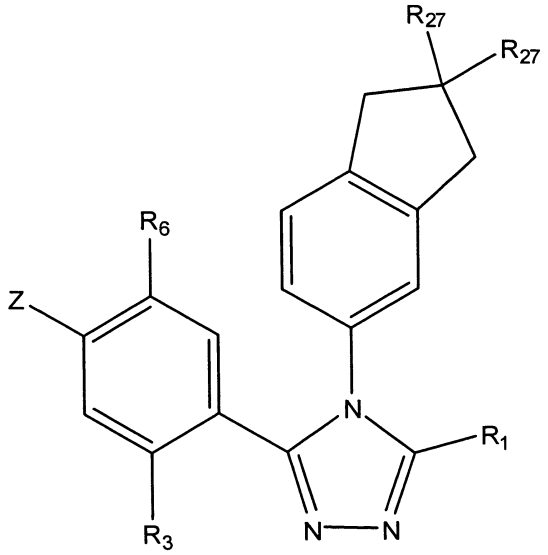
或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$

、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$ 、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$ 、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；以及

R_1、R_3、Z、r、X_1、X_2 和 X_3 係如上述所定義者。

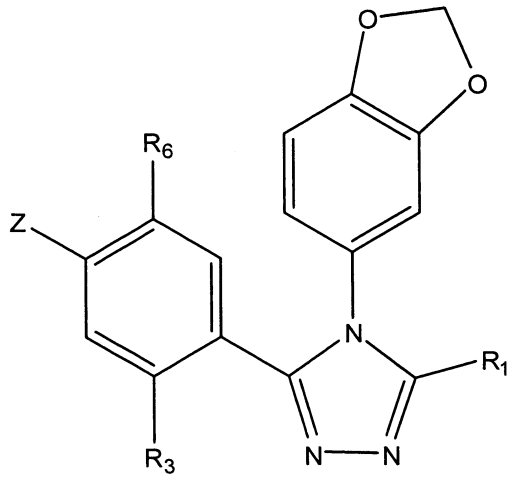
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(IV)化合物：



(IV)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z、R_{27} 和 R_6 係如上述所定義者。

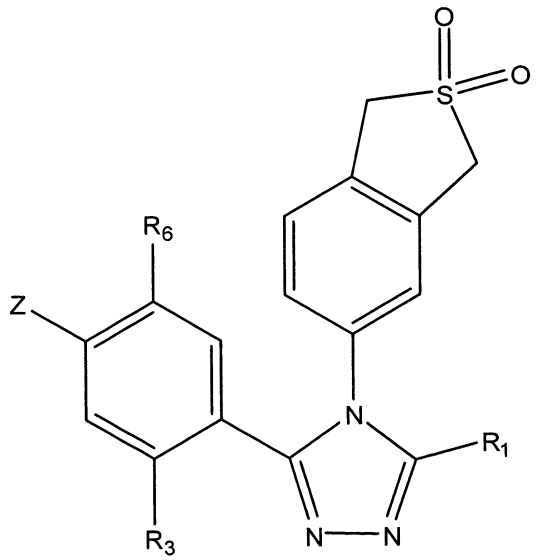
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(V)化合物：



(V)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z 和 R_6 係如上述所定義者。

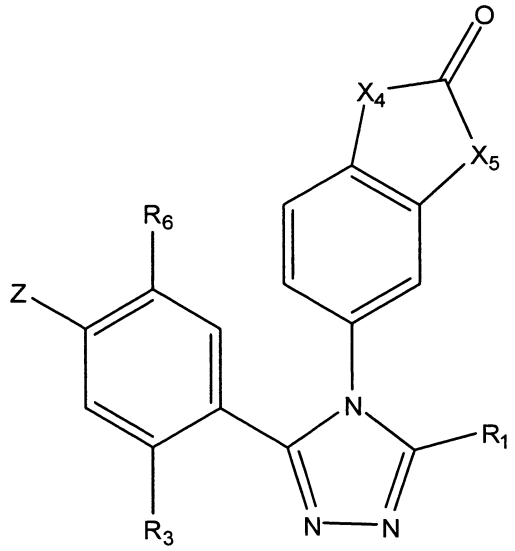
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(VI)化合物：



(VI)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z 和 R_6 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(VII)化合物：

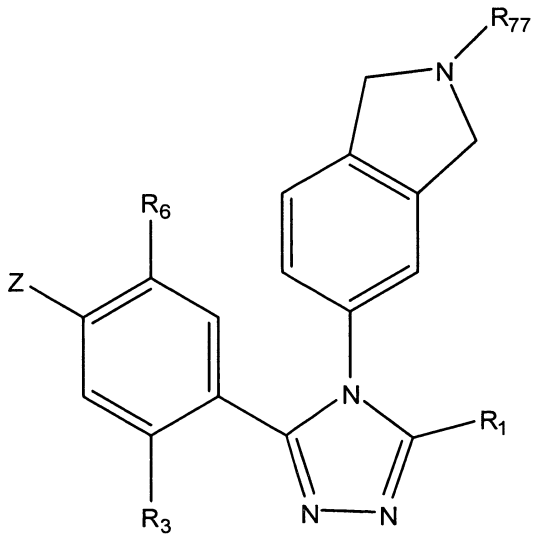


(VII)

其中 X_4 和 X_5 各獨立地為 $C(R_7)_2$、NR_7 或 S；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、X_4、X_5、Z 和 R_6 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(VIII)化合物：

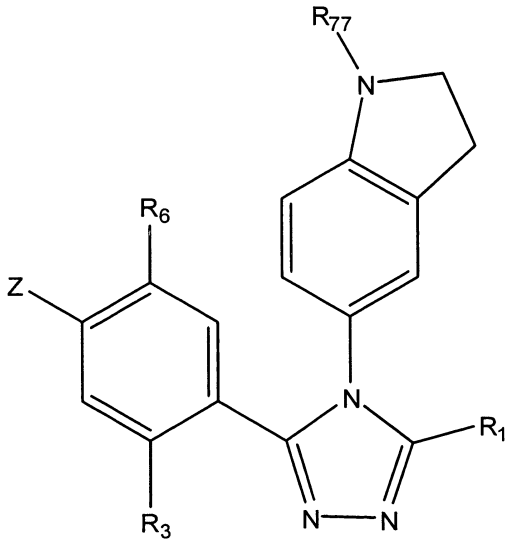


(VIII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、R_{77}、Z 和 R_6 係如上述所定義

者。

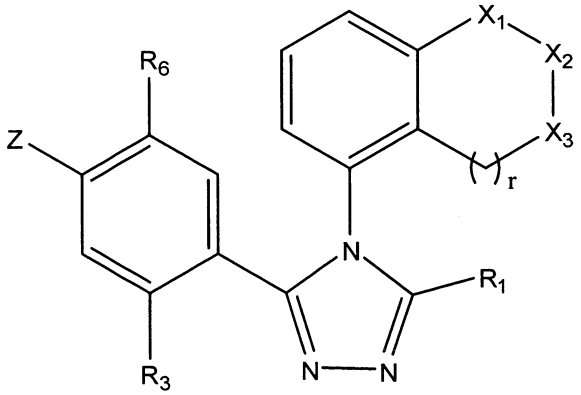
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(IX)化合物：



(IX)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、R_{77}、Z、R_6 係如上述所定義者。

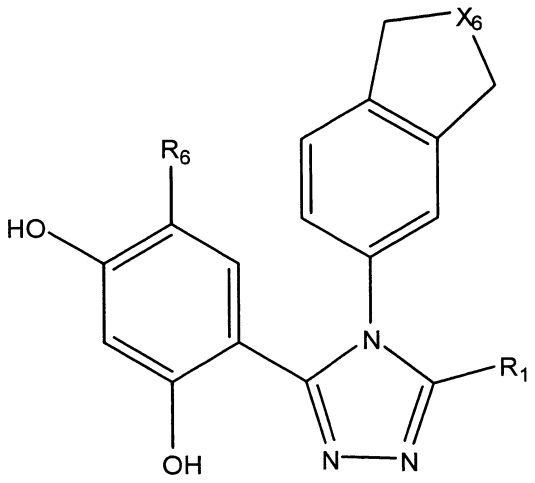
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(X)化合物：



(X)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、R_7、X_1、X_2、X_3、r、Z 和 R_6 係如上述所定義者。

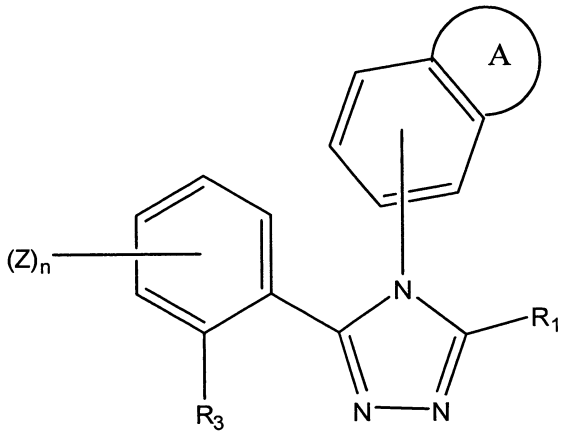
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XI)化合物：



(XI)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_6 和 X_6 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XII)化合物：



(XII)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n 和 Z 及環 A 係如上述所定義者。

在式(XII)之化合物的一個具體實例中，該化合物不是

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯并呋喃-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(苯并呋喃-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-2-三氟甲基-苯并咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(異喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)- [1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑；

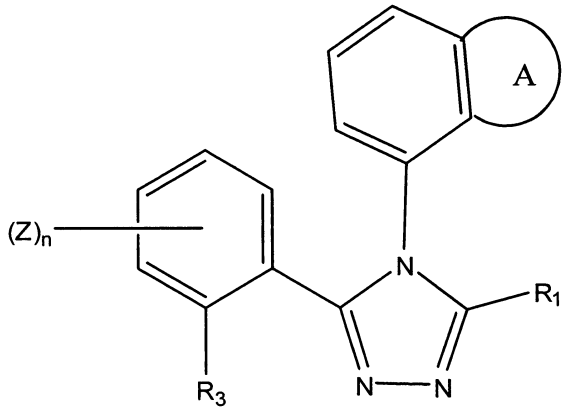
3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(3-甲基-喹啉-5-基)-5-羧基胺基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(2-甲基-吲哚-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

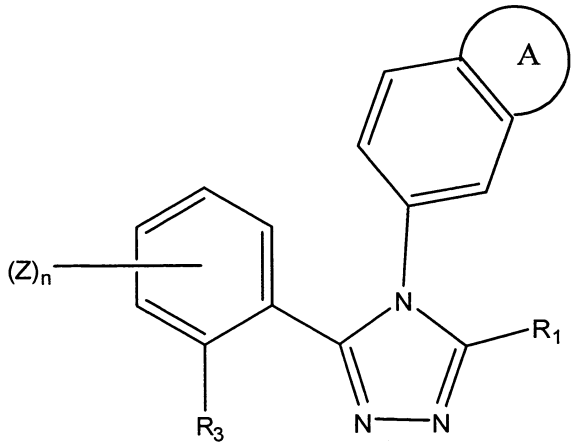
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XIII)化合物：



(XIII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n、Z 和環 A 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XIV)化合物：

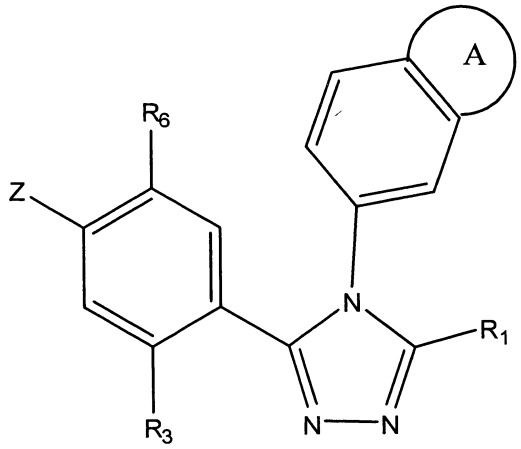


(XIV)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n、Z 和環 A 係如上述所定義

者。

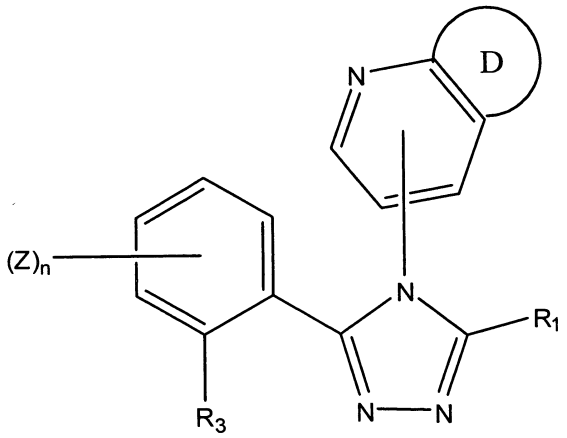
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XV)化合物：



(XV)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n、Z、R_6 和環 A 係如上述所定義者。

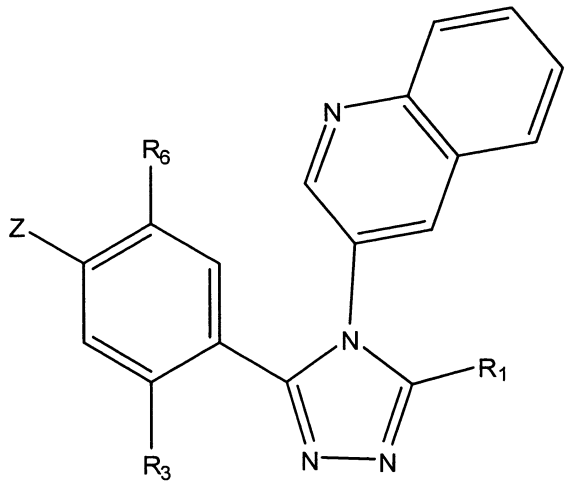
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XVI)化合物：



(XVI)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、n、Z 和環 D 係如上述所定義者。

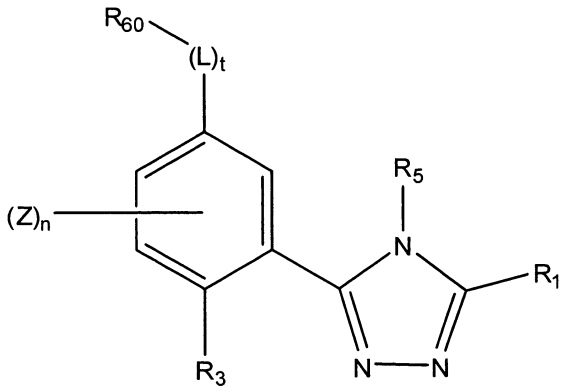
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XVII)化合物：



(XVII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_1、R_3、Z 和 R_6 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XVIII)化合物：

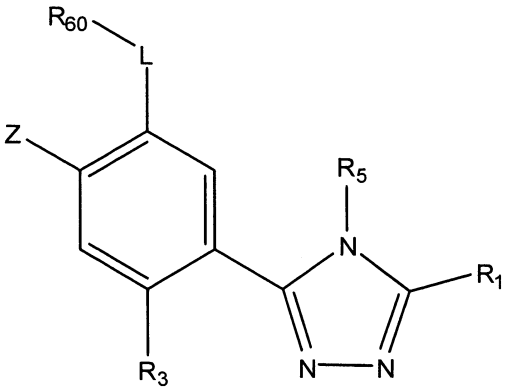


(XVIII)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥、其中：R_1、R_3、R_5、R_{60}、L、Z、n 和 t 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XIX)化

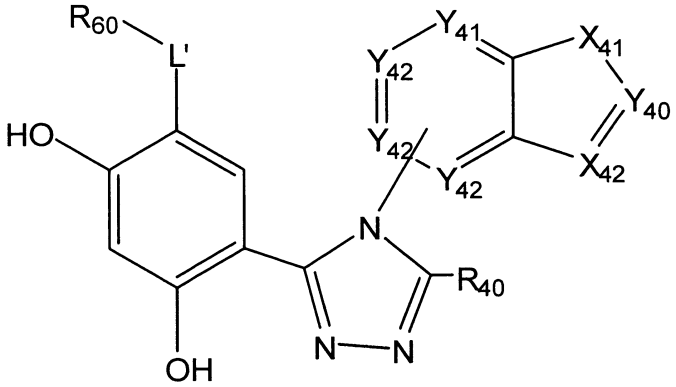
合物：



(XIX)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 Z、L、R_1、R_3、R_5 和 R_{60} 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XX)化合物：



(XX)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且其中：

L'是 C_1-C_4 伸烷基；

X_{41} 是 O、S 或 NR_{42}；

X_{42} 是 CR_{44} 或 N；

Y_{40} 是 N 或 CR_{43}；

Y_{41}是 N 或 CR_{45}；

Y_{42}，就每次出現而言，係獨立為 N、C 或 CR_{46}；

R_{40}是 OH、SH 或 NHR_7；

R_{42}是-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_{43}和 R_{44}係獨立地為-H、-OH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，或者 R_{43}和 R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

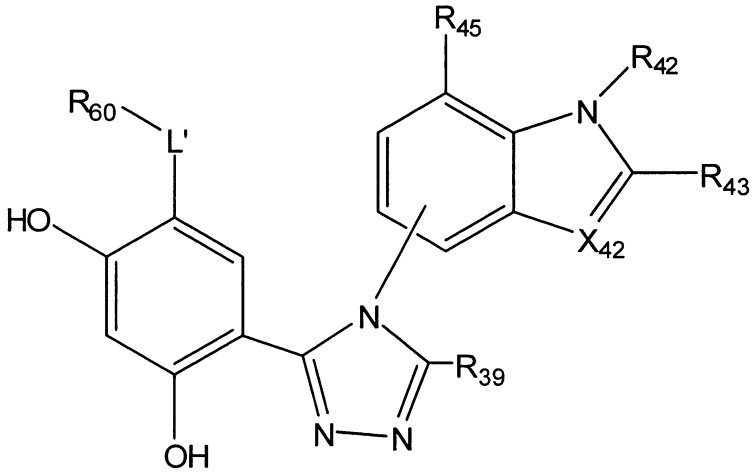
R_{45}是-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$

、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$或$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；以及

R_{46}，就每次出現而言，係獨立選自於下列所組成之群組：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$

、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXI)化合物：



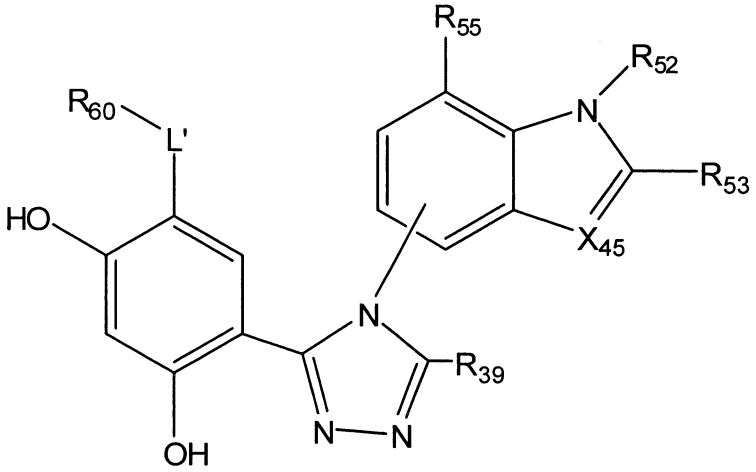
(XXI)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中

R_{39} 是 –OH 或 –SH；以及

R_{60}、L'、R_{42}、R_{43}、R_{45} 和 X_{42} 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXII)化合物：



(XXII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化

合物或前藥，

X_{45} 是 CR_{54} 或 N；

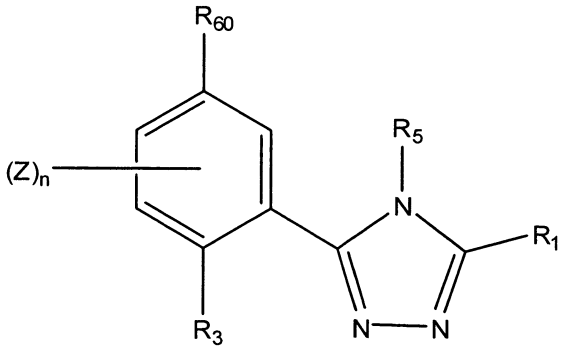
R_{39} 是 -OH 或 -SH；

R_{52} 係選自於 -H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組；

R_{53} 和 R_{54} 各獨立地為 –H、甲基、乙基或異丙基；或者 R_{53} 和 R_{54} 與它們所附接之碳原子一起構成一個苯基、環己烯基或環辛烯基環；

R_{55} 係選自於 -H、-OH、$-OCH_3$ 及 $-OCH_2CH$ 所組成之群組 $_3$；以及 R_{60} 和 L'係如上述所定義者。

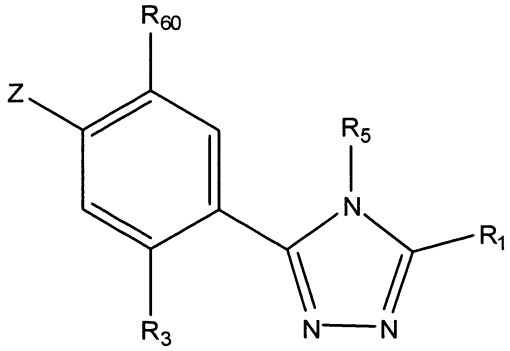
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXIII)化合物：



(XXIII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 Z、n、R_1、R_3、R_5 和 R_{60} 係如上述所定義者。

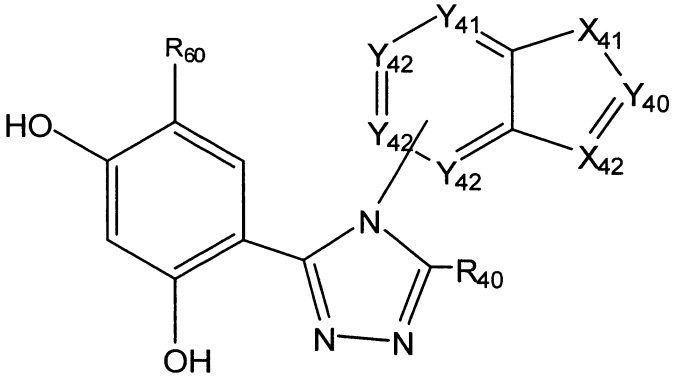
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXIV)化合物：



(XXIV)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 Z、n、R_1、R_3、R_5 和 R_{60} 係如上述所定義者。

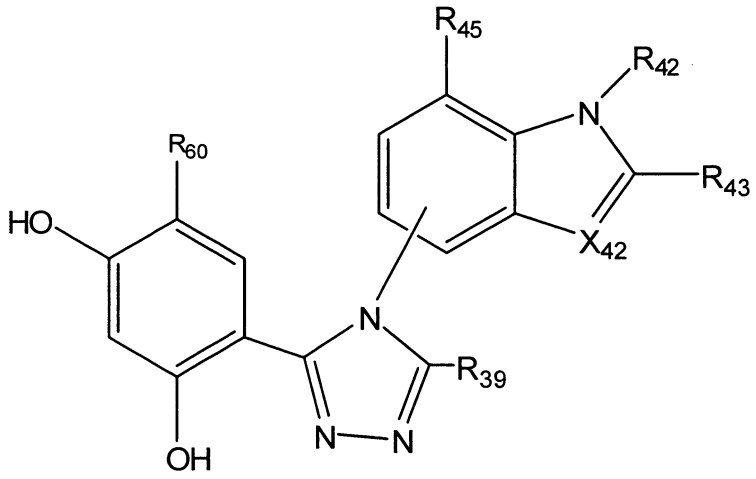
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXV)化合物：



(XXV)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_{60}、R_{40}、X_{40}、X_{41}、X_{42}、Y_{41}、Y_{42} 係如上述所定義者。

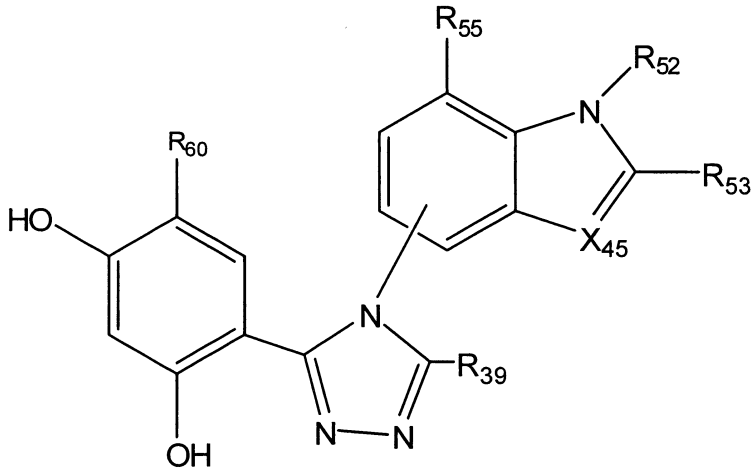
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXVI)化合物：



(XXVI)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 R_{39}、R_{60}、R_{42}、R_{43}、R_{45} 和 X_{42} 係如上述所定義者。

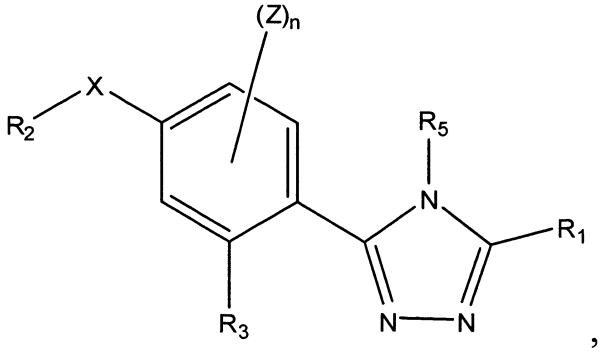
在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXVII)化合物：



(XXVII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且其中 R_{60}、R_{39}、R_{52}、R_{53}、R_{55} 和 X_{45} 係如上述所定義者。

在一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXVIII)化合物：



(XXVIII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 R_1、R_2、R_3、R_5、X、Z 和 n 係如上述所定義者。

在式(I)化合物的一方面中，該化合物不是

3-(2,5-二羥基-4-羧基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,5-二羥基-4-羥基甲基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)-[1,2,4]三唑；

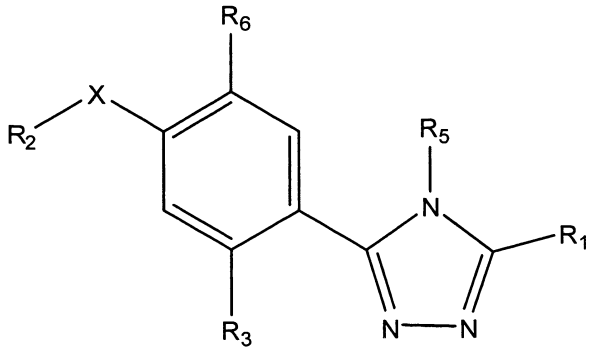
3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

在另一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXIX)

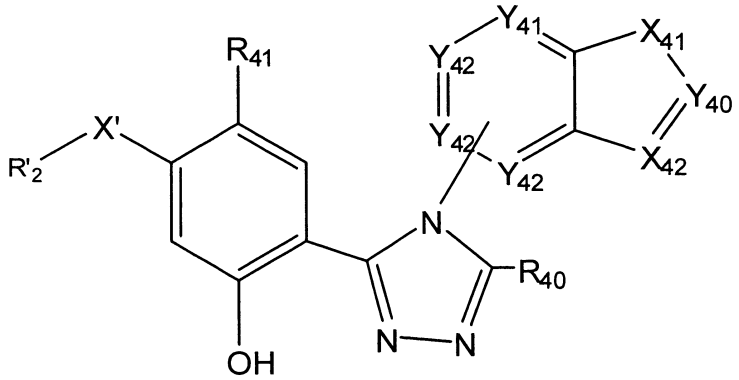
化合物：



(XXIX)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 R_1、R_2、R_3、R_5、R_6 和 X 係如就式(XVIII)所定義者。

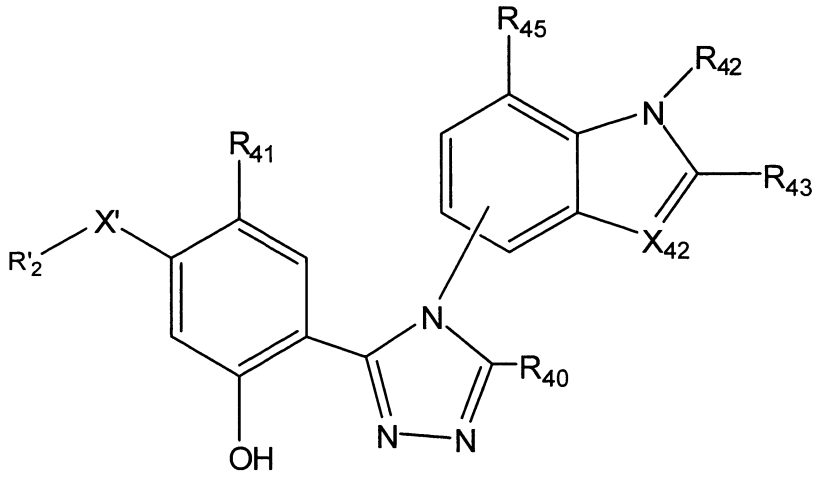
在另一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXX)化合物：



(XXX)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 R'_2、R_{40}、R_{41}、X'、X_{41}、X_{42}、Y_{40}、Y_{41} 和 Y_{42} 係如上述所定義者。

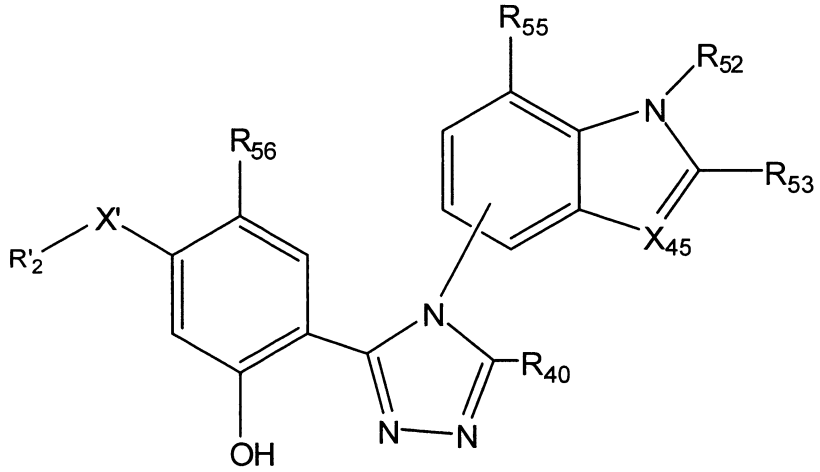
在另一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXXI)化合物：



(XXXI)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 R'_2、R_{40}、R_{41}、R_{42}、R_{43}、R_{45}、X'和 X_{42} 係如上述所定義者。

在另一個具體實例中，本發明提供如下所示之式(XXXII)化合物：



(XXXII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥且 R'_2、R_{40}、R_{52}、R_{53}、R_{55}、R_{56}、X_{45} 和 X'係如上述所定義者。

在由式(I)、(II)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XVI)所表示之化合物的一個具體實例中，Z，就每次出現而言，係獨

立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在由式(I)、(II)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XVI)所表示之化合物的另一個具體實例中，Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$

、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在由式(I)、(II)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XVI)所表示之化合物之另一個具體實例中，Z是-OH、-SH或$-NHR_7$。

在由式(I)-(X)和(XIII)-(XVII)所表示之化合物之一個具體實例中，R_1和R_3各獨立地為-OH、-SH或$-NHR_7$。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)和(XVII)所表示之化合物之一個具體實例中，Z是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$

、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)和(XVII)所表示之化合物之另一個具體實例中，Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)和(XVII)所表示之化合物之另一個具體實例中，Z 是-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)和(XVII)所表示之化合物之一個具體實例中，R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XV)和(XVII)所表示之化合物之一個具體實例中，Z

和 R_3 各為 –OH。

在由式(I)、(II)、(III)和(X)所表示之化合物的一個具體實例中，r 是 1。

在由式(I)、(II)、(III)和(X)所表示之化合物的一個具體實例中，r 是 0。

在由式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)和(IX)所表示之化合物之一個具體實例中，Z 和 R_3 各為 –OH；R_1 是 -OH、-SH 或 $–NHR_7$；且 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

在由式(I)、(II)、(III)或(X)所表示之化合物的一個具體實例中，X_1、X_2 和 X_3 各獨立為 $C(R_{27})_2$、NR_7、C(O)、$S(O)_2$、O 或 S。

在由式(I)、(II)、(III)或(X)所表示之化合物的一個具體實例中，X_1、X_2 和 X_3 各獨立為 $C(R_{27})_2$、NR_{77}、C(O)、$S(O)_2$、O 或 S。

在由式(X)所表示之化合物之一個具體實例中，X_1、X_2 和 X_3 是 CH_2。在一方面中，r 是 1。在另一方面中，r 是 0。

在由式(XI)所表示之化合物之一個具體實例中，X_6 是 CHR_{28}。在一方面中，R_{28} 係選自於 $-OR_7$ 或 $-NR_{10}R_{11}$ 所組成之群組。

在由式(XI)所表示之化合物之一個具體實例中，X_6 是 NR_{77}。在一方面中，R_{77} 是視需要經取代之低級烷基。

在由式(XVII)所表示之化合物之一個具體實例中，該

化合物是 4-異丙基-6-(5-巯基-4-(喹啉-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇。

在另一個具體實例中，該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-[4-(2,2-二側氧基-2,3-二氫-1H-2λ^6-苯并[c]噻吩-5-基)-5-巯基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-6-乙基-苯-1,3-二醇；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-甲基吲哚啉-2-酮；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-乙基異吲哚啉-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-乙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-丙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-環丙基-2-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)酚；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-(乙氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

5-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

4-(5-羥基-4-(2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；或

4-(5-羥基-4-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一個具體實例中，該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-乙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；或

4-(4-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一個具體實例中，該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

(4-胺基環己基)(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-1-基)甲酮鹽酸鹽；

2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基酚；

4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

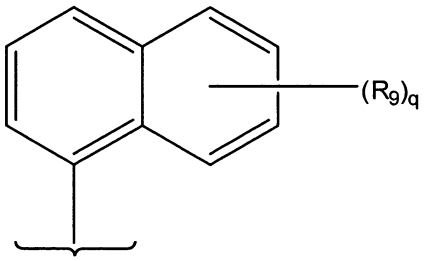
4-(4-氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-(甲基磺醯基)吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；或

4-(5-羥基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5係由下式所表示：



其中：

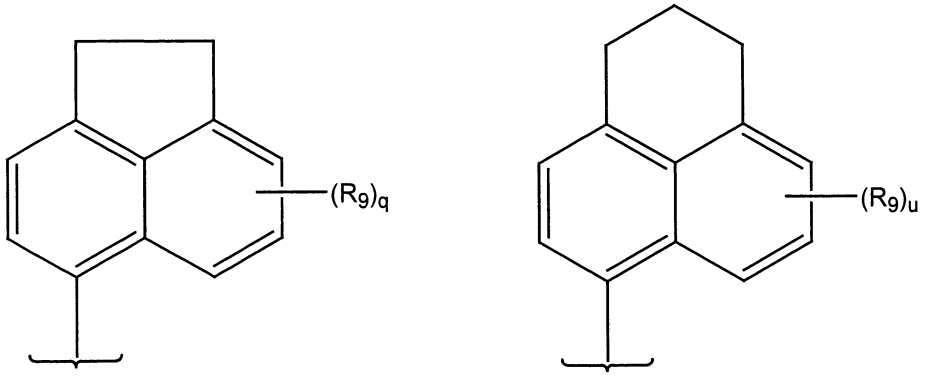
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個

稠環；以及

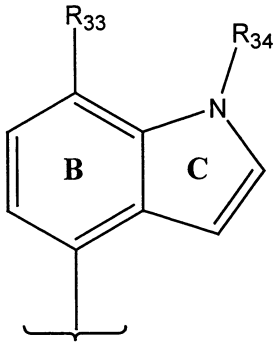
q 是零或 1 至 7 的整數。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5 係由下式所表示：



其中：q 是零或 1 至 5 的整數；且 u 是零或 1 至 5 的整數。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5 係由下式所表示：



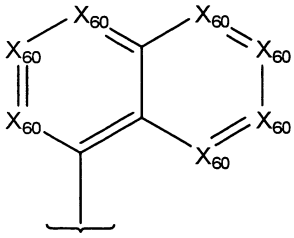
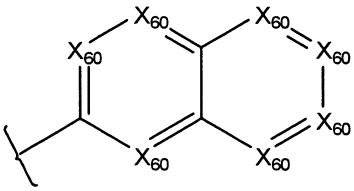
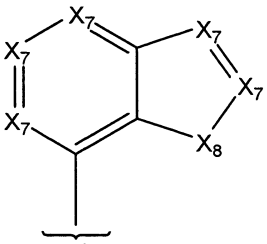
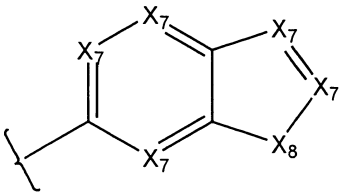
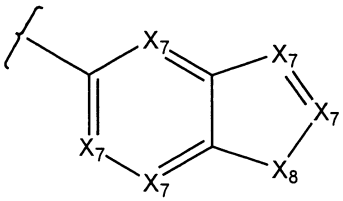
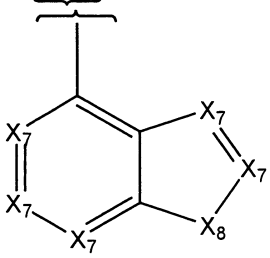
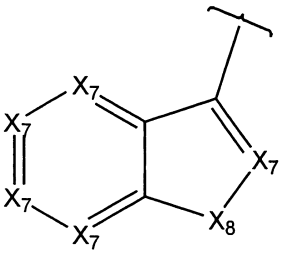
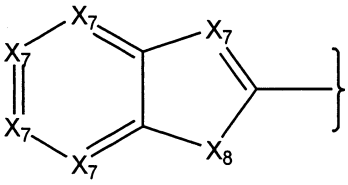
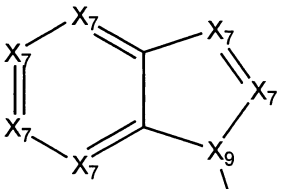
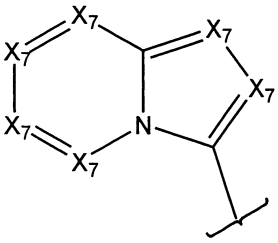
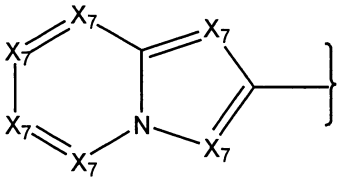
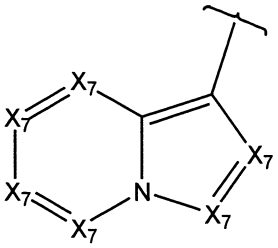
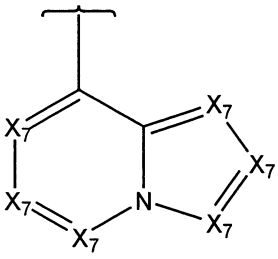
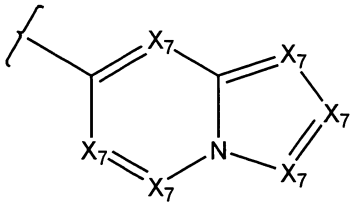
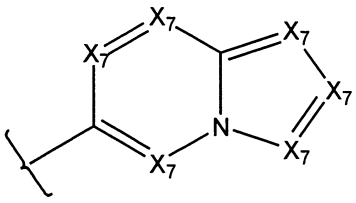
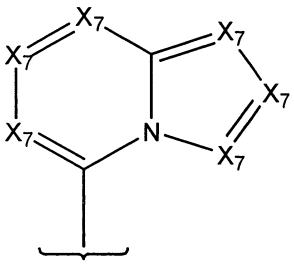
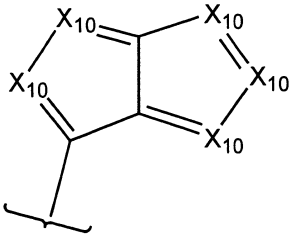
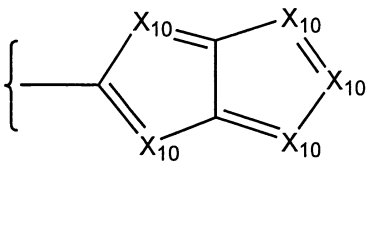
其中：

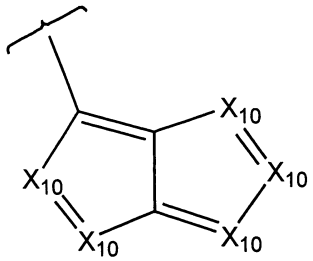
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5 係選自於下列所組成之群組：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

,

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

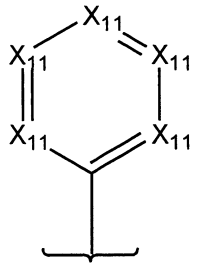
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

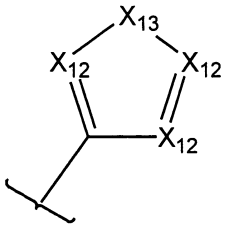
在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲吲基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取

代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

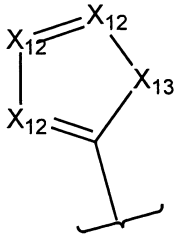
在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_5 係選自於下列所組成之群組：



，



及



其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)或(XXIII)所表示化合物中，Z 就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$

、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$.

在一方面中，在由式(XVIII)或(XXIII)所表示化合物中，Z是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在一方面中，在由式(XVIII)或(XXIII)所表示化合物中，Z是-OH、-SH或$-NHR_7$。

在一個具體實例中，在由式(XIX)或(XXIV)所表示化

合物中，Z 係獨立地為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在一方面中，在由式(XIX)或(XXIV)所表示化合物中，Z 是$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$

、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在一方面中，在由式(XIX)或(XXIV)所表示化合物中，Z 是-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_{60} 是視需要經取代之苯基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲吲基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噅唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噅唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噅二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑

啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

在一方面中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_{60} 是視需要經取代之苯基。在一方面中，R_{60} 係經 1 至 4 個獨立選自於鹵素、低級烷氧基、氰基、胺基、二烷基胺基、烷基胺基、$-C(O)N(R_y)_2$、$-C(O)R_x$ 或 $-C(OH)R_x$ 所組成群組之取代基取代。

在另一方面中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_{60} 是未經取代之苯基。

在一個具體實例中，在由式(XXIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_{60} 是視需要經取代之呋喃基。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)或(XIX)所表示化合物中，L 是 C_1-C_6 伸烷基。在一方面中，L 是 C_2-C_3 伸烷基。

在一個具體實例中，在由式(XVIII)、(XIX)、(XXIIII)或(XXIV)所表示化合物中，R_1 和 R_3 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

在一個具體實例中，在由式(XIX)或(XXIV)所表示化合物中，R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。在一方面中，R_3 和 Z 各為–OH。

在一個具體實例中，在由式(XIX)所表示化合物中，R_{60} 是視需要經取代之苯基；R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$；以及 L 是 C_1-C_6 伸烷基。在一方面中，R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。在另一方面中，R_3 和 Z 各為–OH。在另一方面中，L 是 C_2-C_3 伸烷基。

在一個具體實例中，在由式(XXIV)所表示化合物中，R_{60} 是視需要經取代之苯基；R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。在一方面中，R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。在另一方面中，R_3 和 Z 各為–OH。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 CR_{44}。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 N。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、低級烷基、低級環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 所組成之群組，其中各個 R_{27} 係獨立地為-H 或低級烷基。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合

物中，X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，X_{42} 是 CR_{44}；Y_{40} 是 CR_{43}；且 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，R_{45} 或 CR_{45} 係選自於-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級烷氧基、低級烷基胺基及低級二烷基胺基所組成之群組。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，R_{45} 係選自於-H、-OH、甲氧基及乙氧基所組成之群組。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合物中，X_{41} 是 O。

在一個具體實例中，在由式(XX)或(XXV)所表示化合

物中，R_{40}是-OH或-SH。

在一個具體實例中，在由式(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXV)、(XXVI)或(XXVII)所表示化合物中，R_{60}是視需要經取代之苯基。

在一個具體實例中，在由式(XXI)或(XXVI)所表示化合物中，X_{42}是CR_{44}，且R_{43}和R_{44}係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

在一個具體實例中，在由式(XXI)或(XXVI)所表示化合物中，X_{42}是CR_{44}，且R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在一個具體實例中，在由式(XXI)或(XXVI)所表示化合物中，R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個C_5-C_8環烯基或C_5-C_8芳基。

在一個具體實例中，在由式(XXI)或(XXVI)所表示化合物中，X_{42}是CR_{44}。

在一個具體實例中，在由式(XXI)或(XXVI)所表示化合物中，X_{42}是N。

在另一個具體實例中，該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-苯-1,3-二醇；

4-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-(2-{2,4-二羥基-5-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基}-乙基)-苄腈；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(2-五氟苯基-乙基)-苯-1,3-二醇；

4-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-1-甲基-乙基)-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(1-甲基-2-苯基-乙基)-苯-1,3-二醇；

4-(1-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(2-(嘧啶-2-基)乙基)苯-1,3-二醇；

1-(3-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯基)乙酮；

4-(2-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-

4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(3-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(3-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(1-羥基乙基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(羥基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-((R)-1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,3-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,5-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

1-(4-(2-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)丙基)-3,5-二氟苯基)乙酮；

4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-3-氟苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1-苯基丙-2-基)苯-1,3-二醇；

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

4-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯甲醯胺；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(甲氧基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

5-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)聯苯-2,4-二醇；

4-(呋喃-2-基)-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇；或 r

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

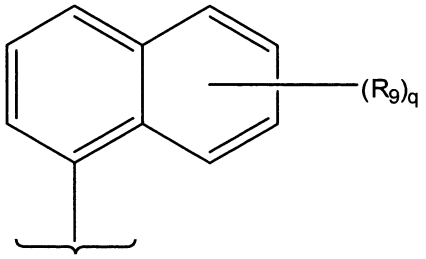
在由式(XXVIII)所表示之化合物中的一個具體實例中，Z 就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$

、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在由式(XXVIII)所表示之化合物中的一個具體實例中，n是1。

在由式(XXVIII)所表示之化合物中的另一個具體實例中，n是0。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的一個具體實例中，R_5係由下式所表示：



其中：

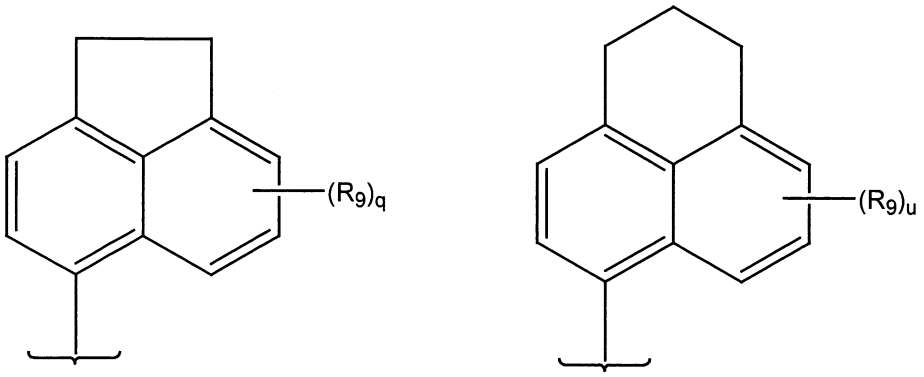
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$

；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

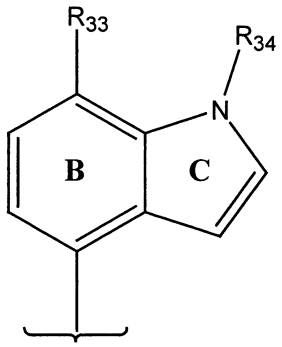
q 是零或 1 至 7 的整數。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_5 係由下式所表示：



其中：q 是零或 1 至 5 的整數；且 u 是零或 1 至 5 的整數。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_5 係由下式所表示：



其中：

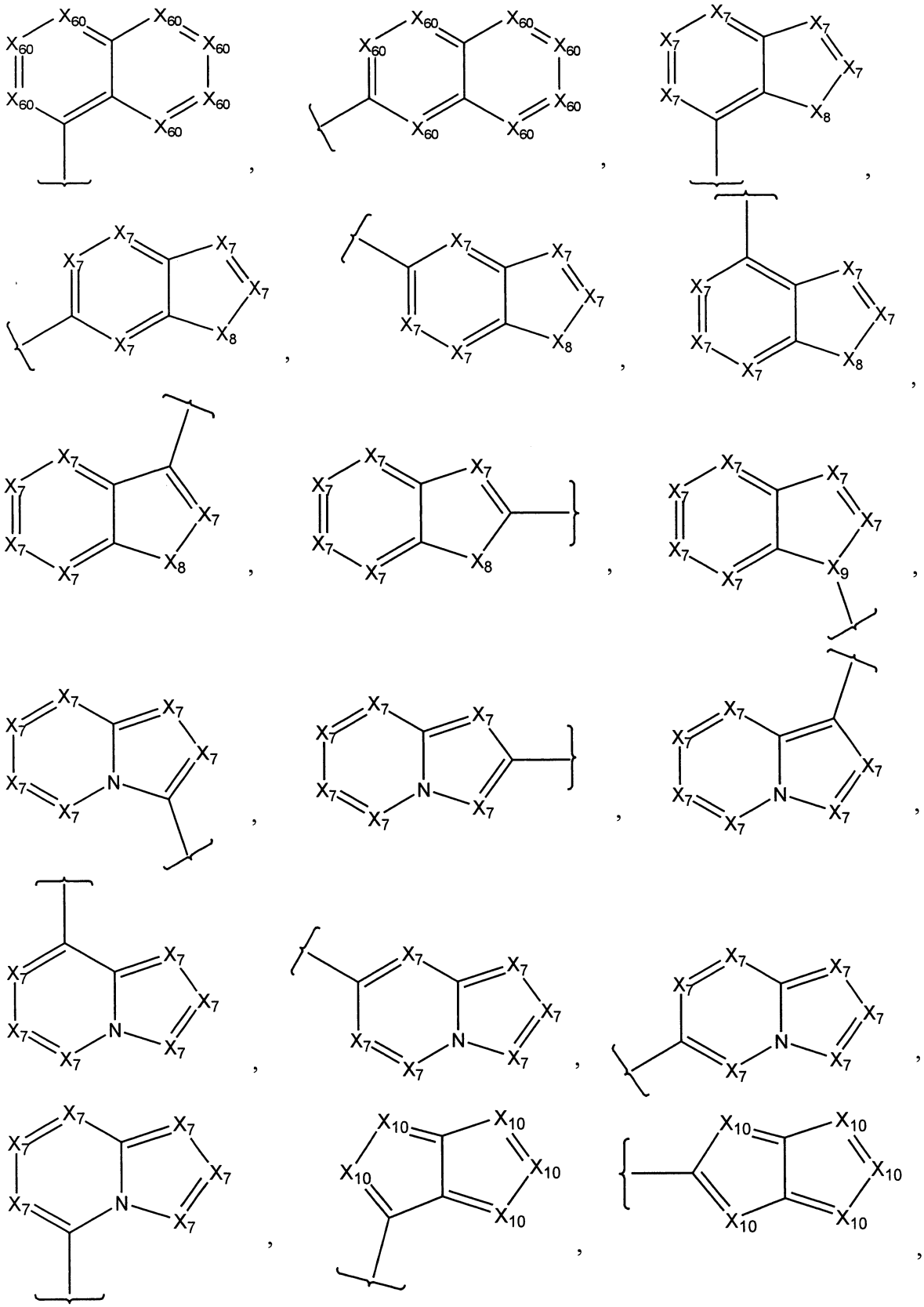
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

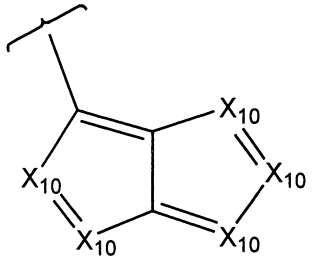
R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個

具體實例中，R_5係選自於下列所組成之群組：



及 

,

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

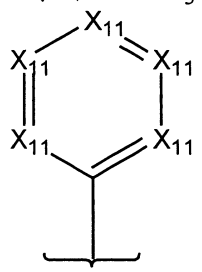
或者二個R_9基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

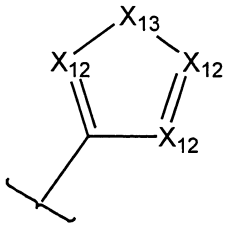
在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_5是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視

需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

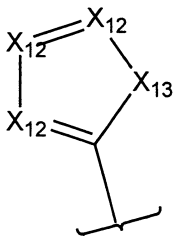
在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_5係選自於下列所組成之群組：



，



及



其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{11} 是 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$且至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7

或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的一個具體實例中，R_1 和 R_3 各獨立地為$-OH$、$-SH$ 或$-NHR_7$。在一方面中，R_1 和 R_3 各獨立地為$-OH$ 或$-SH$。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的一個具體實例中，R_2 是$-NH_2$。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_2 是$-OH$。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_2 是$-SH$。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的一個具體實例中，X 是視需要經取代之 1 至 4 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立地選自於下列所組成之群組：C 或 O。

在由式(XXVIII)或(XXIX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X 是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；s 是 1、2 或 3；以及 t 是 0、1 或 2。在一方面中，X 是 $-(CH_2)_s-$。在一方面中，X 是 $-(CH_2)_tC(O)-$。在一方面中，X 是 $-O(CH_2)_t-$。在一方面中，X 是 $-OC(O)-$。

在由式所(XXIX)表示之化合物中的一個具體實例中，R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

在由式(XXIX)所表示之化合物中的一個具體實例中，R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH 或 -SH；R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基；X 是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；s 是 1、2 或 3；以及 t 是 0、1 或 2。在一方面中，R_2 是 $-NH_2$。

在由式(XXX)所表示之化合物中的一個具體實例中，X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 CR_{44}。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 N。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{41} 係選自於 -H、低級烷基、低級烷氧基、低級環烷

基及低級環烷氧基所組成之群組。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{41} 係選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

在由式所(XXX)表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、低級烷基、低級環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 所組成之群組，其中各個 R_{27} 係獨立地為-H 或低級烷基。

在由式所(XXX)表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$ 及 $C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{42} 是 CR_{44}；Y_{40} 是 CR_{43}；且 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例

中，R_{45} 或 CR_{45} 係選自於-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級烷氧基、低級烷基胺基及低級二烷基胺基所組成之群組。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{45} 係選自於-H、-OH、甲氧基及乙氧基所組成之群組。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{41} 是 O。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{40} 是-OH 或-SH。

在由式所(XXX)表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-NH_2$。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-OH$。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是-SH。

在由式(XXX)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X'是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；s 是 1、2 或 3；以及 t 是 0、1 或 2。在一方面中，X'是 $-(CH_2)_s-$。在一方面中，X'是 $-(CH_2)_tC(O)-$。在一方面中，X'是 $-O(CH_2)_t-$。在一方面中，X'是 $-OC(O)-$。

在由式所表示之化合物中的一個具體實例中，(XXXI)、X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例

中，X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 $_{44}$ 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{42} 是 CR_{44}。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X_{42} 是 N。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-NH_2$。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-OH$。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-SH$。

在由式(XXXI)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X'是 $-(CH_2)_s$-、$-(CH_2)_tC(O)$-、$-O(CH_2)_t$-或 $-OC(O)$-；s 是 1、2 或 3；以及 t 是 0、1 或 2。在一方面中，X'是 $-(CH_2)_s$-。在一方面中，X'是 $-(CH_2)_tC(O)$-。在一方面中，X'是 $-O(CH_2)_t$-。在一方面中，X'是 $-OC(O)$-。

在由式(XXXII)所表示之化合物中的一個具體實例中，R'_2 是 NH_2。

在由式(XXXII)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2 是 $-OH$。

在由式(XXXII)所表示之化合物中的另一個具體實例中，R'_2是–SH。

在由式(XXXII)所表示之化合物中的另一個具體實例中，X'是$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$或–OC(O)-；s是1、2或3；以及t是0、1或2。在一方面中，X'是$-(CH_2)_s-$。在一方面中，X'是$-(CH_2)_tC(O)-$。在一方面中，X'是$-O(CH_2)_t-$。在一方面中，X'是–OC(O)-。

在另一個具體實例中，該化合物係選自於下列所組成之群組：

5-(4-(2-胺基乙氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

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

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

5-(4-(2-胺基乙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

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

胺基甲酸 5-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-異丙基苯酯；

5-(4-(3-胺基丙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；或

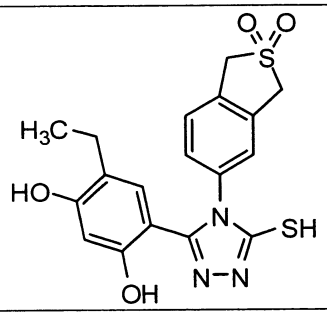
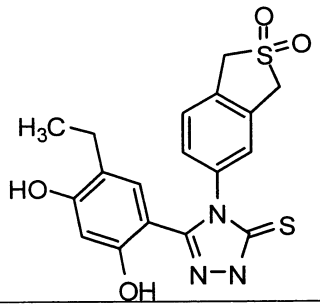
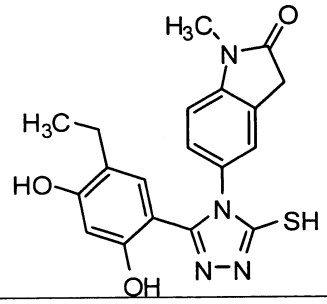
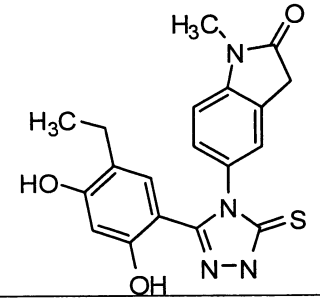
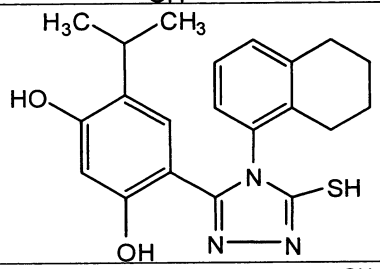
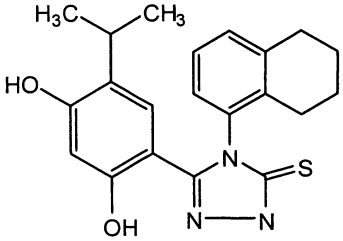
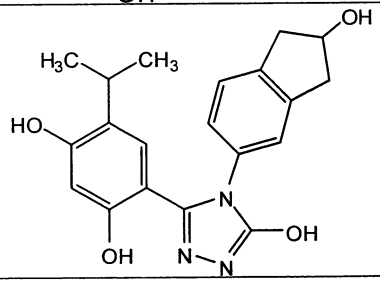
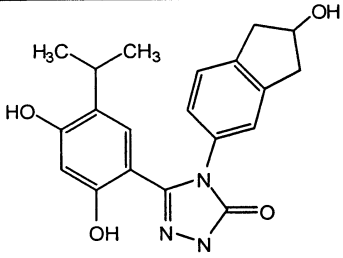
3-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-

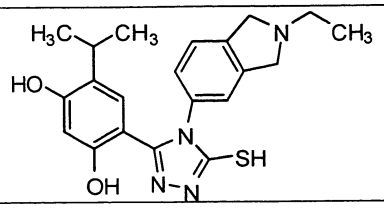
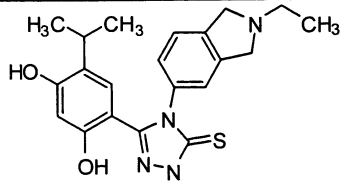
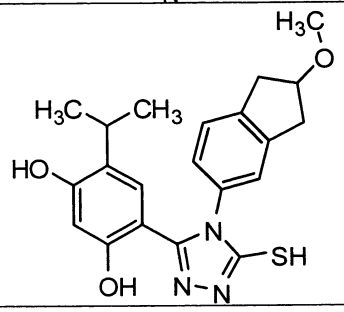
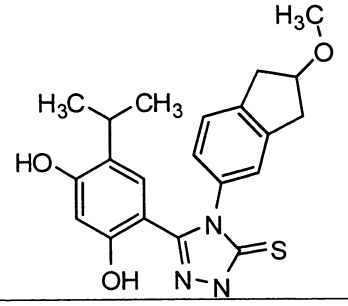
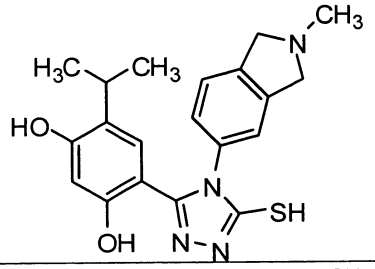
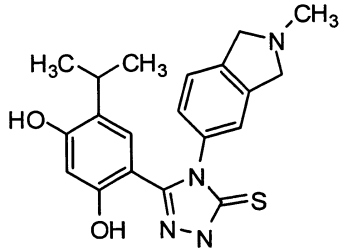
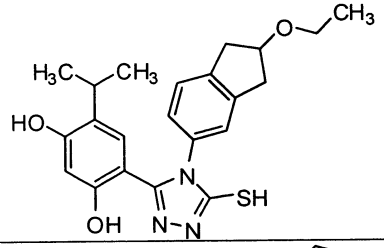
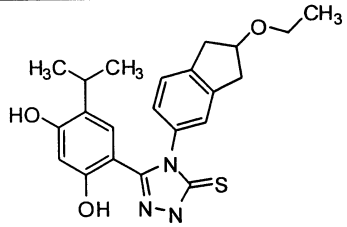
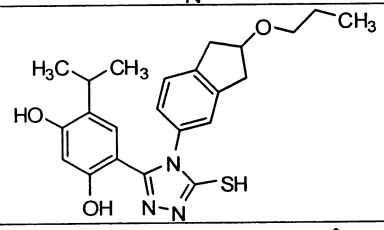
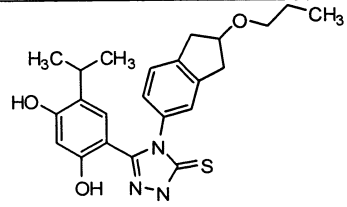
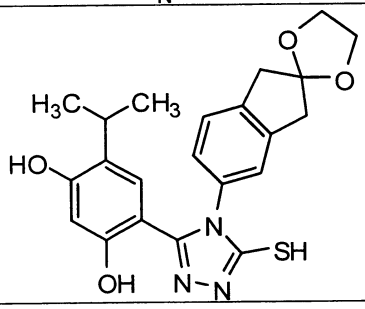
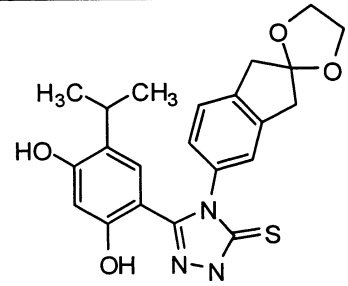
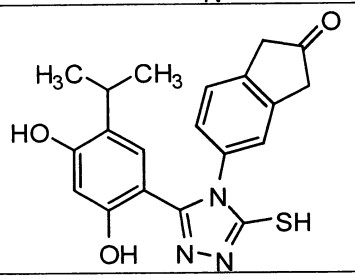
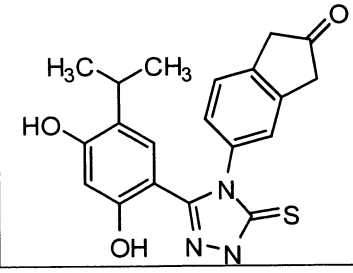
三唑-3-基)苯甲酸；

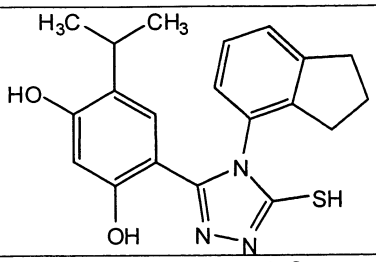
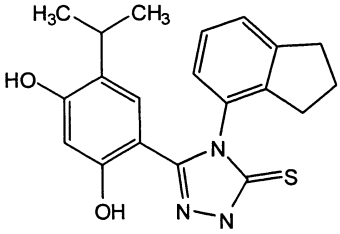
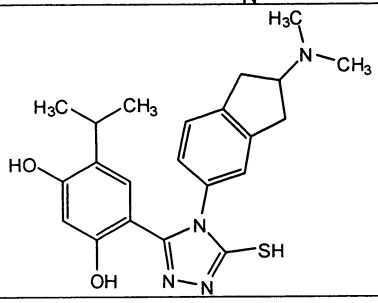
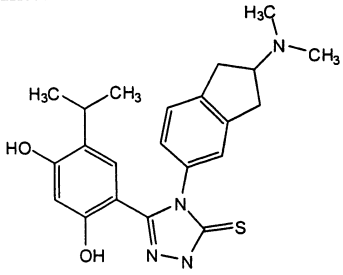
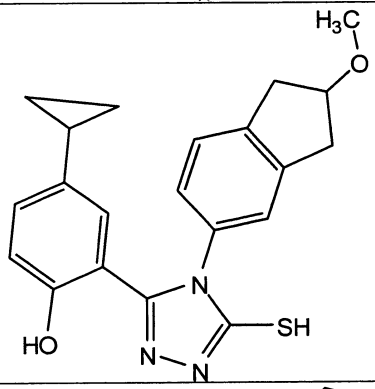
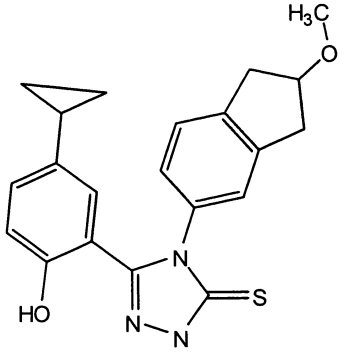
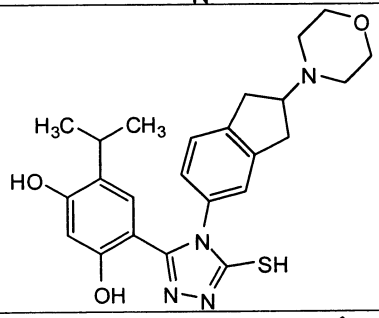
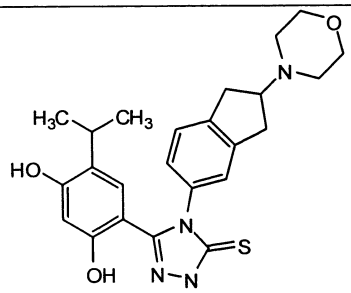
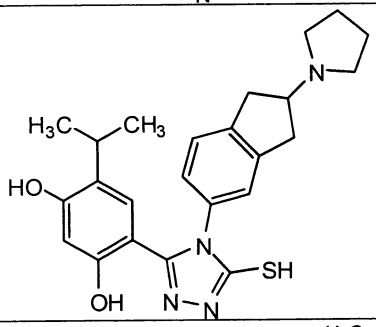
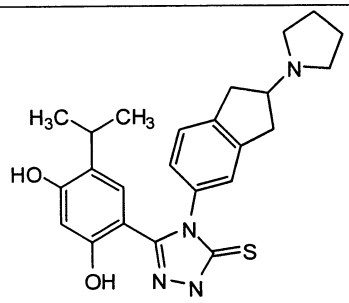
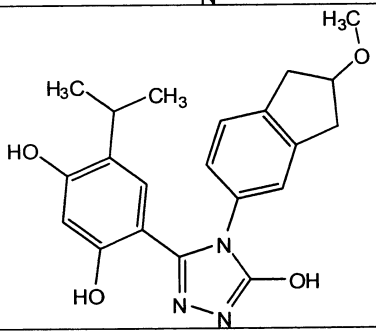
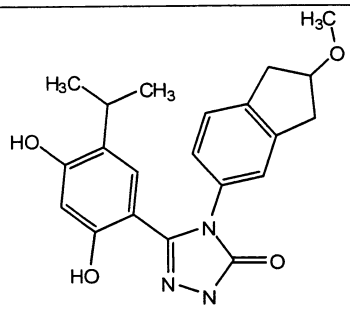
或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

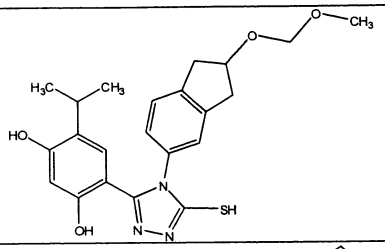
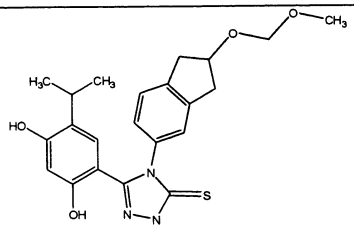
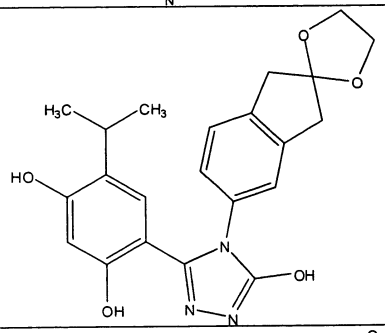
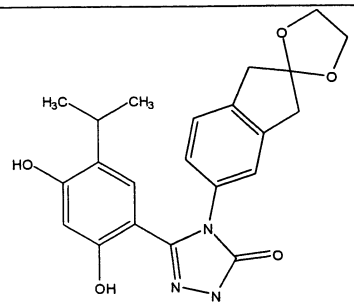
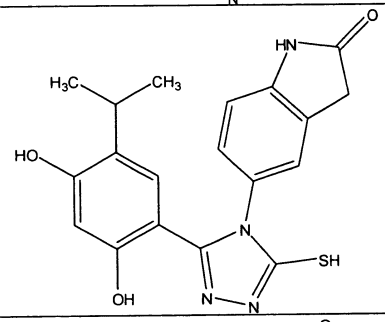
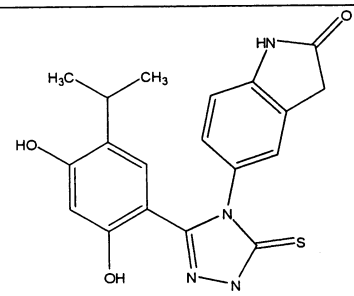
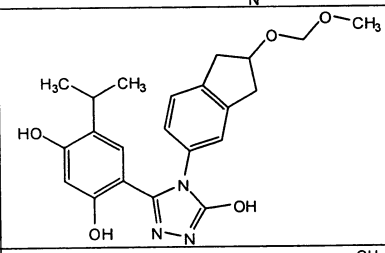
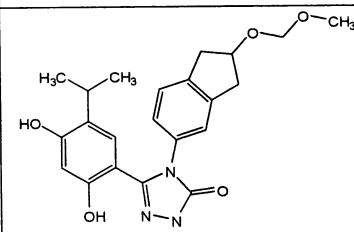
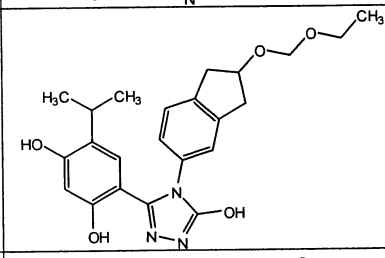
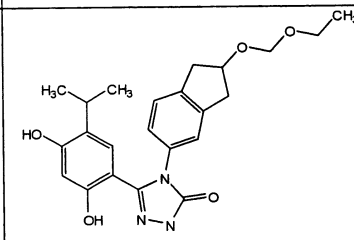
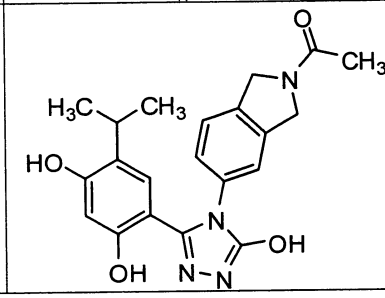
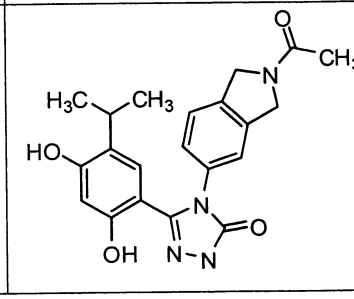
在一個具體實例中，本發明之化合物不包括在 2005 年 11 月 17 日所提申美國專利案第 11/282,119 號中所揭示的化合物。

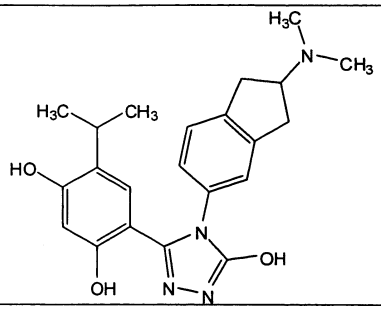
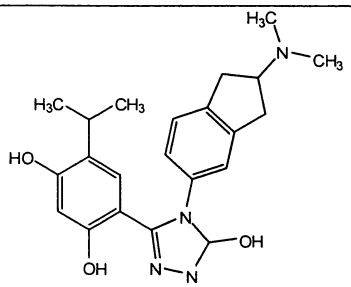
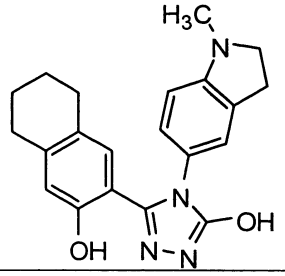
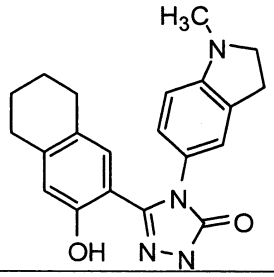
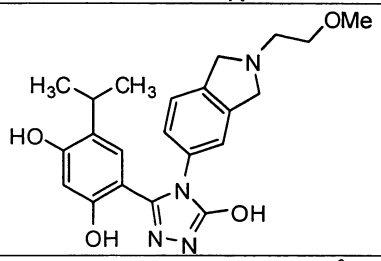
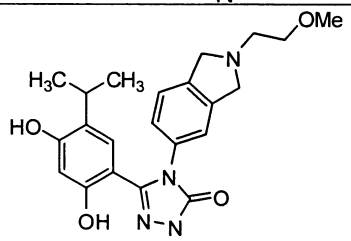
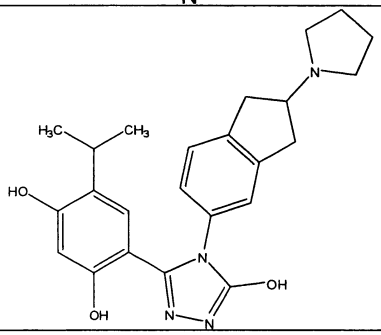
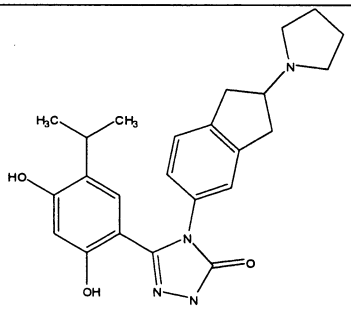
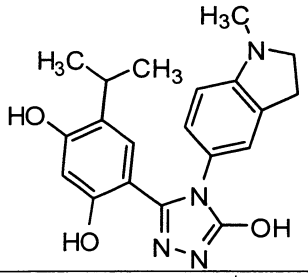
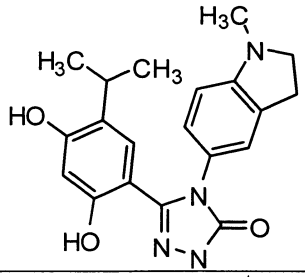
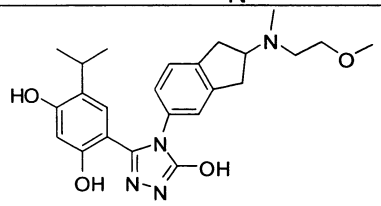
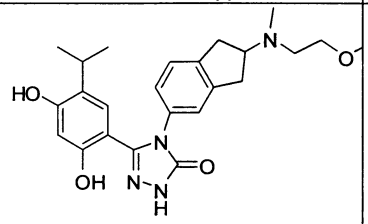
本發明之範例化合物係描繪於下表 1 中，包括其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

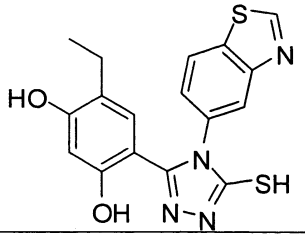
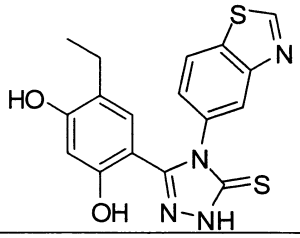
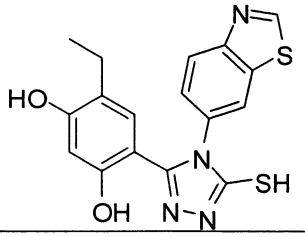
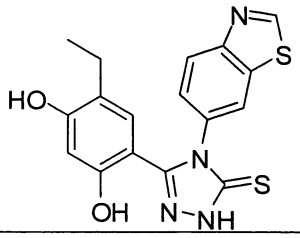
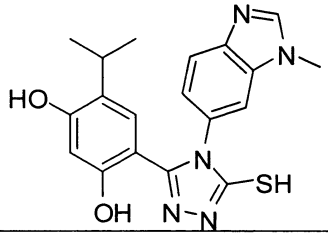
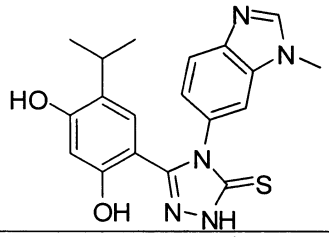
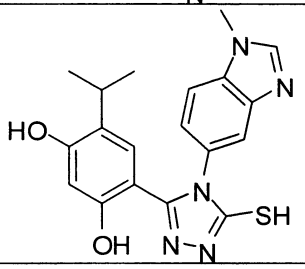
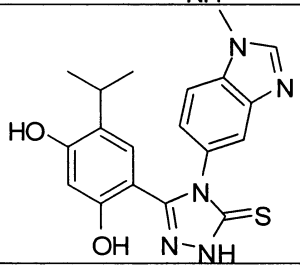
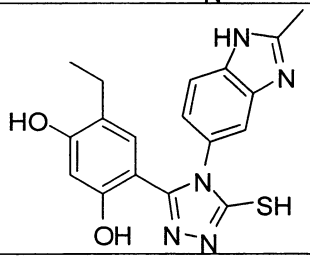
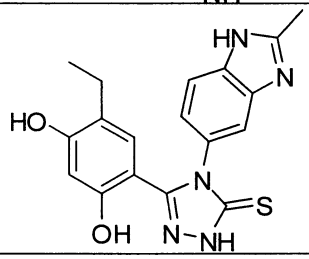
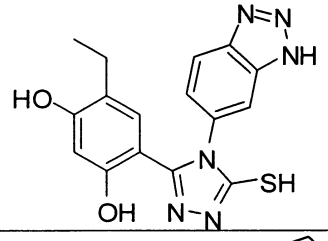
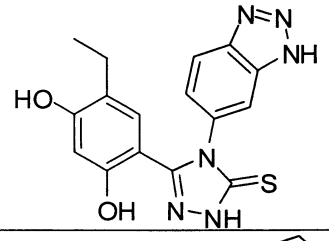
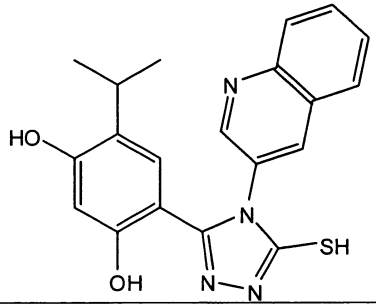
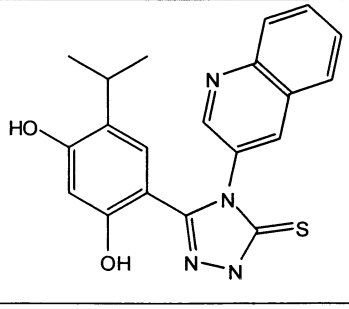
編號	結構	互變異構結構	名稱
1			4-[4-(2,2-二側氧基-2,3-二氫-1H-2λ⁶-苯并[c]噻吩-5-基)-5-巯基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-6-乙基-苯-1,3-二醇
2			5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-甲基吲哚啉-2-酮
3			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
4			4-(5-羥基-4-(2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇

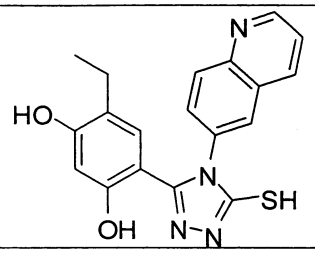
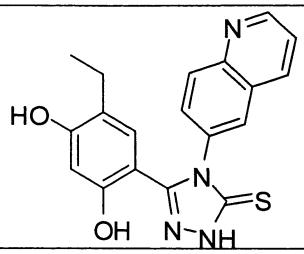
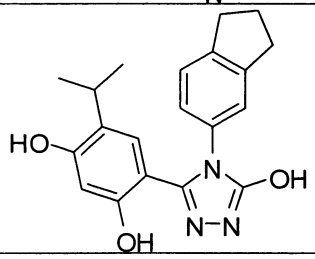
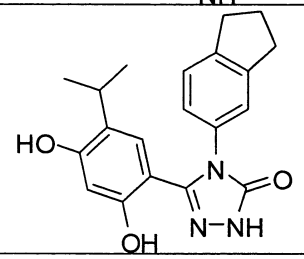
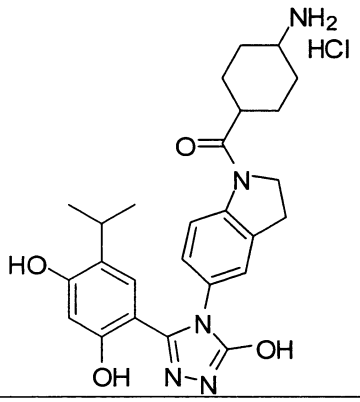
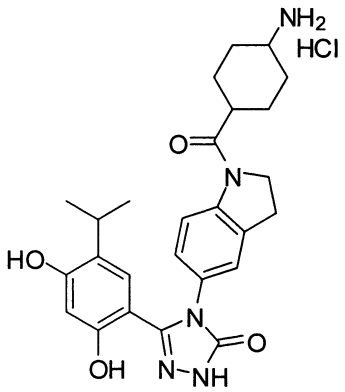
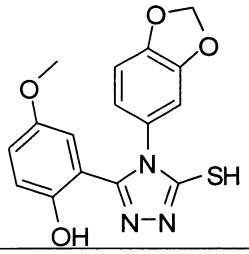
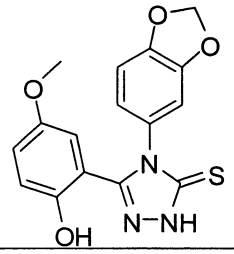
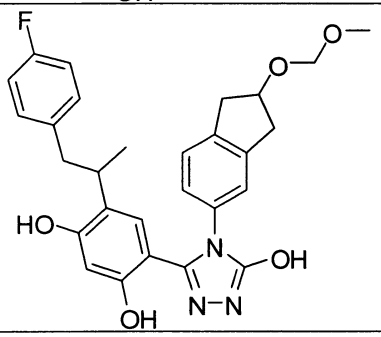
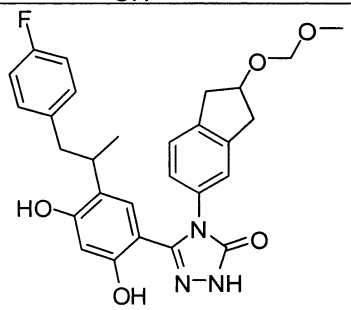
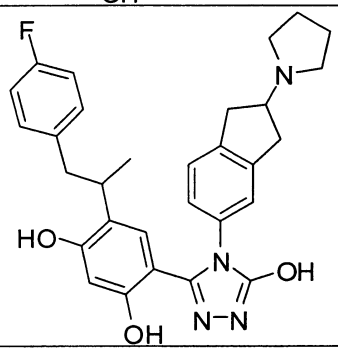
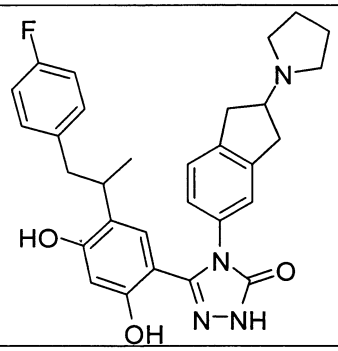
5			4-(4-(2-乙基異吲哚啉-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
6			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
7			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
8			4-(4-(2-乙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
9			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-丙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
10			4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
11			5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-茚-2(3H)-酮

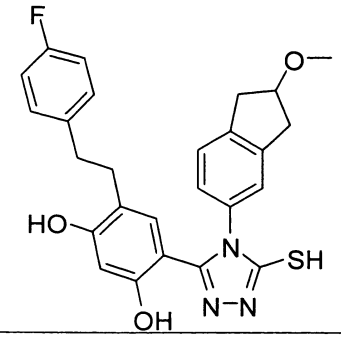
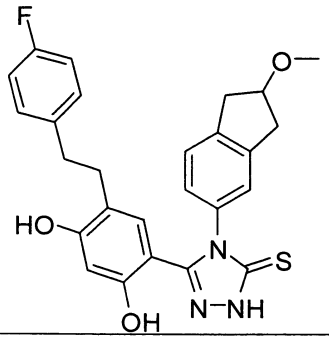
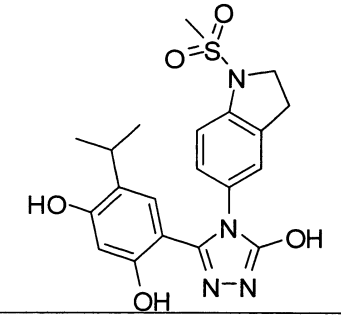
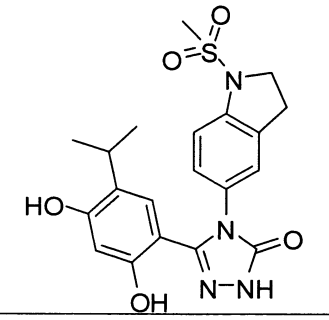
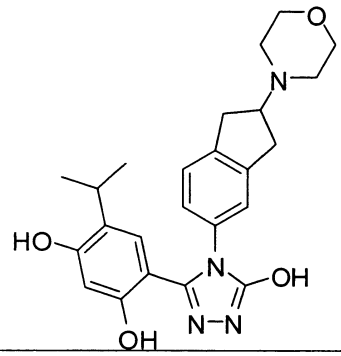
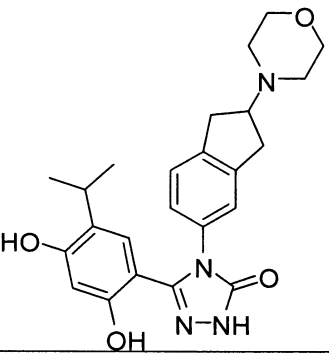
12			4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
13			4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
14			4-環丙基-2-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)酚
15			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
16			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
17			4-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇

18			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
19			4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
20			5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-2-酮
21			4-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
22			4-(4-(2-(乙氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
23			1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)異吲哚啉-2-基)乙酮

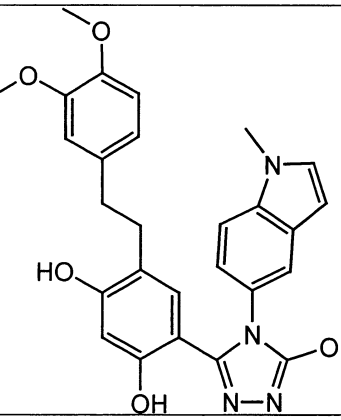
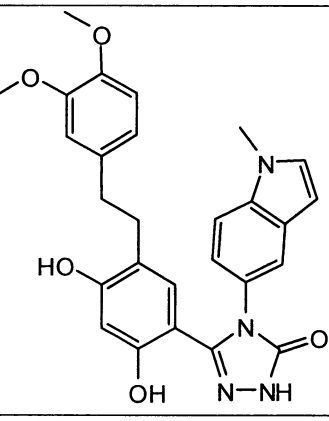
24			4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
25			5-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
26			4-(5-羥基-4-(2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
27			4-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
28			4-(5-羥基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
29			4-(5-羥基-4-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇

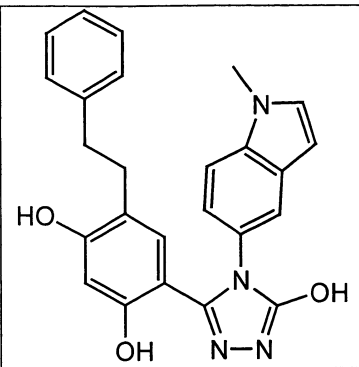
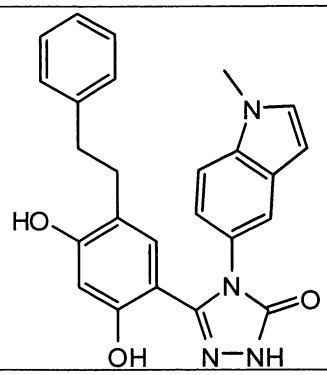
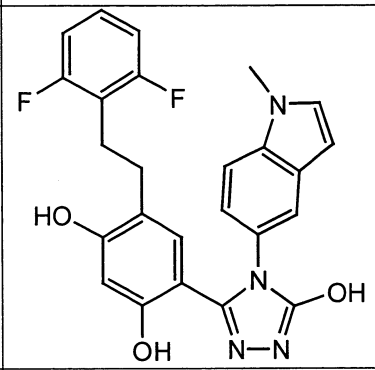
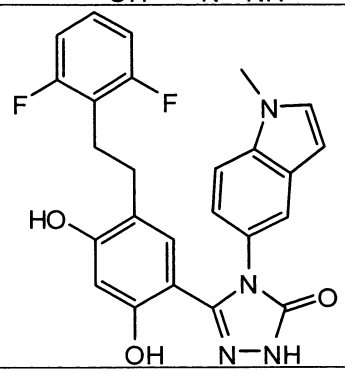
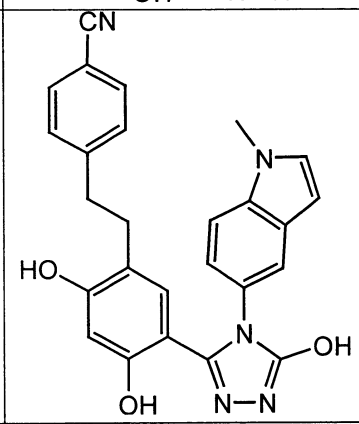
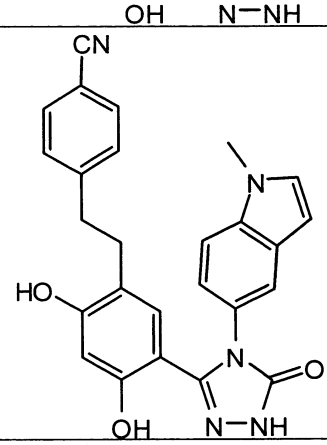
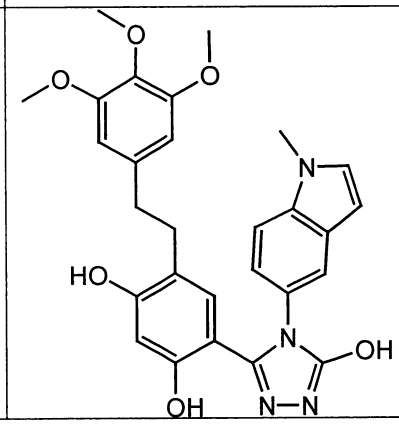
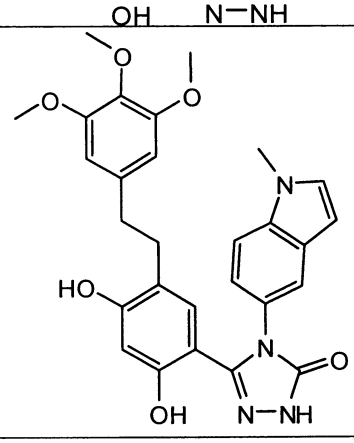
30			4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇
31			4-(4-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇
32			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
33			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
34			4-乙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
35			4-(4-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇
36			4-異丙基-6-(5-巯基-4-(喹啉-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

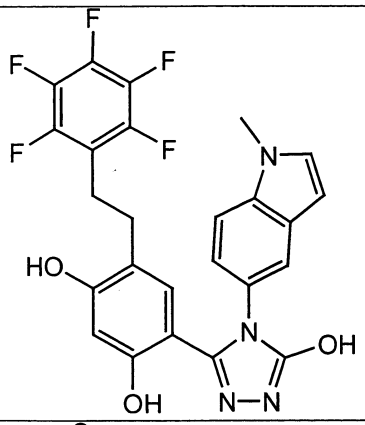
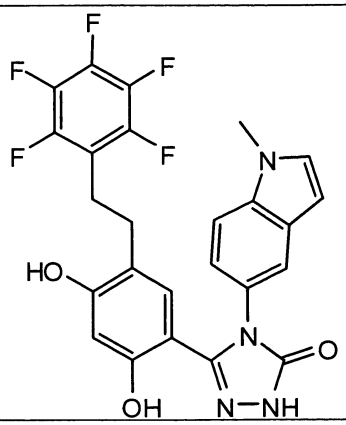
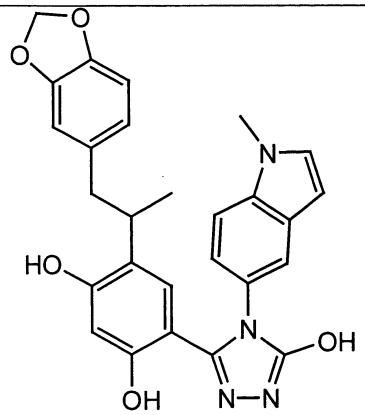
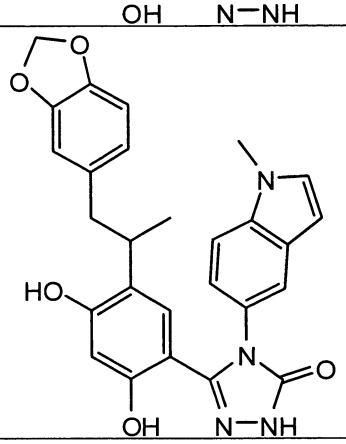
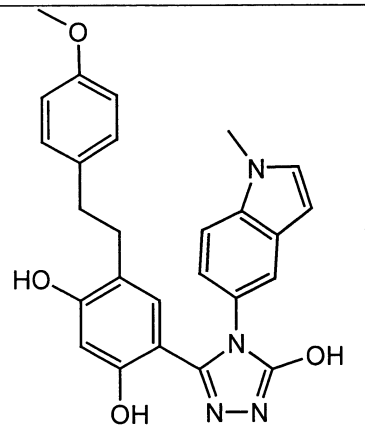
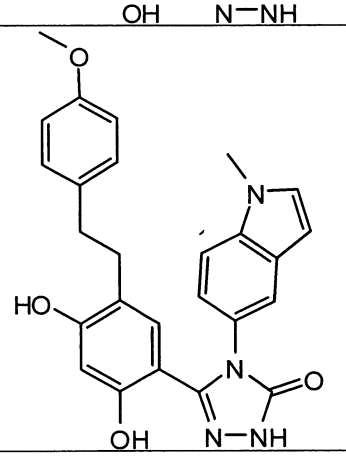
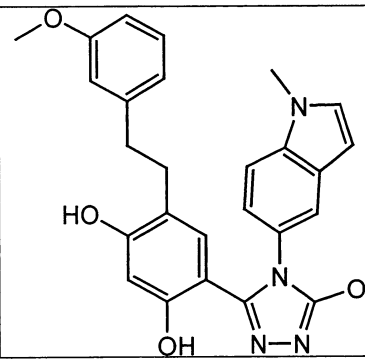
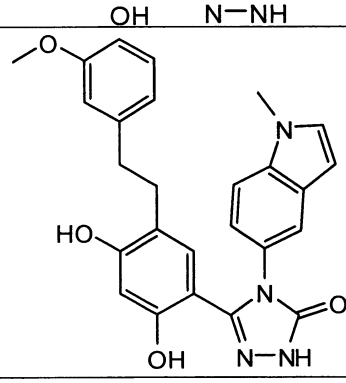
37			4-乙基-6-(5-巯基-4-(喹啉-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
38			4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
39			(4-胺基環己基)(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-1-基)甲酮鹽酸鹽
40			2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基酚
41			4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
42			4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

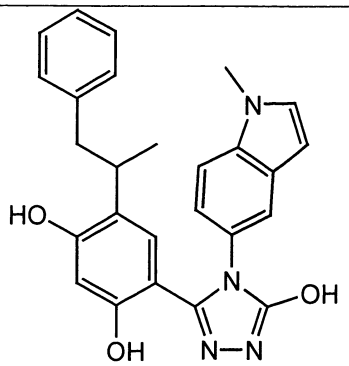
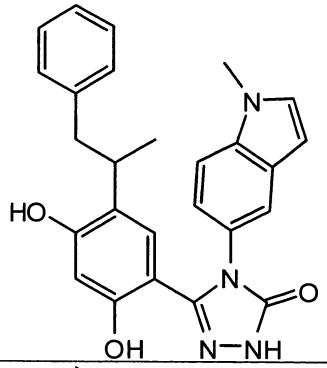
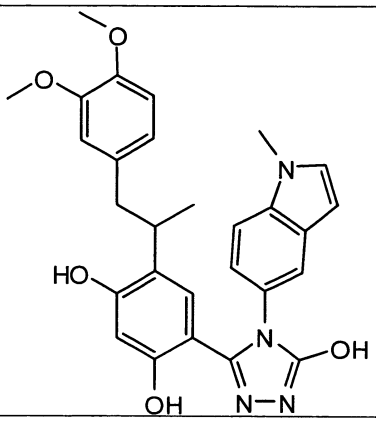
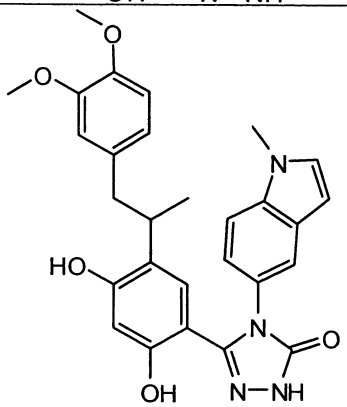
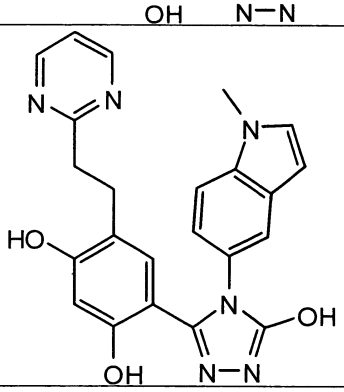
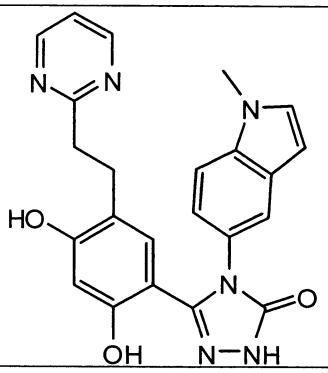
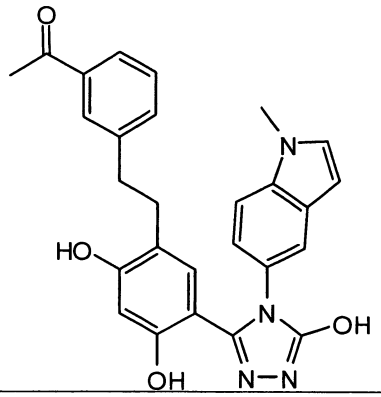
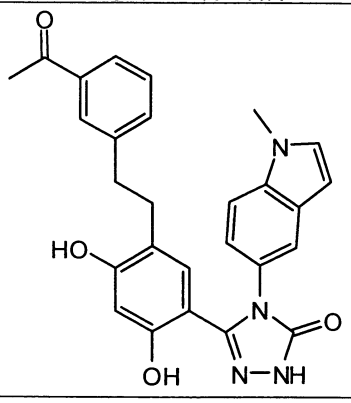
43			4-(4-氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
44			4-(5-羥基-4-(1-(甲基磺醯基)吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇
45			4-(5-羥基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇

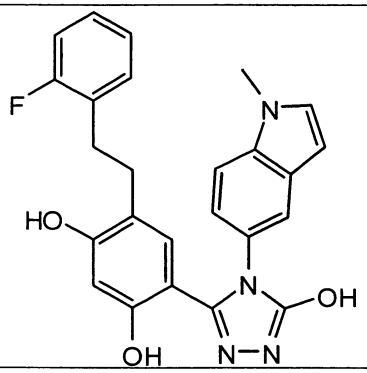
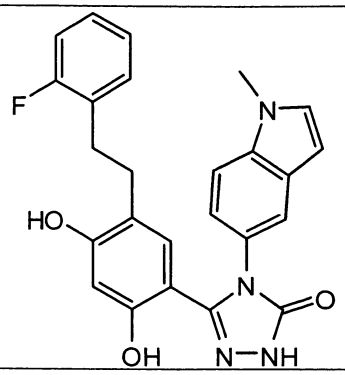
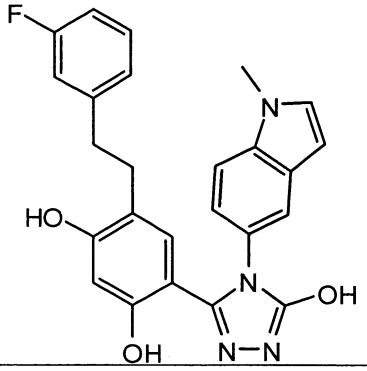
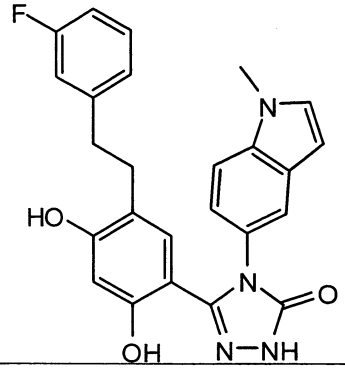
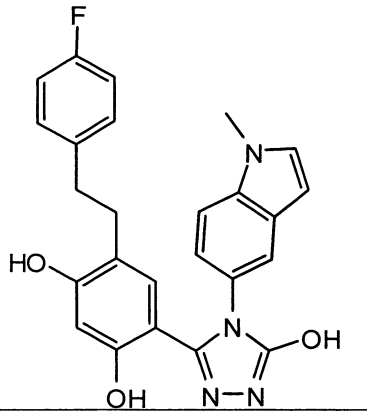
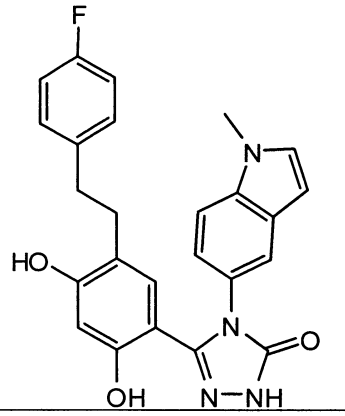
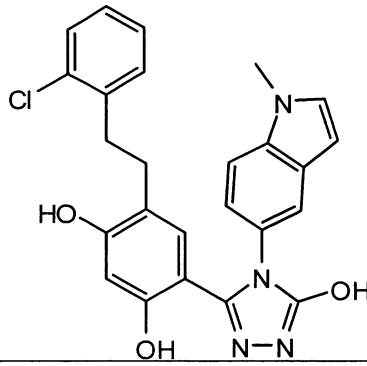
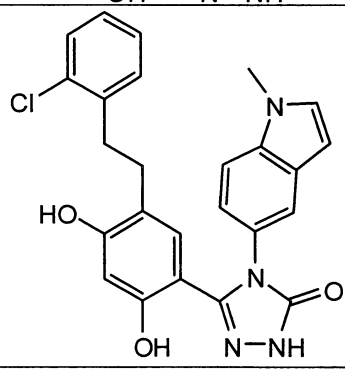
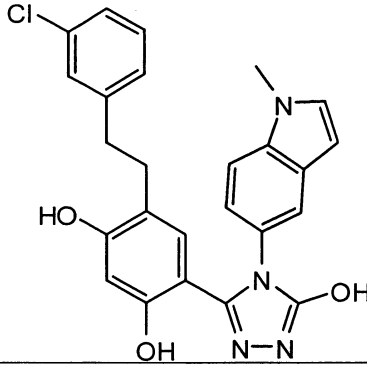
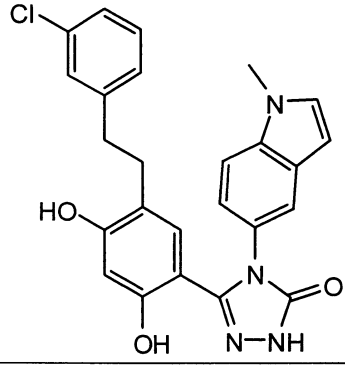
本發明之範例化合物係描繪於下表 2 中，包括其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

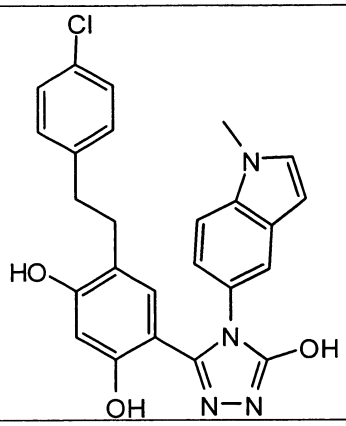
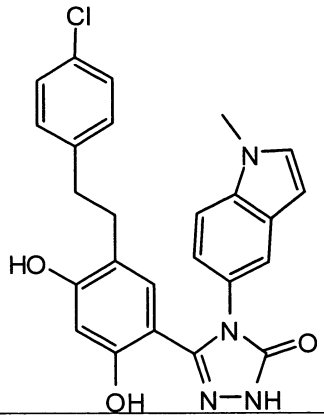
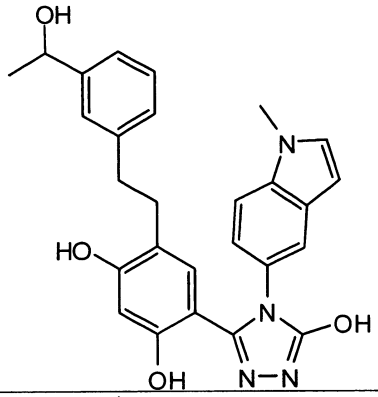
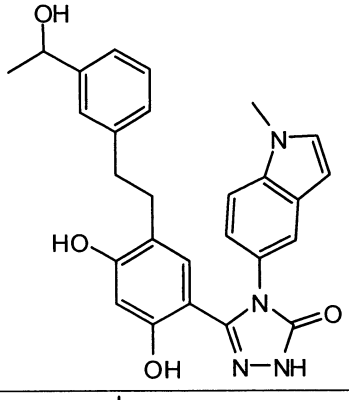
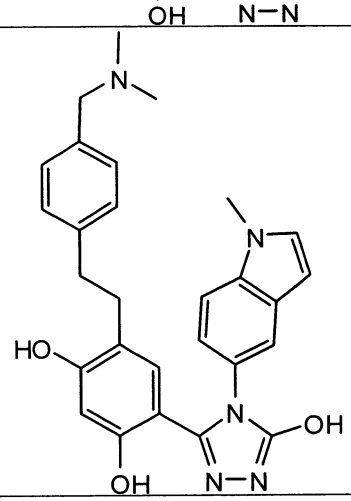
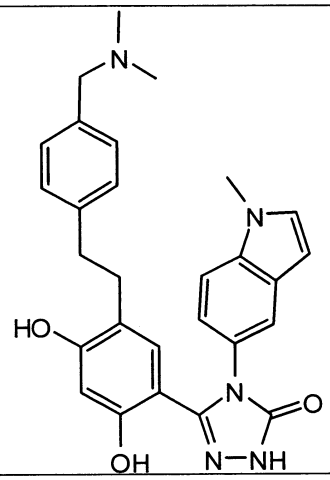
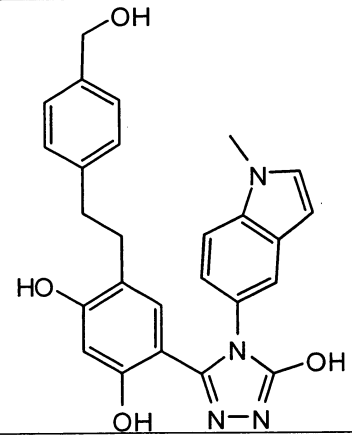
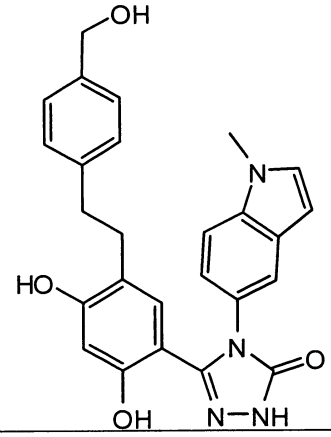
編號	結構	互變異構結構	名稱
1a			4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇

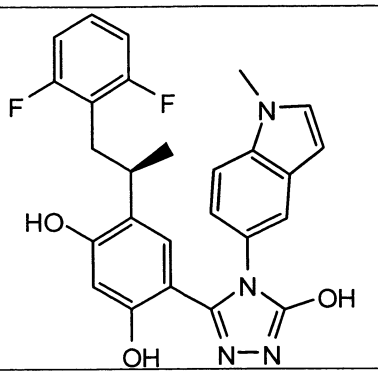
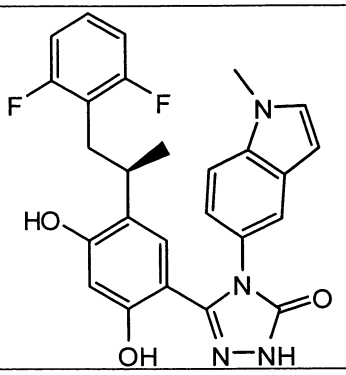
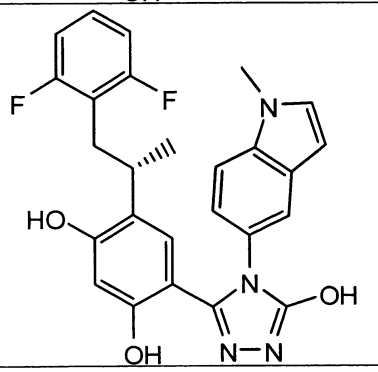
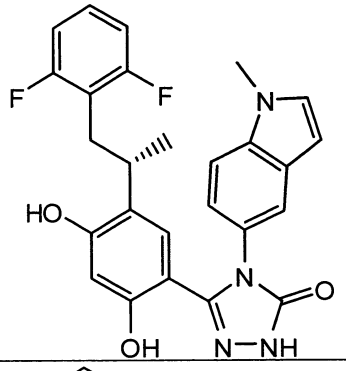
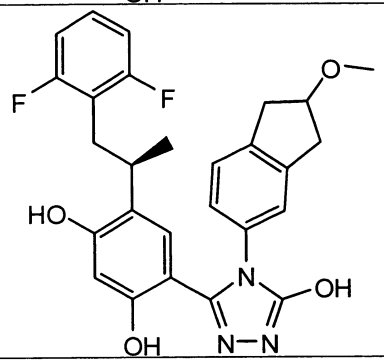
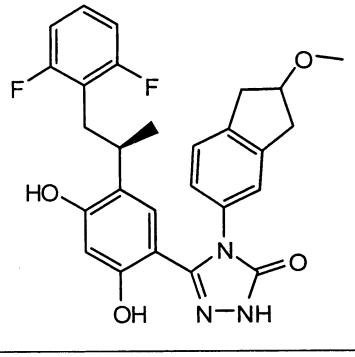
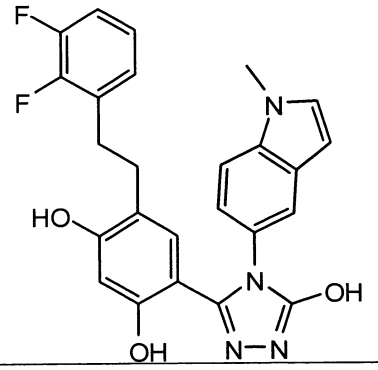
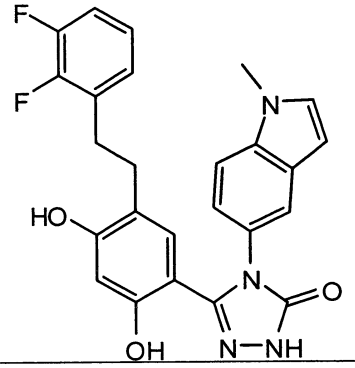
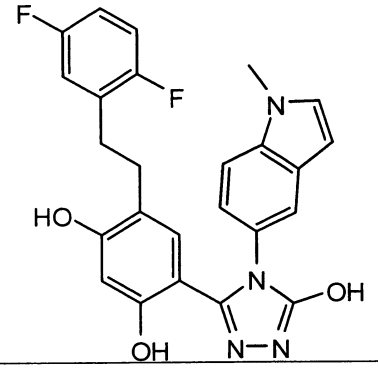
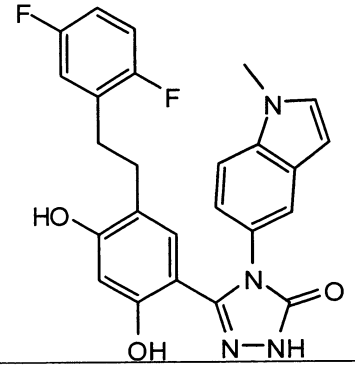
2a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-苯-1,3-二醇
3a			4-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇
4a			4-(2-{2,4-二羥基-5-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基}-乙基)-苄腈
5a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇

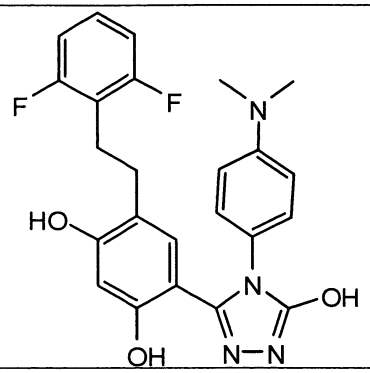
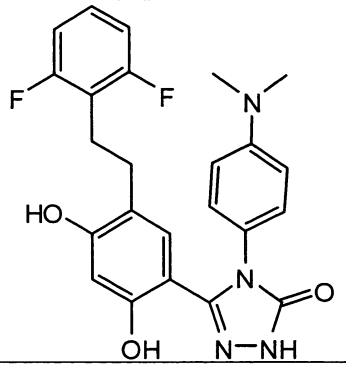
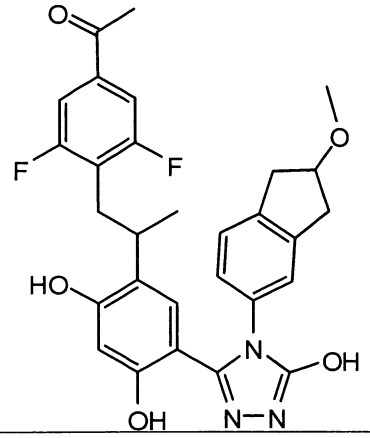
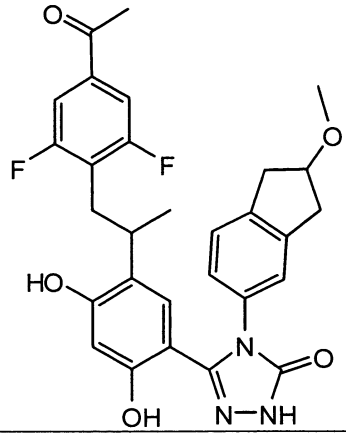
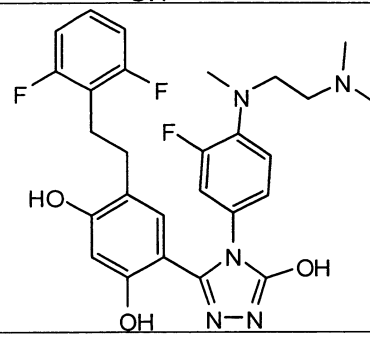
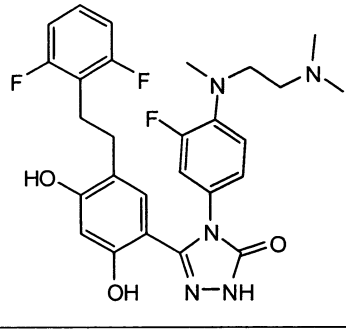
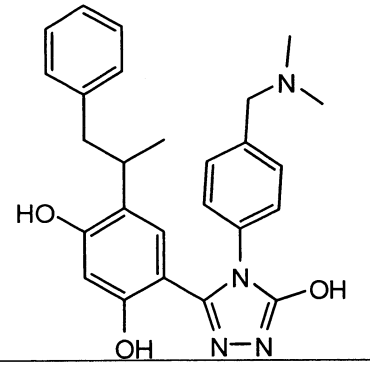
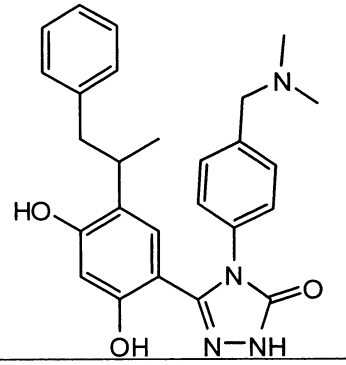
6a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(2-五氟苯基-乙基)-苯-1,3-二醇
7a			4-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-1-甲基-乙基)-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇
8a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇
9a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇

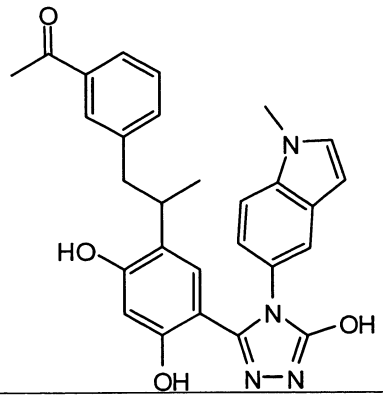
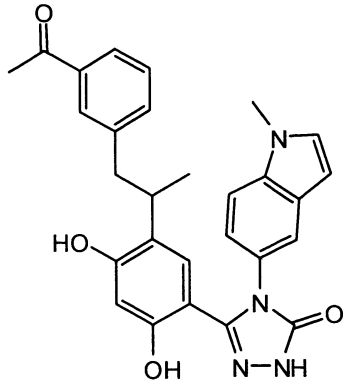
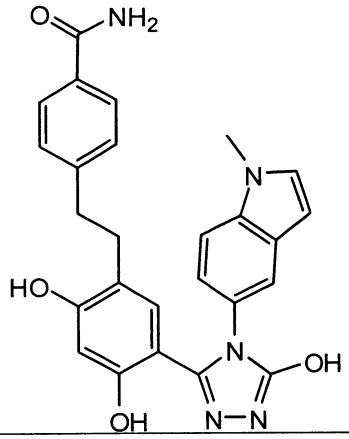
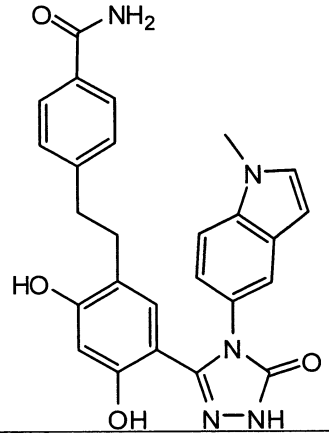
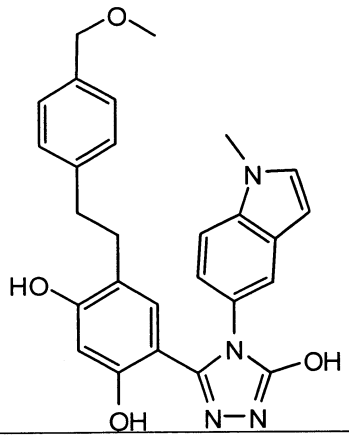
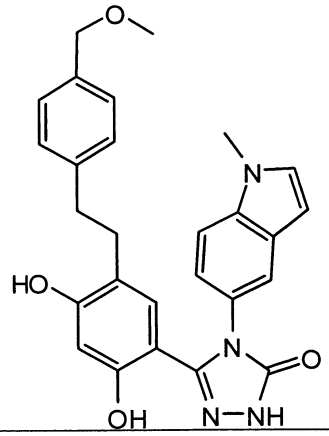
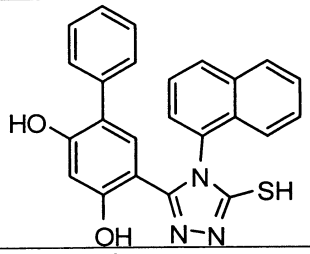
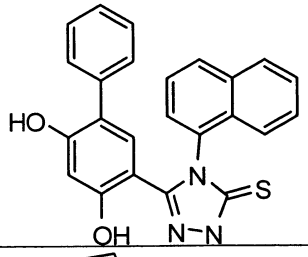
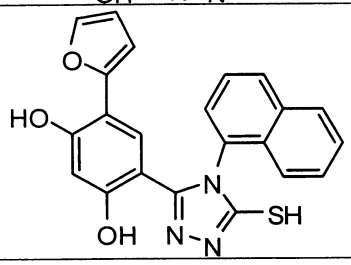
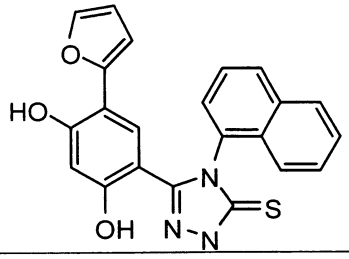
10a			4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(1-甲基-2-苯基-乙基)-苯-1,3-二醇
11a			4-(1-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
12a			4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(2-(嘧啶-2-基)乙基)苯-1,3-二醇
13a			1-(3-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯基)乙酮

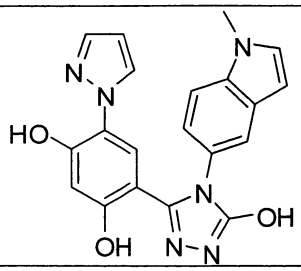
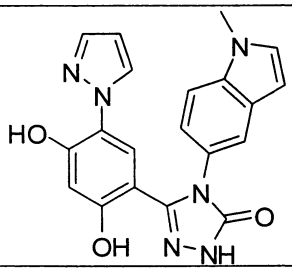
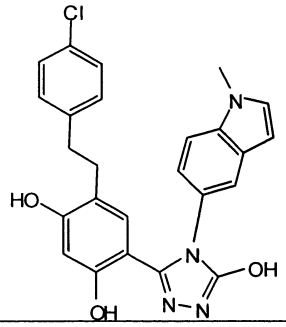
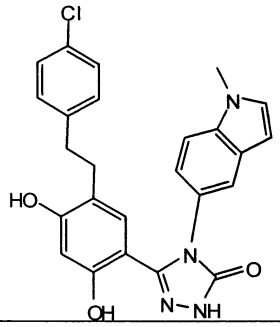
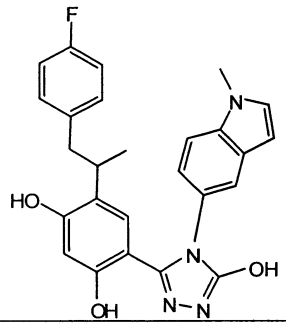
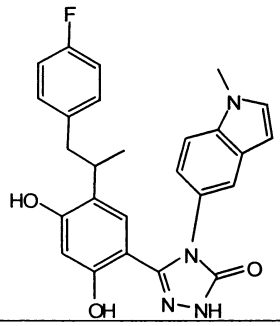
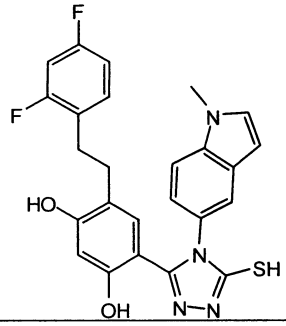
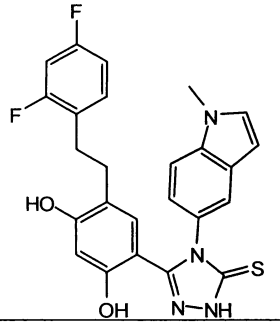
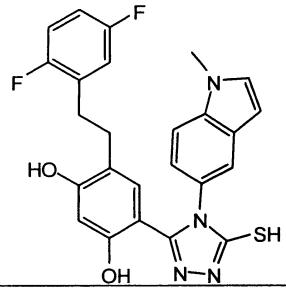
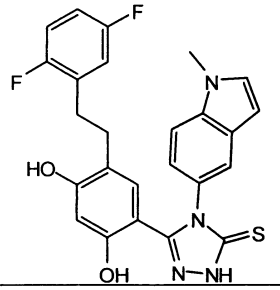
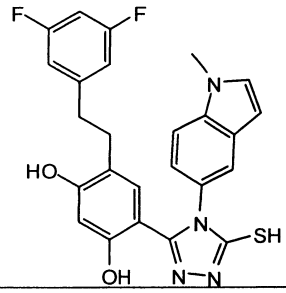
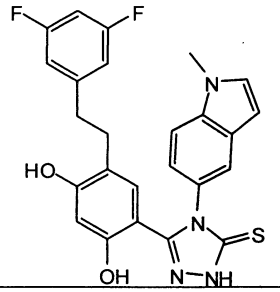
14a			4-(2-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
15a			4-(3-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
16a			4-(4-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
17a			4-(2-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
18a			4-(3-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

19a			4-(4-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
20a			4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(1-羥基乙基)苯乙基)苯-1,3-二醇
21a			4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
22a			4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(羥基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇

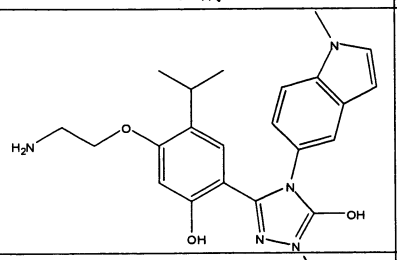
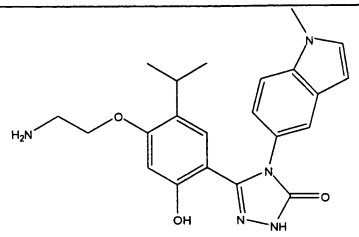
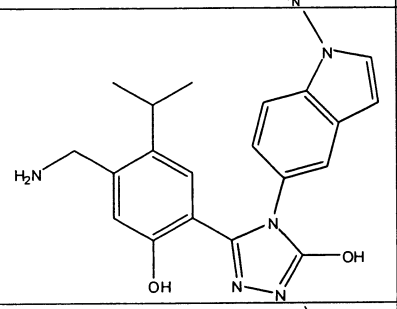
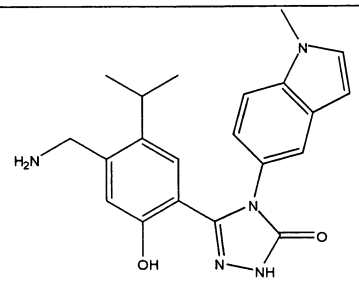
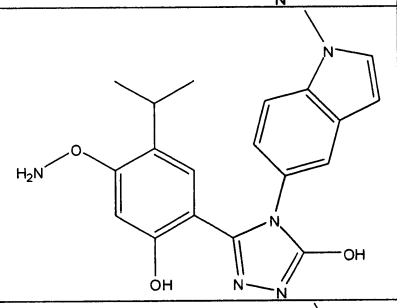
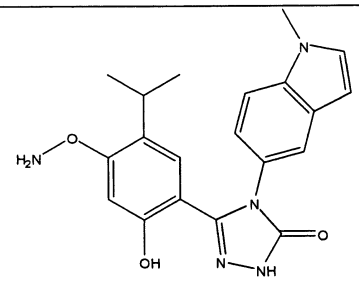
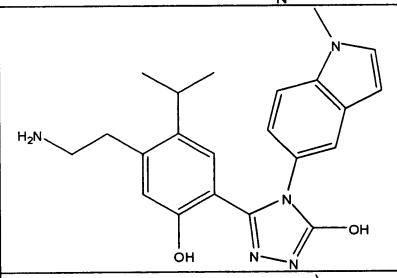
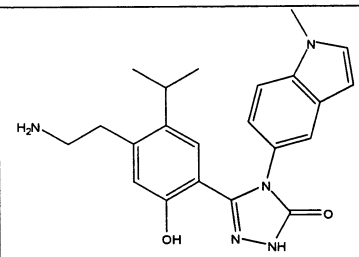
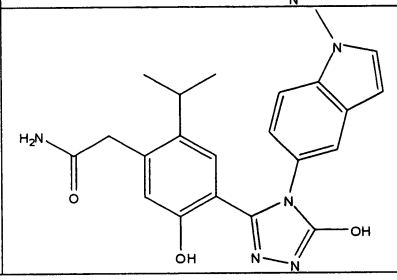
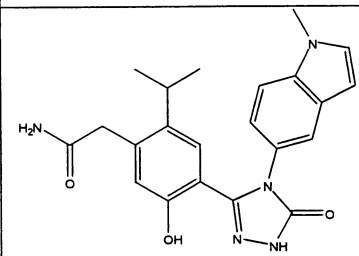
23a			(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
24a			(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
25a			4-((R)-1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
26a			4-(2,3-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
27a			4-(2,5-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

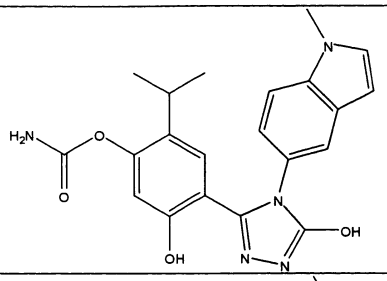
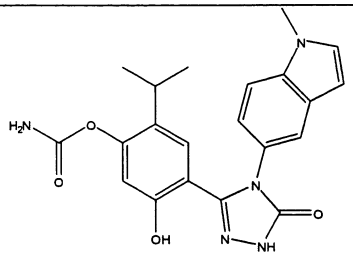
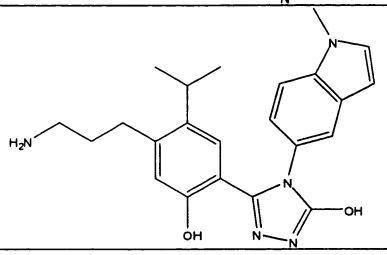
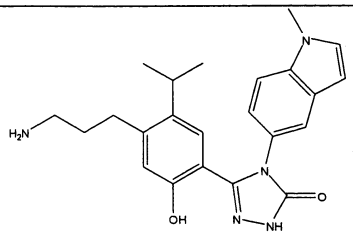
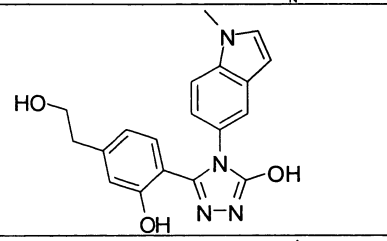
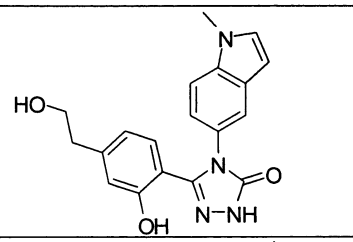
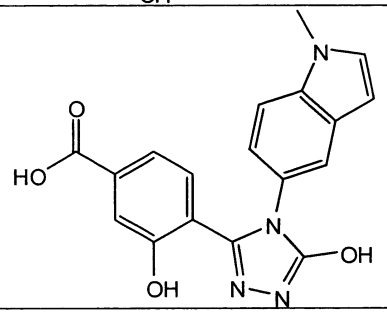
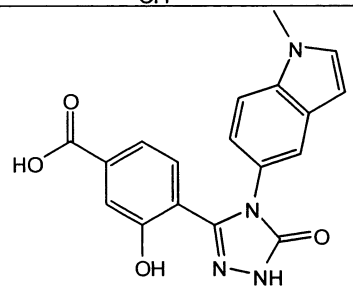
28a			4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
29a			1-(4-(2-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)丙基)-3,5-二氟苯基)乙酮
30a			4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-3-氟苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
31a			4-(4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1-苯基丙-2-基)苯-1,3-二醇

32a			1-(3-(2-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)丙基)苯基)乙酮
33a			4-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯甲醯胺
34a			4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(甲氧基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇
35a			5-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)聯苯-2,4-二醇
36a			4-(呋喃-2-基)-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

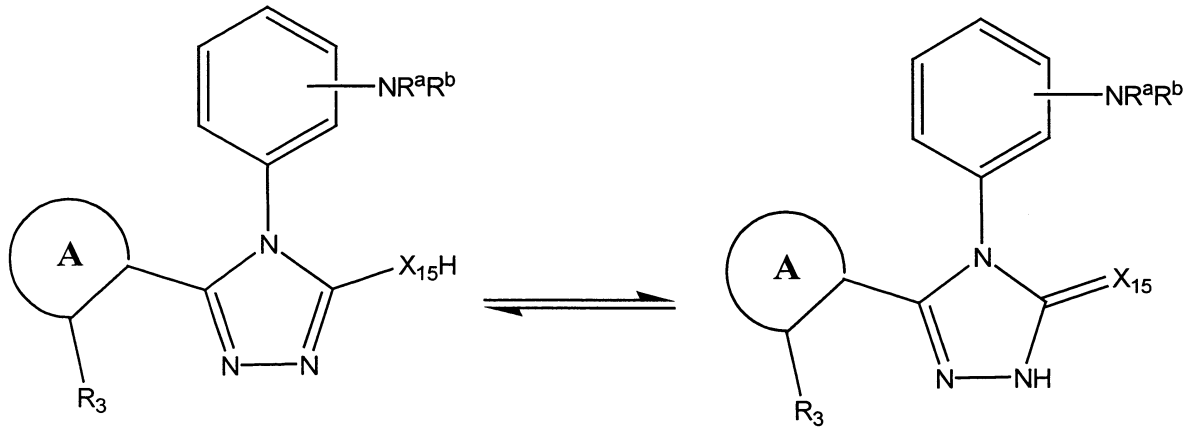
37a			4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇
38a			4-(4-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
39a			4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
40a			4-(2,4-二氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
41a			4-(2,5-二氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇
42a			4-(3,5-二氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

本發明之範例化合物係描繪於下表 3 中，包括其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

編號	結構	互變異構結構	名稱
1b			5-(4-(2-胺基乙氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
2b			5-(4-(胺基甲基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
3b			5-(4-(胺氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
4b			5-(4-(2-胺基乙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
5b			2-(5-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-異丙基苯基)乙醯胺

6b			胺基甲酸 5-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-異丙基苯酯
7b			5-(4-(3-胺基丙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
8b			5-(2-羥基-4-(2-羥基乙基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇
9b			3-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸

在某些例子中，存在所揭示化合物之互變異構形式，諸如以下所示之互變異構結構：

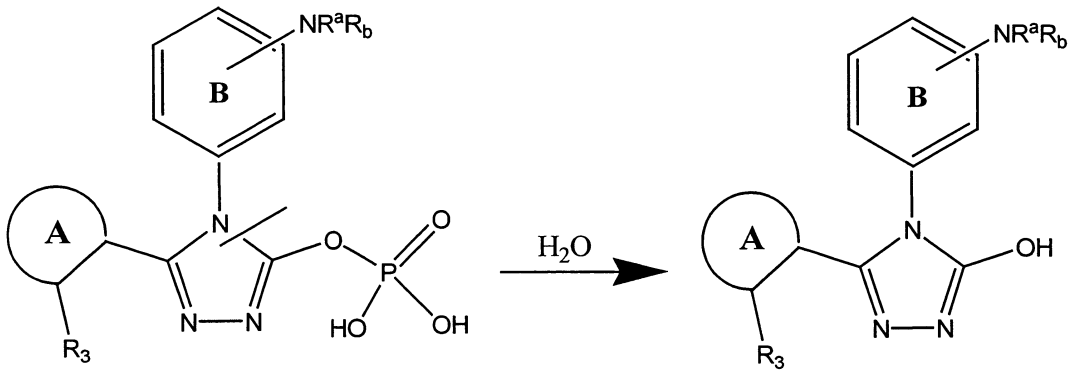


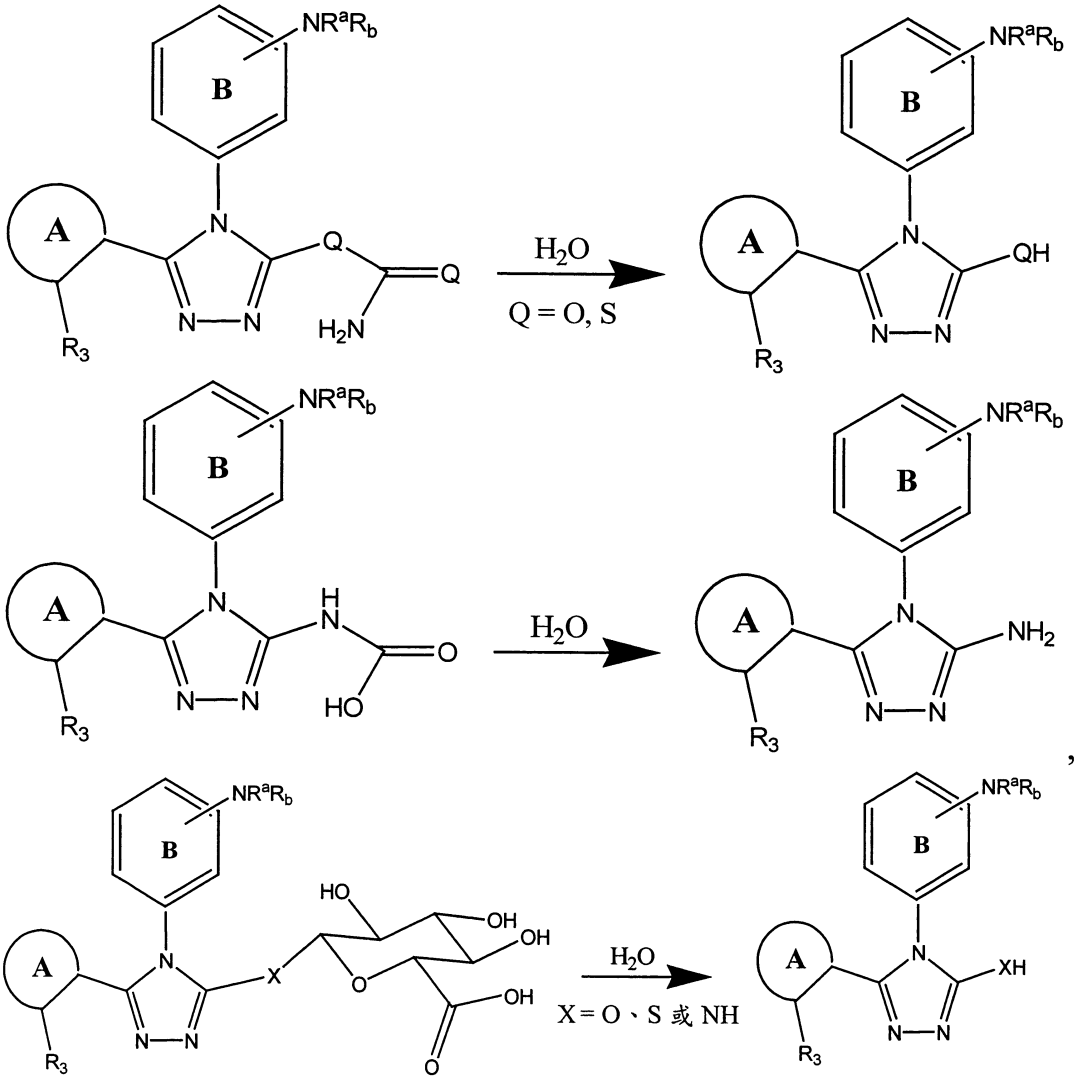
互變異構物

X_{15} = O、S 或 NR_7

應瞭解的是，當化合物係由本文結構式所表示時，就該化合物可能存在之所有其他互變異構形式都涵蓋在該結構式內。可形成類似以上所示者之互變異構結構之由本文所揭示式所表示之化合物亦為較佳者。

類似地，前藥，亦即可在活體內代謝或水解成本發明化合物之化合物係由本說明涵蓋。舉例而言，下列本發明化合物之具體實例可在以下反應中在活體內產生：





熟習此項技術者應瞭解其他可水解保護基可與本發明化合物一起使用而獲得由本說明涵蓋的前藥。

不希望受縛於任何理論，咸信本發明之化合物優先以上述互變異構形式與 Hsp90 結合且由此抑制 Hsp90 之活性。

C.<u>製造本發明化合物之方法</u>

本發明之化合物可經由標準的眾所周知的合成方法獲得，參見例如：March, J. Advanced Organic Chemistry；Reactions Mechanisms, and Structure, 4th ed., 1992。尤其，

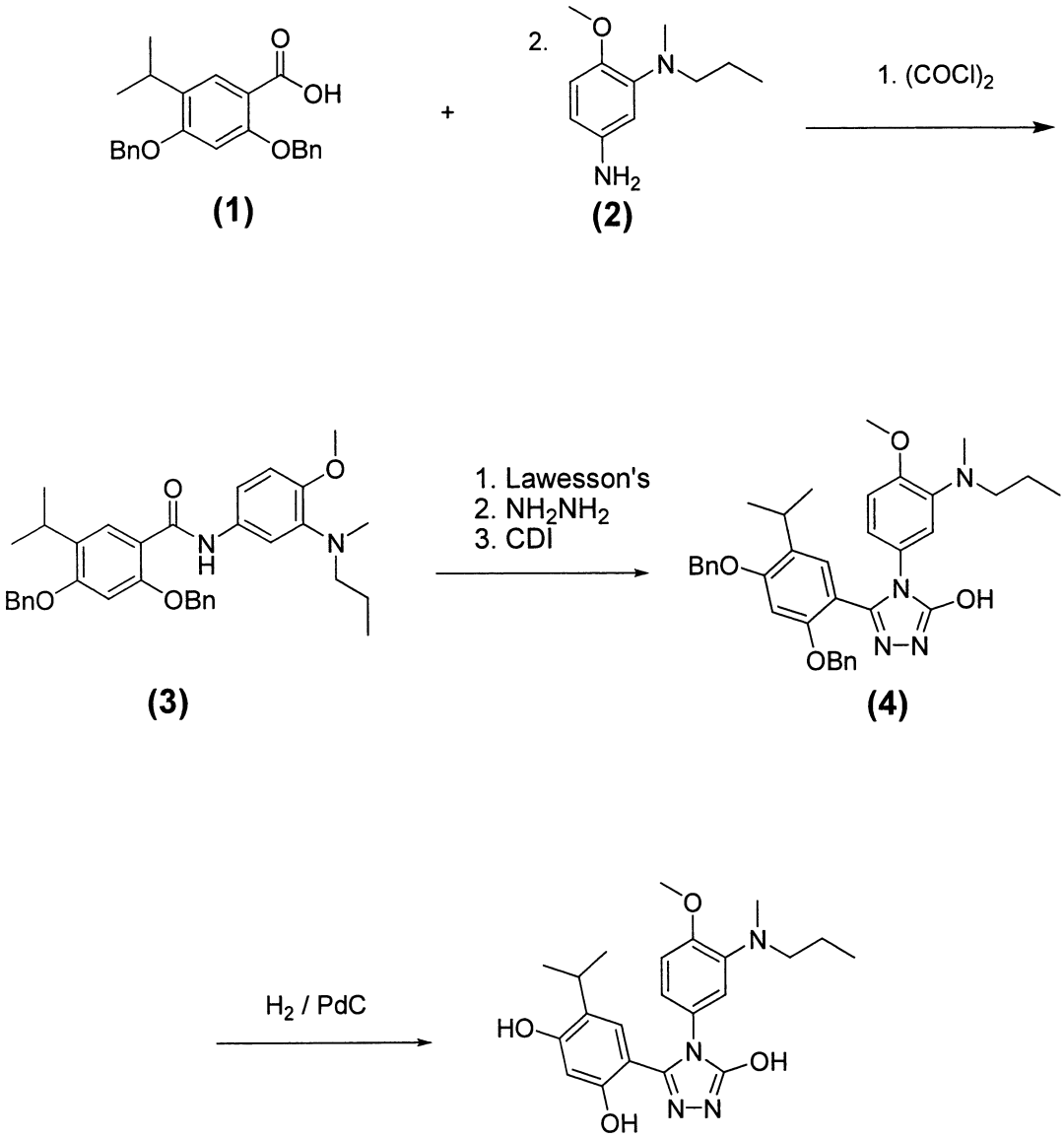
本發明之化合物可獲得如下：將苯甲酸(1)與胺基苯基(2)一起加熱，以得到苯基苯甲醯胺(3)，然後可使其與聯胺反應，以得到三唑(4)（參見下流程 I）。適用於製備本發明化合物及其中間物的起始物為市面上可購得者，或可利用已知的方法和試劑由市售物質製備。

其他製備本發明化合物的方法可見於下列：2006 年 5 月 25 日申請之美國臨時專利申請案序號 60/808,376；2006 年 5 月 25 日申請之美國臨時專利申請案序號 60/808,342；2006 年 5 月 25 日申請之美國臨時專利申請案序號 60/808,375；以及 2007 年 2 月 16 日申請之美國臨時專利申請案序號 60/902,031，這些申請案各者之全部教示內容係以引用方式納入本文中。

反應性官能基可在一或多個反應步驟中被保護，然後再去保護以恢復原始官能性。適合羥基之保護基之實例包括苄基、甲氧基甲基、烯丙基、三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、乙酸酯基及諸如此類。適當胺保護基之實例包括苄氧羰基、第三丁氧基羰基、第三丁基、苄基及茀基甲氧基-羰基（Fmoc）。適當硫醇保護基之實例包括苄基、第三丁基、乙醯基、甲氧基甲基及諸如此類。其他適當的保護基為此技術領域中具有通常知識者所熟知且包括可見於 T. W. Greene, 有機合成中之保護基, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中者。

流程 I：

<u>流程 I：本發明三唑化合物之合成</u>

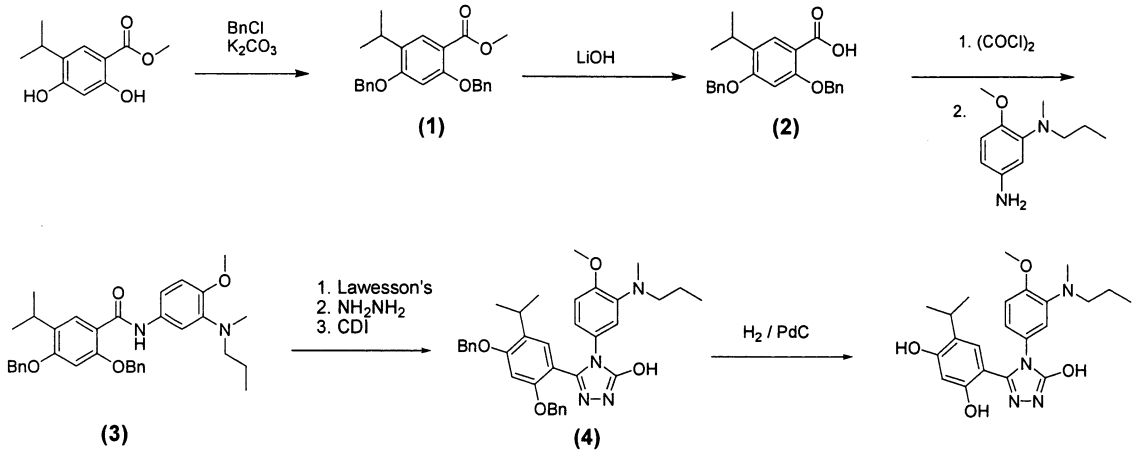


除此之外，本發明化合物亦可如下述流程及實施例中所示者製備。

在一個具體實例中，這些化合物可如流程 II 中所示者製備。使二羥基苯甲酸甲酯與苄基氯反應，以製得雙-苄氧基苯甲酸甲酯(1)。然後可將雙-苄氧基苯甲酸甲酯與 LiOH 一起加熱，以得到雙-苄氧基苯甲酸(2)。然後使雙-苄氧基苯甲酸(2)與胺基苯基反應，以製得苯基-苯甲醯胺(3)。然後使苯基-苯甲醯胺(3)與聯胺反應以得到三唑(4)。然後可

將羥基在炭上鈀存在下去保護，以得到終產物。

流程 II



在另一個具體實例中，化合物可如流程 III 中所示者製備。可使硝基苯胺(**1**)與丙醯氯反應，以產生硝基-苯基-丙醯胺(**2**)。然後可將 NaH 加到(**2**)於無水 THF 中之溶液裡，接著添加碘甲烷，以得到純的產物硝基-苯基-N-甲基-丙醯胺(**3**)。

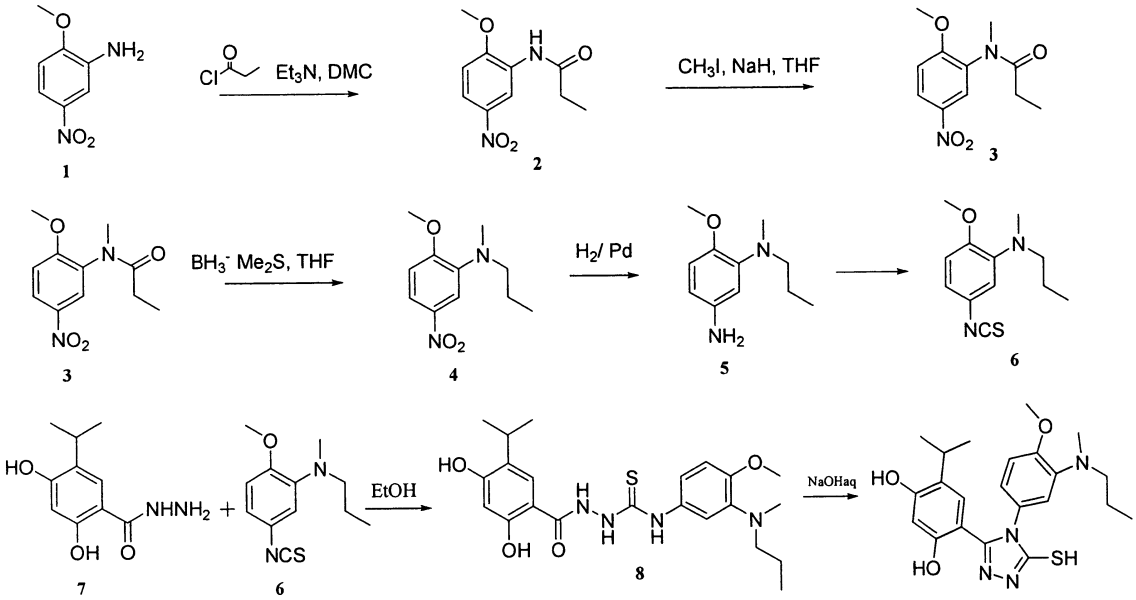
將硝基-苯基-N-甲基-丙醯胺(**3**)與硼烷-甲基硫錯合物加熱，以得到硝基-苯基-甲基-丙基-胺(**4**)。可使(**4**)於含 Pd-C 之 MeOH/EtOAc 中之溶液接受氫化，以得到 N-甲基-正丙基-苯-1,3-二胺(**5**)。

可對(**5**)於 CH_2Cl_2 中之攪拌溶液添加 1,1'-硫代羰基二咪唑，以得到(5-異硫氰酸酯基-2-甲氧基-苯基)-甲基-丙基-胺(**6**)。

可使異硫氰酸酯(**6**)與醯肼(**7**)反應以得到中間物(**8**)。可將 NaOH 於水中之溶液加到中間物(**8**)中，然後可將其用氮吹洗及加熱。然後可將反應混合物冷卻及酸化。然後可

將混合物過濾及純化，以得到 4-異丙基-6-{5-巯基-4-[4-甲氧基-3-(甲基-丙基-胺基)-苯基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-苯-1,3-二醇。

流程 III

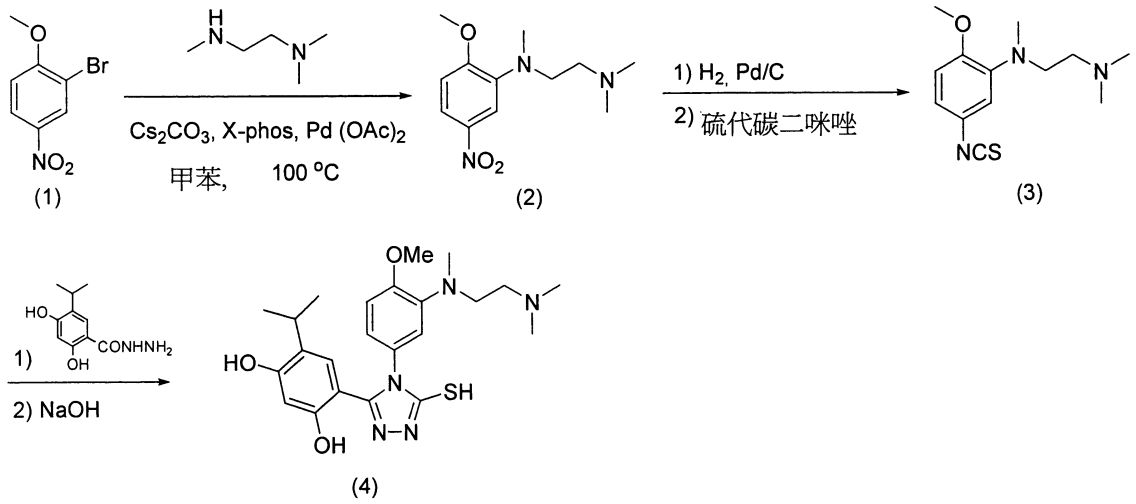


在另一個具體實例中，化合物可如流程 IV 中所示者製備。可使溴-硝基苯(**1**)與 N^1,N^2,N^2-三甲基乙烷-1,2-二胺反應，以得到 N^1-(硝基苯基)-N^1,N^2,N^2-三甲基乙烷-1,2-二胺(**2**)。可使(**2**)之溶液接受氫化，通過矽藻土短墊，用 MeOH 洗滌及在減壓下蒸發。然後可將硫代碳二咪唑加到(**2**)中，以得到 N^1-(異硫氰酸酯基-苯基)-)-N^1,N^2,N^2-三甲基乙烷-1,2-二胺(**3**)。

然後可使異硫氰酸酯(**3**)與苯甲酸醯肼反應，以得到終產物 4-(4-(3-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇

(4)。

流程 IV



D.本發明化合物之用途

本發明係針對涉及將一或多種本發明之化合物及包含該化合物之組成物投予個體，較佳為人類個體，以抑制 Hsp90 活性或預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀的療法。

在一個具體實例中，本發明係針對其中 c-kit 之異常表現及/或活化已經被暗指為成因之癌症。此方法包括投予患者有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在一個具體實例中，本發明係針對治療其中 Bcr-Abl 之表現已經被暗指為成因之癌症。此方法包括投予患者有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在一個具體實例中，本發明係針對治療其中 flt-3 之異常表現及/或活化已經被暗指為成因之癌症。此方法包括投

予患者有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在一個具體實例中，本發明係針對治療其中 EGFR 之異常表現及/或活化已經被暗指為成因之癌症。此方法包括投予患者有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在一個具體實例中，本發明係針對治療其中 Hsp90 相較於正常細胞係過度表現之癌症。此方法包括投予患者有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。其中 Hsp90 係過度表現之癌症之實例包括彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

在一方面中，本發明提供一種抑制細胞中 Hsp90 活性之方法，其包括投予該細胞有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，該化合物係被投予個體，較佳為哺乳動物且更佳為人類中之細胞。

在另一方面中，本發明提供一種治療或預防哺乳動物中增殖病症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防增殖病症。在另一個具體實例中，增殖病症為癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中癌症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中 c-kit 相關癌症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防 c-kit 相關癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中 Bcr-Abl 相關癌症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防 Bcr-Abl 相關癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中 flt3 相關癌症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3

中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防 flt3 相關癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中 EGFR 相關癌症之方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防 EGFR 相關癌症。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療哺乳動物中以相較於同一類型正常細胞之 Hsp90 上調為特徵之癌症的方法，其包括投予該哺乳動物有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，係將化合物投予人類以治療或預防與 Hsp90 上調相關之癌症。在另一個具體實例中，與 Hsp90 上調相關之癌症為 DLBCL。在另一個具體實例中，係將化合物與一或多種額外治療劑一起投予。在一個較佳具體實例中，該一或多種額外治療劑為抗癌劑。

在另一方面中，本發明提供治療或抑制有需要之個體中血管生成的方法，其包括投予該個體有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在另一方面中，本發明提供阻斷、阻塞或以其他方式中斷新生血管系統中血流之方法，其包括使新生血管系統與有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物接觸。在一方面中，新生血管系統係在個體內且新生血管系統中之血流係藉由投予該個體有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物來阻斷、阻塞或以其他方式中斷。在一方面中，個體為人類。

本發明提供一種預防、治療、控制或改善有需要之個體中感染的方法，其包括投予有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在一方面中，本發明係針對治療或預防真菌感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防酵母感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由假絲酵母（*candida* yeast）引起之酵母感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防細菌感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由革蘭氏陽性細菌引起之細菌感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防病毒感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由流感病毒、疱疹病毒、肝炎病毒或 HIV 病毒引起之病毒感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由 A 型流感病毒、第 1 型單純疱疹病毒、C 型肝炎病毒、B 型肝炎病毒、HIV-1 病毒或埃-巴二氏病毒引起之病毒感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防寄生蟲感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防原蟲感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由惡性瘧原蟲或庫魯茲錐體蟲（*trypsanosoma cruzi*）引起之感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由利什曼原蟲屬原蟲引起之感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防阿米巴感染的方法。

在一方面中，本發明係針對治療或預防蠕蟲感染的方法 。

在一方面中，本發明係針對治療或預防由曼氏血吸蟲引起之感染的方法。

在一方面中，本發明之化合物係與一或多種額外抗感染治療劑組合投予。

本發明提供一種抑制拓撲異構酶 II 之方法，其包括投

予有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

在另一個具體實例中，拓撲異構酶 II 係與疾病相關且投予化合物將治療或預防該疾病。

在一方面中，該疾病為增殖疾病。

在另一方面中，該增殖疾病為癌症。

在一方面中，該疾病為感染。

本發明提供一種治療有需要之個體中發炎性病症的方法，其包括投予有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，該發炎性病症係選自於下列所組成之群組：移植排斥反應、皮膚移植物排斥反應、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎及與骨吸收增加相關之骨骼疾病；發炎性腸病、回腸炎、潰瘍性結腸炎、巴瑞特氏徵候群、克羅恩氏症；哮喘、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性呼吸道疾病；角膜營養不良、沙眼、盤尾絲蟲病、葡萄膜炎(uveitis)、交感性眼炎、內眼炎；齒齦炎、牙周炎；結核病；麻風；尿毒癥併發症、絲球體腎炎、腎炎；硬化性皮炎、牛皮癬、濕疹；神經系統之慢性脫髓鞘疾病、多發性硬化症、AIDS 相關神經變性、阿茲海默氏症、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏病症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化病毒性腦炎或自體免疫腦炎；自體免疫病症、免疫複合血管炎、全身性狼瘡及紅斑；全身性紅斑狼瘡（SLE）；心肌症、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動

脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷。

本發明提供一種治療有需要之個體中免疫病症的方法，其包括投予有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，免疫病症係選自於下列所組成之群組：多發性硬化症、重症肌無力、格林-巴利症、自體免疫葡萄膜炎、自體免疫性溶血性貧血、惡性貧血、自體免疫血小板減少、顳動脈炎、抗磷脂徵候群、血管炎如魏格納肉牙腫病、白塞氏病、牛皮癬、疱疹樣皮炎、尋常天疱瘡、白斑症、克羅恩氏症、潰瘍性結腸炎、原發性膽汁性肝硬化、自體免疫肝炎、第 1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病、橋本甲狀腺炎、自體免疫卵巢炎及睪丸炎、腎上腺之自體免疫病症、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多發性肌炎、皮肌炎、強直性脊椎炎及修格蘭氏症候群。

本發明提供一種抑制有需要之個體中免疫反應的方法，其包括投予有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。在一個具體實例中，需要免疫抑制之個體為已接受器官或組織移植物如皮膚移植物、心臟、腎臟、肺、肝臟、胰腺、角膜、腸、胃及諸如此類之個體。在另一個具體實例中，需要免疫抑制之個體為已接受幹細胞移植之個體。移植物可為同源移植物（亦即來自具有相同遺傳組成之供體）、同種移植物（亦即來自相同物種之供體）或異種移植物（亦即來自不同物種之供體）。

本發明提供一種抑制有治療需要之個體中諸如 G-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1β、IL-23、IL-6、IL-8 及 TNF-α 之發炎性細胞因子產生的方法。此方法包括投予該個體有效量之由式(I)-(XXXII)所表示之化合物或其任何具體實例或表 1、2 或 3 中所示之化合物。

1. c-Kit 相關癌症

與 c-kit 結合之 SCF 保護造血幹細胞及祖細胞免於發生細胞凋亡（Lee 等人, 1997, J. Immunol., 159:3211-3219，其全部教示內容均以引用方式納入本文中），由此有助於群體形成及血細胞生成。c-kit 之表現經常在急性骨髓性白血病（AML）中觀察到，且有時在急性淋巴細胞性白血病（ALL）中觀察到（關於回顧請參見 Sperling 等人, 1997, Haemat., 82:617-621；Escribano 等人, 1998, Leuk. Lymph., 30:459-466，其全部教示內容均以引用方式納入本文中）。雖然 c-kit 在大多數 AML 細胞中表現，但其表現似乎並非疾病發展之前兆（Sperling 等人, 1997, Haemat. 82:617-621，其全部教示內容均以引用方式納入本文中）。然而，SCF 保護 AML 細胞免於由化療劑誘發之細胞凋亡（Hassan 等人, 1996, Acta. Hem., 95:257-262，其全部教示內容均以引用方式納入本文中）。因此，因為藉本發明化合物抑制 Hsp90 所引起之 c-kit 降解將增強這些藥劑之功效且可能誘發 AML 細胞之細胞凋亡。

來自患有骨髓發育不良症候群（Sawada 等人, 1996, Blood, 88:319-327）或慢性骨髓性白血病（CML）（Sawai

等人, 1996, Exp. Hem., 2:116-122）之患者之細胞的純系生長(clonal growth)已發現可由與其他細胞因子組合之 SCF 顯著增強。CML 之特徵在於骨髓之費城染色體陽性細胞之擴增（Verfaillie 等人, 1998, Leuk., 12:136-138），其似乎主要由於細胞凋亡性死亡之抑制所致（Jones, 1997, Curr. Opin. Onc., 9:3-7）。已報導費城染色體之產物，p210.sup.BCR-ABL，已經報導可介導細胞凋亡之抑制（Bedi 等人, 1995, Blood, 86:1148-1158）。因為 p210.sup.BCR-ABL 與 c-kit RTK 均抑制細胞凋亡且 p62.sup.dok 已經建議作為為受質（Carpino 等人, 1997, Cell, 88:197-204），故由這些激酶介導之純系擴展經由常見發信號途徑發生是可能的。然而， c-kit 亦已經報導可直接與 p210.sup.BCR-ABL 相互作用（Hallek 等人, 1996, Brit. J Haem., 94:5-16），其建議 c-kit 在 CML 病理學中可具有更病因性的角色。因此，因藉由本發明化合物抑制 Hsp90 所引起之 c-kit 降解將證實適用於治療 CML。

正常結腸直腸黏膜並不表現 c-kit（Bellone 等人, 1997, J. Cell Physiol., 172:1-11）。然而，c-kit 經常在結腸直腸癌中表現（Bellone 等人, 1997, J. Cell Physiol., 172：1-11），且 SCF 與 c-kit 之自分泌環（autocrine loop）已在數種結腸癌細胞系中觀察到（Toyota 等人, 1993, Turn. Biol., 14:295-302；Lahm 等人, 1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118；Bellone 等人, 1997, J. Cell Physiol., 172:1-11）。此外，藉由使用中和抗體（Lahm 等人, 1995, Cell

Growth & Differ., 6:1111-1118）及下調 c-kit 及/或 SCF 來破壞自分泌環，顯著地抑制細胞增殖（Lahm 等人，1995, Cell Growth & Differl., 6:1111-1118；Bellone 等人，1997, J. Cell Physiol., 172:1-11）。

SCF/c-kit 自分泌環已經在胃癌細胞系中觀察到（Turner 等人，1992, Blood, 80:374-381；Hassan 等人，1998, Digest. Dis. Science, 43:8-14），且組成性 c-kit 活化對於胃腸基質腫瘤（GIST）而言亦顯得很重要。GIST 為消化系統最常見的間葉細胞腫瘤。超過 90%之 GIST 表現 c-kit，此係與這些來自 Cajal 間質細胞（ICC）之腫瘤細胞之假定來源一致（Hirota 等人，1998, Science, 279:577-580）。在來自若干不同患者之 GIST 中表現之 c-kit 經觀察在胞內近膜域中有突變，導致組成性活化（Hirota 等人，1998, Science 279:577-580）。因此，因藉由本發明化合物抑制 Hsp90 所引起之 c-kit 降解將為治療這些癌症之有效手段。

雄性生殖細胞腫瘤已經在組織學上分類為以下兩種：精原細胞瘤，其保留生殖細胞特徵；及非精原細胞瘤，其可顯示胚胎分化之特徵。精原細胞瘤與非精原細胞瘤二者均被認為起源於被命名為原位癌（CIS）之侵襲前階段（Murty 等人，1998, Sem. Oncol., 25:133-144）。c-kit 和 SCF 已報導對於胚胎發生期間之正常性腺發育為必需者（Loveland 等人，1997, J. Endocrinol., 153:337-344）。受體或配位體任一者的損失均會導致動物缺少生殖細胞。在出生後測試中，已發現 c-kit 可在萊狄細胞（Leydig cell）

及精原細胞中表現，而 SCF 在塞托利細胞（Sertoli cell）中表現（Loveland 等人，1997, J. Endocrinol., 153:337-344）。睾丸腫瘤由萊狄細胞發展而來，在表現人類乳突狀瘤病毒 16（HPV16）E6 與 E7 致癌基因之轉殖基因小鼠中發生率很高（Kondoh 等人，1991, J. Virol., 65:3335-3339；Kondoh 等人，1994, J. Urol., 152:2151-2154）。這些腫瘤表現 c-kit 與 SCF 二者，且自分泌環可藉由與 E6 和 E7 締合（Dyson 等人，1989, Science, 243:934-937；Werness 等人，1990, Science, 248:76-79；Scheffner 等人，1990, Cell, 63:1129-1136）來促成與功能性 p53 及視網膜母細胞瘤基因產物之細胞損失相關之腫瘤發生（Kondoh 等人，1995, Oncogene, 10:341-347）。SCF（Kondoh 等人，1995, Oncogene, 10:341-347）或 c-kit（Li 等人，1996, Canc. Res., 56:4343-4346）之缺陷型發信號突變體抑制在表現 HPV16 E6 及 E7 之小鼠中睾丸腫瘤之形成。由於 c-kit 激酶活化對於在這些動物中之腫瘤發生具有關鍵性，所以抑制 Hsp90 並藉此引起 c-kit 降解之本發明化合物將適用於預防或治療與人類乳突狀瘤病毒相關之睾丸腫瘤。

c-kit 在生殖細胞腫瘤上之表現顯示受體係由大部分原位癌及精原細胞瘤表現，但 c-kit 僅在小部分非精原細胞瘤中表現（Strohmeyer 等人，1991, Canc. Res., 51:1811-1816；Rajpert-de Meyts 等人，1994, Int. J. Androl., 17:85-92；Izquierdo 等人，1995, J. Pathol., 177:253-258；Strohmeyer 等人，1995, J. Urol., 153:511-515；Bokenmeyer 等人，1996, J.

Cance. Res., Clin. Oncol., 122:301-306；Sandlow 等人，1996, J. Androl., 17:403-408）。因此，因藉由本發明化合物抑制 Hsp90 所引起之 c-kit 降解將為治療這些癌症之有效手段。

SCF 和 c-kit 係在發育中齧齒動物之整個中樞神經系統中表現，且表現模式暗示在神經外胚層細胞生長、遷移及分化中之角色。SCF 和 c-kit 亦已經報導在成人大腦中表現（Hamel 等人，1997, J. Neuro-Onc., 35:327-333）。c-kit 之表現亦已經在正常人類大腦組織中觀察到（Tada 等人，1994, J. Neuro., 80:1063-1073）。界定大部分顱內腫瘤之神經膠母細胞瘤及星形細胞瘤係起因於星形細胞之贅生性轉化（Levin 等人，1997, Principles & Practice of Oncology, 2022-2082）。c-kit 之表現已經在神經膠母細胞瘤細胞系及組織中觀察到（Berdel 等人，1992, Canc. Res., 52:3498-3502；Tada 等人，1994, J. Neuro., 80:1063-1073；Stanulla 等人，1995, Act. Neuropath., 89:158-165）。

c-kit 與星形細胞瘤病理學之聯繫並不太明瞭。已經有報導指出 c-kit 在正常星形細胞中之表現（Natali 等人，1992, Int. J. Canc., 52:197-201）（Tada 等人，1994, J. Neuro., 80:1063-1073），而其他則報導 c-kit 並未表現（Kristt 等人，1993, Neuro., 33:106-115）。在前者情況下，在高等級腫瘤（high grade tumor）中觀察到高水平之 c-kit 表現（Kristt 等人，1993, Neuro., 33:106-115），而在後者情況下研究者無法偵測到在星形細胞瘤中之任何表現。此外，亦存在關

於神經母細胞瘤中 c-kit 及 SCF 表現之矛盾報導。一項研究發現神經母細胞瘤細胞系經常表現 SCF，但鮮少表現 c-kit。在原發性腫瘤中，c-kit 係在約 8%之神經母細胞瘤中偵測到，而 SCF 則見於 18%之腫瘤中（Beck 等人, 1995, Blood, 86:3132-3138)。相反地，其他研究(Cohen 等人, 1994, Blood, 84:3465-3472）已報導所檢查之所有 14 種神經母細胞瘤細胞系均含有 c-kit/SCF 自分泌環，且受體與配位體二者之表現係在 45%所檢查腫瘤樣本中觀察到。在二細胞系中，抗 c-kit 之抗體抑制細胞增殖，暗示 SCF/c-kit 自分泌環有助於生長（Cohen 等人, 1994, Blood, 84:3465-3472）。因此，因藉由本發明化合物抑制 Hsp90 所引起之 c-kit 降解將為治療一些中樞神經系統癌症之有效手段。

2. Bcr-Abl 相關癌症

產生融合蛋白 Bcr-Abl 之費城染色體與大部分慢性骨髓性白血病（CML）患者（超過 95%）、10-25%之急性淋巴細胞性白血病（ALL）患者及約 2-3%之急性骨髓性白血病（AML）相關。此外，Bcr-Abl 為各種其他血液惡性腫瘤中之因子，包括類似 CML 之顆粒球性增生、骨髓單核細胞性白血病、淋巴瘤及紅系白血病（參見 Lugo 等人, MCB (1989), 9:1263-1270；Daley 等人, Science (1990), 247:824-830；及 Honda, Blood (1998), 91:2067-2075，這些參考文獻之全部教示內容以引用方式納入本文中）。

許多不同種類的證據支持諸如 p210 及 p185 BCR-ABL 之 Bcr-Abl 致癌蛋白為這些白血病中之病因性因素的論點

（Campbell 及 Arlinghaus, "Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", In：Advances in Cancer Research, 編者 Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57:227-256, 1991，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。惡性活性在很大程度上係由於 Bcr-Abl 蛋白之高度活化蛋白質酪胺酸激酶活性及其與蛋白質受質之異常相互作用所致（Arlinghaus 等人, In：UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, 編者 R. P. Gale, D. Hoelzer, New York, N.Y., Alan R. Liss, Inc., 108:81-90, 1990，其全部教示內容以引用方式納入本文中）。Bcr-Abl 癌蛋白 p210 Bcr-Abl係與 CML和 ALL二者相關，而較小之致癌蛋白p185 BCR-ABL 係與 ALL 患者相關，雖然有些 CML 患者亦表現 p185（Campbell 等人, 1991）。

3. FLT3 相關癌症

FLT3 相關癌症為其中偵測到不當 FLT3 活性之癌症。FLT3 相關癌症包括血液惡性腫瘤，諸如白血病及淋巴瘤。在一些具體實例中，FLT3 相關癌症包括急性骨髓性白血病（AML）、B 前驅體細胞急性淋巴母細胞性白血病、骨髓發育不良白血病、T 細胞急性淋巴母細胞性白血病、混合系白血病（MLL）或慢性骨髓性白血病（CML）。

4. EGFR 相關癌症

EGFR 相關癌症為其中不當的 EGFR 活性（例如引起組成性酪胺酸激酶活性之 EGFR 過度表現或 EGFR 突變）已

經被暗指為成因之癌症。不當的 EGFR 活性已經與多種人類癌症中之不利預後有所聯繫，諸如神經母細胞瘤、腸癌（諸如直腸癌、結腸癌、家族性腺瘤性息肉癌及遺傳性非息肉性結腸直腸癌）、食道癌、唇癌、喉癌、下嚥癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、髓性甲狀腺癌、乳突狀甲狀腺癌、腎癌、腎實質癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮體癌、子宮內膜癌、絨膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳癌、尿道癌、黑素瘤、大腦腫瘤（諸如神經膠母細胞瘤、星形細胞瘤、腦脊膜瘤、神經管母細胞瘤及外周神經外胚層腫瘤）、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴細胞性白血病（ALL）、慢性淋巴細胞性白血病（CLL）、急性骨髓白血病（AML）、慢性粒細胞性白血病（CML）、成人 T 細胞白血病淋巴瘤、肝細胞癌、膽囊癌、支氣管癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、多發性骨髓瘤、基底細胞癌、畸胎瘤、視網膜母細胞瘤、脈絡膜黑素瘤、精原細胞瘤、橫紋肌肉瘤、顱咽管瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤、尤文氏肉瘤及漿細胞瘤。

詳言之，EGFR 似乎在人類大腦腫瘤之發展中具有重要角色。編碼 EGFR 之基因之過度表現、擴增、缺失及結構重排的高發生率已在大腦腫瘤之活組織檢查中發現。事實上，在膠質母細胞瘤多形性腫瘤中 EGFR 基因之擴增為已知最一致的基因變化之一，其中 EGFR 在大約 40%之惡性神經膠質瘤中過度表現，且 EGFRvIII 突變在約 50%之所

有神經膠母細胞瘤中發現。

除神經膠質瘤之外，異常 EGFR 表現已經在許多鱗狀表皮樣癌及乳癌中報導。令人感興趣的是，證據亦指出許多患有過度表現 EGFR 之腫瘤的患者，比起患有不過度表現 EGFR 之腫瘤的患者，具有較差之預後。

非小細胞肺癌（NSCLC）包括鱗狀細胞癌、腺癌、細支氣管肺泡癌（BAC）及大細胞未分化性癌。一小組患有 NSCLC 之患者已經證實可在被認為維持疾病所必需之 EGFR 的酪胺酸激酶域中有突變。用吉非替尼（一種靶向 EGFR 之酪胺酸激酶抑制劑）治療這小組患有 NSCLC 之患者已顯示快速且顯著之臨床反應。

因此，可有效地抑制或降低 EGFR 異常表現之治療策略在作為潛在抗癌劑方面具有極大利益。

5. 難治性癌症之組合療法及治療

本發明組合療法之預防或治療劑可相繼或同時投予。在一個特定具體實例中，本發明之組合療法包含一或多種化合物及至少一種具有與該化合物相同作用機制之其他療法（例如另一種預防或治療劑）。在另一特定具體實例中，本發明之組合療法包含一或多種本發明化合物及至少一種具有與該化合物不同作用機制之其他療法（例如另一種預防或治療劑）。在某些具體實例中，本發明之組合療法係藉由與一或多種本發明化合物共同發揮作用以具有相加或協同效果而改良該等化合物之預防或治療效果。在某些具體實例中，本發明之組合療法減少與該等療法（例如預防

或治療劑）相關之副作用。在某些具體實例中，本發明之組合療法降低該等療法中一或多者之有效劑量。

組合療法之預防或治療劑可於同一醫藥組成物中投予個體，較佳為人類個體。在替代具體實例中，組合療法之預防或治療劑可於個別醫藥組成物中同時投予個體。預防或治療劑可以相同或不同之投藥途徑投予個體。

在一個特定具體實例中，係將包含一或多種本發明化合物之醫藥組成物投予個體，較佳為人類，以預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀。根據本發明，本發明之醫藥組成物亦可包含一或多種其他藥劑（例如目前正用於、已經用於或已知適用於預防、治療或改善增殖病症或其症狀之預防或治療劑）。

醫藥組成物可用於療法中，例如以治療患有感染之哺乳動物。在一個具體實例中，醫藥組成物包含一或多種額外治療劑，諸如一或多種額外抗感染劑。

在另一個具體實例中，本發明為本文所揭示式中任一者之化合物於製造用於治療患有感染之哺乳動物之醫藥品的用途。

在另一個具體實例中，本發明為包含由本文所揭示式中任一者表示之化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。醫藥組成物可用於療法中，例如以治療患有發炎性或免疫病症之哺乳動物。在一個具體實例中，醫藥組成物包含一或多種額外治療劑，諸如一或多種額外消炎劑或一或多種免疫抑制劑。

在另一個具體實例中，本發明為本文所揭示式中任一者的化合物於製造用於治療患有發炎性或自體免疫病症之哺乳動物或用於治療需要免疫抑制之哺乳動物之醫藥品的用途。

本發明提供預防、控制、治療或改善難以（完全或部分）用現有用於諸如癌症之增殖病症之藥劑療法治療之個體中的這種增殖病症或其一或多種症狀之方法，該方法包括投予該個體一劑有效量之一或多種本發明化合物及一劑有效量之一或多種療法（例如一或多種適用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其症狀之預防或治療劑）。本發明亦提供藉由對已證實難以用其他療法治療且不再接受這些療法之患者投予與任何其他療法組合之一或多種本發明化合物來預防、治療、控制或改善增殖病症或其症狀之方法。

本發明之化合物及/或其他療法可經由熟習此項技術者已知之任何途徑投予個體。投藥途徑之例子包括但不限於：非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下，口服（例如吸入）、鼻內、經皮（局部）、經黏膜及經直腸投藥。

6) <u>適用於與本發明化合物組合之藥劑</u>

不希望受理論所侷限，咸信本發明之化合物在治療其癌症已變得多重耐藥性之個體時可尤其有效。儘管化療劑最初引起腫瘤衰退，但目前用以治療癌症之大多數藥劑僅靶向一種腫瘤發展之途徑。因此，在許多情況中，在用一或多種化療劑治療後，腫瘤產發展出多重耐藥性且不再對治療作出積極反應。抑制 Hsp90 活性的優點之一在於數種

其客戶蛋白，其大多為所涉及信號轉導之蛋白質激酶或轉錄因子，已經證明牽涉於癌症發展。因此，抑制 Hsp90 提供一種使數種腫瘤發展途徑同時短路之方法。因此，咸信用本發明之 Hsp90 抑制劑單獨或與其他化療劑組合治療癌症，與其他目前可用療法相比，更有可能導致腫瘤衰退或消除，且不太可能導致更具侵襲性之多重耐藥性腫瘤的發展。

在一個具體實例中，本發明之化合物可與為酪胺酸激酶抑制劑（例如抑制 EGFR 酪胺酸激酶活性之吉非替尼或埃羅替尼（erlotinib））之藥劑共同投予。在另一個具體實例中，可將本發明之化合物投予其癌症已變得對酪胺酸激酶抑制劑（例如吉非替尼或埃羅替尼）具有抗性之患者。在此具體實例中，本發明之化合物可單獨投予或與酪胺酸激酶抑制劑組合投予。

在另一個具體實例中，本發明之化合物適用於治療患有已變得對伊馬替尼具有抗性之血液癌症的患者，伊馬替尼是一種藉由抑制 Bcr-Abl 之酪胺酸激酶活性而起作用之化療劑。在處於慢性期以及處於爆發危機之患有 CML 之患者中，用伊馬替尼治療通常會誘發好轉。然而，在多數情況下，尤其是處在好轉之前的爆發危機之患者中，好轉並不持久，因為 Bcr-Abl 融合蛋白在使其對伊馬替尼具有抗性之酪胺酸激酶域中發展出突變。（參見 Nimmanapalli 等人，Cancer Research (2001), 61:1799-1804；及 Gorre 等人，Blood (2002), 100:3041-3044，這些參考文獻各自之全

部教示內容以引用方式納入本文中)。本發明之化合物藉由抑制破壞Bcr-Abl/Hsp90錯合物之Hsp90活性來起作用。當 Bcr-Abl 不與 Hsp90 錯合時，其迅速降解。因此，本發明之化合物可有效治療耐伊馬替尼之白血病，因為其經由與伊馬替尼不同之機制起作用。本發明之化合物可單獨投予或與伊馬替尼一起投予患有對伊馬替尼不具有抗性的 Bcr-Abl 相關癌症之患者或癌症已變得對伊馬替尼具有抗性之患者。

可與本發明化合物共同投予之抗癌劑包括：Taxol™，亦稱為“太平洋紫杉醇（paclitaxel）”，是一種藉由增強及穩定微管形成而起作用之知名抗癌藥物，以及 Taxol™ 之類似物，諸如 Taxotere™。具有基本紫杉烷骨架作為共同結構特徵之化合物，也已經證明具有將細胞阻止於 G2-M 期之能力，此係由於對微管之穩定或抑制所致。

可與本發明化合物組合使用之其他抗癌劑包括：阿伐斯汀（Avastin）、阿黴素（Adriamycin）、放線菌素 D（Dactinomycin）、博來黴素（Bleomycin）、長春花鹼（Vinblastine）、順鉑（Cisplatin）、阿西維辛（acivicin）；阿柔比星（aclarubicin）；阿考達唑（acodazole）鹽酸鹽；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；阿地介白素（aldesleukin）；六甲蜜胺（altretamine）；安波黴素（ambomycin）；阿美蒽醌（ametantrone）乙酸鹽；胺魯米特（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；安美達錠（anastrozole）；安麯黴素（anthramycin）；天冬醯胺酶

（asparaginase）；曲林菌素（asperlin）；阿紮胞苷（azacitidine）；阿紮替派（azetepa）；阿佐黴素（azotomycin）；巴馬司他（batimastat）；苯佐替派（benzodepa）；比卡魯胺（bicalutamide）；比生群（bisantrene）鹽酸鹽；雙奈法德（bisnafide）二甲磺酸鹽；比折來新（bizelesin）；博來黴素硫酸鹽；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安（busulfan）；放線菌素 C（cactinomycin）；卡普睾酮（calusterone）；卡醋胺（caracemide）；卡貝替姆（carbetimer）；卡波鉑（carboplatin）；卡莫司汀（carmustine）；卡柔比星（carubicin）鹽酸鹽；卡折來新（carzelesin）；西地芬戈（cedefingol）；苯丁酸氮芥（chlorambucil）；西羅黴素（cirolemycin）；克拉屈濱（cladribine）；克裏斯奈托（crisnatol）甲磺酸鹽；環磷醯胺；阿糖胞苷（cytarabine）；達卡巴哄（dacarbazine）；道諾紅菌素（daunorubicin）鹽酸鹽；地西他濱（decitabine）；右奧馬鉑（dexormaplatin）；地紮胍寧（dezaguanine）；地紮胍寧甲磺酸鹽；地吖醌（diaziquone）；多柔比星（doxorubicin）；多柔比星鹽酸鹽；曲洛昔芬（droloxifene）；曲洛昔芬檸檬酸鹽；屈他雄酮（dromostanolone）丙酸鹽；達佐黴素（duazomycin）；依達曲沙（edatrexate）；依氟鳥胺酸（eflornithine）鹽酸鹽；依沙蘆星（elsamitrucin）；恩洛鉑（enloplatin）；恩普胺酯（enpromate）；依匹哌啶（epipropidine）；表柔比星（epirubicin）鹽酸鹽；厄布洛唑（erbulozole）；依索比星

（esorubicin）鹽酸鹽；雌莫司汀（estramustine）；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑（etanidazole）；依託泊苷（etoposide）；依託泊苷磷酸鹽；埃托寧（etoprine）；法屈唑（fadrozole）鹽酸鹽；法紮拉濱（fazarabine）；芬維A胺（fenretinide）；氮尿苷（floxuridine）；氟達拉賓（fludarabine）磷酸鹽；氟尿嘧啶（fluorouracil）；氟西他濱（flurocitabine）；磷喹酮（fosquidone）；福司曲星鈉（fostriecin sodium）；吉西他濱（gemcitabine）；吉西他濱鹽酸鹽；羥基脲；伊達比星（idarubicin）鹽酸鹽；異環磷醯胺（ifosfamide）；伊莫福新（ilmofosine）；介白素II（包括重組介白素II或rIL2）、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-n1；干擾素α-n3；干擾素β-I a；干擾素γ-I b；異丙鉑（iproplatin）；伊立替康（irinotecan）鹽酸鹽；蘭瑞肽（lanreotide）乙酸鹽；來曲唑（letrozole）；亮丙立德（leuprolide）乙酸鹽；利阿唑（liarozole）鹽酸鹽；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀（lomustine）；洛索蒽醌（losoxantrone）鹽酸鹽；馬索羅酚（masoprocol）；美登素（maytansine）；氮芥（mechlorethamine）鹽酸鹽；甲地孕酮（megestrol）乙酸鹽；十六次甲基甲地孕酮（melengestrol）乙酸鹽；美法侖（melphalan）；美諾立爾（menogaril）；巯基嘌呤；甲胺喋呤（methotrexate）；甲胺喋呤鈉；蔓托寧（metoprine）；美妥替哌（meturedepa）；米丁度胺（mitindomide）；米托卡西（mitocarcin）；米托羅米（mitocromin）；米托潔林（mitogillin）；米托馬星

（mitomalcin）；絲裂黴素（mitomycin）；米托司培（mitosper）；米托坦（mitotane）；米托蒽醌（mitoxantrone）鹽酸鹽；黴酚酸（mycophenolic acid）；諾考達唑（nocodazole）；諾加黴素（nogalamycin）；奧馬鉑（ormaplatin）；奧昔舒侖（oxisuran）；培門冬酶（pegaspargase）；培利黴素（peliomycin）；奈莫司汀（pentamustine）；培洛黴素（peplomycin）硫酸鹽；培磷醯胺（perfosfamide）；哌泊溴烷（pipobroman）；哌泊舒凡（piposulfan）；吡羅蒽醌（piroxantrone）鹽酸鹽；普卡黴素（plicamycin）；普洛美坦（plomestane）；卟吩姆鈉（porfimer sodium）；泊非黴素（porfiromycin）；潑尼莫司汀（prednimustine）；丙卡巴肼（procarbazine）鹽酸鹽；嘌呤黴素（puromycin）；嘌呤黴素鹽酸鹽；吡唑呋喃菌素（pyrazofurin）；利波腺苷（riboprine）；羅穀亞胺（rogletimide）；沙芬戈（safingol）；沙芬戈鹽酸鹽；司莫司汀（semustine）；辛曲秦（simtrazene）；司泊索非鈉（sparfosate sodium）；司帕黴素（sparsomycin）；鍺螺胺（spirogermanium）鹽酸鹽；螺莫司汀（spiromustine）；螺鉑（spiroplatin）；鏈黑菌素（streptonigrin）；鏈佐星（streptozocin）；磺氣苯脲（sulofenur）；他利黴素（talisomycin）；替康蘭鈉（tecogalan sodium）；喃氟啶（tegafur）；替洛蒽醌（teloxantrone）鹽酸鹽；替莫泊芬（temoporfin）；表鬼臼毒噻吩糖苷（teniposide）；替羅昔隆（teroxirone）；睾內酯（testolactone）；噻咪嘌呤

（thiamiprine）；硫鳥嘌呤（thioguanine）；塞替派（thiotepa）；噻唑呋啉（tiazofurin）；替拉紮明（tirapazamine）；托瑞米芬（toremifene）檸檬酸鹽；曲托龍（trestolone）乙酸鹽；曲西立濱（triciribine）磷酸鹽；三甲曲沙；三甲曲沙葡萄糖醛酸鹽；曲普瑞林（triptorelin）；妥布氯唑（tubulozole）鹽酸鹽；尿嘧啶氮芥；烏瑞替派（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；長春花鹼硫酸鹽；長春新鹼（vincristine）硫酸鹽；長春地辛（vindesine）；長春地辛硫酸鹽；長春匹定（vinepidine）硫酸鹽；長春甘酯（vinglycinate）硫酸鹽；長春羅新（vinleurosine）硫酸鹽；長春瑞賓（vinorelbine）酒石酸鹽；長春羅定（vinrosidine）硫酸鹽；長春利定（vinzolidine）硫酸鹽；伏羅唑（vorozole）；折尼鉑（zeniplatin）；淨司他丁（zinostatin）；左柔比星（zorubicin）鹽酸鹽。

可與本發明化合物組合使用之其他抗癌藥物包括：20-表-1,25-二羥基維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍（abiraterone）；阿柔比星；醯基富烯（acylfulvene）；阿的培諾（adecypenol）；阿多來新；阿地介白素；ALL-TK 拮抗劑；六甲蜜胺；胺莫司汀（ambamustine）；艾美多（amidox）；胺磷汀（amifostine）；胺基乙醯丙酸；胺柔比星（amrubicin）；安吖啶；阿那格雷（anagrelide）；安美達錠；穿心蓮內酯（andrographolide）；血管生成抑制劑；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安他利（antarelix）；抗背部化形態發生蛋白-1（anti-dorsalizing morphogenetic protein-1）；

抗雄激素，前列腺癌；抗雌激素（antiestrogen）；抗新普拉通（antineoplaston）；反義寡核苷酸；甘胺酸阿非迪黴素（aphidicolin glycinate）；細胞凋亡基因調節劑；細胞凋亡調控劑；脫嘌呤核酸（apurinic acid）；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧（asulacrine）；阿他美坦（atamestane）；阿莫司汀（atrimustine）；阿新司坦汀 1（axinastatin 1）；阿新司坦汀 2；阿新司坦汀 3；阿紮司瓊（azasetron）；阿紮托新（azatoxin）；重氮酪胺酸（azatyrosine）；漿果赤黴素（baccatin）III 衍生物；班蘭諾（balanol）；巴馬司他；BCR/ABL 拮抗劑；苯并氯（benzochlorins）；苯甲醯基星形孢菌素（benzoylstaurosporine）；β 內醯胺衍生物；β-阿立辛（beta-alethine）；β 克拉黴素 B（betaclamycin B）；樺木酸（betulinic acid）；bFGF 抑制劑；比卡魯胺；比生群；雙吖丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德；比生群 A；比折來新；比銳來特（breflate）；溴匹立明；布度鈦（budotitane）；丁基硫堇亞砜胺（buthionine sulfoximine）；卡泊三醇（calcipotriol）；鈣磷酸蛋白 C（calphostin C）；喜樹鹼（camptothecin）衍生物；金絲雀痘 IL-2（canarypox IL-2）；卡培他濱（capecitabine）；甲醯胺-胺基-三唑；羧基醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨衍生抑制劑；卡折來新；酪蛋白激酶抑制劑（ICOS）；栗樹精胺（castanospermine）；殺菌肽 B（cecropin B）；西曲瑞克（cetrorelix）；二氯卟酚（chlorlns）；氯喹喏啉磺醯

胺（chloroquinoxaline sulfonamide）；西卡前列素（cicaprost）；順式卟啉（cis-porphyrin）；克拉屈濱；氯米芬類似物（clomifene analogues）；克黴唑（clotrimazole）；克立黴素 A（collismycin A）；克立黴素 B；康柏斯達汀 A4（combretastatin A4）；康柏斯達汀類似物；康納京尼（conagenin）；卡那貝西汀 816（crambescidin 816）；克裏斯奈托；念珠藻環肽 8（cryptophycin 8）；念珠藻環肽 A 衍生物；卡拉新 A（curacin A）；環戊蒽醌（cyclopentanthraquinones）；環普蘭姆（cycloplatam）；西匹黴素（cypemycin）；阿糖胞苷奧卡磷化物（cytarabine ocfosfate）；溶細胞因子（cytolytic factor）；細胞抑素（cytostatin）；達昔單抗（dacliximab）；地西他濱；去氫膜海鞘素 B（dehydrodidemnin B）；地洛瑞林（deslorelin）；地塞米松（dexamethasone）；右異環磷醯胺（dexifosfamide）；右雷佐生（dexrazoxane）；右維拉帕米（dexverapamil）；地吖醌；地姆寧 B（didemnin B）；地多西（didox）；二乙基降精胺（diethylnorspermine）；二氫-5-氮胞苷；9-二噁黴素（9-dioxamycin）；二苯基螺莫司汀；多可沙諾（docosanol）；多拉司瓊（dolasetron）；脫氧氟尿苷（doxifluridine）；曲洛昔芬；屈大麻酚（dronabinol）；多卡米辛 SA（duocarmycin SA）；依布硒啉（ebselen）；依考莫司汀（ecomustine）；依地福新（edelfosine）；依決洛單抗（edrecolomab）；依氟鳥胺酸；欖香烯（elemene）；乙嘧替氟（emitefur）；表柔比星；愛普列特（epristeride）；

雌莫司汀類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑；依託泊苷磷酸鹽；依西美坦（exemestane）；法屈唑；法紮拉濱；芬維 A 胺；非格司亭（filgrastim）；非那雄安（finasteride）；黃皮利多（flavopiridol）；夫來折司汀（flezelastine）；夫斯特隆（fluasterone）；氟達拉濱；氟道諾黴素（fluorodaunorunicin）鹽酸鹽；福酚美克（forfenimex）；福美司坦（formestane）；福司曲星（fostriecin）；福莫司汀（fotemustine）；德卟啉釓（gadolinium texaphyrin）；硝酸鎵；加洛他濱（galocitabine）；加尼瑞克（ganirelix）；明膠酶（gelatinase）抑制劑；吉西他濱；谷胱甘肽抑制劑；和普蘇姆（hepsulfam）；和瑞古林（heregulin）；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃素（hypericin）；伊班膦酸（ibandronic acid）；伊達比星；艾多昔芬（idoxifene）；伊決孟酮（idramantone）；伊莫福新；伊洛馬司他（ilomastat）；咪唑吖啶酮（imidazoacridones）；咪喹莫特（imiquimod）；免疫刺激肽；類胰島素生長因子-1 受體抑制劑；干擾素激動劑；干擾素；介白素；碘苄胍（iobenguane）；碘多柔比星（iododoxorubicin）；4-甘薯醇（4-ipomeanol）；伊羅普拉（iroplact）；伊索拉定（irsogladine）；異苯胍唑（isobengazole）；異質哈立康定 B（isohomohalicondrin B）；伊他司瓊（itasetron）；傑斯普拉克立德（jasplakinolide）；卡哈拉立得 F（kahalalide F）；片螺素-N 三乙酸鹽（lamellarin-N triacetate）；蘭瑞肽；雷那黴素

（leinamycin）；來格司亭（lenograstim）；硫酸香菇多糖（lentinan sulfate）；立托斯坦汀（leptolstatin）；來曲唑；白血病抑制因子；白血球 α 干擾素；亮丙立德+雌激素+孕酮；亮丙瑞林（leuprorelin）；左旋咪唑（levamisole）；利阿唑；直鏈多元胺類似物；親脂性二醣肽；親脂性鉑化合物；立索克林醯胺 7（lissoclinamide 7）；洛鉑（lobaplatin）；蚯蚓磷脂（lombricine）；洛美曲索（lometrexol）；氯尼達明（lonidamine）；洛索蒽醌；洛伐他汀（lovastatin）；洛索立賓（loxoribine）；勒托替康（lurtotecan）；德卟啉鑥（lutetium texaphyrin）；立索茶鹼（lysofylline）；溶菌肽（lytic peptides）；美坦辛（maitansine）；麥洛坦汀 A（mannostatin A）；馬立馬斯他（marimastat）；馬索羅酚；馬司非（maspin）；基質溶素（matrilysin）抑制劑；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾；麥爾巴隆（merbarone）；美替瑞林（meterelin）；蛋胺酶（methioninase）；甲氧氯普胺（metoclopramide）；MIF 抑制劑；米非司酮（mifepristone）；米替福新（miltefosine）；米立司亭（mirimostim）；錯配雙股 RNA；米托胍腙（mitoguazone）；二溴衛矛醇（mitolactol）；絲裂黴素類似物；米托萘胺（mitonafide）；米托毒素（mitotoxin）纖維母細胞生長因子-沙泊寧（saporin）；米托蒽醌；莫法羅汀（mofarotene）；莫拉司亭（molgramostim）；單株抗體，人絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質 A+分枝桿菌細胞壁 sk；莫哌達醇（mopidamol）；多重耐藥性基因抑制劑；以多腫瘤抑制因

子1為基礎之療法；氮芥抗癌劑；美卡普羅B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁萃取物；美瑞泡仁(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N經取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替(nagrestip)；納洛酮+戊唑星(naloxone+pentazocine)；納普維(napavin)；萘特非(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯胺(nilutamide)；麗沙黴素(nisamycin)；氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑；裏挫林(nitrullyn)；O6-苄基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克恩(okicenone)；寡核苷酸；奧那司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；奧拉新(oracin)；口服細胞因子誘導物；奧馬鉑；奧沙特隆(osaterone)；奧賽力鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕諾明(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米膦酸(pamidronic acid)；人參三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉貝新(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶；皮地新(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；噴唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺；紫蘇子醇(perillyl alcohol)；吩哢黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯；磷酸酶抑制劑；皮西板尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；吡柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；普來司

汀 A（placetin A）；普來司汀 B；血漿素原活化劑抑制劑；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物；卟吩姆鈉；泊非黴素；強的松（prednisone）；丙基雙吖啶酮；前列腺素 J2；蛋白酶體抑制劑；以蛋白 A 為基礎之免疫調節劑；蛋白質激酶 C 抑制劑；蛋白質激酶 C 抑制劑；微藻（microalgal）；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紫紅素（purpurin）；吡唑并吖啶；吡哆醛化血色素聚氧化乙烯接合物；raf 拮抗劑；雷替曲賽（raltitrexed）；雷莫司瓊（ramosetron）；ras 法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；脫甲基化瑞替立汀（retelliptine demethylated）；錸 Re 186 依替膦酸鹽（rhenium Re 186 etidronate）；根瘤菌素（rhizoxin）；核酶；RII 視黃醯胺；羅穀亞胺；羅希吐鹼（rohitukine）；羅莫肽（romurtide）；羅喹美克（roquinimex）；魯濱吉隆 B1（rubiginone B1）；魯泊塞（ruboxyl）；沙芬戈；聖特平（saintopin）；SarCNU；沙卡弗托 A（sarcophytol A）；沙格司亭（sargramostim）；Sdi 1 模擬劑；司莫司汀；衰老衍生之抑制劑 1；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原-結合蛋白；西佐喃（sizofiran）；索布佐生（sobuzoxane）；硼卡鈉（sodium borocaptate）；苯基乙酸鈉；索佛羅（solverol）；生長調節素結合蛋白；索納明（sonermin）；斯帕福斯酸（sparfosic acid）；斯皮卡黴素 D（spicamycin D）；螺莫司汀；斯蘭羅皮汀（splenopentin）；海綿抑素 1（spongistatin 1）；角鯊胺（squalamine）；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑

制劑；斯替皮米德（stipiamide）；基質溶素抑制劑；索非羅新（sulfinosine）；過度活性血管活性腸肽拮抗劑；磺化偏端黴素（suradista）；蘇拉明（suramin）；苦馬豆素（swainsonine）；合成葡糖胺聚糖；他莫司汀（tallimustine）；他莫昔芬甲碘化物（tamoxifen methiodide）；牛磺莫司汀（tauromustine）；他紮羅汀（tazarotene）；替康蘭鈉；喃氣啶；碲哌喃鎓（tellurapyrylium）；端粒酶抑制劑；替莫泊芬；替莫唑胺（temozolomide）；表鬼臼毒噻吩糖苷；四氯十氧化物；替唑明（tetrazomine）；噻立拉斯汀（thaliblastine）；噻考瑞林（thiocoraline）；血小板生成素（thrombopoietin）；血小板生成素模擬劑；胸腺法新（thymalfasin）；胸腺生成素受體激動劑；胸腺曲南（thymotrinan）；促甲狀腺素；乙基錫初卟啉（tin ethyl etiopurpurin）；替拉紮明；二氯二茂鈦（titanocene bichloride）；托普升替（topsentin）；托瑞米芬；全能性幹細胞因子；轉譯抑制劑；維甲酸（tretinoin）；三乙醯尿苷（triacetyluridine）；曲西立濱；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司瓊（tropisetron）；妥羅雄脲（turosteride）；酪胺酸激酶抑制劑；酪胺酸磷酸化抑制劑（tyrphostin）；UBC抑制劑；烏苯美司（ubenimex）；泌尿生殖竇衍生生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽；凡瑞林B（variolin B）；載體系統、紅細胞基因療法；維拉雷瑣（velaresol）；凡拉明（veramine）；凡啶（verdins）；維替泊芬；長春瑞賓；維薩汀（vinxaltine）；維他欣（vitaxin）；伏羅唑；紮諾特

隆（zanoterone）；折尼鉑；亞芊維 C（zilascorb）；及淨司他丁斯酯（zinostatin stimalamer）。較佳之抗癌藥物為 5-氟尿嘧啶及甲醯四氫葉酸（leucovorin）。

其他可與本發明化合物組合使用之化療劑包括但不限於：烷基化劑、抗代謝物、天然物或激素。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之烷基化劑實例包括但不限於：氮芥（例如甲氯乙胺（mechloroethamine）、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等）、烷基磺酸酯（例如白消安）、亞硝基脲（例如卡莫司汀、洛莫司汀等）或三氮烯（地卡巴哄（decarbazine）等）。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之抗代謝物實例包括但不限於：葉酸類似物（例如甲胺喋呤）或嘧啶類似物（例如阿糖胞苷）、嘌呤類似物（例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之天然產物實例包括但不限於：長春花生物鹼（例如長春鹼、長春新鹼）、表鬼臼毒素（epipodophyllotoxin）（例如依託泊苷）、抗生素（例如道諾黴素、多柔比星、博來黴素）、酵素（例如 L-天冬醯胺酶）或生物反應改質劑（例如干擾素 α）。

可與本發明化合物組合使用之烷基化劑實例包括但不限於：氮芥（例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等）、伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺（例如六甲基三聚氰胺、塞替派）、烷基磺酸酯（例如白消安）、亞硝基脲（例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈佐星等）或三氮烯

（地卡巴肼等）。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防癌症之抗代謝物實例包括但不限於：葉酸類似物（例如甲胺喋呤）或嘧啶類似物（例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷）、嘌呤類似物（例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防癌症之天然產物實例包括但不限於：長春花生物鹼（例如長春鹼、長春新鹼）、表鬼臼毒素（例如依託泊苷、替尼泊甙）、抗生素（例如放線菌素 D、道諾黴素、多柔比星、博來黴素、普卡黴素、絲裂黴素）、酵素（例如 L-天冬醯胺酶）或生物反應改質劑（例如干擾素 α）。在本發明之方法及組成物中適用於治療或預防癌症之激素及拮抗劑實例包括但不限於：腎上腺類固醇（例如強的松）、孕酮（例如羥基己酸羥孕酮、甲地孕酮乙酸鹽、甲羥孕酮乙酸鹽）、雌激素（例如二乙基已烯雌酚（diethlystilbestrol）乙炔雌二醇（ethinyl estradiol））、抗雌激素（例如他莫昔芬）、雄激素（例如丙酸睾酮、氟甲睾酮）、抗雄激素（例如氟他胺）、促性腺激素釋放激素類似物（例如亮丙立德）。可用於本發明之方法及組成物中以供治療或預防癌症之其他藥劑包括鉑配位錯合物（例如順鉑、卡波鉑）、蒽醌（例如米托蒽醌）、經取代之脲（例如羥基脲）、甲基肼衍生物（例如丙卡巴肼）、腎上腺皮質抑制劑（例如米托坦、胺魯米特）。

藉由使細胞因微管之穩定和抑制作用阻止於 G2-M 期而發揮作用且可與本發明化合物組合使用之抗癌劑實例包

括但不限於以下市售藥物及開發中之藥物：厄布洛唑（亦稱為 R-55104）、海兔毒素 10（Dolastatin 10）（亦稱為 DLS-10 及 NSC-376128）、羥乙磺酸米沃布林（Mivobulin isethionate）（亦稱為 CI-980）、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來（Discodermolide）（亦稱為 NVP-XX-A-296）、ABT-751（亞培（Abbott），亦稱為 E-7010）、阿托海汀（Altorhyrtin）（諸如阿托海汀 A 及阿托海汀 C）、海綿抑素（諸如海綿抑素 1、海綿抑素 2、海綿抑素 3、海綿抑素 4、海綿抑素 5、海綿抑素 6、海綿抑素 7、海綿抑素 8 及海綿抑素 9）、西馬多丁（Cemadotin）鹽酸鹽（亦稱為 LU-103793 和 NSC-D-669356）、埃坡黴素（Epothilone）（諸如埃坡黴素 A、埃坡黴素 B、埃坡黴素 C（亦稱為去氧埃坡黴素 A 或 dEpoA）、埃坡黴素 D（亦稱為 KOS-862、dEpoB 及去氧埃坡黴素 B）、埃坡黴素 E、埃坡黴素 F、埃坡黴素 B N-氧化物、埃坡黴素 A N-氧化物、16-氮雜-埃坡黴素 B、21-胺基埃坡黴素 B（亦稱為 BMS-310705）、21-羥基埃坡黴素 D（亦稱為去氧埃坡黴素 F 及 dEpoF）、26-氟埃坡黴素）、奧利斯坦叮 PE（Auristatin PE）（亦稱為 NSC-654663）、索布利多汀（Soblidotin）（亦稱為 TZT-1027）、LS-4559-P（法瑪西亞（Pharmacia），亦稱為 LS-4577）、LS-4578（法瑪西亞，亦稱為 LS-477-P）、LS-4477（法瑪西亞）、LS-4559（法瑪西亞）、RPR-112378（安萬特（Aventis））、長春新鹼硫酸鹽、DZ-3358（第一（Daiichi））、FR-182877（藤澤（Fujisawa），亦稱為 WS-9885B）、GS-164

（武田（Takeda））、GS-198（武田）、KAR-2（匈牙利科學院（Hungarian Academy of Sciences））、BSF-223651（巴斯夫（BASF），亦稱為 ILX-651 及 LU-223651）、SAH-49960（禮來/諾華（Lilly/Novartis））、SDZ-268970（禮來/諾華）、AM-97（Armad/協和發酵（Kyowa Hakko））、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/協和發酵）、IDN-5005（立信（Indena））、念珠藻環肽 52（亦稱為 LY-355703）、AC-7739（味之素（Ajinomoto），亦稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCl）、AC-7700（味之素，亦稱為 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A）、韋替勒奈德（Vitilevuamide）、微管溶素 A（Tubulysin A）、卡那地索（Canadensol）、矢車菊黃素（Centaureidin）（亦稱為 NSC-106969）、T-138067（杜拉瑞克（Tularik），亦稱為 T-67、TL-138067 及 TI-138067）、COBRA-1（帕克修斯協會（Parker Hughes Institute），亦稱為 DDE-261 及 WHI-261）、H10（堪薩斯州立大學（Kansas State University））、H16（堪薩斯州立大學）、昂可西定 A1（Oncocidin A1）（亦稱為 BTO-956 及 DIME）、DDE-313（帕克修斯協會）、非諾賴德 B（Fijianolide B）、勞馬賴德（Laulimalide）、SPA-2（帕克修斯協會）、SPA-1（帕克修斯協會，亦稱為 SPIKET-P）、3-IAABU（細胞骨架（Cytoskeleton）/錫安山醫學院（Mt. Sinai School of Medicine），亦稱為 MF-569）、鴉片寧（Narcosine）（亦稱為 NSC-5366）、那斯卡平（Nascapine）、D-24851（愛斯達製藥（Asta Medica））、A-105972（亞培）、

海米特林（Hemiasterlin）、3-BAABU（細胞骨架/錫安山醫學院，亦稱為 MF-191）、TMPN（亞利桑納州立大學（Arizona State University））、乙醯基丙酮酸凡那多希（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（杜拉瑞克）、蒙薩特羅（Monsatrol）、伊那諾辛（Inanocine）（亦稱為 NSC-698666）、3-IAABE（細胞骨架/錫安山醫學院）、A-204197（亞培）、T-607（杜拉瑞克，亦稱為 T-900607）、RPR-115781（安萬特）、艾榴素（Eleutherobin）（諸如去甲艾榴素、去乙醯艾榴素、異艾榴素 A（Isoeleutherobin A）及 Z-艾榴素）、卡巴賽德（Caribaeoside）、卡巴歐林（Caribaeolin）、軟海綿素 B（Halichondrin B）、D-64131（愛斯達製藥）、D-68144（愛斯達製藥）、二氮奈德 A（Diazonamide A）、A-293620（亞培）、NPI-2350（Nereus）、他可羅賴德 A（Taccalonolide A）、TUB-245（安萬特）、A-259754（亞培）、迪佐斯達汀（Diozostatin）、(-)-苯基阿斯汀（(-)-phenylahistin）（亦稱為 NSCL-96F037）、D-68838（愛斯達製藥）、D-68836（愛斯達製藥）、邁賽韋林 B（Myoseverin B）、D-43411（贊塔里斯（Zentaris），亦稱為 D-81862）、A-289099（亞培）、A-318315（亞培）、HTI-286（亦稱為 SPA-110，三氟乙酸鹽）（Wyeth）、D-82317（贊塔里斯）、D-82318（贊塔里斯）、SC-12983（NCI）、來沃斯達汀磷酸鈉（Resverastatin phosphate sodium）、BPR-0Y-007（國家衛生研究院（National Health Research Institutes））及 SSR-250411（賽諾菲（Sanofi））。

7) 適用於與本發明化合物組合之抗感染劑

可與本發明化合物共同投予之其他抗真菌劑包括但不限於：多烯抗真菌劑（例如兩性黴素（amphoterici）及製黴菌素（nystatin））、唑抗真菌劑（例如酮康唑（ketoconazole）、咪康唑（miconazole）、氟康唑（fluconazole）、伊曲康唑（itraconazole）、坡沙康唑（posaconazole）、拉魯康唑（ravuconazole）、伏立康唑（voriconazole）、克黴唑、益康唑（econazole）、奧昔康唑（oxiconazole）、硫康唑（sulconazole）、特康唑（terconazole）、布康唑（butoconazole）及噻康唑（tioconazole））、阿莫羅芬（amorolfine）、布替萘芬（butenafine）、萘替芬（naftifine）、特比萘芬（terbinafine）、氟胞嘧啶（flucytosine）、尼柯黴素Z（nikkomycin Z）、卡泊芬淨（caspofungin）、米卡芬淨（micafungin）（FK463）、阿尼芬淨（anidulafungin）（LY303366）、灰黃黴素（griseofulvin）、環吡酮胺（ciclopiroxolamine）、托萘酯（tolnaftate）、鞘內（intrathecal）、哈羅格林（haloprogrin）及十一碳烯酸鹽。

可與本發明化合物共同投予之其他抗菌劑包括但不限於：磺胺藥物（例如磺胺）、葉酸類似物（例如甲氧苄啶（trimethoprim））、β-內醯胺（例如青黴素、頭孢菌素）、胺基糖苷類（例如鏈黴素、卡那黴素（kanamycin）、新黴素（neomycin）、慶大黴素（gentamycin））、四環素（例如氯四環素（chlorotetracycline）、土黴素（oxytetracycline）

及多西環素（doxycycline））、大環內酯（例如紅黴素（erythromycin）、阿奇黴素（azithromycin）及克拉黴素（clarithromycin））、林可醯胺（lincosamide）（例如克林達黴素（clindamycin））、鏈陽性菌素（streptogramin）（例如奎努普丁（quinupristin）及達福普丁（dalfopristin））、氟喹諾酮（fluoroquinolone）（例如環丙沙星（ciprofloxacin）、左氧氟沙星（levofloxacin）及莫西沙星（moxifloxacin））、多肽（例如多黏菌素（polymixin））、利福平（rifampin）、莫匹羅星（mupirocin）、環絲胺酸（cycloserine）、胺基環醇（aminocyclitol）（例如大觀黴素（spectinomycin））、糖肽（例如萬古黴素（vancomycin））、噁唑烷酮（例如利奈佐利（linezolid））、核糖體、氯黴素（chloramphenicol）、梭鏈孢酸（fusidic acid）及甲硝噠唑（metronidazole）。

可與本發明化合物共同投予之其他抗病毒劑包括但不限於：安卓西他賓（Emtricitabine）（FTC）；拉米夫定（Lamivudine）（3TC）；卡波韋（Carbovir）；阿昔洛韋（Acyclovir）；干擾素；泛昔洛韋（Famciclovir）；噴昔洛韋（Penciclovir）；齊多夫定（Zidovudine）（AZT）；去羥肌苷（Didanosine）（ddI）；紮西他濱（Zalcitabine）（ddC）；司他夫定（Stavudine）（d4T）；替諾福韋 DF（Tenofovir DF）（韋利德（Viread））；阿巴卡韋（Abacavir）（ABC）；L-(-)-FMAU；L-DDA 磷酸鹽前藥；β-D-二氧戊環核苷，諸如 β-D-二氧戊環基-鳥嘌呤（DG）、β-D-二氧

戊環基-2,6-二胺基嘌呤（DAPD）及 β-D-二氧戊環基-6-氯嘌呤（ACP）；非核苷 RT 抑制劑，諸如奈韋拉平（Nevirapine）（韋拉姆（Viramune））、MKC-442、依發韋侖（Efavirenz）（薩斯替瓦（Sustiva））、地拉韋啶（Delavirdine）（利斯普托（Rescriptor））；蛋白酶抑制劑，諸如安普那韋（Amprenavir）、阿紮那韋（Atazanavir）、福斯普那韋（Fosamprenavir）、茚地那韋（Indinavir）、卡樂曲（Kaletra）、奈非那韋（Nelfinavir）、利托那韋（Ritonavir）、沙奎那韋（Saquinavir）、AZT、DMP-450；組合治療，諸如 Epzicom（ABC+3TC）、Trizivir（ABC+3TC+AZT）、Truvada（FTC+韋利德）；ωIFN（生物製藥公司（BioMedicines Inc.））；BILN-2061（百靈佳殷格翰（Boehringer Ingelheim））；薩麼曲爾（Summetrel）（恩多製藥（Endo Pharmaceuticals）控股公司）；羅福龍 A（Roferon A）（霍夫曼-羅氏（F. Hoffman-La Roche））；佩甲西（Pegasys）（霍夫曼-羅氏）；佩甲西/利巴拉文（Ribaravin）（霍夫曼-羅氏）；CellCept（霍夫曼-羅氏）；韋爾福龍（Wellferon）（葛蘭素史克（GlaxoSmithKline））；阿布福龍-α（Albuferon-α）（人類基因組科學公司（Human Genome Sciences Inc.））；左旋韋林（Levovirin）（ICN 製藥）；IDN-6556（Idun 製藥）；IP-501（英德福斯製藥（Indevus Pharmaceuticals））；阿克替姆（Actimmune）（InterMune 公司）；幹複津 A（Infergen A）（InterMune 公司）；ISIS 14803（ISIS 製藥公司）；JTK-003（日本煙草（Japan

Tobacco）公司）；佩甲西/賽普林（Ceplene）（美信製藥（Maxim Pharmaceuticals））；賽普林(美信製藥）；希福韋（Civacir）（那比生技藥品公司（Nabi Biopharmaceuticals Inc.））；甘樂能（Intron A）/日達仙（Zadaxin）（RegeneRx）；左旋韋林（瑞巴公司（Ribapharm Inc.））；偉拉咪定（Viramidine）（瑞巴公司）；海普他再（Heptazyme）（核糖酶製藥（Ribozyme Pharmaceuticals））；甘樂能（先靈葆雅（Schering-Plough））；PEG-Intron（先靈葆雅）；利貝特龍（Rebetron）（先靈葆雅）；利巴韋林（先靈葆雅）；PEG-Intron/利巴韋林（先靈葆雅）；日達仙（賽生（SciClone））；樂比福（Rebif）（雪蘭諾（Serono））；IFN-β/EMZ701（Transition Therapeutics）；T67（杜拉瑞克 Inc.）；VX-497（福泰製藥公司（Vertex Pharmaceuticals Inc.））；VX-950/LY-570310（福泰製藥公司）；歐姆福龍（Omniferon）（維樂基公司（Viragen Inc.））；XTL-002（XTL 生物製藥）；SCH 503034（先靈葆雅）；伊托利濱（isatoribine）及其前藥 ANA971 及 ANA975（Anadys）；$R_1$479（羅氏生物科技（Roche Biosciences））；瓦諾吡他濱（Valopicitabine）（Idenix）；NIM811（諾華）；阿克替龍（Actilon）（科利製藥（Coley Pharmaceuticals））；普拉德福韋（Pradefovir）（Metabasis Therapeutics）；紮那米韋（zanamivir）；阿德福韋（adefovir）；阿德福韋二吡呋酯（adefovir dipivoxil）；歐他米韋（oseltamivir）；阿糖腺苷（vidarabine）；更昔洛韋（gancyclovir）；瓦更

昔洛韋（valganciclovir）；三環癸胺（amantadine）；金剛乙胺（rimantadine）；雷那紮（relenza）；他米福魯（tamiflu）；三環癸胺；因提弗（entecavir）；及普可那利（pleconaril）。

可與本發明化合物共同投予之其他抗寄生蟲劑包括但不限於：阿維菌素（avermectins）、米爾貝黴素（milbemycins）、祿芬隆（lufenuron）、益達胺（imidacloprid）、有機磷酸鹽、合成除蟲菊酯（pyrethroids）、磺胺類（sufanamides）、碘化喹寧（iodquinol）、二氯尼特糖酸鹽（diloxanide furoate）、甲硝噠唑、巴龍黴素（paromycin）、阿奇黴素、喹吖因（quinacrine）、呋喃唑酮（furazolidone）、替硝唑（tinidazole）、奧硝唑（ornidazole）、牛初乳、牛可透析性白血球提取物、氯喹（chloroquine）、磷酸氯喹、地克珠利（diclazuril）、依氟鳥胺酸、巴龍黴素（paromomycin）、噴他脒（pentamidine）、必美達民（pyrimethamine）、螺旋黴素（spiramycin）、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑、阿苯達唑（albendazole）、奎寧（quinine）、奎尼定（quinidine）、四環素、必美達民-磺胺多辛（sulfadoxine）、甲氟喹（mefloquine）、多西環素、普羅苦亞呢（proguanil）、克林達黴素、蘇拉明、米拉索普（melarsoprol）、二脒那秦（diminazene）、硝呋替莫（nifurtimox）、螺阿索蘭（spiroarsoranes）、酮康唑、特比萘芬、洛伐他汀、斯替波葡糖酸鈉（sodium stibobgluconate）、N-甲基葡糖胺銻酸

鹽、兩性黴素 B、別嘌呤醇、伊曲康唑、磺胺嘧啶、胺苯碸（dapsone）、三甲曲沙（trimetrexate）、克拉黴素、羅紅黴素（roxithromycin）、阿托伐醌（atovaquone）、阿普諾昔（aprinocid）、替硝唑、鹽酸阿的平（mepacrine hydrochloride）、依米丁（emetine）、聚胺基丙基雙胍、巴龍黴素、苯并咪唑、吡喹酮（praziquantel）或阿苯達唑。

8) 適用於與本發明化合物組合之類固醇或非類固醇消炎劑

在一個關於自體免疫、過敏性及發炎性病狀之具體實例中，其他治療劑可為類固醇或非類固醇消炎劑。尤其適用之非類固醇消炎劑包括但不限於：阿司匹林（aspirin）、布洛芬（ibuprofen）、雙氯芬酸（diclofenac）、萘普生（naproxen）、苯噁洛芬（benoxaprofen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、非諾洛芬（fenoprofen）、氟布芬（flubufen）、酮基布洛芬（ketoprofen）、吲哚洛芬（indoprofen）、匹羅普芬（piroprofen）、卡洛芬（carprofen）、噁丙呻（oxaprozin）、普拉洛芬（pramoprofen）、姆羅洛芬（muroprofen）、曲噁洛芬（trioxaprofen）、舒洛芬（suprofen）、胺基洛芬（aminoprofen）、噻洛芬酸（tiaprofenic acid）、氟洛芬（fluprofen）、布氯酸（bucloxic acid）、吲哚美辛（indomethacin）、舒林酸（sulindac）、托美丁（tolmetin）、佐美酸（zomepirac）、硫平酸（tiopinac）、齊多美辛（zidometacin）、阿西美辛（acemetacin）、芬替酸（fentiazac）、環氯茚酸（clidanac）、奧可皮那（oxpinac）、甲芬那酸（mefenamic acid）、甲氯芬那酸

（meclofenamic acid）、氟芬那酸（flufenamic acid）、尼氟酸（niflumic acid）、托芬那酸（tolfenamic acid）、地氟利沙（diflurisal）、氟苯柳（flufenisal）、吡羅昔康（piroxicam）、舒多昔康（sudoxicam）、伊索昔康（isoxicam）；水楊酸衍生物，包括阿司匹林、水楊酸鈉、三水楊酸膽鹼鎂、雙水楊酯（salsalate）、二氟尼柳（difunisal）、水楊醯水楊酸、柳氮磺吡啶（sulfasalazine）及奧沙拉呲（olsalazin）；對胺基苯酚衍生物，包括乙醯胺苯酚及非那西丁（phenacetin）；吲哚及茚乙酸，包括吲哚美辛、舒林酸及依託度酸（etodolac）；雜芳基乙酸，包括托美丁、雙氯芬酸及酮咯酸（ketorolac）；鄰胺基苯甲酸（芬那酸鹽），包括甲芬那酸及甲氯芬那酸；烯醇酸（enolic acid），包括昔康類（oxicams）（吡羅昔康、替諾昔康（tenoxicam））及吡唑啶二酮（苯基丁氮酮（phenylbutazone）、氧苯他腙（oxyphenthartazone））；及烷酮類，包括萘丁美酮（nabumetone）及其醫藥上可接受之鹽及其混合物。關於 NSAID 之更詳細描述請參見 Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, 於 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57（Perry B. Molinhoff and Raymond W. Ruddon 編，第 9 版，1996）及 Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington：The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221（A.R.

Gennaro 編，第 19 版，1995），其以全文引用的方式納入本文中。

尤其關於過敏性病症者，其他治療劑可為抗組胺劑。適用之抗組胺劑包括但不限於：氯雷他定（loratadine）、西替利嗪（cetirizine）、非索非那定（fexofenadine）、地氯雷他定（desloratadine）、苯海拉明（diphenhydramine）、氯芬尼拉明（chlorpheniramine）、氯環嗪（chlorcyclizine）、吡拉明（pyrilamine）、異丙嗪（promethazine）、特非那定（terfenadine）、多塞平（doxepin）、卡比沙明（carbinoxamine）、克立馬丁（clemastine）、曲吡那明（tripelennamine）、溴苯那敏（brompheniramine）、羥嗪（hydroxyzine）、賽克利嗪（cyclizine）、美克利嗪（meclizine）、賽庚啶（cyproheptadine）、苯茚胺（phenindamine）、阿伐斯汀（acrivastine）、氮卓斯汀（azelastine）、左卡巴斯汀（levocabastine）及其混合物。關於抗組胺劑之更詳細描述請參見 Goodman 及 Gilman 之 The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 第 10 版。

免疫抑制劑包括糖皮質激素、皮質類固醇（諸如強的松或琥鈉甲強龍（Solumedrol））、T 細胞阻斷劑（諸如環孢素 A 及 FK506）、嘌呤類似物（諸如硫唑嘌呤（azathioprine）（伊姆蘭（Imuran））、嘧啶類似物（諸如阿糖胞苷）、烷化劑（諸如氮芥、苯基丙氨酸氮芥、白消安及環磷醯胺）、葉酸拮抗劑（諸如胺基蝶呤及甲胺喋

吟）、抗生素（諸如納巴黴素（rapamycin）、放線菌素 D、絲裂黴素 C、嘌呤黴素及氯黴素）、人類 IgG、抗淋巴細胞球蛋白（ALG）及抗體（諸如抗 CD3（OKT3）、抗 CD4（OKT4）、抗 CD5、抗 CD7、抗 IL-2 受體、抗 α/β TCR、抗 ICAM-1、抗 CD20（美羅華（Rituxan））、抗 IL-12 及抗免疫毒素之抗體）。

E. 用於投予療法之組成物及方法

本發明提供用於治療、預防及改善諸如癌症之增殖病症之組成物。在一個特定具體實例中，組成物包含一或多種本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥。在另一個具體實例中，本發明之組成物包含一或多種除本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、前藥之外的預防或治療劑。在另一個具體實例中，本發明之組成物包含一或多種本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥及一或多種其他預防或治療劑。在另一個具體實例中，組成物包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一個較佳具體實例中，本發明之組成物為醫藥組成物或單一單位劑型。本發明之醫藥組成物和劑型包含相對量之一或多種活性成分，且以使得給定醫藥組成物或劑型可用於治療或預防諸如癌症之增殖病症的方式調配。較佳的醫藥組成物和劑型包含式(I)- (XXXII)之化合物或或其醫

藥上可接受之前藥、鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥，視需要與一或多種額外活性劑組合。

醫藥組成物可用於療法中，例如以治療患有感染之哺乳動物。在一個具體實例中，醫藥組成物包含一或多種額外治療劑，諸如一或多種額外抗感染劑。

在另一個具體實例中，本發明為本文所揭示式中任一者之化合物於製造用於治療患有感染之哺乳動物之醫藥品的用途。

本發明之另一個具體實例為包含由本文所揭示式中任一者表示之化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。醫藥組成物可用於療法中，例如以治療患有發炎性或免疫病症之哺乳動物。在一個具體實例中，醫藥組成物包含一或多種額外治療劑，諸如一或多種額外消炎劑或一或多種免疫抑制劑。

在另一個具體實例中，本發明為本文所揭示式中任一者的化合物於製造用於治療患有發炎性或自體免疫病症之哺乳動物或用於治療需要免疫抑制之哺乳動物之醫藥品的用途。

本發明之醫藥組成物係調配成與其預定投藥途徑相容。投藥途徑之實例包括但不限於：非經腸，例如靜脈內、皮內、皮下，口服（例如吸入），鼻內，經皮（局部），經黏膜及經直腸投藥。在一個特定具體實例中，係根據例行程序將組成物調配成適於靜脈內、皮下、肌肉內、口服、鼻內或局部投予人類之醫藥組成物。在一個較佳具體實例

中，係根據例行程序調配醫藥組成物以供皮下投予人類。

本發明之單一單位劑型適合於口服、經黏膜（例如經鼻、舌下、經陰道、頰內或經直腸）、非經腸（例如皮下、靜脈內、快速注射、肌肉內或動脈內）或經皮投予患者。劑型之實例包括但不限於：錠劑；囊片；膠囊，諸如軟質彈性明膠膠囊；扁囊劑；口含錠；含片；分散液；栓劑；軟膏；敷劑（泥罨劑）；糊狀物；散劑；敷料；乳膏；藥膏；溶液；貼片；氣溶膠（例如經鼻噴霧劑或吸入劑）；凝膠；適合口服或經黏膜投予患者之液體劑型，包括懸浮液（例如水性或非水性懸浮液、水包油乳液或油包水液體乳液）、溶液及酏劑；適於非經腸投予患者之液體劑型；以及可被復原以提供適合非經腸投予患者之液體劑型之無菌固體（例如結晶或非晶形固體）。

本發明劑型的組成、形狀及類型通常將視其用途而改變。舉例而言，適合經黏膜投藥之劑型可含有比用以治療相同適應症之口服劑型較少量之活性成分。本發明之此態樣將為熟習此項技術者容易瞭解。例如參見雷明頓氏醫藥科學 (1990) 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

典型醫藥組成物及劑型包含一或多種賦形劑。適合之賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且本文中提供適合賦形劑之非限制性實例。某特定賦形劑是否適合於摻入醫藥組成物或劑型中，係視在此項技術中所熟知之各種不同因素而定，包括但不限於將劑型投予患者之方式。舉例而言，諸如錠劑之口服劑型可含有並不適合用於非經腸劑型之賦

形劑。

某特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成分而定。舉例而言，一些活性成分之分解可由一些賦形劑如乳糖或當暴露於水時加速。包含一級胺或二級胺之活性成分（例如 N-去甲基萬拉法新（N-desmethylvenlafaxine）及 N,N-二去甲基萬拉法新）特別容易發生這種加速分解。因此，本發明涵蓋含有少量（若有的話）乳糖之醫藥組成物及劑型。當用於本文，術語“無乳糖”意謂所存在之乳糖量（若有的話）不足以實質地增加活性成分之降解速率。本發明之無乳糖組成物可包含在此項技術中所熟知且列於例如美國 Pharmocopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI)中之賦形劑。一般而言，無乳糖組成物包含醫藥上相容且醫藥上可接受量的活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。較佳之無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝化澱粉及硬脂酸鎂。

本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組成物及劑型，因為水可促進一些化合物之降解。舉例而言，添加水（例如 5%）在醫藥技術中普遍公認為模擬長期儲存以測定諸如保存期限或調配物經時穩定性等特徵的方法。例如參見 Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability：Principles & Practice, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。事實上，水及熱均加速某些化合物之分解。因此，水對調配物之影響可具有極高重要性，因為在調配物之製造、處理、封裝、儲存、運輸及使用期間常常會遭遇到水分及/或濕氣。

本發明之無水醫藥組成物及劑型可使用無水或含低水

分之成分及低水分或低濕度條件來製備。若在製造、封裝及/或儲存期間預期會實質上接觸到水分及/或濕氣，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分的醫藥組成物及劑型較佳為無水的。

應製備且儲存無水醫藥組成物以使得其無水性質被維持。因此，較佳係使用已知可防止受潮之材料包裝無水組成物，以使得其可被包含於適合的調配套組中。適當包裝之實例包括但不限於密閉式密封箔、塑料、單位劑量容器（例如小瓶）、發泡包裝及條帶包裝。

本發明進一步涵蓋包含一或多種降低活性成分分解速率之化合物的醫藥組成物及劑型。在本文中被稱為“穩定劑”之這類化合物包括但不限於諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑。

1) 口服劑型

適合口服投藥之本發明醫藥組成物可以離散劑型提供，諸如但不限於：錠劑（例如嚼片）、囊片、膠囊及液體（例如調味糖漿）。這類劑型含有預定量之活性成分且可由熟習此項技術者所熟知之藥學方法製備。一般參見雷明頓氏醫藥科學 (1990) 第 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

本發明之典型口服劑型係藉由根據習知醫藥混合技術將一或多種活性成分與至少一種賦形劑組合成混合物來製備。賦形劑可視投藥所需之製劑形式而採用廣泛不同的形式。舉例而言，適合用於口服液體或氣溶膠劑型之賦形劑

包括但不限於：水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適合用於固體口服劑型（例如散劑、錠劑、膠囊及囊片）之賦形劑實例包括但不限於澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於投藥的容易性，故錠劑和膠囊代表最有利之口服單位劑型，在該情況下係使用固體賦形劑。若需要，可藉由標準含水或不含水技術塗覆錠劑。這類劑型可藉由任何藥學方法製備。一般而言，醫藥組成物及劑型係藉由將活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或二者均勻且緊密地混合，然後若必要時再將產物塑形成所需外觀來製備。

舉例而言，錠劑可藉由壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可藉由將視情況與賦形劑混合、呈諸如散劑或顆粒劑之自由流動形式之活性成分於適合的機器中壓縮而製得。模製錠劑可藉由將經惰性液體稀釋劑濕潤之粉狀化合物之混合物於適合的機器中模製而製得。

可用於本發明口服劑型之賦形劑的實例包括但不限於黏合劑、填充劑、崩解劑及潤滑劑。適合用於醫藥組成物及劑型之黏合劑包括但不限於：玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成膠（諸如阿拉伯膠）、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉狀黃芪膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物（例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉）、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素（例如 2208 號、2906 號、2910 號）、微晶纖維素及其混合物。

微晶纖維素之適當形式包括但不限於以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（可得自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）販售之物質及其混合物。一種特定黏合劑為以 AVICEL RC-581 販售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合之無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103J 及 Starch 1500 LM。

適合用於本文中所揭示之醫藥組成物及劑型之填充劑的實例包括但不限於：滑石、碳酸鈣（例如顆粒或粉末）、微晶纖維素、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑（dextrates）、高嶺土、甘露糖醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉及其混合物。本發明醫藥組成物中之黏合劑或填充劑通常係以醫藥組成物或劑型之約 50 至約 99 重量%存在。

崩解劑係用在本發明之組成物中來提供當暴露於含水環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存時崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能不以所需速率或在所需條件下崩解。因此，應使用既不會過多亦不會過少而不利改變活性成分釋放之足量崩解劑來形成本發明之固體口服劑型。所用崩解劑之量係根據調配物類型而變化，且容易為一般技術者辨別。典型醫藥組成物包含約 0.5 至約 15 重量%之崩解劑，較佳約 1 至約 5 重量%之崩解劑。

可用於本發明醫藥組成物及劑型中之崩解劑包括但不限於：瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、泊拉可林鉀（polacrilin

potassium)、羥基乙酸澱粉鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠凝化澱粉、其他澱粉、黏土、其他褐藻膠、其他纖維素、樹膠及其混合物。

可用於本發明醫藥組成物及劑型中之潤滑劑包括但不限於：硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油（例如花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油）、硬脂酸鋅、油酸乙酯、月桂酸乙酯、瓊脂及其混合物。舉例而言，其他潤滑劑包括 Syloid 矽膠（AEROSIL200，由 Baltimore, MD 之 W.R. Grace Co.製造）、合成矽石之凝結氣溶膠（由 Piano, TX 之 Degussa Co.銷售）、CAB-O-SIL(由 Boston, MA 之 Cabot Co.銷售之熱解二氧化矽產品）及其混合物。若使用，潤滑劑通常係以小於其所摻入之醫藥組成物或劑型之約 1 重量%的量使用。

2) <u>受控釋放劑型</u>

本發明之活性成分可由此技術領域中具有通常知識者所熟知之受控釋放方式或傳遞裝置投予。實例包括但不限於在美國專利案第 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123 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 及 5,733,566 中所述者，該等專利各以引用的方式納入本文中。這類劑型可用以提供一或多種活性成分之緩慢或受控釋放，舉例而言，使用羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、

可透過膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體或其組合，以提供呈不同比例之所需釋放分佈形態。一般技術者已知之適當受控釋放調配物，包括本文中所敘述者，可容易地被選擇以供用於本發明之活性成分。本發明因此涵蓋適合口服投藥之單一單位劑型，諸如但不限於適於受控釋放之錠劑、膠囊、膠囊錠及囊片。

所有受控釋放型醫藥產品均具有改良藥物療法優於由其非受控對應物所達成者的共同目標。理想而言，經最適當設計之受控釋放型製劑於醫學治療中之用途，其特徵在於在最少時間內使用最少藥物治癒或控制病狀。受控釋放調配物之優點包括藥物的延長活性、降低的劑量頻率及增加的患者順應性。

大多數受控釋放調配物係經設計成最初釋放一定量藥物（活性成分）立即產生所需之治療效果，並逐漸連續地釋放其餘量之藥物，以長期保持該程度之治療或預防效果。為在體內保持此恆定之藥物含量，藥物必須以替換自身體代謝及排泄之藥物之量的速率自劑型釋放出來。活性成分之受控釋放可由多種條件激發，包括但不限於 pH 值、溫度、酵素、水或其他生理條件或化合物。

本發明之特定延長釋放型調配物包含治療上或預防上有效量之式(I)-(XXXII)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物或前藥，其係包含在進一步包含微晶纖維素且視需要包含經乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之混合物塗覆之羥丙基甲基纖維素的球體中。這類

延長釋放型調配物可根據美國專利案第 6,274,171 號來製備，其全部內容以引用方式納入本文中。

本發明之特定受控釋放調配物包含約 6 重量%至約 40 重量%之式(I)-(XXXII)化合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物或前藥、約 50 重量%至約 94 重量%之微晶纖維素 NF 及視需要約 0.25%重量%至約 1 重量%之羥丙基-甲基纖維素 USP，其中球體係經包含乙基纖維素及羥丙基甲基纖維素之薄膜塗層組成物塗覆。

3) 非經腸劑型

非經腸劑型可經由各種不同的途徑投予患者，包括但不限於皮下、靜脈內（包括快速注射）、肌肉內及動脈內。因為非經腸劑型之投藥通常繞過患者對污染物之天然防禦，所以非經腸劑型在投予患者之前較佳為無菌或能被滅菌。非經腸劑型之實例包括但不限於立即可注射之溶液、隨即可溶解或懸浮於醫藥上可接受之媒劑中供注射用之無水產品、立即可注射之懸浮液及乳液。

可用以提供本發明非經腸劑型之適當媒劑為熟習此項技術者所熟知者。實例包括但不限於：注射用水 USP；水性媒劑，諸如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，諸如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，諸如但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

增加本文中所揭示活性成分之一或多者溶解度的化合物亦可摻入本發明之非經腸劑型中。

4) 經皮、局部及經黏膜劑型

本發明之經皮、局部及經黏膜劑型包括但不限於眼用溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳液、懸浮液或其他熟習此項技術者已知之形式。例如參見雷明頓氏醫藥科學 (1980 & 1990) 第 16 及 18 版, Mack Publishing, Easton PA 及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 第 4 版, Lea & Febiger, Philadelphia。適合治療口腔內之黏膜組織的劑型可調配成漱口藥或口凝膠。此外，經皮劑型包括“儲集型”或“基質型”貼片，其可敷用於皮膚上且戴著一段特定時間以允許所需量之活性成分滲入。

可用以提供由本發明所涵蓋之經皮、局部及經黏膜劑型的適當賦形劑（例如載劑和稀釋劑）及其他物質為熟習醫藥技術者所熟知者，且視既定醫藥組成物或劑型將施用之特定組織而定。注意此事實，典型賦形劑包括但不限於：水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦物油及其混合物以形成洗劑、酊劑、乳膏、乳液、凝膠或軟膏，其為無毒且醫藥學上可接受者。若需要則亦將濕化劑或保濕劑添加至醫藥組成物及劑型中。這類其他成分之實例為此項技術中眾所周知者。例如參見雷明頓氏醫藥科學 (1980 & 1990) 第 16 及 18 版, Mack Publishing, Easton PA。

視欲治療之特定組織而定，可在使用本發明之活性成分治療之前、同時或之後使用其他組份。舉例而言，可使用滲透增強劑幫助將活性成分傳遞至組織中。適合之滲透增強劑包括但不限於：丙酮；各種不同的醇，諸如乙醇、油醇及四氫呋喃醇；烷基亞碸，諸如二甲亞碸；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；吡咯啶酮，諸如聚乙烯吡咯啶酮；Kollidon 級（帕維酮（Povidone）、聚維酮（Polyvidone））；尿素；及各種不同的水溶性或不溶性糖酯，諸如 Tween 80（聚山梨醇酯 80）及 Span 60（去水山梨醇單硬脂酸酯）。

亦可調節醫藥組成物或劑型之 pH 值或醫藥組成物或劑型所要施用組織之 pH 值，以改良一或多種活性成分的傳遞。類似地，可調節溶劑載劑之極性、其離子強度或張力以改良傳遞。亦可將諸如硬脂酸鹽之化合物添加至醫藥組成物或劑型中，以有利地改變一或多種活性成分之親水性或親油性以便改良傳遞。在此方面，硬酯酸鹽可充當調配物之脂質媒劑、充當乳化劑或界面活性劑及充當傳遞增強劑或滲透增強劑。可使用活性成分之不同鹽、水合物或溶劑合物來進一步調節所得組成物之特性。

5) <u>投藥之劑量及頻率</u>

可有效預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀的本發明化合物或組成物之量，將隨該疾病或病狀之性質和嚴重性及活性成分之投藥途徑而變化。視所投予之特定療法（例如治療或預防劑）、病症、

疾病或病狀之嚴重性、投藥途徑以及患者之年齡、體重、反應及過去病史而定，頻率及劑量亦將根據因患者各異之因素改變。可由自活體外或動物模型測試系統導出之劑量反應曲線外推出有效劑量。適合之治療方案可由熟習此項技術者藉由考慮這類因素及藉由例如文獻中所報導及 Physician's Desk Reference（第 57 版，2003）中所推薦之劑量來選擇。

小分子之例示性劑量包括每公斤個體或樣本重量之小分子毫克或微克量（例如每公斤約 1 微克至每公斤約 500 毫克、每公斤約 100 微克至每公斤約 5 毫克或每公斤約 1 微克至每公斤約 50 微克）。

一般而言，本發明化合物對於本文所述病狀之推薦每日劑量範圍落在每天約 0.01 毫克至約 1000 毫克之範圍內，其以每日一次單一劑量之形式給予，較佳以全天分次劑量之形式給予。在一個具體實例中，每日劑量係以等分之劑量每日投予兩次。特定言之，每日劑量範圍應為每日約 5 毫克至約 500 毫克，更特定言之，係介於每日約 10 毫克與約 200 毫克之間。在控制患者時，治療應以較低劑量開始，或許每日約 1 毫克至約 25 毫克且必要時增加至每日約 200 毫克至約 1000 毫克，以單次劑量或分次劑量形式，視患者綜合反應而定。在某些情況下可能必需使用本文中所揭示範圍以外之活性成分劑量，正如對一般技術者將顯而易見者。此外，應注意臨床醫師或主治醫師將結合個別患者反應而瞭解如何及何時中斷、調節或終止治療。

不同之治療有效量可應用於不同之增殖病症，如一般技術者所易於瞭解者。類似地，足以預防、控制、治療或緩解該等增殖病症但不足以引起或足以減少與本發明化合物相關之不利作用的量，亦由上述劑量及給藥頻率時程所涵蓋。此外，當患者被投予多劑量之本發明化合物時，並非所有劑量必需相同。舉例而言，可增加投予患者之劑量以改良化合物之預防或治療效果，或者可降低該劑量以減少特定患者正在遭受之一或多種副作用。

在一個特定具體實例中，被投予以預防、治療、控制或緩解患者中諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀之本發明組成物或本發明化合物的劑量為 150 微克/公斤，較佳為 250 微克/公斤、500 微克/公斤、1 毫克/公斤、5 毫克/公斤、10 毫克/公斤、25 毫克/公斤、50 毫克/公斤、75 毫克/公斤、100 毫克/公斤、125 毫克/公斤、150 毫克/公斤或 200 毫克/公斤或以上患者體重。在另一個具體實例中，被投予以預防、治療、控制或緩解患者中諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀之本發明組成物或本發明化合物的劑量為 0.1 毫克至 20 毫克、0.1 毫克至 15 毫克、0.1 毫克至 12 毫克、0.1 毫克至 10 毫克、0.1 毫克至 8 毫克、0.1 毫克至 7 毫克、0.1 毫克至 5 毫克、0.1 to 2.5 毫克、0.25 毫克至 20 毫克、0.25 至 15 毫克、0.25 至 12 毫克、0.25 至 10 毫克、0.25 至 8 毫克、0.25 毫克至 7 毫克、0.25 毫克至 5 毫克、0.5 毫克至 2.5 毫克、1 毫克至 20 毫克、1 毫克至 15 毫克、1 毫克至 12 毫克、1 毫克至 10 毫克、1 毫

克至 8 毫克、1 毫克至 7 毫克、1 毫克至 5 毫克或 1 毫克至 2.5 毫克的單位劑量。

在本發明之組合療法中可使用除本發明化合物以外已經用於或目前正用於預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀的預防或治療劑之劑量。較佳地，在本發明之組合療法中係使用低於已經用於或目前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之劑量的劑量。目前用於預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀之藥劑的推薦劑量可由此項技術中之任何參考文獻獲得，包括但不限於：Hardman 等人編, 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 第 9 版, Mc-Graw-Hill, New York；Physician's Desk Reference (PDR) 第 57 版, 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ，其以全文引用的方式納入本文中。

在某些具體實例中，當本發明之化合物與另一療法組合投予時，該等療法（例如預防或治療劑）係以間隔少於 5 分鐘、間隔少於 30 分鐘、間隔 1 小時、間隔約 1 小時、間隔約 1 至約 2 小時、間隔約 2 小時至約 3 小時、間隔約 3 小時至約 4 小時、間隔約 4 小時至約 5 小時、間隔約 5 小時至約 6 小時、間隔約 6 小時至約 7 小時、間隔約 7 小時至約 8 小時、間隔約 8 小時至約 9 小時、間隔約 9 小時至約 10 小時、間隔約 10 小時至約 11 小時、間隔約 11 小時至約 12 小時、間隔約 12 小時至 18 小時、間隔 18 小時

至 24 小時、間隔 24 小時至 36 小時、間隔 36 小時至 48 小時、間隔 48 小時至 52 小時、間隔 52 小時至 60 小時、間隔 60 小時至 72 小時、間隔 72 小時至 84 小時、間隔 84 小時至 96 小時或間隔 96 小時至 120 小時投予。在一個具體實例中，在同一患者造訪期間內投予二或更多種的療法（例如預防或治療劑）。

在某些具體實例中，一或多種本發明化合物及一或多種其他療法（例如預防或治療劑）係循環地投予。循環療法包括投予第一療法（例如第一預防或治療劑）持續一段時間，隨後投予第二療法（例如第二預防或治療劑）持續一段時間，隨後投予第三療法（例如第三預防或治療劑）持續一段時間，以此類推，且重複此依序投藥，亦即循環，以減少對該等藥劑中一者抗性之發展、避免或減少該等藥劑中一者之副作用及/或提高治療功效。

在某些具體實例中，可重複投予相同的本發明化合物且該投予可間隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。在其他具體實例中，可重複投予相同的預防或治療劑且該投予可間隔至少 1 天、2 天、3 天、5 天、10 天、15 天、30 天、45 天、2 個月、75 天、3 個月或 6 個月。

在一個特定具體實例中，本發明提供一種預防、治療、控制或改善諸如癌症之增殖病症或其一或多種症狀之方法，該方法包括投予有需要之個體至少 150 微克/公斤、較佳至少 250 微克/公斤、至少 500 微克/公斤、至少 1 毫克/

公斤、至少 5 毫克/公斤、至少 10 毫克/公斤、至少 25 毫克/公斤、至少 50 毫克/公斤、至少 75 毫克/公斤、至少 100 毫克/公斤、至少 125 毫克/公斤、至少 150 毫克/公斤或至少 200 毫克/公斤或以上劑量之一或多種本發明之化合物，每日一次、較佳每 2 日一次、每 3 日一次、每 4 日一次、每 5 日一次、每 6 日一次、每 7 日一次、每 8 日一次、每 10 日一次、每兩週一次、每三週一次或每月一次。

F. 其他具體實例

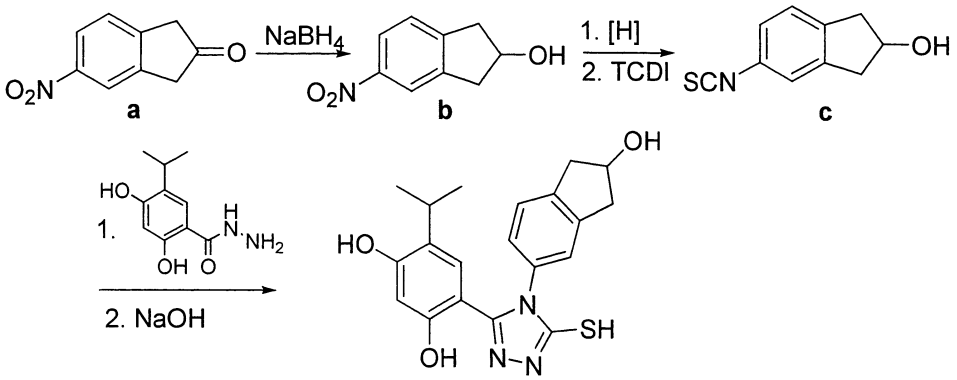
本發明之化合物可用作研究工具（例如，用以評估新藥物之作用機制、用於使用親和力層析分離新藥物發現目標、用作 ELISA 或類 ELISA 檢定中之抗原或用作活體外或活體內檢定之標準物）。本發明之化合物及組成物之這些及其他用途及具體實例對於一般技術者將顯而易見。

本發明係藉由以下參考詳細敘述本發明化合物製備之實施例做進一步界定。對於熟習此項技術者將顯而易見的是，可對材料與方法二者實施許多修改而不悖離本發明之目的及權益。以下實施例係闡述以幫助理解本發明而不應解讀為本文所敘且主張之發明的特定限制。本發明之這類變化，包括應在熟習此項技術者能力範圍內之目前已知或以後開發出之所有均等物之替代，以及在調配物方面之改變或實驗設計方面之微小改變，均視為落於本文中所納入之本發明範疇內。

實施例

實施例 1：4-[4-(2-羥基-二氫化茚-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 4）

流程 **1**



5-硝基-二氫化茚-2-醇（b,流程 1）

將 5-硝基-2-茚酮（5.3 克，30 毫莫耳）溶解於 EtOH：*i*-PrOH（1:1，150 毫升）中。在室溫下逐份添加 $NaBH_4$（1.7 克，45 毫莫耳）。將反應混合物在室溫下攪拌另 30 分鐘，並於 0 °C（冰水浴）下添加水。將反應混合物用 EtOAc 萃取（100 毫升 x 3），然後將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝4：6）純化濃縮的粗產物，提供為淺黃色油的標題產物（4.47 克，83%）。

5-異硫氰酸酯基-二氫化茚-2-醇（c,流程 1）

使用 Pd/C（10%，無水，100 毫克）和 H_2 氣球，將 5-硝基-二氫化茚-2-醇（450 毫克，2.5 毫莫耳）於 1 大氣壓、室溫下氫化。將 Pd/C 經由矽藻土墊過濾除去，並將母液濃縮，以得到粗產物 5-胺基-二氫化茚-2-醇。

將 5-胺基-二氫化茚-2-醇（149 毫克，1 毫莫耳）溶解於 CH_2Cl_2（10 毫升）中，並將 TCDI（硫代碳二咪唑，178

毫克，1 毫莫耳）加到該溶液中。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將矽凝膠加到反應混合物中並脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝3：7）純化經矽凝膠塗佈之粗產物，提供為白色固體的標題產物（132 毫克）。

4-[4-(2-羥基-二氫化茚-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 4）

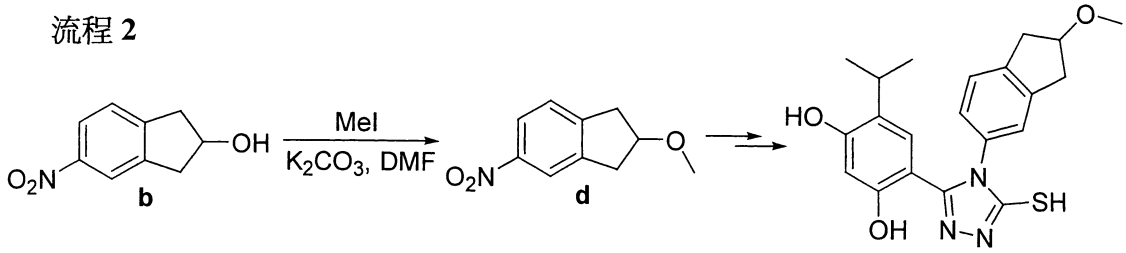
將 5-異硫氰酸酯基-二氫化茚-2-醇（126 毫克，0.6 毫莫耳）和 2,4-二羥基-5-異丙基-苯甲酸醯肼（115 毫克，1.6 毫莫耳）在 70 °C 之 EtOH（10 毫升）中攪拌 30 分鐘，然後將反應混合物冷卻到室溫。將矽凝膠加到反應混合物中並脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝7：3）純化經矽凝膠塗佈之粗製中間物，提供為白色固體的凝聚中間物（148 毫克，61%）。

對此中間物（148 毫克，0.37 毫莫耳）添加脫氣的 2N-NaOH（0.28 毫升，0.56 毫莫耳），並將反應混合物於 110 °C 攪拌 2 小時。在冷卻降到室溫之後，將反應混合物用 1N-HCl 酸化。將白色沈澱物過濾及乾燥，以得到為白色固體的標題化合物（115 毫克，81%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1,1.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H) , 4.52-4.42 (m, 1H), 3.05-2.89 (m, 3H), 2.73-2.64 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。就 $C_{20}H_{21}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：383.5；實測值：384.6 $(M+1)^+$。

實施例 2：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 6）

流程 2



2-甲氧基-5-硝基-二氫化茚（d, 流程 2）

將 5-硝基-二氫化茚-2-醇（1.55 克，8.65 毫莫耳）和 K_2CO_3（2.8 克，20 毫莫耳）裝入 schlenk 燒瓶中。將燒瓶抽真空並用 N_2 回填。添加 DMF（10 毫升）並於室溫攪拌 30 分鐘。添加 MeI（過量，10 毫升）並將反應混合物於 100 °C 攪拌過夜。讓反應混合物冷卻到室溫。添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝1：9）純化濃縮的粗產物，提供為淺黃色油的標題產物（520 毫克，74 %，以回收的起始物為基準）。

4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 6）

以類似於化合物 4 之方式，將 2-甲氧基-5-硝基-二氫化茚（**d**,流程 2）進一步用於化合物 6 的合成 。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：9.56 (s, 1H)；9.41 (s, 1H)；7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H)；7.11 (s, 1H)；6.93 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H)；6.83 (s, 1H)；6.22 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H)；3.21 (s, 3H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.87-2.77 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。就 $C_{21}H_{23}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：

397.5；實測值：398.1$(M+1)^+$。

實施例 3：4-[4-(2-乙氧基-二氫化茚-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 8）

化合物 8 係以類似於化合物 6 之方式合成。

就 $C_{22}H_{25}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：411.5；實測值：412.1$(M+1)^+$。

實施例 4：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-丙氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 9)

化合物 9 係以類似於化合物 6 之方式合成。

就 $C_{23}H_{27}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：425.5；實測值：426.2$(M+1)^+$。

實施例 5：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 18）

化合物 18 係以類似於化合物 6 之方式合成。

就 $C_{22}H_{25}N_3O_4S_1$ 之 ESMS 計算值：427.5；實測值：428.1$M+1)^+$。

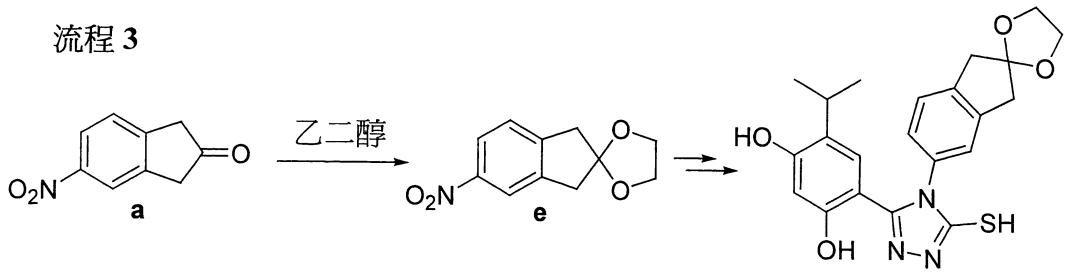
實施例 6：4-環丙基-2-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-酚（化合物 14）

化合物 14 係以類似於化合物 6 之方式合成。

就 $C_{21}H_{21}N_3O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：379.1；實測值：380.3$M+1)^+$。

實施例 7：[4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 10）

流程 3



5'-硝基-1',3'-二氫-螺[1,3]二氧戊環-2,2'-茚（e,流程 3）

將 5-硝基-2-茚酮（620 毫克，3.5 毫莫耳）和 *p*-TsOH（67 毫克，催化量）裝入雙頸 100 毫升圓底燒瓶中。添加苯（30 毫升），接著添加乙二醇（0.29 毫升，5.25 毫莫耳）。將反應混合物於 95 °C 回流過夜並配備 dean stark。在冷卻到室溫之後，添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝2：8）純化濃縮的粗產物，提供為淺黃色固體的標題產物（660 毫克，85%）。

[4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 10）

以類似於化合物 4 之方式，將 5'-硝基-1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚（**e**,流程 3）進一步用於化合物 10 的合成中。

就 $C_{22}H_{23}N_3O_4S_1$ 之 ESMS 計算值：425.5；實測值：426.1$(M+1)^+$。

實施例 8：5-[3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑-4-基]-二氫化茚-2-酮（化合物 11）

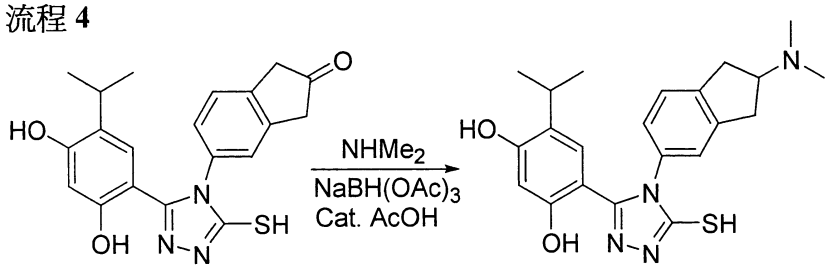
將化合物 10（160 毫克，0.38 毫莫耳）在於 63 °C 之丙酮（7 毫升）與水（2 毫升）中在 *p*-TsOH（5 毫克，催化量）存在下攪拌 2 小時。在冷卻到室溫之後，添加水並

反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝1：1）純化濃縮的粗產物，提供為白色固體的標題產物（100 毫克，69%）。

就 $C_{20}H_{19}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：381.5；實測值：382.1$(M+1)^+$。

實施例 9：5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(2-二甲基胺基-二氫化茚-5-基)-2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮（化合物 13）

流程 4



將化合物 11（340 毫克，0.9 毫莫耳）溶解於 THF（4 毫升）中。添加 AcOH（2 滴，催化量），接著添加二甲基胺之 THF 溶液（1N 溶液，0.7 毫升，1.35 毫莫耳）。將 $NaBH(OAc)_3$（286 毫克，1.35 毫莫耳）加到反應混合物中，並將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（MeOH：CH_2Cl_2 ＝ 2：8）純化濃縮的粗產物，提供為淺黃色固體的標題產物（80 毫克，25%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：9.62 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (d, J

= 7.8Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.12-2.90 (m, 4H), 2.82-2.62 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。就 $C_{22}H_{26}N_4O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：410.2；實測值：411.2 $(M+1)^+$。

實施例 10：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-吡咯烷-1-基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 16）

化合物 16 係以類似於化合物 13 之方式合成。

就 $C_{24}H_{28}N_4O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：436.6；實測值：437.2 $(M+1)^+$。

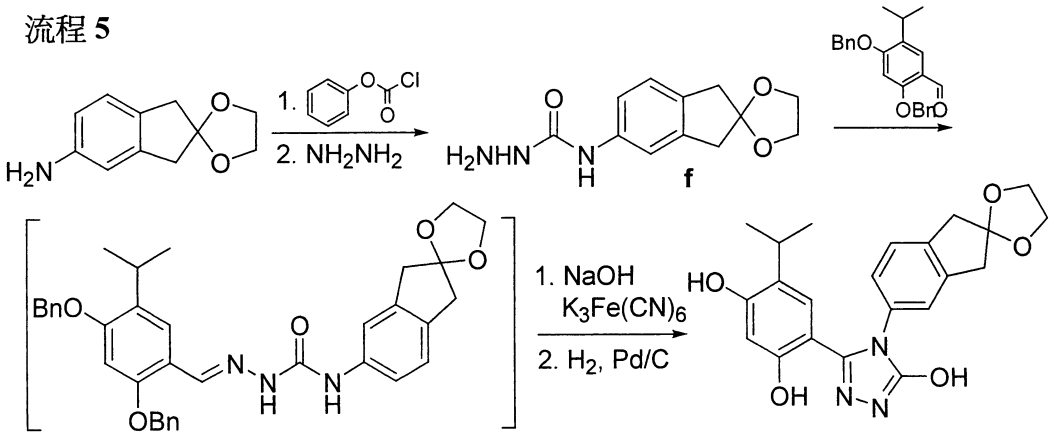
實施例 11：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-嗎啉-4-基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 15）

化合物 15 係以類似於化合物 13 之方式合成。

就 $C_{24}H_{28}N_4O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：452.6；實測值：453.4 $(M+1)^+$。

實施例 12：4-[4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 19）

流程 5



f（流程 5）

於室溫下對 1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基胺（1.0 克，5.23 毫莫耳）於 CH_2Cl_2（15 毫升）中之溶液逐滴添加氯甲酸苯酯（0.66 毫升，5.23 毫莫耳），接著添加三乙胺（1.15 毫升，8.3 毫莫耳）。將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後在真空下除去溶劑。將水加到所得粗產物中，並將沈澱物過濾及乾燥，以得到粗製(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-胺基甲酸苯酯，為淺黃色固體（1.62 克，定量）。

對(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-胺基甲酸苯酯於二噁烷（20 毫升）中之溶液添加聯胺水合物（1.26 毫升，26 毫莫耳），並將反應混合物於 100 °C 攪拌 1 小時。在真空下除去溶劑，然後添加水。將沈澱的固體過濾及乾燥，以得到為灰白色固體的標題產物（1.0 克，77%）。

4-[4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 19）

將 **f**（831 毫克，3.33 毫莫耳）與 2,4-雙-苄氧基-5-異丙基-苯甲醛（1203 毫克，3.33 毫莫耳）在 EtOH（20 毫升）中於 78 °C 在 AcOH（3 滴，催化量）存在下攪拌 2 小時。有白色固體隨著反應進行沈澱出來。在冷卻到室溫之後，將白色固體過濾及乾燥，以得到凝聚的中間物（1.6 克，81%）。將該中間物（1.6 克，2.7 毫莫耳）和 NaOH（432 毫克，10.8 毫莫耳）裝入 100 毫升圓底燒瓶中，並添加 EtOH（50 毫升）。將溶液用 N_2 吹洗，然後將 $K_3Fe(CN)_6$ 加到

溶液中。將反應混合物於 100 °C 攪拌 20 小時。在冷卻到室溫之後，將反應混合物過濾並將母液濃縮。將水加到濃縮的母液中，並將其用 1N-HCl 酸化。將沈澱的黃色固體過濾及乾燥。使粗產物於 EtOAc/己烷（1/1）中再沈澱，以得到 5-(2,4-雙-苄氧基-5-異丙基-苯基)-4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇，為淺黃色固體（1.43 克，90%）。

隨後使用 Pd/C（10%，無水，100 毫克）和 H_2 在 THF/MeOH（1/1，25 毫升）中將 5-(2,4-雙-苄氧基-5-異丙基-苯基)-4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇（550 毫克，0.93 毫莫耳）於 1 大氣壓、室溫下加氫脫苯磺酸 2 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾並將母液濃縮。使其再次經由矽凝膠墊過濾，並將濾液濃縮以得到為白色固體的標題化合物（370 毫克，97%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：11.90 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.03 (d, J = 6Hz, 4H), 3.08-2.92 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。就 $C_{22}H_{23}N_3O_5$ 之 ESMS 計算值：409.2；實測值：410.1 $(M+1)^+$。

實施例 13：4-[5-羥基-4-(2-甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 17）

化合物 17 係以類似於化合物 19 之方式合成。

就 $C_{21}H_{23}N_3O_4$ 之 ESMS 計算值：381.2；實測值：382.2

$(M+1)^+$。

實施例 14：4-[5-羥基-4-(2-甲氧基甲氧基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 21）

化合物 21 係以類似於化合物 19 之方式合成。

就 $C_{22}H_{25}N_3O_5$ 之 ESMS 計算值：411.5；實測值：412.1$(M+1)^+$。

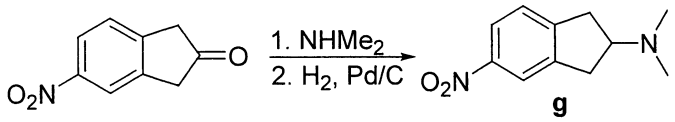
實施例 15：4-[4-(2-乙氧基甲氧基-二氫化茚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 22）

化合物 22 係以類似於化合物 19 之方式合成。

就 $C_{23}H_{27}N_3O_5$ 之 ESMS 計算值：425.2；實測值：426.2$(M+1)^+$。

實施例 16：4-[4-(2-二甲基胺基-二氫化茚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 24）

流程 6



二甲基-(5-硝基-二氫化茚-2-基)-胺（g，流程 6）

對 5-硝基-2-茚酮（885 毫克，5 毫莫耳）於 THF（15 毫升）中之溶液逐滴添加二甲胺（2N 於 THF 中，5 毫升，10 毫莫耳）。將反應混合物於室溫攪拌 5 小時。添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。將濃縮的粗產物經由矽凝膠短墊過濾（EtOAc：己烷=1：1），並將濾液濃縮以得到二甲基-(5-硝基-1H-茚-2-基)-胺，為深紅色固體（1.0 克，98%）。使

用 Pd/C（10%無水，大約 300 毫克）和 H_2 在 MeOH：THF（1：1，30 毫升）中將二甲基-(5-硝基-1H-茚-2-基)-胺（1.0 克，4.9 毫莫耳）在 1 大氣壓、室溫下氫化 5 小時。使反應混合物經由矽藻土墊過濾，並將濾液濃縮。將濃縮的濾液經由短矽凝膠管柱層析（EtOAc：MeOH＝6：4）進一步純化，以得到為黃色固體的標題化合物（830 毫克，82%）。

4-[4-(2-二甲基胺基-二氫化茚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 24）

以類似於化合物 19 之方式，將二甲基-(5-硝基-二氫化茚-2-基)-胺進一步用於化合物 24 的合成中。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：11.91 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。就 $C_{22}H_{26}N_{4O3}$ 之 ESMS 計算值：394.2；實測值：395.3 $(M+1)^+$。

實施例 17：4-[5-羥基-4-(2-吡咯烷-1-基-二氫化茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 27）

化合物 27 係以類似於化合物 24 之方式合成。

就 $C_{24}H_{28}N_4O_3$ 之 ESMS 計算值：420.2；實測值：421.4$(M+1)^+$。

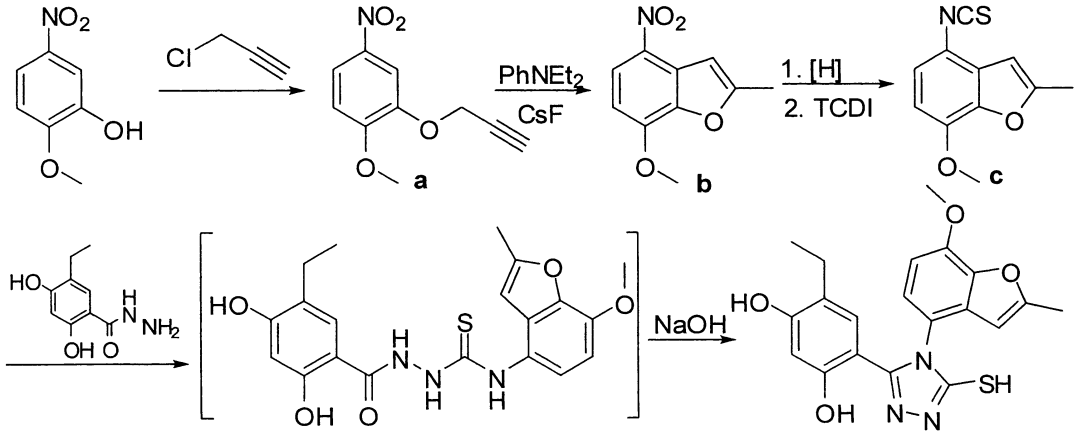
實施例 18：4-(5-羥基-4-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-二氫化茚-5-基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-6-異丙基-苯-1,3-二醇（化合物 29）

化合物 29 係以類似於化合物 24 之方式合成。

就 $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 之 ESMS 計算值：438.2；實測值：439.4$(M+1)^+$。

實施例 19：4-乙基-6-[5-巯基-4-(7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇

流程 7



實施例 19

1-甲氧基-4-硝基-2-丙-2-炔氧基-苯（a，流程 7）

將 2-甲氧基-5-硝基酚 (6.0g, 35 毫莫耳)與 K_2CO_3(6.5 克，43 毫莫耳）在丙酮（200 毫升）中攪拌 30 分鐘，然後將炔丙基氯（6 毫升，過量）加到該懸浮液中，並於 65 °C 下加熱過夜。在冷卻到室溫之後，添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取（100 毫升 x 3）。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。粗產物在 MeOH/EtOAc 中的再結晶得到為白色固體的標題產物（6.4 克，88%）。

7-甲氧基-2-甲基-4-硝基-苯并呋喃（b，流程 7）

將 1-甲氧基-4-硝基-2-丙-2-炔氧基-苯（6.2 克，30 毫莫耳）和 CsF（3.0 克，20 毫莫耳）裝入 schlenk 燒瓶中，並將反應燒瓶用 N_2 吹洗。添加 $PhNEt_2$（18 毫升），並將

反應混合物於 210 °C 加熱 3 小時。在冷卻到室溫之後，添加水並將反應混合物用 EtOAc 萃取（100 毫升 x 3）。將合併的有機層用 1N-HCl 和鹽水洗滌及經 Na_2SO_4 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝2：8）純化濃縮的粗產物，提供為黃色固體的標題產物（2.4 克，39%）。

4-異硫氰酸酯基-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃（c,流程 7）

使用 Pd/C（10%，無水，700 毫克）和 H_2 氣球，在 EtOH（30 毫升）中，將 7-甲氧基-2-甲基-4-硝基-苯并呋喃（1.24 克，6.0 毫莫耳）於室溫下氫化 2 小時。過濾反應混合物。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝2.5：7.5）純化濃縮的濾液，提供 7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-4-基胺，為棕色油（620 毫克，58%）。將 7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-4-基胺（620 毫克，3.5 毫莫耳）溶解於 CH_2Cl_2（10 毫升）中。將 TCDI（硫代碳二咪唑，686 毫克，3.9 毫莫耳）加到該溶液中，並將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將矽凝膠加到反應混合物中，並在真空下除去溶劑。藉急驟管柱層析（EtOAc：己烷＝2：8）純化經矽凝膠塗佈之粗產物，提供為淺黃色油的標題產物（630 毫克，82%）。

4-乙基-6-[5-巯基-4-(7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-4-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇

將 4-異硫氰酸酯基-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃（263 毫克，1.2 毫莫耳）和 5-乙基-2,4-二羥基-苯甲酸醯肼（235 毫克，1.2 毫莫耳）溶解於 EtOH（8 毫升）中，並將反應混合物於 70 °C 加熱 30 分鐘。在冷卻到室溫之後，將沈澱

物過濾及乾燥，以得到中間物，為白色固體（490 毫克，98%）。將該中間物（475 毫克，1.1 毫莫耳）裝入可再密封的試管中，並用 N_2 吹洗。添加 2N-NaOH（脫氣的，0.86 毫升，1.7 毫莫耳），並將反應混合物於 110 °C 下加熱 1.5 小時。在冷卻到室溫之後，添加水並將其用 1N-HCl 酸化。將沈澱的固體過濾出來。藉急驟管柱層析（MeOH：CH_2Cl_2 ＝0.5：9.5）純化粗產物，提供為白色固體的標題產物（225 毫克，52%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：9.50 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。就 $C_{20}H_{19}N_3O_4S_1$ 之 ESMS 計算值：397.1；實測值：398.1 $(M+1)^+$。

實施例 20：4-(4-苯并噻唑-5-基-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-6-乙基-苯-1,3-二醇（化合物 30）

化合物 30 係以類似於實施例 19 之方式從 6-胺基苯并噻唑合成。就 $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$ 之 ESMS 計算值：370.1；實測值：371.1 $(M+1)^+$。

實施例 21：4-(4-苯并噻唑-6-基-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-6-乙基-苯-1,3-二醇（化合物 31）

化合物 31 係以類似於實施例 19 之方式從 5-苯并噻唑胺合成。就 $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$ 之 ESMS 計算值：370.1；實測值：371.1 $(M+1)^+$。

實施例 22：4-乙基-6-(5-巯基-4-喹啉-6-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯-1,3-二醇（化合物 37）

化合物 37 係以類似於實施例 19 之方式從 6-胺基喹啉合成。就 $C_{19}H_{16}N_4O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：364.1；實測值：365.1 $(M+1)^+$。

實施例 23：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 32）

化合物 32 係以類似於實施例 19 之方式從 3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基胺合成。就 $C_{19}H_{19}N_5O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：381.1；實測值：382.1 $(M+1)^+$。

實施例 24：4-異丙基-6-[5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 33）

化合物 33 係以類似於實施例 19 之方式從 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺合成。就 $C_{19}H_{19}N_5O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：381.1；實測值：382.1 $(M+1)^+$。

實施例 25：4-[4-(3H-苯并三唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-乙基-苯-1,3-二醇（化合物 35）

化合物 35 係以類似於實施例 19 之方式從 3H-苯并三唑-5-基胺合成。就 $C_{16}H_{14}N_6O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：354.1；實測值：355.1 $(M+1)^+$。

實施例 26：4-乙基-6-[5-巯基-4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 34）

化合物 34 係以類似於實施例 19 之方式從 2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺合成。就 $C_{18}H_{17}N_5O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：

367.1；實測值：368.1 $(M+1)^+$。

實施例 27：4-[4-(2,2-二側氧基-2,3-二氫-1H-2λ^6-苯并[c]噻吩-5-基)-5-巯基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-6-乙基-苯-1,3-二醇（化合物 1）

化合物 1 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$ 之 ESMS 計算值：403.1；實測值：404.1$(M+1)^+$。

實施例 28：5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-甲基吲哚啉-2-酮（化合物 2）

化合物 2 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{19}H_{18}N_4O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：382.1；實測值：383.1$(M+1)^+$。

實施例 29：5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-2-酮（化合物 20）

化合物 20 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{18}H_{16}N_4O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：368.1；實測值：369.1$(M+1)^+$。

實施例 30：4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 7）

化合物 7 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{20}H_{22}N_4O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：382.2；實測值：383.2$(M+1)^+$。

實施例 31：4-(4-(2-乙基異吲哚啉-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 5）

化合物 5 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{21}H_{24}N_4O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：396.2；實測值：397.2$(M+1)^+$。

實施例 32：4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 12）

化合物 12 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{20}H_{21}N_3O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：367.1；實測值：368.1$(M+1)^+$。

實施例 33：4-異丙基-6-(5-巯基-4-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 3）

化合物 3 係以類似於化合物 4 之方式合成。就 $C_{21}H_{23}N_3O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：381.2；實測值：382.2$(M+1)^+$。

實施例 34：4-(5-羥基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 28）

化合物 28 係以類似於化合物 19 之方式合成。就 $C_{20}H_{22}N_4O_3$ 之 ESMS 計算值：366.2；實測值：367.2$(M+1)^+$。

實施例 35：5-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇（化合物 25）

化合物 25 係以類似於化合物 19 之方式合成。就 $C_{21}H_{22}N_4O_2$ 之 ESMS 計算值：362.2；實測值：363.2$(M+1)^+$。

實施例 36：1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)異吲哚啉-2-基)乙酮（化合物 23）

化合物 23 係以類似於化合物 19 之方式合成。就

$C_{21}H_{22}N_4O_4$之 ESMS 計算值：394.2；實測值：395.2$(M+1)^+$。

實施例 37：4-(5-羥基-4-(2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 26）

化合物 26 係以類似於化合物 19 之方式合成。就$C_{22}H_{26}N_4O_4$之 ESMS 計算值：410.2；實測值：411.2$(M+1)^+$。

實施例 38：4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 38）

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.94 (q, *J*=8Hz, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=8Hz, 1H).

就 $C_{20}H_{21}N_3O_3$ 之 ESMS 計算值：351.1；實測值：352.0 ($(M+H)^+$。

實施例 39：(4-胺基環己基)(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-1-基)甲酮鹽酸鹽（化合物 39）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：11.89 (s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 3H), 7.10 (s, 1H)), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.17- 4.10 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.78-2.67(m, 1H), 1.9-1.63 (m, 8H), 0.99 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

就 $C_{26}H_{32}ClN_5O_4$之 ESMS 計算值：513.21；實測值：478.4 $(M+1)^+$。

實施例 40：2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯

基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基酚（化合物 40）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)：9.43 (s, 1H), 6.90-6.81 (m, 4H), 6.69-6.65 (m, 2H, 6.05 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).

就 $C_{16}H_{13}N_3O_4S$ 之 ESMS 計算值：343.06；實測值：344.1 $(M+H)^+$。

實施例 41：3-(5-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2,4-二羥基苯基)-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 41）

就 $C_{28}H_{28}FN_3O_5$ 之 ESMS 計算值：505.2；實測值：506.4 $(M+H)^+$。

實施例 42：3-(5-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-2,4-二羥基苯基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 42）

就 $C_{30}H_{31}FN_4O_3$ 之 ESMS 計算值：514.2；實測值：515.5 $(M+H)^+$。

實施例 43：3-(5-(4-氟苯乙基)-2,4-二羥基苯基)-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-硫酮（化合物 43）

就 $C_{27}H_{26}FN_3O_4$ 之 ESMS 計算值：477.1；實測值：478.3 $(M+H)^+$。

實施例 44：3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-(甲基磺醯基)吲哚啉-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 44）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) ：11.90 (s, 1H),

9.60 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.93 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 4H), 0.96 (d, *J*=6.9 Hz, 1H).

就 $C_{20}H_{22}N_4O_5S$ 之 ESMS 計算值：430.1；實測值：431.1 $(M+H)^+$。

實施例 45：3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 45）

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm):11.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.16 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.59 (bs, 4H), 2.96-2.99 (m, 4H), 2.41-2.48 (m, 6H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 1H).

就 $C_{24}H_{28}N_4O_4$ 之 ESMS 計算值：436.2；實測值：437.2 $(M+H)^+$。

實施例 46：4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 1a）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：11.80 (br, 1H)；9.58 (s, 1H)；9.39 (s, 1H)；7.40-7.34 (m, 3H)；6.88-6.83 (m, 2H)；6.81 (dd, 1H)；6.71 (m, 1H)；6.56 (dm, 1H)；6.41 (m, 1H)；6.20 (m, 1H)；3.77 (s, 3H)；3.64 (s, 6H)；2.63-2.46 (m, 4H)；MS：預測離子＝487.2；觀察離子＝487.1。

4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇：將燒瓶

裝填 5-{2,4-雙-苄氧基-5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙烯基]-苯基}-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇（164毫克，0.25毫莫耳）、10%碳上鈀（50毫克）及甲醇（20毫升），然後置於氫氣氛下。將反應攪拌過夜，然後經由矽藻土過濾。將溶劑除去以得到4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（109毫克；0.22毫莫耳）。

5-{2,4-雙-苄氧基-5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙烯基]-苯基}-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇：將燒瓶裝填5-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇（290毫克；0.50毫莫耳）、3,4-二甲氧基苯乙烯（98毫克；0.60毫莫耳）、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（11毫克；0.025當量）、參-第三丁膦（10毫克；0.10當量）、二異丙基乙基胺（77毫克；0.60毫莫耳）及二甲基甲醯胺（2毫升）。將反應於135°C下加熱過夜，然後冷卻。將溶液用乙酸乙酯（40毫升）稀釋及用水洗滌（3x40毫升）。將有機層用硫酸鈉脫水、蒸發及藉管柱層析純化，以得到5-{2,4-雙-苄氧基-5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙烯基]-苯基}-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇（220毫克；0.33毫莫耳）。

5-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇：將燒瓶裝填粗製 *N*-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-*N*”-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-亞苄基)-胺基脲（<19毫莫耳）、氫氧化鈉（3.8克；>5當量）；乙醇（300毫

升）及鐵氰化鉀（18.8 克；>3 當量）。將反應於回流下加熱過夜，然後冷卻。對此反應添加水（1 升），並將沈澱物收集起來及用水洗滌（2x100 毫升）。在真空下乾燥之後，收集到 5-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-醇（9.5 克；16.35 毫莫耳）。

***N*-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-*N*"-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-亞苄基)-胺基脲**：將燒瓶裝填 *N*-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-胺基脲（3.83 克；18.77 毫莫耳）、2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲醛（7.46 克；18.77 毫莫耳）及乙醇（100 毫升）。將反應於回流下攪拌一小時，冷卻，過濾，用乙醇洗滌（2x20 毫升）及在真空下乾燥，以得到 *N*-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-*N*"-(2,4-雙-苄氧基-5-溴-亞苄基)-胺基脲，其係以粗製物用於下一步驟中。

2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲醛：將燒瓶裝填 2,4-雙-苄氧基-5-溴苄基醇（10.5 克；26 毫莫耳）、二氧化錳（45 克；0.520 莫耳）及二氯甲烷（250 毫升）。將反應於回流下攪拌三天。然後將此淤漿經由矽藻土過濾及蒸發，以得到 2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲醛（7.46 克；18.77 毫莫耳）。

2,4-雙-苄氧基-5-溴苄基醇：將燒瓶裝填 2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸（12.4 克；30 毫莫耳）和四氫呋喃（200 毫升），並在氮氣下攪拌直到溶液均勻為止。慢慢地添加氫化鋁鋰（1.425 克；1.25 當量），並攪拌反應直到 TLC 指示起始物已經消耗完為止。將反應物慢慢地用飽和硫酸鈉溶液（20 毫升）淬滅，然後經由矽藻土過濾。將固體用額

外份量的四氫呋喃（100 毫升）洗滌，並將有機層蒸發以得到 2,4-雙-苄氧基-5-溴苄基醇（10.5 克；26 毫莫耳）。

2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸：將燒瓶裝填苄基-2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸酯（25 克；50 毫莫耳）；5N 氫氧化鈉水溶液（80 毫升）及甲醇（200 毫升）。將反應於回流下加熱過夜，冷卻，以及用濃鹽酸酸化至 pH=2。利用真空將溶劑減半，然後將固體過濾出來，用水（100 毫升）洗滌，溶解於二氯甲烷中，用硫酸鈉脫水，然後蒸發，以得到 2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸（15.5 克；37.5 毫莫耳）。

苄基-2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸酯：將燒瓶裝填 5-溴-2,4-二羥基-苯甲酸（7.5 克；30 毫莫耳）、苄基溴（25.6 克；150 毫莫耳）、碳酸鉀（21 克；150 毫莫耳）及二甲基甲醯胺（100 毫升）。將反應於 70°C 加熱過夜。將反應冷卻，用乙酸乙酯（500 毫升）稀釋，用一當量莫耳濃度氯化鈉溶液洗滌（3x500 毫升），經硫酸鈉脫水及蒸發，以得到苄基-2,4-雙-苄氧基-5-溴苯甲酸酯（11.0 克；21.8 毫莫耳）。

實施例 47：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-苯-1,3-二醇（化合物 2a）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：11.81 (br, 1H)；9.60 (s, 1H)；9.40 (s, 1H)；7.43-7.36 (m, 3H)；7.35-7.03 (m, 5H)；6.88 (d, 1H)；6.80 (s, 1H)；6.42 (d, 1H)；6.22 (s, 1H)；3.80 (s, 3H)；3.64 (s, 6H)；2.62-2.47 (m, 4H)；MS：預測離子＝427.2；觀察離子＝427.1。

化合物 2a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 48：4-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 3a）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：11.81 (br, 1H)；9.61 (s, 1H)；9.39 (s, 1H)；7.40-7.22 (m, 4H)；7.04-6.97 (m, 2H)；6.83 (dd, 1H)；6.70 (s, 1H)；6.41 (d, 1H)；6.18 (s, 1H)；3.78 (s, 3H)；2.69 (t, 2H)；2.55 (t, 2H)；MS：預測離子＝463.2；觀察離子＝463.1。

化合物 3a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 49：4-(2-{2,4-二羥基-5-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基}-乙基)-苄腈（化合物 4a）

^{1}H-NMR (d_6-DMSO)：11.81 (br, 1H)；9.60 (s, 1H)；9.40 (s, 1H)；7.68 (d, 2H)；7.41-7.36 (m, 3H)；7.24 (d, 2H)；6.86-6.81 (m, 2H)；6.42 (d, 1H)；6.19 (s, 1H)；3.79 (s, 3H)；2.64 (t, 2H)；2.57 (t, 2H)；MS：預測離子＝452.2；觀察離子＝452.1。

化合物 4a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 50：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇（化合物 5a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.58 (d, 2H)；7.41 (d, 1H)；7.14 (d, 1H)；7.09 (dd, 1H)；6.56 (d, 1H)；6.40 s, 1H)；6.08 (s, 2H)；

3.88-3.77 (m, 12H)；2.35 (m, 2H)；2.09 (m, 2H)；MS：預測離子＝517.2；觀察離子＝517.2。

化合物 5a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 51：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(2-五氟苯基-乙基)-苯-1,3-二醇（化合物 6a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.48 (d, 1H)；7.41 (d, 1H)；7.09 (d, 1H)；7.04 (dd, 1H)；6.44 (d, 1H)；6.32 (s, 1H)；6.18 (s, 1H)；3.80 (s, 3H)；2.29 (m, 2H)；2.19 (dd, 2H)；MS：預測離子＝517.2；觀察離子＝517.1。

化合物 6a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 52：4-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-1-甲基-乙基)-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 7a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.53 (m, 1H)；7.41 (d, 1H)；7.14 (d, 1H)；7.08 (dd, 1H)；6.57 (d, 1H)；6.49 (d, 1H)；6.30 (d, 2H)；6.18 (m, 1H)；5.69 (s, 1H)；5.31 (s, 1H)；4.67 (s, 1H)；3.79 (s, 3H)；2.83 (m, 1H)；2.19 (dd, 1H)；1.56 (dd, 1H)；0.34 (d, 3H)；MS：預測離子＝485.2；觀察離子＝485.2。

化合物 7a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 53：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇（化合物 8a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.50-7.44 (m, 2H)；7.23 (d, 1H)；7.01 (dd, 1H)；6.73 (s, 4H)；6.53 (d, 1H)；6.43 (s, 1H)；6.25 (s,

1H)；3.77 (s, 1H)；3.73 (s, 1H)；2.36 (m, 2H)；2.18 (m, 2H)；MS：預測離子＝457.2；觀察離子＝457.1。

化合物 8a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 54：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇（化合物 9a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.51-7.43 (m, 2H)；7.22 (m, 1H)；7.12-6.98 (m, 3H)；6.66 (m, 1H)；6.43-6.37 (m, 3H)；6.28 (s, 1H)；3.77 (s, 1H)；3.72 (s, 1H)；2.37 (m, 2H)；2.20 (m, 2H)；MS：預測離子＝457.2；觀察離子＝457.1。

化合物 9a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 55：4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(1-甲基-2-苯基-乙基)-苯-1,3-二醇（化合物 10a）

^{1}H-NMR (MeOD)：7.59 (d, 1H)；7.46 (d, 1H)；7.22-6.96 (m, 5H)；6.77 (dd, 1H)；6.56 (d, 1H)；6.38-6.34 (m, 2H)；3.79 (s, 3H)；3.00 (m, 1H)；2.43 (dd, 1H)；1.67 (dd, 1H)；0.40 (d, 3H)；MS：預測離子＝441.2；觀察離子＝441.1。

化合物 10a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。

實施例 56：4-(4-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 38a）

化合物 38a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。MS：預測離子＝461.2；觀察離子＝461.2。

實施例 57：4-(4-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-

基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 39a）

化合物 39a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。MS：預測離子＝459.2；觀察離子＝459.3。

實施例 58：4-(2,4-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 40a）

化合物 40a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。MS：預測離子＝463.2；觀察離子＝463.3。

實施例 59：4-(2,5-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 41a）

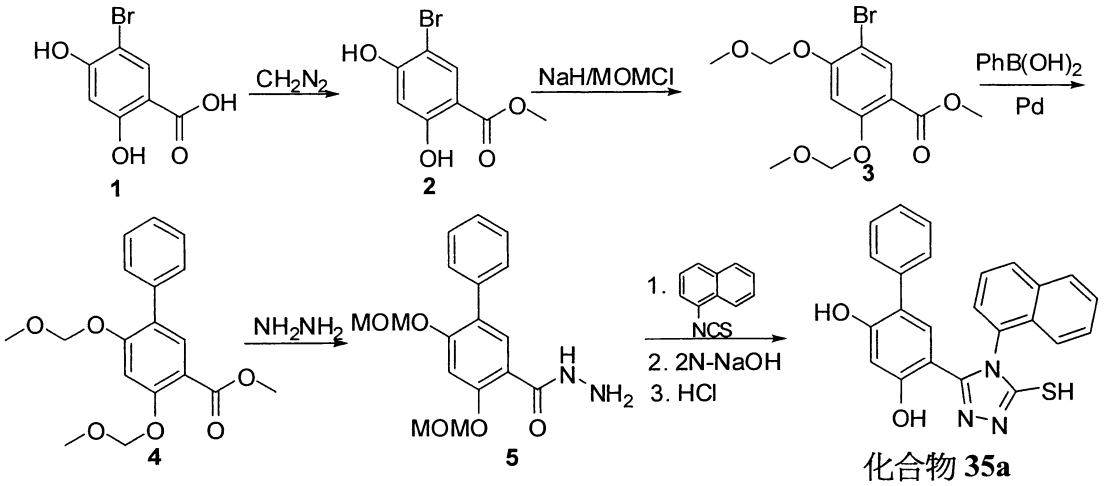
化合物 41a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。MS：預測離子＝463.2；觀察離子＝463.3。

實施例 60：4-(3,5-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 42a）

化合物 42a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。MS：預測離子＝463.2；觀察離子＝463.3。

實施例 61：5-(5-巯基-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-聯苯-2,4-二醇（化合物 35a）

流程 **A**



5-溴-2, 4-二羥基-苯甲酸甲酯(2)

將 5-溴-2,4-二羥基-苯甲酸單水合物(**1**)(20.0 克，80 毫莫耳)裝入 1000 毫升圓底燒瓶中，並溶解於 THF(200 毫升)中。將溶液在冰水浴中冷卻降到 0 °C。同時，在冰水浴中，在 500 毫升圓底燒瓶中準備 KOH(30.0 克，過量)/水(200 毫升)溶液。將乙醚(200 毫升)加到該 KOH/水溶液中，接著添加 *N*-亞硝基-*N*-甲基脲(71%，13.0 克，128 毫莫耳)，同時劇烈攪拌。將所產生的黃色乙醚層慢慢轉移到 **1** 的 THF 溶液中。將額外的乙醚(100 毫升)加到 KOH/水溶液中，然後將黃色的乙醚層轉移到 **1** 的 THF 溶液中。(再重複二次)。藉 TLC 分析監測反應。(若 **1** 仍留在反應混合物中，則可使用額外的 *N*-亞硝基-*N*-甲基脲)。藉添加乙酸(大約 1 毫升)將反應淬滅。將反應混合物用水(150 毫升 x 2)和鹽水(150 毫升)洗滌，經 $MgSO_4$ 脫水，過濾及濃縮。濃縮粗產物從熱 EtOAc/己烷的再結晶提供為淺黃色固體的產物(10.5 克，53%)。濃縮母液的再結晶得到額外的產物(5.5 克，28%)。將產物合併而得到 16.0 克(81%總產率)的標題產物。

5-溴-2, 4-雙-甲氧基甲氧基-苯甲酸甲酯(3)

對(於礦物油中之 60%懸浮液，6 克，150 毫莫耳)於 DMF(60 毫升)中之懸浮液，於 0 °C 下慢慢地添加 5-溴-2,4-二羥基-苯甲酸甲酯(**2**)(12.4 克，50 毫莫耳)於 DMF(100 毫升)中之溶液。將其於 0 °C 攪拌 10 分鐘，然後在室溫攪拌 30 分鐘。於 0 °C 將 MOMCl(11.4 毫升，150

毫莫耳)慢慢地加到反應混合物中，並將反應混合物於 0 °C 攪拌 30 分鐘，然後在室溫攪拌過夜。在倒至冰水浴之冰水中之後，將反應混合物用 EtOAc 萃取（100 毫升 x 3）。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 $MgSO_4$ 脫水。藉管柱層析（EtOAc：己烷＝2：8）純化濃縮的粗產物，供得為淺黃色油的標題產物（15.8 克，94%），其一旦貯存於冰箱中即變成固體（固體容易處理）。

4,6-雙-甲氧基甲氧基-聯苯-3-羧酸甲酯(4)

將 Schlenk 管裝填 5-溴-2, 4-雙-甲氧基甲氧基-苯甲酸甲酯(**3**)（503 毫克，1.5 毫莫耳）、苯基硼酸（272 毫克，2.3 毫莫耳）、$Pd(OAc)_2$（22 毫克，0.1 毫莫耳）及 2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(82 毫克，0.2 毫莫耳)、K_3PO_4 H_2O（4.70 克，34.0 毫莫耳）。將反應管抽真空及用 N_2 回填（x3）。添加甲苯（10 毫升，得自 Aldrich 之無水且確實密封瓶）。將反應於室溫攪拌 10 分鐘，然後於 105 °C（預熱的油浴）攪拌 24 小時。讓反應混合物冷卻到室溫並用 EtOAc(50 毫升)和水(70 毫升)稀釋。將水相用 EtOAc（40 毫升 x 3）萃取，然後將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 $MgSO_4$ 脫水。藉管柱層析（25%EtOAc 於己烷中）純化濃縮的粗產物，供得為無色油的標題產物（460 毫克，93%）。

4,6-雙-甲氧基甲氧基-聯苯-3-羧酸醯肼(5)

將 2,4-二羥基-5-異丙基-苯甲酸甲酯(**4**，460 毫克，1.35 毫莫耳）溶解於二噁烷中。添加聯胺（過量）並將反應混

合物於 100 °C 加熱直到所有化合物 **5** 消耗完為止。在讓反應混合物冷卻到室溫之後，在真空下（然後高真空，同時在水浴中加熱）除去溶劑和過量的 NH_2NH_2。將粗產物溶解於熱 EtOH 中，然後在熱水浴中在高真空下乾燥。重複此步驟，直到從粗產物 **7** 除去所有的聯胺（一旦在 PMA 中染色，可在 TOC 底線上偵測到聯胺）。粗產物的再結晶得到 **5**。

5-(5-巯基-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-聯苯-2,4-二醇（化合物 35a）

將 **5**（301 毫克，1.0 毫莫耳）和 1-異硫氰酸酯基-萘（200 毫克，1.0 毫莫耳）在 EtOH（10 毫升）中於 70 °C 攪拌 30 分鐘，然後將反應混合物冷卻到室溫。將沈澱的固體過濾及乾燥，以得到中間物（412 毫克，80%）。對該中間物（400 毫克，0.77 毫莫耳）添加脫氣的 2N-NaOH（0.7 毫升，0.35 毫莫耳），並將反應混合物於 110 °C 攪拌 2 小時。在冷卻降到室溫之後，將反應混合物用 1N-HCl 酸化。將白色沈澱物過濾及乾燥，以得到 5-(4,6-雙-甲氧基甲氧基-聯苯-3-基)-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇，為白色固體（250 毫克，65%)。將 5-(4,6-雙-甲氧基甲氧基-聯苯-3-基)-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇（190 毫克，0.38 毫莫耳）溶解於 MeOH（7 毫升）中，並將 6N-HCl（0.5 毫升）加到該溶液中。將反應混合物於 50 °C 加熱 2 小時。在真空下除去 MeOH 之後，將反應混合物用 EtOAc（20 毫升 x3) 萃取。將合併的有機層用水和鹽水洗滌及經 $MgSO_4$

脫水。藉管柱層析（MeOH 10%於 CH_2Cl_2 中）純化濃縮的粗產物，供得為白色固體的標題產物（120 毫克，77%）。

就 $C_{24}H_{17}N_3O_2S_1$ 之 ESMS 計算值：411.1；實測值：412.1 $(M+1)^+$。

實施例 62：4-(呋喃-2-基)-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 36a）

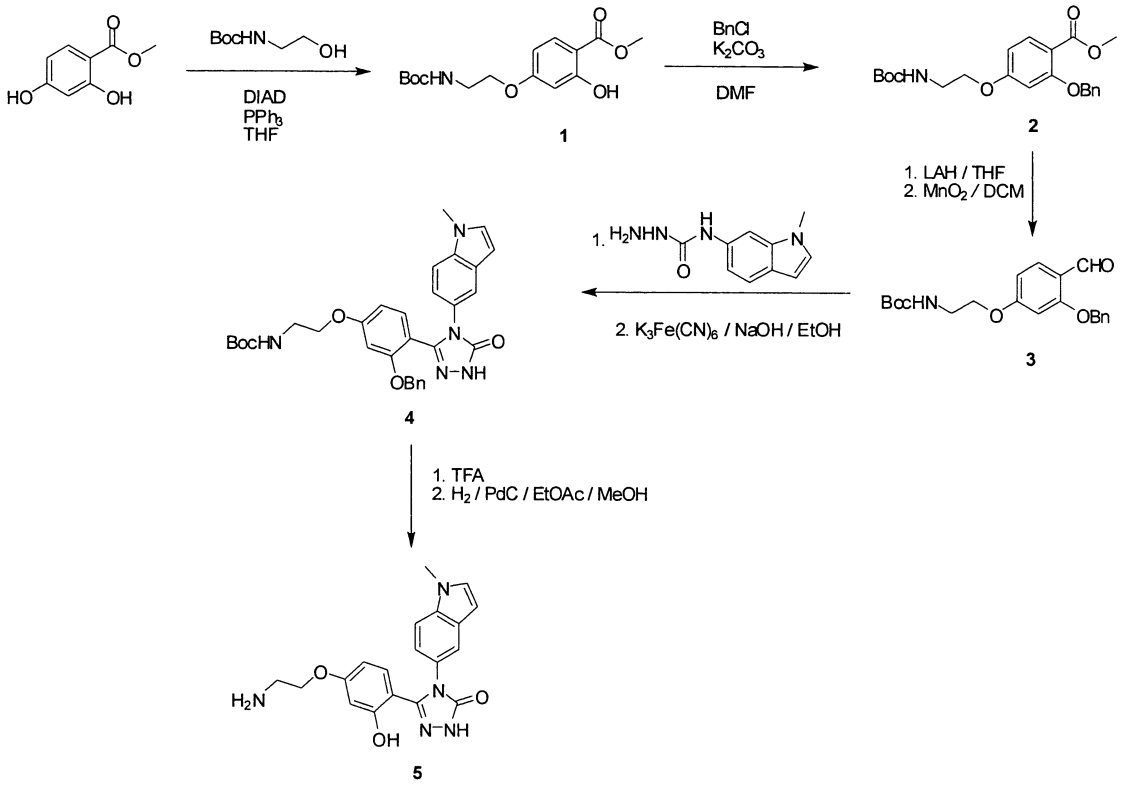
化合物 36a 係以類似於化合物 35a 之方式合成。就 $C_{22}H_{15}N_3O_3S_1$ 之 ESMS 計算值：401.1；實測值：402.1 $(M+1)^+$。

實施例 63：4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1H-吡唑-1-基)苯-1,3-二醇（化合物 37a）

化合物 37a 係以類似於化合物 1a 之方式合成。就 $C_{20}H_{16}N_6O_3$ 之 ESMS 計算值：388.1；實測值：389.1 $(M+1)^+$。

實施例 64：3-(4-(2-胺基乙氧基)-2-羥基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 1b）

流程 8



***4-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基)-2-羥基苯甲酸甲酯*(1)**

將市售起始物 2,4-二羥基苯甲酸酯（1.04 克，6.21 毫莫耳）、2-羥基乙基胺基甲酸第三丁酯（1.10 克，6.82 毫莫耳）及三苯膦（1.8 克，6.86 毫莫耳）溶解於無水 THF（50 毫升）中。對此溶液添加偶氮二羧酸二異丙酯（1.3 毫升，6.82 毫莫耳），並將反應於室溫下攪拌 18 小時。添加水（200 毫升）和乙酸乙酯（200 毫升）；將有機層分離，用水洗滌（2x200 毫升），經 $MgSO_4$ 脫水，過濾及蒸發至乾燥。藉矽凝膠管柱層析純化粗產物，以 10%-50%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提。合併含有純的所預產物的沖提份，並在減壓下除去溶劑，以產生白色固體（1.09 克，56%）。

2-(苄氧基)-4-(2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基)苯甲酸甲酯

(2)

對**(1)**（1.07 克，3.44 毫莫耳）和苄基氯（0.43 毫升，3.78 毫莫耳）於 THF（100 毫升）中之溶液添加碳酸鉀（1.57 克，11 毫莫耳），然後將反應加熱到 90 °C 歷時 18 小時。在冷卻到室溫之後，添加水（200 毫升）和乙酸乙酯 (200 毫升）；將有機層分離及用水（2x200 毫升）洗滌，經乾燥 $MgSO_4$，過濾及在減壓下蒸發至乾燥。藉矽凝膠管柱層析純化粗產物，以 10%-50%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提。合併含有純的所預產物的沖提份，並在減壓下除去溶劑，以產生無色油（890 毫克，64%）。

***2-(3-(苄氧基)-4-甲醯基苯氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯*(3)**

將**(2)**（900 毫克，2.24 毫莫耳）於 THF（50 毫升）中之溶液在冰浴中冷卻到 5 °C。添加 LAH 之溶液（3.4 毫升 2M 之 THF 溶液，6.72 毫莫耳），然後讓反應溫熱到室溫，並攪拌總共 18 小時的時間。在冷卻到室溫之後，添加水（100 毫升）和乙酸乙酯（100 毫升）；將有機層分離及用水（2x100 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，以製得粗產物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

將得自上述之粗產物立刻再溶解於二氯甲烷（50 毫升）中，並添加 MnO_2（900 毫克）。在攪拌環 5 小時之後，藉由經矽凝膠塞過濾除去過量的 MnO_2 及在減壓下除去溶劑。藉矽凝膠管柱層析純化粗產物，以 10%-50%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提。合併含有純的所預產物的沖提

份，並在減壓下除去溶劑，以產生無色油（490 毫克，59%經二步驟後）。

***2-(3-(芊氧基)-4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯*(4)**

將 *N*-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)肼甲醯胺（270 毫克，1.35 毫莫耳）與**(3)**（500 毫克，1.35 毫莫耳）於乙醇（20 毫升）中之組合加熱到 80 °C 歷時 1 小時。然後在減壓下除去過量的溶劑，粗產物則未經進一步純化即用於下一步驟中。

將得自上述之粗產物懸浮於乙醇（20 毫升）中，並添加固體 NaOH（170 毫克，4.25 毫莫耳）和鐵氰化鉀粉末（900 毫克，2.73 毫莫耳）。將整個混合物加熱到回流歷時 18 小時。在冷卻到室溫之後，添加水（100 毫升）和乙酸乙酯（100 毫升）；將有機層分離及用水（2x100 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，以製得粗產物。藉矽凝膠管柱進一步純化，以 10%-50%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提，製得所要的產物，為白色固體（380 毫克，77%）。

***3-(4-(2-胺基乙氧基)-2-羥基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮*(5)**

將受 BOC 保護之胺**(4)**（100 毫克，1.8 毫莫耳）溶解於 TFA（5 毫升）與二氯甲烷（5 毫升）中，並於室溫下攪拌 18 小時。在減壓下除去溶劑，製得白色固體，其係直接用於下一步驟中。

將得自上述之粗產物溶解於 EtOAc（5 毫升）與 MeOH

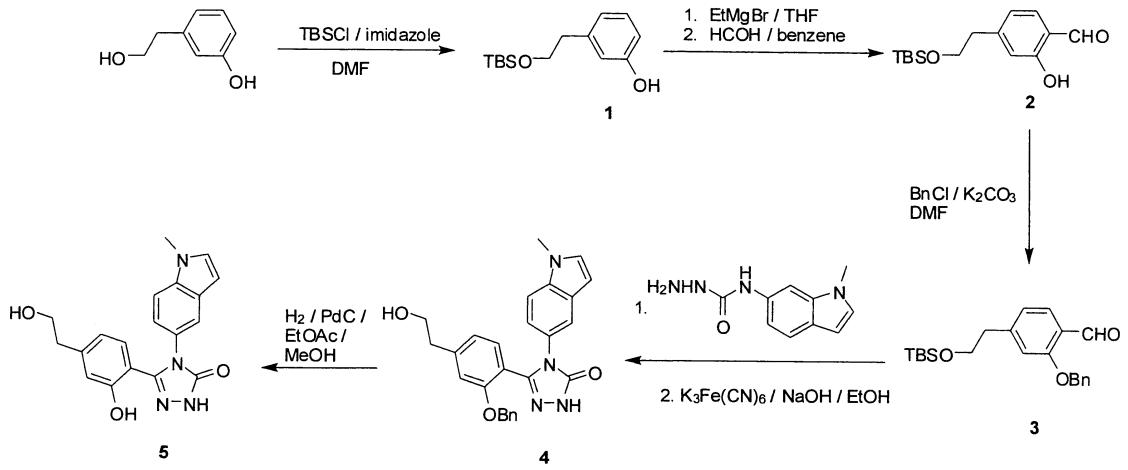
（5 毫升）中。對此溶液添加鈀（50 毫克，10%在活性碳上），並將反應在氫氣氛（氣球）下攪拌 18 小時。藉由經由矽凝膠塞過濾除去過量的鈀，及在減壓下除去溶劑，製得所要的固體，為白色固體（20 毫克，30%）。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：11.89 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.13 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.29-6.37 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (m, 2H).

就 $C_{19}H_{19}N_5O_3$ 之 ESMS 計算值：365.15；實測值：366.1 $(M+1)^+$。

實施例 65：3-(2-羥基-4-(2-羥基乙基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 8b）

流程 9



***3-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)酚*(1)**

將 3-(2-羥基乙基)酚（7.55 克，0.0546 莫耳）、TBSCl（8.22 克，0.0546 莫耳）和咪唑（3.71 克，0.0546 莫耳）於 DMF 中之溶液在室溫下攪拌 18 小時。添加水（200 毫

升）和乙酸乙酯（200 毫升）；將有機層分離及用水（2x100 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，以製得所要的產物，為透明油，其未經進一步純化即供使用。

***4-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)-2-羥基苯甲醛*(2)**

對在冰浴中冷卻之**(1)**（538 毫克，2.13 毫莫耳）於 THF（20 毫升）與三乙胺（3 毫升）中之溶液添加溴化乙基鎂（2.13 毫升的 1M 溶液，2.13 毫莫耳）。讓反應溫熱到室溫及攪拌總共 1 小時的時間。在減壓下除去溶劑，然後添加甲苯（50 毫升），接著在減壓下將其除去。此程序重複二次。在第三次添加甲苯之後，添加低聚甲醛（160 毫克，5.32 毫莫耳），並將反應加熱到回流歷時 18 小時。在冷卻到室溫之後，添加水（100 毫升）和乙酸乙酯（100 毫升）；將有機層分離及用水（2x100 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，製得粗產物，為黃色油。藉矽凝膠管柱層析純化此粗產物，以 10%-50%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提，製得終產物，為黃色油（100 毫克，17%）。

***2-(苄氧基)-4-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)苯甲醛*(3)**

將**(2)**（14 克，0.050 莫耳）、苄基氯（6.3 毫升，0.055 莫耳）與碳酸鉀（20.7 克，0.15 莫耳）之組合加熱到 100°C 歷時 3 小時。在冷卻到室溫之後，添加水（200 毫升）和乙酸乙酯（400 毫升）；將有機層分離及用水（5x200 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，

製得粗產物，為黃色油。此係未經進一步純化即用於下一步驟中。

***3-(2-(苄氧基)-4-(2-羥基乙基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮*(4)**

將醛**(3)**（1.1 克，2.57 毫莫耳）和 *N*-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)肼甲醯胺（0.61 克，2.57 毫莫耳）懸浮於乙醇中。加熱至 80°C 產生澄清的溶液，將其維持在此溫度下 1 小時。在減壓下除去溶劑及藉矽凝膠管柱層析純化粗產物，以 50%-100%乙酸乙酯於己烷中之梯度沖提。獲得純的所欲產物，為白色固體（690 毫克，48%）。

將得自先前步驟之產物（690 毫克，1.23 毫莫耳）與 NaOH（150 毫克，3.75 毫莫耳）和鐵氰化鉀粉末（(810 毫克，2.46 毫莫耳）在乙醇中合併。將此組合加熱至 80 °C 歷時 18 小時。在冷卻到室溫之後，添加水（100 毫升）和乙酸乙酯（200 毫升）。將有機層分離，用水（3x100 毫升）洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在減壓下蒸發至乾燥，以製得粗產物，為棕色固體。藉矽凝膠管柱層析純化此粗產物，以 50%-100%乙酸乙酯於己烷中、然後 10%MeOH 於二氯甲烷中之梯度沖提。合併含有純的所欲產物的沖提份，以製得白色固體（200 毫克，37%）。

***3-(2-羥基-4-(2-羥基乙基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮*(5)**

將受保護之三唑酮**(4)**（150 毫克，0.34 毫莫耳）溶解於 EtOAc（2 毫升）與 MeOH（2 毫升）中，然後添加鈀（100

毫克，10%在活性碳上）。將反應在氫氣氛（氣球）下於室溫攪拌 18 小時。經由矽凝膠塞過濾，接著在減壓下除去溶劑，製得所欲產物，為白色固體（100 毫克，83%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm)：11.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.54-6.60 (m, 2H), 6.37-6.38 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 2H), 2.56 (t, *J*=6 Hz, 2H).

就 $C_{19}H_{18}N_4O_3$ 之 ESMS 計算值：350.14；實測值：351.1 $(M+1)^+$。

實施例 A：Hsp90 之抑制

Hsp90 蛋白係獲自 Stressgen（Cat#SPP-770）。檢定緩衝液：100 mM Tris-HCl, pH7.4、20 mM KCl、6 mM $MgCl_2$。孔雀石綠（Malachite green）（0.0812% w/v）（M9636）和聚乙烯醇 USP（2.32% w/v）（P1097）係獲自 Sigma。使用孔雀石綠檢定（方法細節參見 Methods Mol Med, 2003, 85:149）檢驗 Hsp90 蛋白的 ATPase 活性。簡言之，在 96 孔盤中將在檢定緩衝液（100 mM Tris-HCl, pH7.4、20 mM KCl、6 mM $MgCl_2$）中之 Hsp90 蛋白與單獨 ATP（陰性對照組）混合或在格爾德黴素（陽性對照組）或本發明化合物存在下混合。將孔雀石綠試劑加到反應中。將混合物在 37 °C 下培育 4 小時，然後將檸檬酸鈉緩衝液（34% w/v 檸檬酸鈉）加到反應中。該盤係藉 ELISA 讀數器以 620 nm 吸收度讀數。

實施例 B：經由抑制 Hsp90 活性使 Hsp90 客戶蛋白降解

A. 細胞及細胞培養

使得自美國典型培養物保藏中心（American Type Culture Collection, VA, USA）之人類高 Her2 乳癌 BT474（HTB-20）、SK-BR-3（HTB-30）及 MCF-7 乳癌（HTB-22）在含有 4 mM L-麩胺醯胺與抗生素（100 IU/毫升青黴素及 100 微克/毫升鏈黴素；GibcoBRL）之杜氏改良伊格爾培養基（Dulbecco's modified Eagle ' s medium）中生長。為獲得指數細胞生長，使細胞受胰蛋白酶消化，每 3 天定期計數且以 0.5×10^6 個細胞/毫升之細胞密度播種。所有實驗均在細胞傳代後第 1 天進行。

B. 在用本發明化合物處理之後細胞中 Her2 之降解

1. 方法 1

在 DMEM 培養基中用 0.5 μM、2 μM 或 5 μM 之 17AAG（陽性對照組）或 0.5 μM、2 μM 或 5 μM 本發明化合物處理 BT-474 細胞隔夜。在處理之後，藉由在冰上培育細胞溶解緩衝液（#9803，cell Signaling Technology）10 分鐘而自 1×10^6 個細胞製備各細胞質樣本。將所得用作細胞溶質部分之上清液用樣本緩衝液溶解，以用於進行 SDS-PAGE 且在 SDS-PAGE 凝膠上跑膠，藉由使用半乾轉漬器點漬於硝化纖維素膜上。在室溫下以於含 0.5%Tween 之 TBS 中之 5%脫脂奶阻斷與硝化纖維素之非特異性結合持續 1 小時，接著用抗 Her2/ErB2 mAb（兔 IgG，#2242，Cell Signaling）及抗微管蛋白（T9026，Sigma）作為看家對照

組蛋白進行探測。使用經 HRP 共軛之山羊抗兔 IgG（H+L）及經 HRP 共軛之馬抗小鼠 IgG(H+L)作為二級 Ab(#7074，#7076，Cell Signaling）且使用 LumiGLO 試劑 20x 過氧化物（#7003，Cell Signaling）顯影。

當用本發明化合物處理細胞時，Her2（一種 Hsp90 客戶蛋白）預期可被降解。0.5 μM 之 17AAG（一種用作陽性對照組之已知 Hsp90 抑制劑）使得 Her2 部分降解。

2. 方法 2

在 96 孔盤中培養 MV-4-11 細胞（20,000 個細胞/孔）且在 37℃下維持數小時。用不同濃度之本發明化合物或 17AAG（陽性對照組）處理細胞且在 37℃下培育 72 小時。細胞存活率係用細胞計數套組-8(Dojindo Laboratories，Cat. # CK04）測量。

本發明化合物所引起 Her2 降解之 IC_{50} 範圍係列在下表 4 中。

表 4-6：本發明化合物用於 Hsp90 抑制之 IC_{50} 範圍

表 4

IC_{50}	化合物編號
< 30 nM	17, 19, 21
< 75 nM	6, 8, 9, 10, 18, 22, 24, 26, 27, 29, 38, 45
< 300 nM	3, 4, 5, 7, 13, 15, 16, 33, 41, 42, 44
< 500 nM	23

< 1 μM	39
> 1 μM	1, 2, 30, 31, 32, 34, 35, 43

表 5

IC_{50} (nM)	化合物編號
< 175	3a, 7a, 10a, 11a, 38a, 39a,
< 500	1a, 4a, 41a,
< 775	2a, 6a, 40a, 42a,
> 1000	5a, 8a, 9a,

表 6

IC_{50} (μM)	化合物編號
> 10	1b, 8b, 9b

C. 在經本發明化合物處理之細胞表面上之 Her2 螢光染色

在以本發明化合物處理之後，將細胞用 1×PBS/1%FBS 洗滌兩次，接著用抗 Her2-FITC（#340553，BD）在 4℃下染色 30 分鐘。然後將細胞在 FACS 緩衝液中洗滌三次，隨後在 0.5 毫升 1%三聚甲醛中固定。在 FACSCalibur 系統上獲取數據。使用同型匹配（isotype-matched）對照組建立樣本之非特異性染色及設定螢光標記。自各樣本記錄總共 10,000 個事件。藉由使用 CellQuest 軟體（BD Biosciences）分析資料。

D. 細胞凋亡分析

在以本發明化合物處理之後，將細胞用 1×PBS/1%FBS 洗滌一次，接著在 4℃下於含有經 FITC 共軛之 Annexin V 及碘化丙啶（Propidium iodide, PI）（均得自 BD Biosciences）之結合緩衝液中染色 30 分鐘。以 FACSCalibur（BD Biosciences）進行流動式細胞分析且自各樣本記錄總共 10,000 個事件。藉由使用 CellQuest 軟體（BD Biosciences）分析資料。相對螢光係在減去對照組之螢光之後計算。

E. 在用本發明化合物處理之後細胞中 c-Kit 之降解

使用二種白血病細胞系 HEL92.1.7 和 Kasumi-1 測試由本發明 Hsp90 抑制劑所誘發之 c-kit 降解。以 17AAG（0.5 μM）或本發明之化合物處理細胞（每孔 3 × 10^5 個）約 18 小時。收集細胞並以在 1200 rpm 下離心（SORVALL RT 6000D）5 分鐘。丟棄上清液，並將細胞用 1 × PBS 洗滌一次。在離心之後，在 4℃下於 100 毫升 1 × PBS 中將細胞用經 FITC 共軛之 c-kit 抗體（MBL International，Cat# K0105-4）染色 1 小時。用 FACSCalibur 流動式細胞儀（Becton Dicknson）對樣本讀數及分析。

選擇 c-Kit（酪胺酸激酶受體及 Hsp90 客戶蛋白之一）且將其用於基於 FACS 之降解檢定中。預期本發明之化合物可以劑量依賴性方式誘發 c-kit 降解。預期本發明化合物其可有效治療 c-kit 相關腫瘤，諸如白血病、肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睾丸癌、某些胃腸道癌症（包括 GIST）及某些中樞神經系統之癌症。

FACS 分析的結果可用 Western blot 分析予以確認。

F. 在用本發明化合物處理之後細胞中 c-Met 之降解

可檢驗本發明 Hsp90 抑制劑誘發 c-Met（一種在數種非小細胞肺癌中以高水平表現之 Hsp90 客戶蛋白）降解之能力。在 6 孔板中以 5 × 10^5 個細胞/孔播種 NCI-H1993（ATCC，cat# CRL-5909）。將細胞用 17AAG（100 nM 或 400 nM）或本發明之化合物（100 nM 或 400 nM）處理，且在處理之後 24 小時製備細胞溶解產物。使用等量的蛋白質供 Western blot 分析。預期本發明之化合物由於對 Hsp90 之抑制作用而可有效地誘發此細胞系中 c-Met 之降解。

實施例 C：針對裸小鼠異種移植模型中人類腫瘤細胞系 MDA-MB-435S 之抗腫瘤活性

人類腫瘤細胞系 MDA-MB-435S（ATCC #HTB-129；G. Ellison 等人, Mol. Pathol. 55:294-299, 2002）係從美國典型培養物保藏中心（Manassus, Virginia, USA）獲得。將該細胞系在由 50%杜氏改良伊格爾培養基（高葡萄糖）、50%RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1%100×L-麩胺醯胺、1%100×青黴素-鏈黴素、1%100×丙酮酸鈉及 1%100×MEM 非必需胺基酸製備之生長培養基中培養。FBS 係自 Sigma-Aldrich Corp.（St. Louis, Missouri, USA）獲得，而所有的其他試劑係自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將已在液氮中冷凍保存之大約 4-5 × 10(6)個細胞在 37℃下迅速解凍，並轉移至含有 50 毫升生

長培養基之 175 公分 ^{2} 組織培養燒瓶中，接著在 37℃下於 5%CO_2 恆溫箱中培育。每 2-3 天更換生長培養基，直到燒瓶變得 90%匯合（confluent），通常在 5-7 天內。為使細胞系傳代及擴增，將 90%匯合燒瓶用 10 毫升室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌，然後藉由添加 5 毫升 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並在 37℃下培育使細胞分離直到細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 毫升生長培養基，接著將燒瓶之內容物離心以使細胞成丸。吸出上清液並將細胞丸塊再懸浮於 10 毫升生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將每燒瓶大約 1-3 × 10(6)個細胞播種至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 燒瓶中，且在 37℃下於 5%CO_2 恆溫箱中培育。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程直到已經獲得足夠植入小鼠中之細胞。

6 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠係自查理斯河實驗室（Charles River Laboratories）（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得。將動物以每籠 4-5 隻圈養在微型隔離室中（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週且餵以正常實驗室飲食讓其隨意取食。對在植入時年齡為 7 週與 12 週之間的動物進行研究。為將腫瘤細胞植入裸小鼠中，如上所述使細胞經受胰蛋白酶消化，於 PBS 中洗滌及以 50 × 10(6)個細胞/毫升之濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 號針及 1 cc 注射器，將 0.1 毫升細胞懸浮液注入裸小鼠之脂肪體中。脂肪體為位於髖骨

（骨盆骨）與股骨（大腿骨）接合處之腹部右四分之一前腹部內臟中的脂肪體。然後允許腫瘤在活體內發育，直到其體積達到大約 150 毫米 ^{3}，此通常在植入後需要 2-3 週。藉由測徑規測量腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：V = 0.5236 × (L× W× T)。將動物隨機分成治療組，以便各組之平均腫瘤體積在給劑開始時為類似的。

測試化合物之儲備溶液係藉由以超音水浴中之音波處理將適量之各化合物溶解於二甲亞碸（DMSO）中來製備。儲備溶液係在研究開始時製備，在-20℃下儲存且在各給藥日新鮮稀釋。亦如下製備 20％Cremophore RH40（聚氧基 40 氫化蓖麻油；巴斯夫公司, Ludwigshafen, Germany）於 80％D5W（5％右旋糖水溶液；亞培實驗室, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液：首先在 50-60℃下加熱 100％ Cremophore RH40 直至液化及澄清，以 100％D5W 稀釋 1:5，再次加熱直至澄清，然後充分混合。在使用之前此溶液在室溫下儲存至多 3 個月。為製備用於每日給藥之調配物，以 20％Cremophore RH40 1:10 稀釋 DMSO 儲備溶液。用於給藥之最終調配物含有 10％DMSO、18％Cremophore RH40、3.6％右旋糖和 68.4％水及適量測試物。以每週 5 天之時程（週一至週五，週六及週日不給藥）以每公斤體重 10 毫升用此溶液對動物腹膜內（IP）注射，持續 3 週。

預期本發明之化合物可使裸小鼠中 MDA-MB-435S 細胞之生長速率降低至比起每公斤體重 100 毫克 Hsp90 抑制

劑 17-AAG 的劑量更大的程度。

實施例 D：針對裸小鼠異種移植模型中人類腫瘤細胞之抗腫瘤活性

自理研細胞庫（Riken Cell Bank）（Tsukuba, Ibaraki, Japan）獲得人類鱗狀非小細胞肺癌細胞系 RERF-LC-AI（RCB0444；S. Kyoizumi 等人, Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985）。將該細胞系在由 50%杜氏改良伊格爾培養基（高葡萄糖）、50%RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1%100 × L-麩胺醯胺、1%100×青黴素-鏈黴素、1%100×丙酮酸鈉及 1%100 × MEM 非必需胺基酸製備之生長培養基中培養。FBS 係自美國典型培養物保藏中心（Manassas, Virginia, USA）獲得，而所有的其他試劑係自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將已經在液氮中冷凍保存之大約 4-5 × 10(6)個細胞在 37℃下迅速解凍，並轉移至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 組織培養燒瓶中，接著在 37℃下於 5% CO_2 恆溫箱中培育。

每 2-3 天更換生長培養基直到燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內。為使細胞系傳代及擴增，用 10 毫升室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶，並藉由添加 5 毫升 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）及在 37℃下培育使細胞分離。直到細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 毫升生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞成丸。吸出上清液並將細胞丸塊再懸浮於 10 毫升生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將

每燒瓶大約 1-3 × 10(6)個細胞播種至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 m^2 燒瓶中，並在 37℃下於 5%CO_2 恆溫箱中培育。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程直至已經獲得足夠植入小鼠中之細胞。

7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠係自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得。將動物以每籠 4-5 隻圈養在微型隔離室中（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週，並餵以正常實驗室飲食隨意取食。對在植入時年齡為 8 週與 12 週之間的動物進行研究。為將 RERF-LC-AI 腫瘤細胞植入裸小鼠，如上所述使細胞經受胰蛋白酶消化，在 PBS 中洗滌，及以 50 × 10(6)個細胞/毫升之濃度再懸浮於 50%非補充型 RPMI 培養基 1640 與 50%Matrigel 基底膜基質（#354234；BD Biosciences；Bedford, Massachusetts, USA）中。使用 27 號針及 1 cc 注射器，將 0.1 毫升細胞懸浮液皮下注入各裸小鼠之側腹。藉由測徑規測量腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：V = 0.5236 × (L × W × T)。

將活體內傳代之 RERF-LC-AI 腫瘤細胞（RERF-LC-AI^{IVP}）分離以增進相對於裸小鼠中親本細胞系之腫瘤植入速率。允許 RERF-LC-AI 腫瘤在活體內發育，直到其體積達到大約 250 毫米 ^{3}，此在植入後需要大約 3 週。經由 CO_2 窒息法對小鼠施以安樂死，並在層流淨化罩中以 70%乙醇對其外部進行滅菌。使用無菌技術，使用解剖刀將腫瘤切

除且在 50 毫升 PBS 中將其切成小塊。使用 55 毫升 Wheaton Safe-Grind 組織研磨器（目錄號 62400-358；VWR International, West Chester, Pennsylvania, USA），藉由在無扭轉之情況下將杵上下插入 4-5 次來製備單細胞懸浮液。將懸浮液經由 70 μM 耐綸細胞粗濾器粗濾，接著離心以使細胞成丸。將所得丸塊再懸浮於 0.1 M NH_4Cl 中以溶解污染之紅血球，接著立即離心以使細胞成丸。將細胞丸塊再懸浮於生長培養基中，並以 1-3 個腫瘤/燒瓶或大約 10 × 10(6)個細胞/燒瓶播種至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 燒瓶中。在 37℃下於 CO_2 恆溫箱中培育隔夜之後，藉由用 PBS 沖洗二次來移除非黏附性細胞，接著將培養物餵以新鮮生長培養基。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程直到已經獲得足夠植入小鼠中之細胞。

接著如上所述植入 RERF-LC-AI^{IVP} 細胞，並允許腫瘤在活體內發育直到大部分腫瘤之體積達到 100-200 毫米 ^{3} 之平均值，此通常在植入後需要 2-3 週。拋棄具有橢圓形或極小或極大腫瘤之動物，而僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物供研究用。將動物隨機分成治療組以便各組之平均腫瘤體積在給藥開始時為類似的。

可使用 HSP90 抑制劑 17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素（17-AAG）作為陽性對照組（Albany Molecular Research, Albany, New York, USA）。測試化合物之儲備溶液係藉由以超音水浴中之超音波處理將適量之各化合物溶解於二甲亞碸（DMSO）中來製備。儲備溶液係每週製

備，在-20℃下儲存且在各給藥日新鮮稀釋。亦如下述製備20%Cremophore RH40（聚氧基40氫化蓖麻油；巴斯夫公司, Ludwigshafen, Germany）於80%D5W（5%右旋糖水溶液；亞培實驗室, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液：首先在50-60℃下加熱100%Cremophore RH40直至液化及澄清，以100%D5W稀釋1:5，再次加熱直至澄清，然後充分混合。在使用之前此溶液在室溫下儲存至多3個月。為製備用於每日給藥之調配物，以20%Cremophore RH40 1:10稀釋DMSO儲備溶液。用於給藥之最終調配物含有10%DMSO、18%Cremophore RH40、3.6%右旋糖、68.4%水及適量測試物。以每週5天之時程（週一、週二、週三、週四及週五，週六及週日不給藥）以每公斤體重10毫升用此溶液對動物腹膜內（i.p.）注射，總共15劑。

預期用本發明化合物治療可使裸小鼠中RERF-LC-AI^{IVP}人類肺腫瘤細胞之生長速率降低。

實施例E：裸小鼠腫瘤模型中之壞死

小鼠乳腺癌細胞系EMT6（ATCC #CRL-2755）係自美國典型培養物保藏中心（ATCC；Manassas, Virginia, USA）獲得。將該細胞系在由50%杜氏改良伊格爾培養基（高葡萄糖）、50%RPMI培養基1640、10%胎牛血清（FBS）、1%100 × L-麩胺醯胺、1%100×青黴素-鏈黴素、1%100×丙酮酸鈉及1%100 × MEM非必需胺基酸製備之生長培養基中培養。FBS係自ATCC獲得而所有的其他試劑均自Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將已

經在液氮中冷凍保存之大約 4-5 × 10(6)個細胞在 37℃下迅速解凍，並轉移至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 組織培養燒瓶中，接著在 37℃下於 5% CO_2 恆溫箱中培育。每 2-3 天更換生長培養基，直到燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內。為使細胞系傳代及擴增，用 10 毫升室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶，並藉由添加 5 毫升 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）及在 37℃下培育使細胞分離，直到細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 毫升生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞成丸。吸出上清液且將細胞丸塊再懸浮於 10 毫升生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將每燒瓶大約 1-3 × 10(6)個細胞播種至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 燒瓶中，並在 37℃下於 5% CO_2 恆溫箱中培育。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程，直到已經獲得足夠植入小鼠中之細胞。

7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠係自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得。將動物每籠 4-5 隻圈養在微型隔離室中（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週，並餵以正常實驗室飲食隨意取食。對在植入時年齡為 8 週與 10 週之間的動物進行研究。為將 EMT6 腫瘤細胞植入裸小鼠中，如上所述使細胞經受胰蛋白酶消化，於 PBS 中洗滌，並以 10 × 10(6)個細胞/毫升之濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 號針及 1 cc 注射器將 0.1 毫升細胞懸浮液皮下注入各裸小鼠

之側腹。

接著允許腫瘤在活體內發育，直到大部分腫瘤之體積達到 75-125 毫米 ^{3}，此通常在植入後需要 1 週。拋棄具有橢圓形或極小或極大腫瘤之動物，而僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物供研究用。藉由測徑規測量腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：V = 0.5236 × (L × W × T)。將動物隨機分成治療組以便各組在給藥開始時具有～100 毫米 ^{3} 之中值腫瘤體積。

為在 DRD 中調配本發明之化合物，測試物品之儲備溶液係藉由以超音水浴中之超音波處理將適量之化合物溶解於二甲亞碸(DMSO)中來製備。亦如下製備 20%Cremophore RH40（聚氧基 40 氫化蓖麻油；巴斯夫公司, Ludwigshafen, Germany)於 5%右旋糖水溶液(亞培實驗室, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液：首先在 50-60℃下加熱 100%Cremophore RH40 直至液化及澄清，以 100%D5W 稀釋 1:5，再次加熱直至澄清，然後充分混合。在使用之前此溶液在室溫下儲存至多 3 個月。為製備用於給藥之 DRD 調配物，以 20%Cremophore RH40 1:10 稀釋 DMSO 儲備溶液。用於給藥之最終 DRD 調配物含有 10%DMSO、18%Cremophore RH40、3.6%右旋糖、68.4%水及適量測試物。

對攜帶腫瘤之動物給予單次靜脈內(i.v.)快速注射 DRD 媒劑或在 DRD 中調配之本發明化合物，二者均為每公斤體重 10 毫升。接著，在藥物治療後 4-24 小時，將腫瘤切

除，切成兩半且在 10%中性緩衝福馬林中固定隔夜。將各腫瘤包埋至石蠟中，以切面朝下置於模塊中，且大致切割直至獲得完整切片。自各腫瘤製備 5 μM 連續切片且用蘇木精（hematoxylin）及伊紅（eosin）染色。使用光顯微術以 10 × 10 方格網標線人工評估載片。腫瘤中的壞死百分率係藉由記錄含有壞死之網格總數及含有存活腫瘤細胞之網格總數在 200×放大率下予以定量。

預期本發明之化合物將使得 EMT6 腫瘤中心之壞死組織相對於在經媒劑處理之腫瘤中所觀察到的基線壞死有所增加。如對於血管靶向作用機制所預期者，壞死之快速發作係與往腫瘤之血流之損失一致，導致低氧及腫瘤細胞死亡。

實施例 F：裸小鼠腫瘤模型中之血管破壞活性

小鼠乳腺癌細胞系 EMT6（ATCC #CRL-2755）係自美國典型培養物保藏中心（ATCC；Manassas, Virginia, USA）獲得。將該細胞系在由 50%杜氏改良伊格爾培養基（高葡萄糖）、50%RPMI 培養基 1640、10%胎牛血清（FBS）、1%100 × L-麩胺醯胺、1%100×青黴素-鏈黴素、1%100×丙酮酸鈉及 1%100 × MEM 非必需胺基酸製備之生長培養基中培養。FBS 係自 ATCC 獲得而所有的其他試劑均自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將已經在液氮中冷凍保存之大約 4-5 × 10^6 個細胞在 37℃下迅速解凍，並轉移至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 組織培養燒瓶中，接著在 37℃下於 5% CO_2 恆溫箱中培育。每 2-3

天更換生長培養基直到燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內。為使細胞系傳代及擴增，用 10 毫升室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶，並藉由添加 5 毫升 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）及在 37℃下培育使細胞分離，直到細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 毫升生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞成丸。吸出上清液且將細胞丸塊再懸浮於 10 毫升生長培養基中，並使用血球計數器測定細胞數目。將每燒瓶大約 1-3 × 10^6 個細胞播種至含有 50 毫升生長培養基之 175 公分 ^{2} 燒瓶中，並在 37℃下於 5% CO_2 恆溫箱中培育。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程，直到已經獲得足夠植入小鼠中之細胞。

7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠係自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得。將動物每籠 4-5 隻圈養在微型隔離室中（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週，並餵以正常實驗室飲食隨意取食。對在植入時年齡為 8 週與 10 週之間的動物進行研究。為將 EMT6 腫瘤細胞植入裸小鼠中，如上所述使細胞經受胰蛋白酶消化，於 PBS 中洗滌且以 10 × 10^6 個細胞/毫升之濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 號針及 1 cc 注射器將 0.1 毫升細胞懸浮液皮下注入各裸小鼠之側腹。

為進行艾凡斯藍染料檢定（Evans Blue dye assay），允許腫瘤在活體內發育直到大部分腫瘤之體積達到 40-90 毫米 ^{3}（以使腫瘤壞死程度降至最小），此通常在植入後

需要 4-6 天。拋棄具有可見壞死的、橢圓形、極小或極大腫瘤之動物，而僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物供使用。藉由測徑規測量腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：V＝0.5236×（L× W× T)。將動物隨機分成治療組以便各組在給藥開始時均具有~125 毫米 ^{3} 或~55 毫米 ^{3} 之中值腫瘤體積以用於艾凡斯藍染料檢定。

為調配本發明化合物以用於給藥，將適量化合物溶解於 5%右旋糖水溶液（D5W；亞培實驗室, North Chicago, Illinois, USA）中。經媒劑治療之動物係以 D5W 給藥。

為進行艾凡斯藍染料檢定，在 0 小時時以媒劑或測試物對攜帶腫瘤之動物給藥，接著在+1 小時時靜脈內注射 100 微升於 0.9%NaCl 中之 1%（w/v）艾凡斯藍染料（Sigma #E-2129；St. Louis, Missouri, USA）溶液。在+ 4 小時時將腫瘤切除，稱重及藉由在 60℃下於 50 微升 1 N KOH 中培育 16 小時來分離組織。為萃取染料，添加 125 微升 0.6 N 磷酸及 325 微升丙酮，並將樣本劇烈渦旋，接著在 3000 RPM 下微量離心 15 分鐘以使細胞碎片成丸。接著在 Triad 分光光度計（Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, USA）中於 620 nM 下測量 200 微升上清液之光學吸收度。減去來自未曾注射染料之經媒劑或經測試物處理之動物的類似大小群組的背景 OD_{620} 值以作為背景。接著將 OD_{620} 值就腫瘤重量正規化，並相對於經媒劑治療之腫瘤計算染料吸收率。

為檢測本發明化合物之血管破壞活性，使用艾凡斯藍染料檢定作為腫瘤血容量之度量。(Graff 等人, Eur J Cancer 36:1433-1440, 2000)。艾凡斯藍染料藉由染料磺酸基團與白蛋白中離胺酸殘基末端陽離子氮之間的靜電相互作用而與血清白蛋白形成錯合物。染料非常緩慢地離開循環，主要係藉由擴散至血管外組織中，同時仍與白蛋白結合。腫瘤所吸收之白蛋白-染料錯合物係位於非壞死組織之胞外間隙中，且胞內吸收及壞死區域中之吸收可以忽略。存在於腫瘤中之染料量為腫瘤血容量和微血管滲透性之度量。預期本發明之化合物可使得腫瘤染料吸收相對於經媒劑治療之動物實質上有所降低。這種染料滲透至腫瘤內之降低係與往腫瘤之血流損失一致，此係由於與血管破壞作用機制一致之腫瘤血管系統之阻斷所致。

實施例 G：人類 PBMC 中發炎性細胞因子產生之抑制

將人類 PBMC 使用 Ficoll 400 及泛影葡胺鈉(diatrizoate sodium)(密度 1.077 克/毫升)溶液予以分離並以 RosetteSep (StemCell Technologies)純化。將 PBMC 以人類 INF-γ(800 U/毫升，Pierce Biotechnology #B-IFNG-50)激發，以 0.5×10^{6}/100 微升/孔播種於含有培養基(RPMI 1640、10%FBS、1%Pen/Strep)之 96 孔 U 形底盤中，並在 37℃下培育隔夜。接著以 1 微克/毫升 LPS(脂多醣，Sigma#L2654-1MG)或 0.025%SAC(金黃色葡萄球菌 Cowan 菌株(Staphylococcus Aureus Cowan)，Calbiochem-Novabiochem Corp. #507858)刺激細胞，並以在最終 DMSO 濃度小於 0.5%之不同濃度

之測試化合物處理 16-18 小時。收集約 180 微升/孔之上清液且使用 ELISA 套組或 Bio-plex（Bio-Rad）測量以測定細胞因子產生之含量。使用細胞計數套組 8（Dojindo Molecular Technologies, Inc.）測定細胞存活率。預期本發明之化合物可廣泛抑制促發炎性細胞因子之產生。

實施例 H：大鼠與人類 PBMC 中糖皮質激素受體含量之抑制

細胞製備：

收集來自健康人類志願者及雄性 SD 大鼠之全血樣本，並且立即分離 PBMC 如下。將 5 毫升全血以等體積之無菌 1 × PBS 稀釋。在不擾動含有 5 毫升 Ficoll 斑塊加上密度梯度溶液之底層情況下，將經稀釋之血液小心覆蓋至無菌離心管中。在室溫下使分層的血液於 1500 × g 下離心 30 分鐘。將含有 PBMC 之中間薄層小心移出，轉移至另一支無菌離心管中，並以 PBS 洗滌二次以除去 Percoll。在 10 %胎牛血清/DMEM 中培養經分離之大鼠及人類 PBMC。

處理：

將大鼠及人類 PBMC 以 DMSO（對照組）、0、1、5、25 或 100 nM（於 DMSO 中）濃度之本發明化合物或 17-DMAG 處理 16 小時。接著將細胞收集起來並在冰冷 PBS 中沖洗，然後儲存於液氮中直至進一步分析。

免疫印跡

在西方溶胞緩衝液（Western lysis buffer）（10 毫莫耳/升 HEPES、42 毫莫耳/升 KCl、5 毫莫耳/升 $MgCl_2$、0.1 毫

莫耳/升 EDTA、0.1 毫莫耳/升 EGTA、1 毫莫耳/升 DTT、1 %Triton X-100，以來自 Pierce, Rockford, IL 之 1×蛋白酶抑制劑混合液新鮮補充）中製備 PBMC。將溶胞產物蛋白質濃度藉由二喹啉甲酸檢定（Pierce）定量及正規化。將等量蛋白質裝載至 10%NuPAGE Bis-Tris 凝膠（Invitrogen）上，隨後轉移至聚偏二氟乙烯膜上。在於 TBST 中之 5%牛乳中阻斷膜。添加來自 Santa Cruz Biotechnology, Inc.之糖皮質激素受體之一級抗體，且伴隨震盪於室溫下培育 1 小時。將印跡在 TBST 中廣泛地洗滌，隨後添加二級抗體以供在 4℃下伴隨平緩震盪培育隔夜。將印跡再次廣泛地洗滌，並以 SuperSignal West Femto 受質（Pierce）顯影。以來自 Bio-Rad 之 Quantity One 軟體進行免疫印跡分析以測量總 GR 之含量。

實施例 I：人類 PBMC 與腎臟細胞中以及數種人類癌細胞系中糖皮質激素受體含量之抑制

細胞製備：

正常人類腎臟近端小管上皮細胞及 MV-4-11、Kasumi-1 和 Hela 腫瘤細胞系係分別自 Cambrex Bioproducts 及美國典型培養物保藏中心獲得。細胞係以 10%胎牛血清/DMEM 培養。

收集來自健康人類志願者之全血樣本，並如實例 G 中所述立即分離 PBMC。所分離之人類 PBMC 係在 10%胎牛血清/DMEM 中培養。

處理：

將人類 PBMC、kasumi-1、Mv-4-11、Hela 及人類腎臟近端小管上皮細胞以 DMSO(對照組)、0、5、25 或 100 nM(於 DMSO 中)濃度之本發明化合物、17-DMAG 處理 16 小時。接著將細胞收集起來並在冰冷 PBS 中沖洗，然後儲存於液氮中直至進一步分析。

免疫印跡

在西方溶胞緩衝液(10 毫莫耳/升 HEPES、42 毫莫耳/升 KCl、5 毫莫耳/升 $MgCl_2$、0.1 毫莫耳/升 EDTA、0.1 毫莫耳/升 EGTA、1 毫莫耳/升 DTT、1% Triton X-100，以來自 Pierce, Rockford, IL 之 1×蛋白酶抑制劑混合液新鮮補充)中製備 PBMC、腎臟細胞及腫瘤細胞小塊。將溶胞產物蛋白質濃度藉由二喹啉甲酸檢定(Pierce)予以定量及正規化。將等量蛋白質裝載至 10% NuPAGE Bis-Tris 凝膠(Invitrogen)上，隨後轉移至聚偏二氟乙烯膜上。在於 TBST 中之 5% 牛乳中阻斷膜。添加來自 Santa Cruz Biotechnology, Inc.之糖皮質激素受體之一級抗體，並伴隨震盪於室溫下培育 1 小時。將印跡在 TBST 中廣泛地洗滌，隨後添加二級抗體以在 4℃下伴隨平緩震盪培育隔夜。將印跡再次廣泛地洗滌且以 SuperSignal West Femto 受質(Pierce)顯影。預期本發明之化合物可抑制癌細胞中以及正常 PBMC 和腎臟細胞中糖皮質激素受體之表現。

實施例 J：活體內之糖皮質激素受體含量之抑制

將每組 5 隻雄性成年 Sprague-Dawley(SD)大鼠隨機分成 5 個測試組，其接受如表 7 所示之處理：

表 7

處理組	處理
G1	5 毫升/公斤媒劑(5% DMSO/13.5% Cr-RH40/ D5W)
G2	6 毫克/公斤 17-DMAG
G3	5 毫克/公斤太平洋紫杉醇
G4	80 毫克/公斤本發明之化合物
G5	50 毫克/公斤本發明之化合物

經尾部靜脈每天靜脈內投予測試化合物持續 4 天。將所有大鼠在研究第 5 天處死。每隻動物收集約 1-2 毫升血樣。接著將血樣集中在一起為一組以供 PBMC 分離之用。如實施例 H 及 I 中所述者，將 PBMC 分離並製備使用識別糖皮質激素受體之抗體之免疫印跡。

實施例 K：拓撲異構酶 II 之抑制

本發明化合物抑制拓撲異構酶 II 活性之能力係以 kDNA 去連環檢定（TopoGEN, Inc. Port Orange, FL）檢測。將受質 kDNA 與化合物（10、100 或 500 μM）混合，並在 37℃下培育 30 分鐘。藉由添加 1/5 體積之終止緩衝液使反應終止。將 20 微升反應物裝載至 1%瓊脂糖凝膠上。以 Kodak Image Station 440 獲取藉化合物使 kDNA 去連環之影像。

所有公開案、專利申請案、專利及本文所引用之其他文件均以全文引用的方式納入本文中。在有衝突之情況下，以本說明書為準，包括定義在內。此外，材料、方法

及實施例僅為說明性而並不意欲構成限制。

雖然已參考本發明之較佳具體實例特定顯示及敘述本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在其中做出各種形式及細節上的變化而不脫離由所附申請專利範圍所涵蓋之本發明之範圍。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

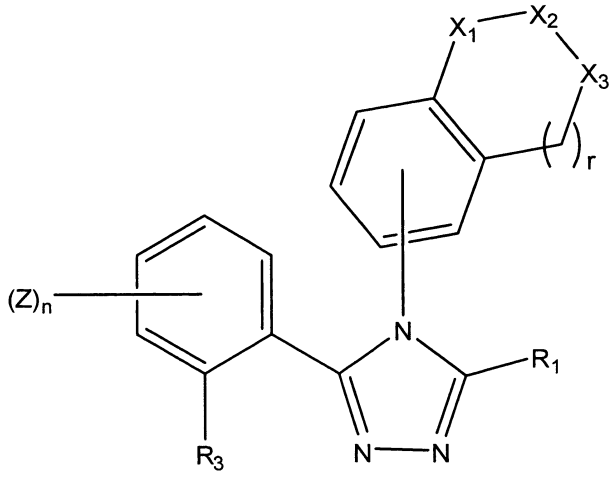
本發明係關於經取代之三唑化合物及包含經取代之三唑化合物之組成物。本發明進一步關於抑制有需要之個體中 Hsp 90 活性的方法及預防或治療有需要之個體中諸如癌症之過度增殖病症的方法，其包括投予該個體本發明之經取代之三唑化合物或包含該化合物之組成物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to substituted triazole compounds and compositions comprising substituted triazole compounds. The invention further relates to methods of inhibiting the activity of Hsp90 in a subject in need thereof and methods for preventing or treating hyperproliferative disorders, such as cancer, in a subject in need thereof comprising administering to the subject a substituted triazole compound of the invention, or a composition comprising such a compound.

十、申請專利範圍：

1.一種由下結構式所表示之化合物：



(I) ，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

R_1 和 R_3 係獨立為-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$

、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

X_1、X_2 和 X_3 各獨立為 $C(R_{27})_2$、NR_{77}、C(O)、$S(O)_2$、O 或 S；

R_{27}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經

取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$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$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_{27} 基團與它們所附接的碳原子一起構成一個視需要經取代之環烷基或視需要經取代之雜環基環；

R_{77}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$、$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2 或 3；

r是0或1；且

其前提是該化合物不是

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(1,2,3,4-四氫萘-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

4-乙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-3-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-2-酮；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮；或

6-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮。

2.如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍

基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

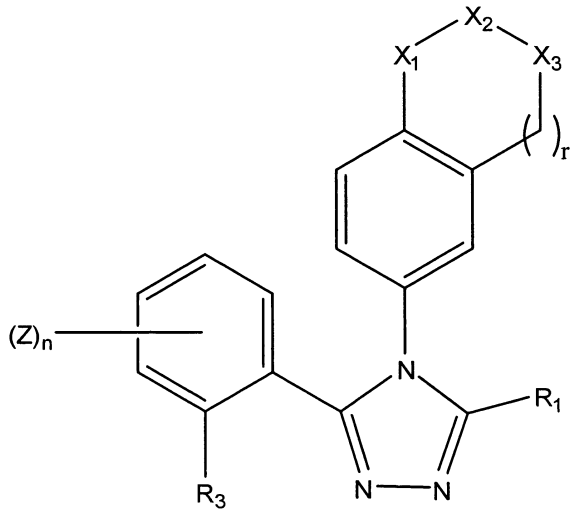
3.如申請專利範圍第2項之化合物，其中Z是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

4.如申請專利範圍第3項之化合物，其中Z是-OH、-SH

或 -NHR_7。

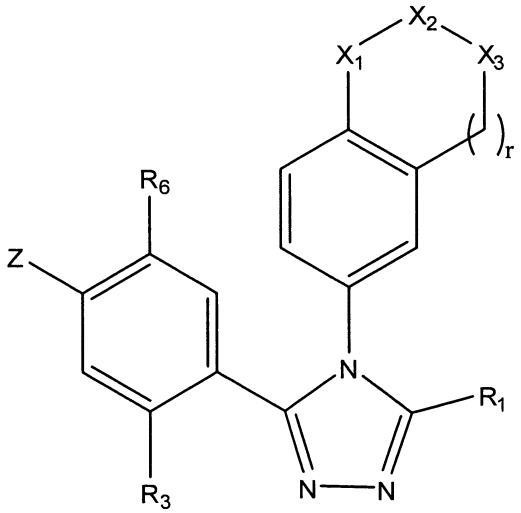
5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為-OH、-SH 或–NHR_7。

6.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(II) 。

7.如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



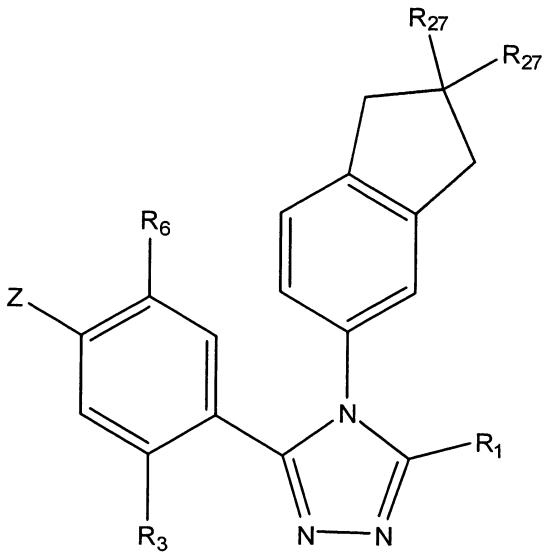
(III)

其中：

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視

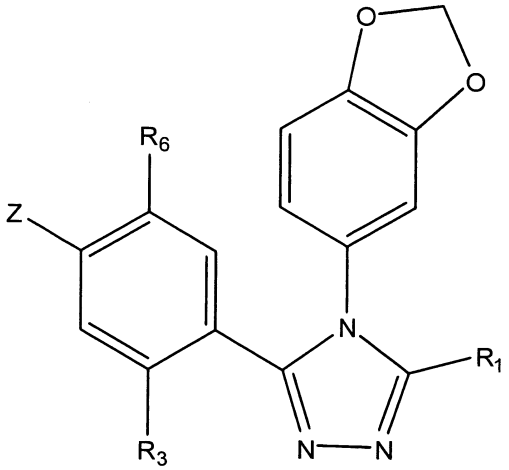
需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

8.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



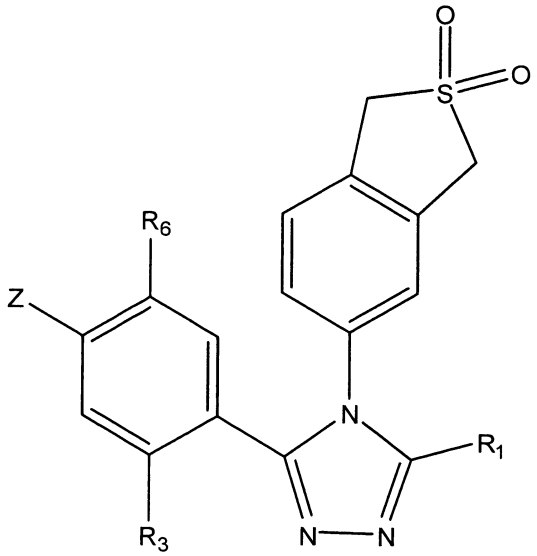
(IV) 。

9.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



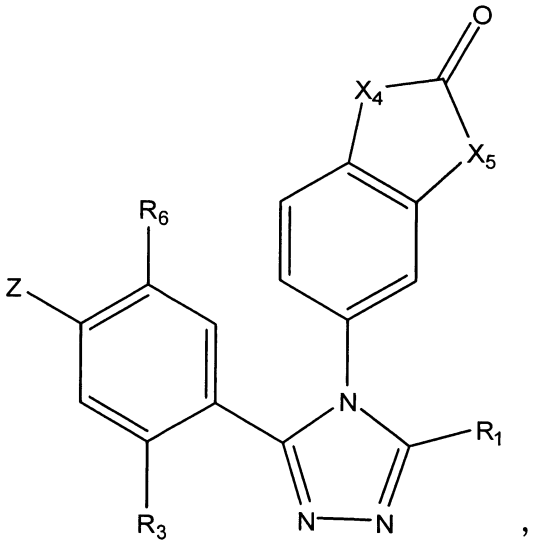
(V) 。

10.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(VI) 。

11.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：

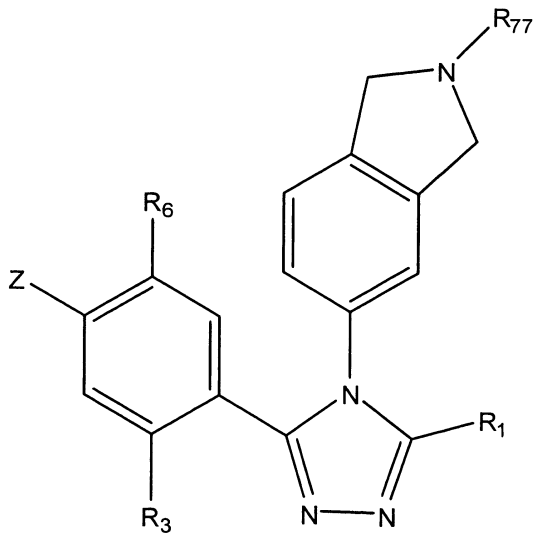


,

(VII)

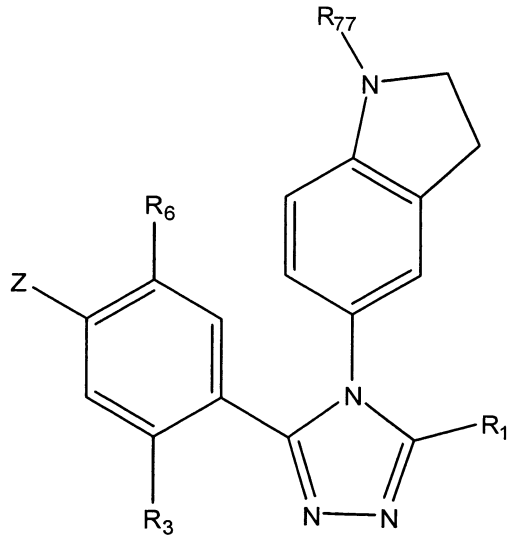
其中 X_4 和 X_5 各獨立為 $C(R_7)_2$、NR_7 或 S。

12.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(VIII) 。

13.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(IX) 。

14.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷

氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

15.如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

16.如申請專利範圍第 15 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH 或$-NHR_7$。

17.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

18.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

19.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 Z 和 R_3 各為 –OH。

20.如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 r 是 1。

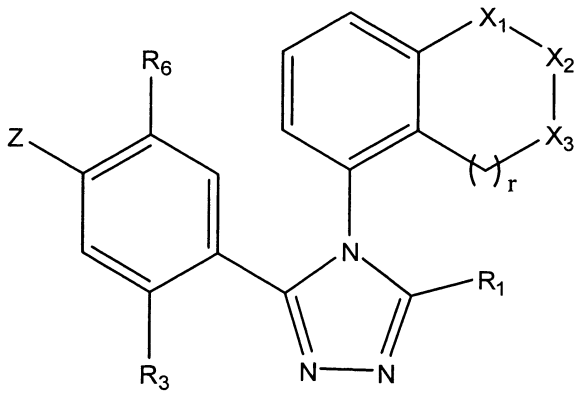
21.如申請專利範圍第 7 至 13 項中任一項之化合物，其中

Z 和 R_3 各為 –OH；

R_1 是 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；以及

R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

22.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(X)

其中：

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視

需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

23.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 X_1、X_2 和 X_3 各為 CH_2。

24.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 r 是 1。

25.如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 r 是 0。

26.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

27.如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$

、-SC(O)R_7、-OC(O)OR_7、-SC(O)OR_7、-OS(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_pOR_7$、-OC(S)$R_7$、-SC(S)$R_7$、-OC(S)O$R_7$、-SC(S)O$R_7$、-OC(S)N$R_{10}$$R_{11}$、-SC(S)N$R_{10}$$R_{11}$、-OC(N$R_8$)$R_7$、-SC(N$R_8$)$R_7$、-OC(N$R_8$)O$R_7$、-SC(N$R_8$)O$R_7$、-OP(O)(O$R_7$)$_2$ 或 -SP(O)(OR_7)$_2$。

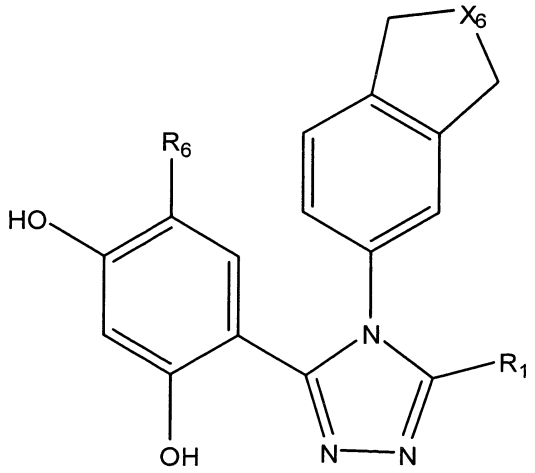
28.如申請專利範圍第 27 項之化合物，其中 Z 是 -OH、-SH 或 -NHR_7。

29.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

30.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 –NHR_7。

31.如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 Z 和 R_3 各為 –OH。

32.一種由下結構式所表示之化合物：



(XI)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

R_1 是 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$

、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$。

R_7和R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10}和R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要

經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

R_{28}，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：–H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

X_6 是 CHR_{28} 或 NR_7；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；以及

n 是 0、1、2 或 3。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

34.如申請專利範圍第 33 項之化合物，其中 R_1 是 -OH、

-SH 或 $-NHR_7$。

35.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 X_6 是 CHR_{28}。

36.如申請專利範圍第 35 項之化合物，其中 R_{28} 係選自於 $-OR_7$ 或 $-NR_{10}R_{11}$ 所組成之群組。

37.如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 X_6 是 NR_7。

38.如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 R_7 是視需要經取代之低級烷基。

39.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-[4-(2,2-二側氧基-2,3-二氫-1H-2λ^6-苯并[c]噻吩-5-基)-5-巯基-4*H*-[1,2,4]三唑-3-基]-6-乙基-苯-1,3-二醇；

5-(3-(5-乙基-2,4-二羥基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-甲基吲哚啉-2-酮；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-乙基異吲哚啉-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-乙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-丙氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-4-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-環丙基-2-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)酚；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(1',3'-二氫螺[[1,3]二氧戊環-2,2'-茚]-5'-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2-(乙氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

4-(4-(2-(二甲基胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

5-(3-羥基-5,6,7,8-四氫萘-2-基)-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

4-(5-羥基-4-(2-(2-甲氧基乙基)異吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(2-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

(4-胺基環己基)(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)吲哚啉-1-基)甲酮鹽酸鹽；

2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-甲氧基酚；

4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(1-(4-氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

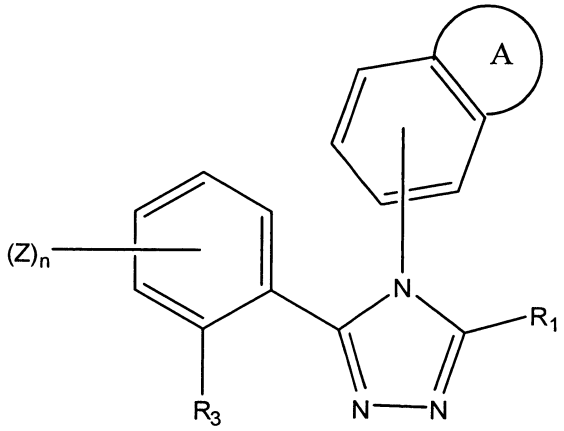
4-(4-氟苯乙基)-6-(5-巯基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-(甲基磺醯基)吲哚啉-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；或

4-(5-羥基-4-(2-嗎啉基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

40.一種由下結構式所表示之化合物：



(XII)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化

合物或前藥，其中：

環 A 是視需要經取代之雜芳族環，係選自於呋喃基、噁唑基、噻唑基、吲唑基、噻吩基、三唑基或吡啶基所組成之群組；

R_1 和 R_3 係獨立為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為 -H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要

經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2 或 3；以及

其前提是該化合物不是

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯并呋喃-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(苯并呋喃-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-2-三氟甲基-苯并咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(異喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(喹啉-5-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑；

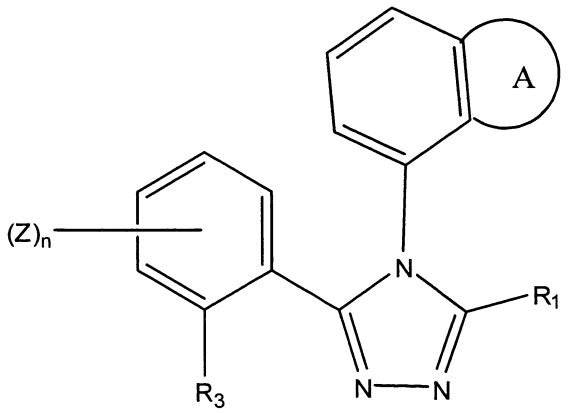
3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(3-甲基-喹啉-5-基)-5-羧基胺基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-吲唑-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

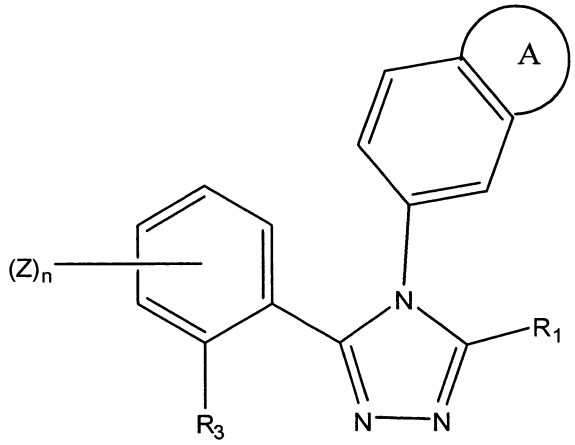
3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(2-甲基-吲唑-6-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

41.如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



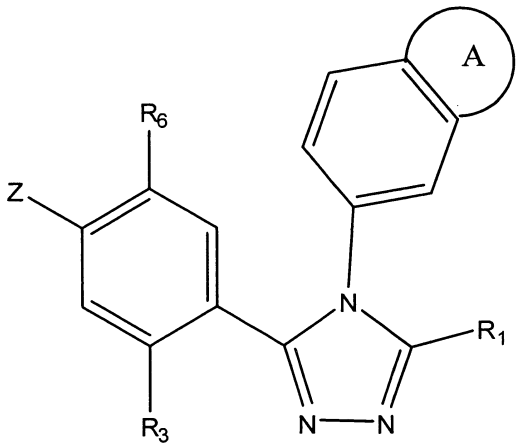
。

42.如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XIV) 。

43.如申請專利範圍第 42 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XV)

其中

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

44.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之

炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

45.如申請專利範圍第 44 項之化合物，其中 Z 是$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$

、-OC(NR_8)R_7、-SC(NR_8)R_7、-OC(NR_8)OR_7、-SC(NR_8)OR_7、-OP(O)(OR_7)$_2$ 或 -SP(O)(OR_7)$_2$。

46.如申請專利範圍第 45 項之化合物，其中 Z 是 -OH、-SH 或 -NHR_7。

47.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

48.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 –NHR_7。

49.如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中 Z 和 R_3 各為 –OH。

50.如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(苯并[d]噻唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-巯基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-乙基-6-(5-巯基-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

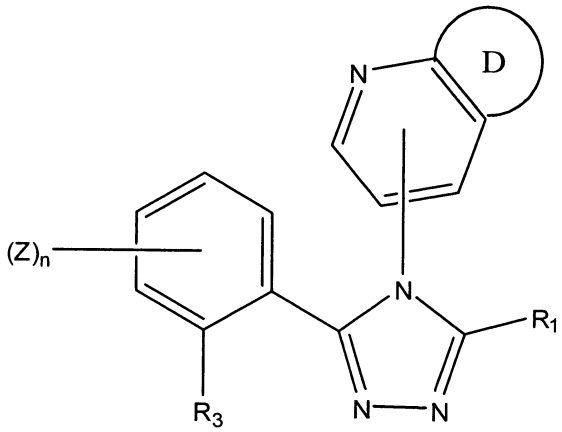
4-(4-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-5-巯基-4H-1,2,4-

三唑-3-基)-6-乙基苯-1,3-二醇；或

4-乙基-6-(5-巯基-4-(喹啉-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

51.一種由下結構式所表示之化合物：



(XVI)，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

環 D 是視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；

R_1 和 R_3 係獨立為-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$

、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

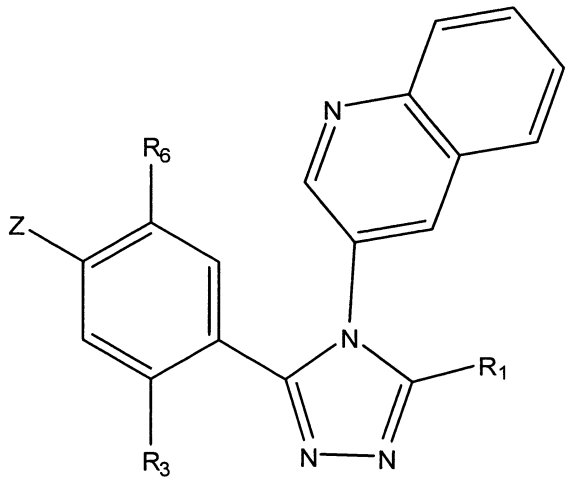
Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；以及

n 是 0、1、2 或 3。

52.如申請專利範圍第 51 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XVII)

其中：

R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$

、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$。

53.如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$

、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

54.如申請專利範圍第 53 項之化合物，其中 Z 是 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

55.如申請專利範圍第 54 項之化合物，其中 Z 是 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

56.如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

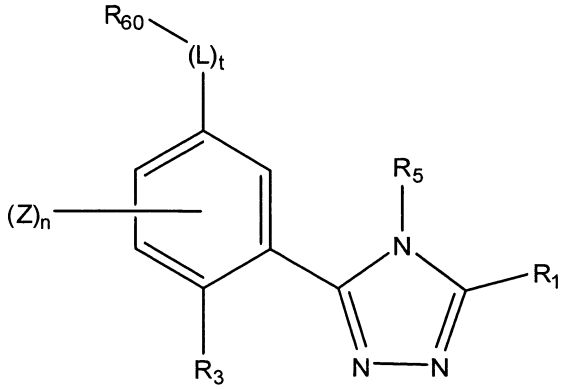
57.如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

58.如申請專利範圍第 52 項之化合物，其中 Z 和 R_3 各

為 –OH。

59.如申請專利範圍第 51 項之化合物，其中該化合物是 4-異丙基-6-(5-巯基-4-(喹啉-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇。

60.一種由下結構式所表示之化合物：



(XVIII) ，

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

R_1 和 R_3 係獨立為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$

、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_5 和 R_{60} 各獨立為視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之芳基；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

L 是視需要經取代之 1 至 6 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立選自於 C、O、S 或 N 所組成之群組，但

前提是 L 不是 –N=N-；

Z 是取代基；

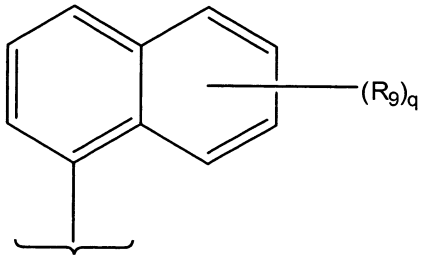
p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1、2 或 3；以及

t 是 0 或 1。

61.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



其中：

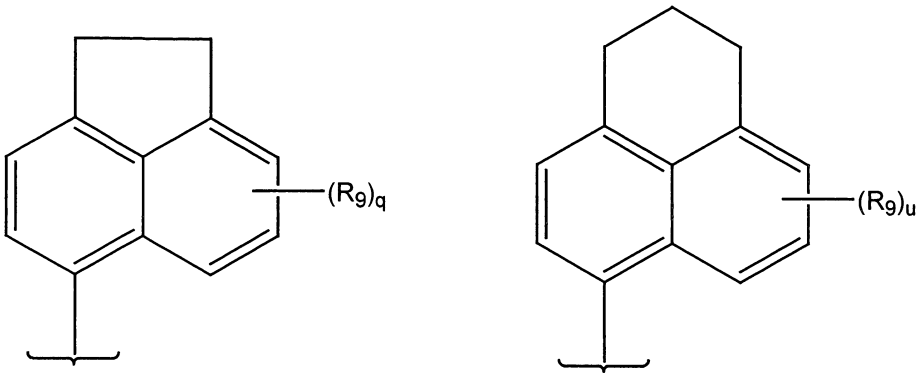
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個

稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

62.如申請專利範圍第 61 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：

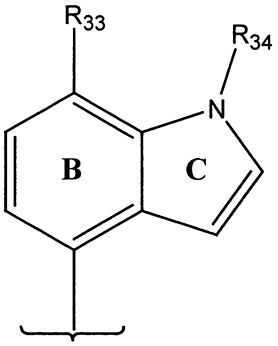


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

63.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



其中：

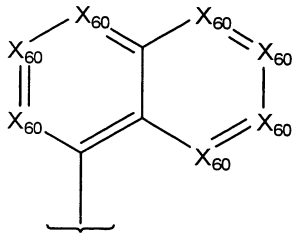
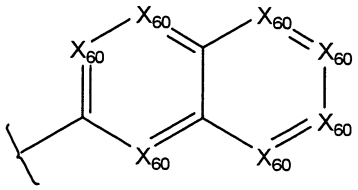
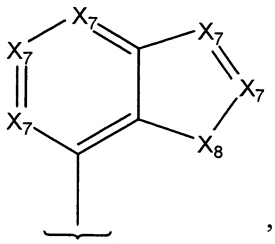
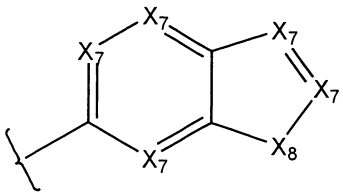
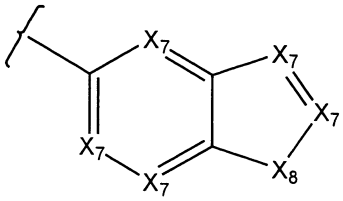
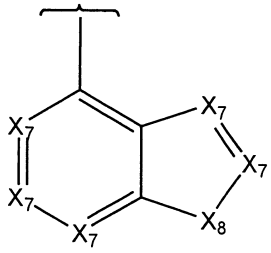
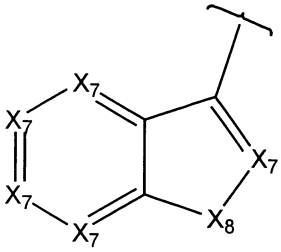
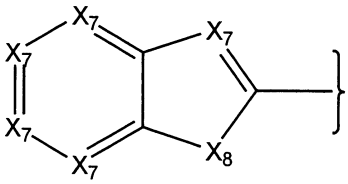
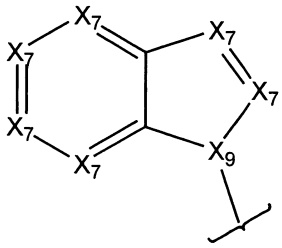
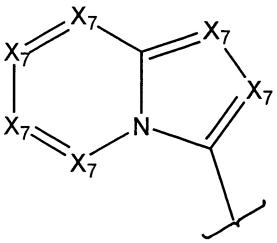
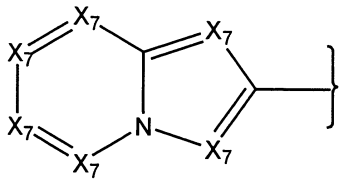
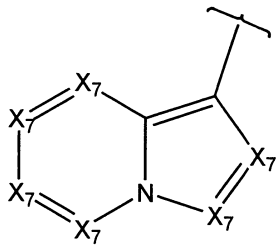
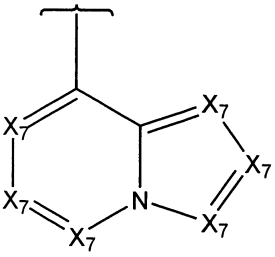
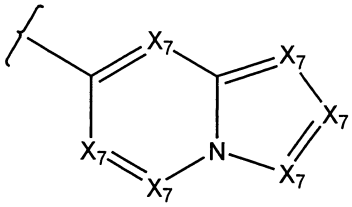
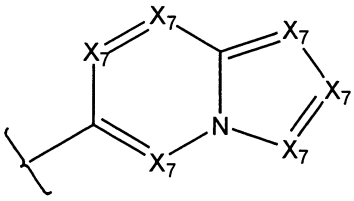
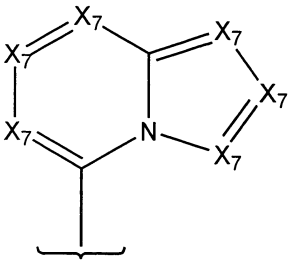
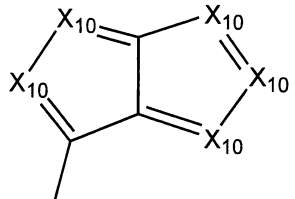
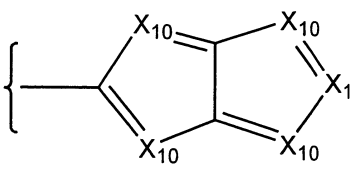
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

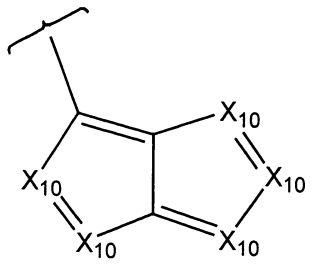
R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

64.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_5 係選自

於下列所組成之群組：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

，

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

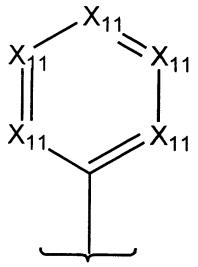
或者二個R_9基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

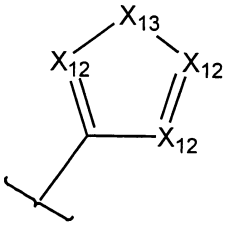
R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

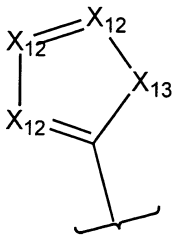
65.如申請專利範圍第64項之化合物，其中R_5是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲呯基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、

視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

66.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



，


及


其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7

或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

67.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 Z 就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$

、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

68.如申請專利範圍第 67 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

69.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH 或$-NHR_7$。

70.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取

代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲呯基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之

環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

71.如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

72.如申請專利範圍第 71 項之化合物，其中

R_{60} 係經 1 至 4 個獨立選自於鹵素、低級烷氧基、氰基、胺基、二烷基胺基、烷基胺基、$-C(O)N(R_y)_2$、$-C(O)R_x$ 或 $-C(OH)R_x$ 所組成群組之取代基取代；以及

R_X 是低級烷基；以及

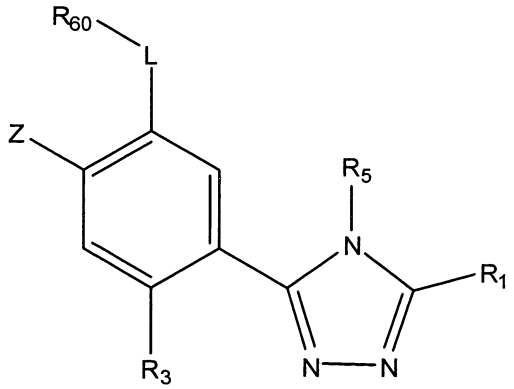
各個 R_y 係獨立地為 –H 或低級烷基。

73.如申請專利範圍第 71 項之化合物，其中 R_{60} 是未經取代之苯基。

74.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$.

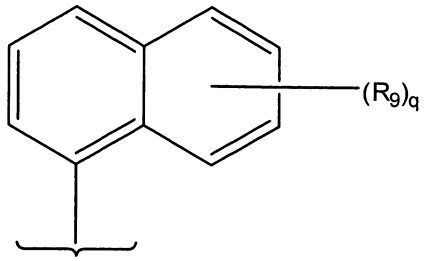
75.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中 L 是 C_1-C_6 伸烷基。

76.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XIX) 。

77.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



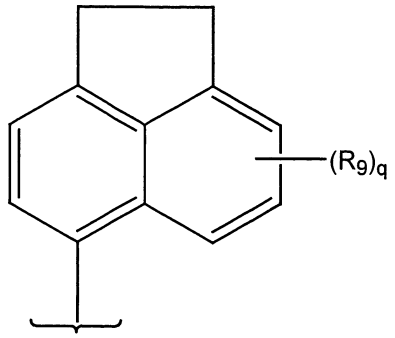
其中：

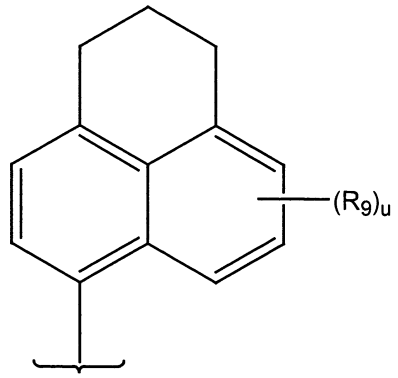
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

78.如申請專利範圍第 77 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



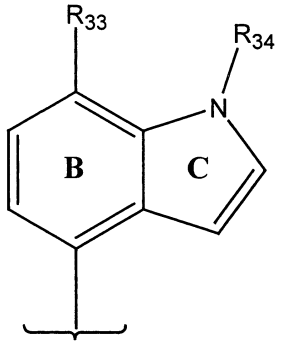


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

79.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



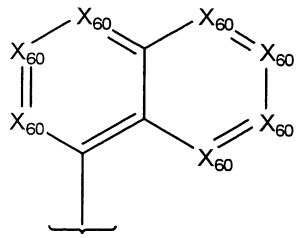
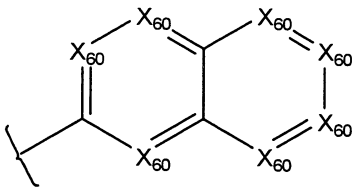
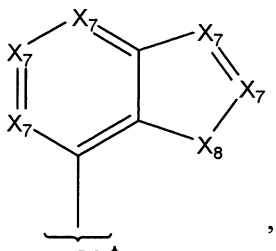
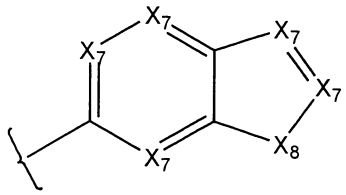
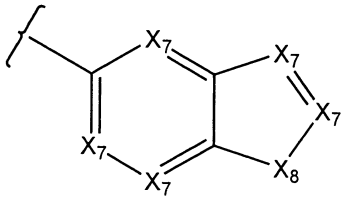
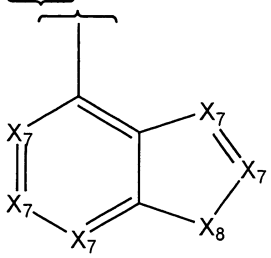
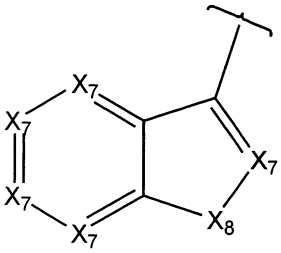
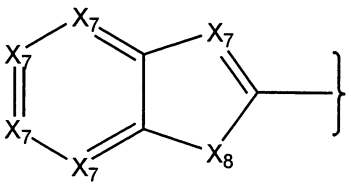
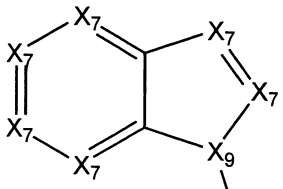
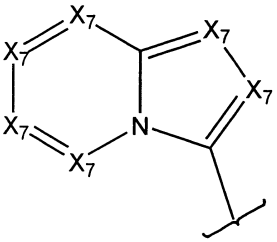
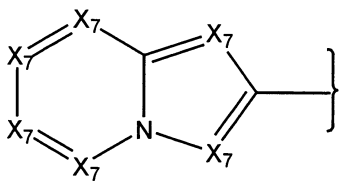
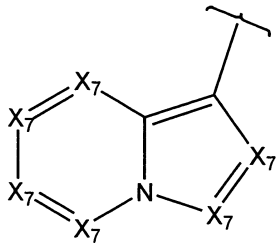
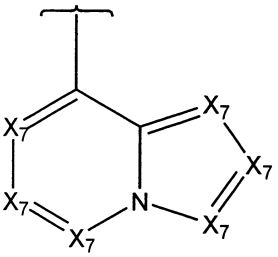
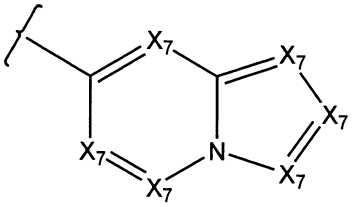
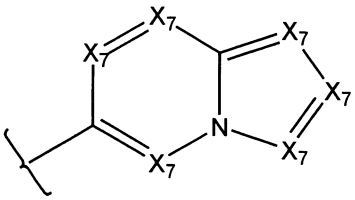
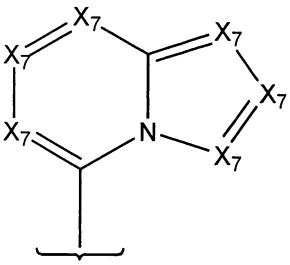
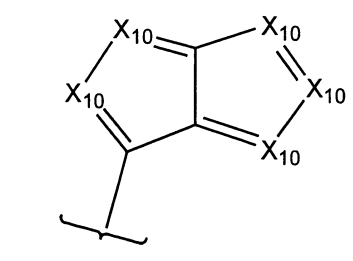
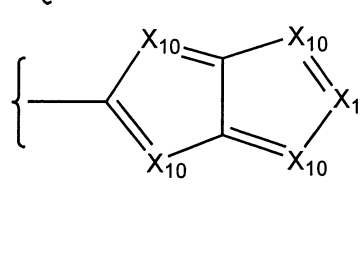
其中：

R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

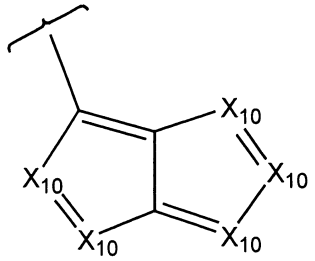
80.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

，

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

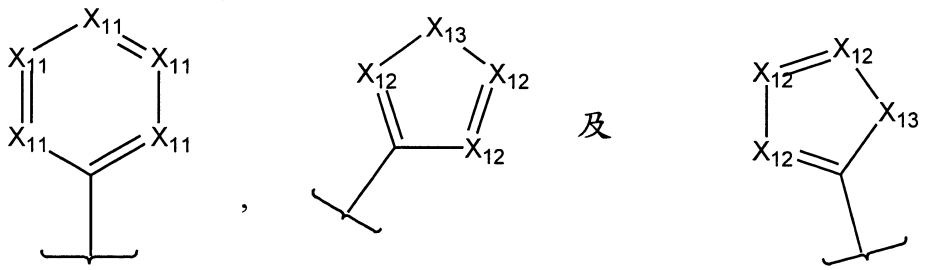
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為 –H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

81.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中 R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、

視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

82.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O) 或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7

或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

83.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$

、-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)N$R_{10}R_{11}$、-OC(S)N$R_{10}R_{11}$、-OC(NR_8)N$R_{10}R_{11}$、-SC(O)N$R_{10}R_{11}$、-SC(NR_8)N$R_{10}R_{11}$、-SC(S)N$R_{10}R_{11}$、-OC(NR_8)R_7、-SC(NR_8)R_7、-C(O)N$R_{10}R_{11}$、-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)N$R_{10}R_{11}$、-NR_7C(S)N$R_{10}R_{11}$、-NR_7C(NR_8)N$R_{10}R_{11}$、-SR_7、-S(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_pOR_7$、-OS(O)$_pNR_{10}R_{11}$、-S(O)$_pOR_7$、-N$R_8$S(O)$_p$$R_7$、-N$R_7$S(O)$_pNR_{10}R_{11}$、-N$R_7$S(O)$_pOR_7$、-S(O)$_pNR_{10}R_{11}$、-SS(O)$_p$$R_7$、-SS(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_pNR_{10}R_{11}$、-OP(O)(O$R_7$)$_2$或-SP(O)(O$R_7$)$_2$。

84.如申請專利範圍第 83 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH、-NHR_7、-OC(O)N$R_{10}R_{11}$、-SC(O)N$R_{10}R_{11}$、-OC(O)R_7、-SC(O)R_7、-OC(O)OR_7、-SC(O)OR_7、-OS(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_pOR_7$、-SS(O)$_pOR_7$、-OC(S)$R_7$、-SC(S)$R_7$、-OC(S)O$R_7$、-SC(S)O$R_7$、-OC(S)N$R_{10}R_{11}$、-SC(S)N$R_{10}R_{11}$、-OC(N$R_8$)$R_7$、-SC(N$R_8$)$R_7$、-OC(N$R_8$)O$R_7$、-SC(N$R_8$)O$R_7$、-OP(O)(O$R_7$)$_2$或-SP(O)(O$R_7$)$_2$。

85.如申請專利範圍第 84 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH 或-NHR_7。

86.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代

之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并嘌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異嘌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之嘌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之嘌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之嘌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之嘌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并嘌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒哄基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需

要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

87.如申請專利範圍第 86 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

88.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為-OH,-SH 或 $-NHR_7$。

89.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 L 是 C_1-C_6 伸烷基。

90.如申請專利範圍第 77 至 82 項中任一項之化合物，其中：

R_{60} 是視需要經取代之苯基；

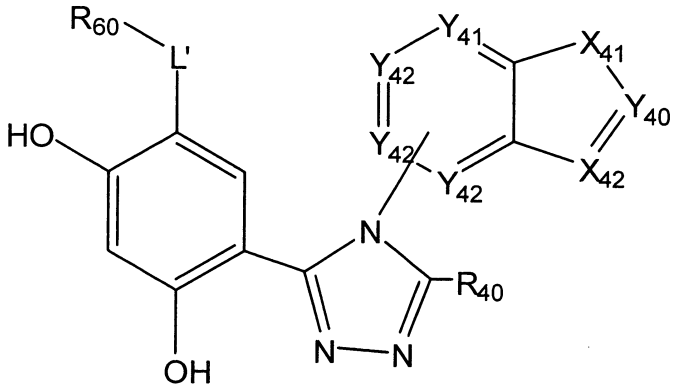
R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$；以及

L 是 C_1-C_6 伸烷基。

91.如申請專利範圍第 90 項之化合物，其中 R_3 和 Z 各為 –OH。

92.如申請專利範圍第 91 項之化合物，其中 L 是 C_2-C_3 伸烷基。

93.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XX)

其中：

L'是 C_1-C_4 伸烷基；

X_{41} 是 O、S 或 NR_{42}；

X_{42} 是 CR_{44} 或 N；

Y_{40} 是 N 或 CR_{43}；

Y_{41} 是 N 或 CR_{45}；

Y_{42}，就每次出現而言，係獨立為 N、C 或 CR_{46}；

R_{40} 是 OH、SH 或 NHR_7；

R_{42} 是-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_{43} 和 R_{44} 各獨立為-H、-OH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8$

$C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，

或者 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；以及

R_{46}，就每次出現而言，係獨立選自於下列所組成之群組：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視

需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

94.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 CR_{44}。

95.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 N。

96.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

97.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於 -H、低級烷基、低級環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$ 及 -C(O)OH 所組成之群組，其中各個 R_{27} 係獨立地為 -H 或低級烷基。

98.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於 -H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組。

99.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於 -H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、

甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

100.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}；Y_{40} 是 CR_{43}；以及 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

101.如申請專利範圍第 100 項之化合物，其中 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

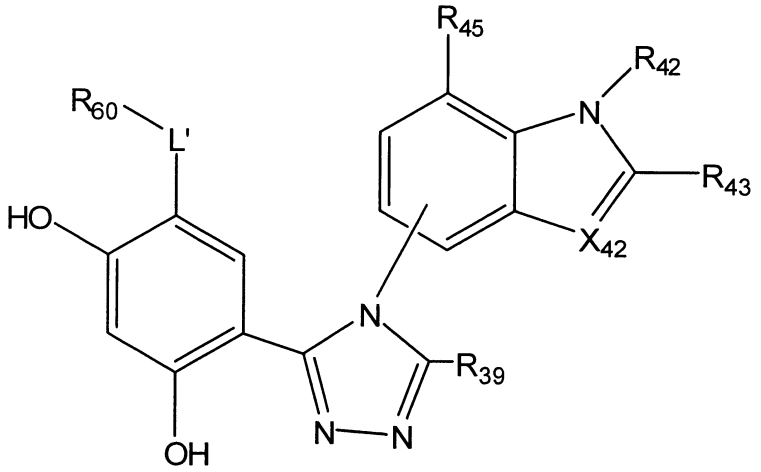
102.如申請專利範圍第 100 項之化合物，其中 R_{45} 或 CR_{45} 係選自於-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級烷氧基、低級烷基胺基及低級二烷基胺基所組成之群組。

103.如申請專利範圍第 102 項之化合物，其中 R_{45} 係選自於-H、-OH、甲氧基及乙氧基所組成之群組。

104.如申請專利範圍第 100 項之化合物，其中 X_{41} 是 O。

105.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中 R_{40} 是-OH 或-SH。

106.如申請專利範圍第 93 項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXI)

其中 R_{39} 是 –OH 或 –SH。

107.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

108.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

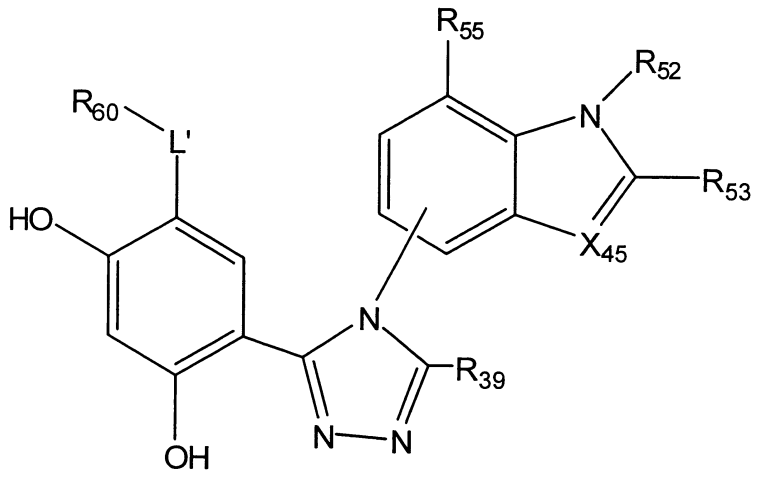
109.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

110.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}。

111.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中 X_{42} 是 N。

112.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

113.如申請專利範圍第 106 項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXII)

其中：

X_{45}是 CR_{54}或 N；

R_{39}是-OH 或-SH；

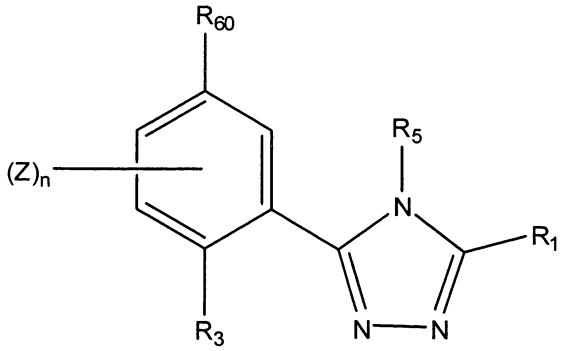
R_{52}係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及$-C(O)N(CH_3)_2$所組成之群組；

R_{53}和 R_{54}各獨立地為–H、甲基、乙基或異丙基；或者 R_{53}和 R_{54}與它們所附接之碳原子一起構成一個苯基、環己烯基或環辛烯基環；以及

R_{55}係選自於-H、-OH、$-OCH_3$ 及$-OCH_2CH_3$ 所組成之群組。

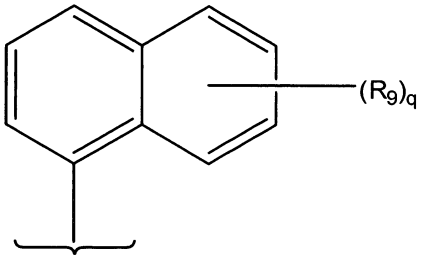
114.如申請專利範圍第 113 項之化合物，其中 R_{60}是視需要經取代之苯基。

115.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中該化合物係由下式所表示：



(XXIII) 。

116.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



其中：

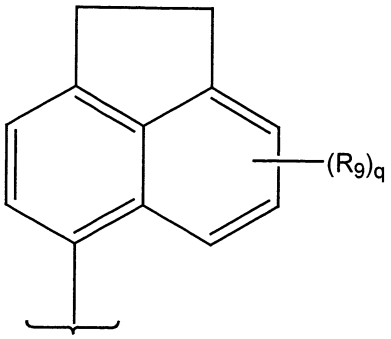
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

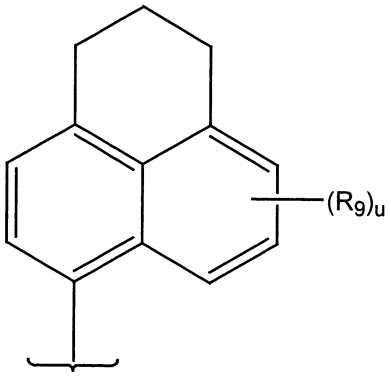
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個

稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

117.如申請專利範圍第 116 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



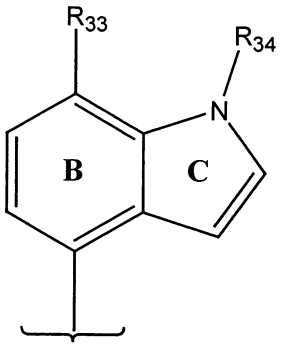


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

118.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



其中：

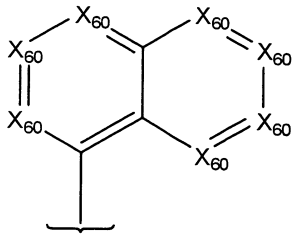
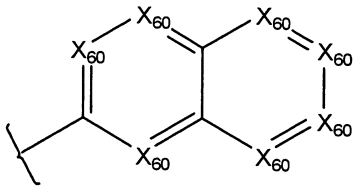
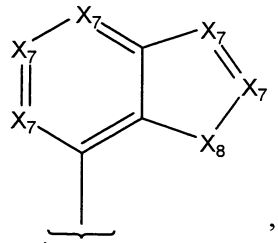
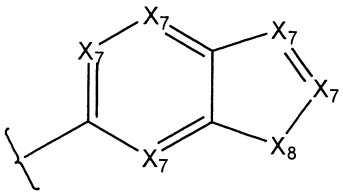
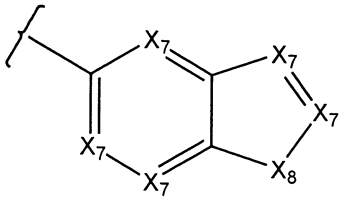
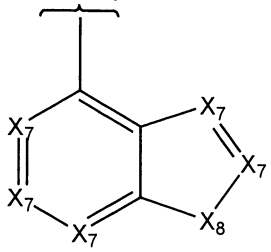
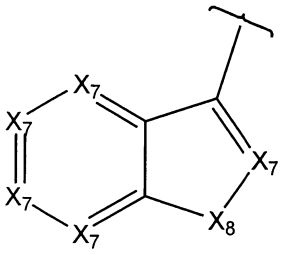
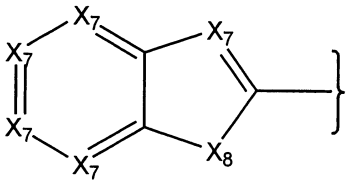
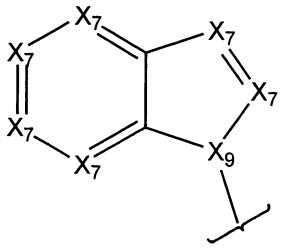
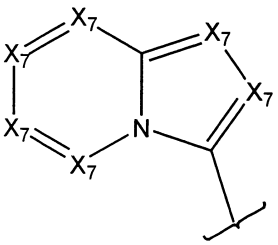
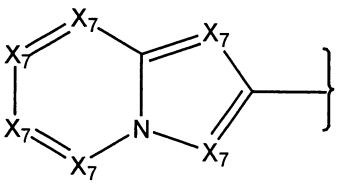
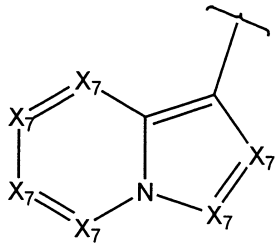
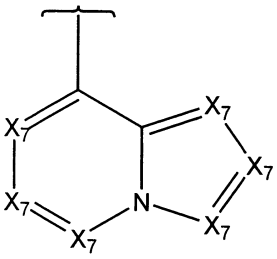
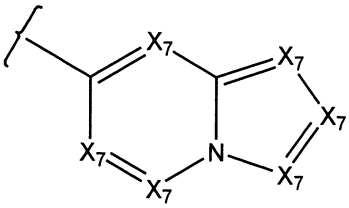
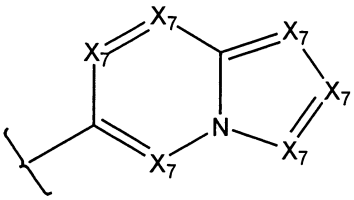
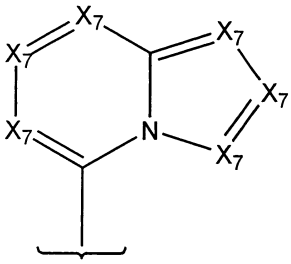
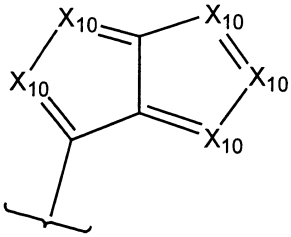
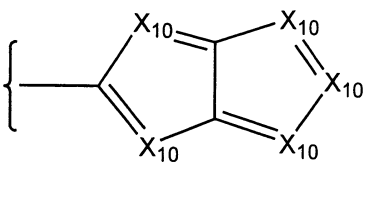
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

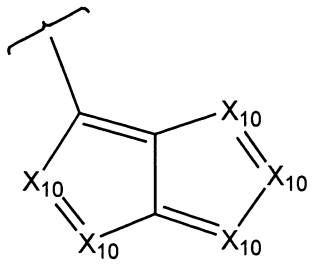
R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

119.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_5 係選

自於下列所組成之群組：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

，

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

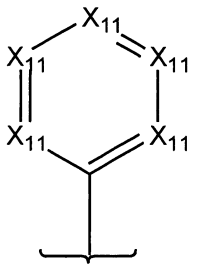
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

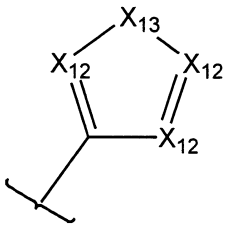
120.如申請專利範圍第 119 項之化合物，其中 R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、

視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

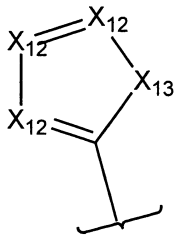
121.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



，



及



其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O) 或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7

或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

122.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 Z 就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$

、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

123.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中 Z 是$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

124.如申請專利範圍第 123 項之化合物，其中 Z 是$-OH$、$-SH$或$-NHR_7$。

125.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基、視需要經取代之呋喃基、視需要經

取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲呯基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噅唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噅唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噅二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之

環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

126.如申請專利範圍第 125 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

127.如申請專利範圍第 125 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之呋喃基。

128.如申請專利範圍第 127 項之化合物，其中

R_{60} 係經 1 至 4 個獨立選自於鹵素、低級烷氧基、氰基、胺基、二烷基胺基、烷基胺基、$-C(O)N(R_y)_2$、$-C(O)R_x$ 或 $-C(OH)R_x$ 所組成群組之取代基取代；以及

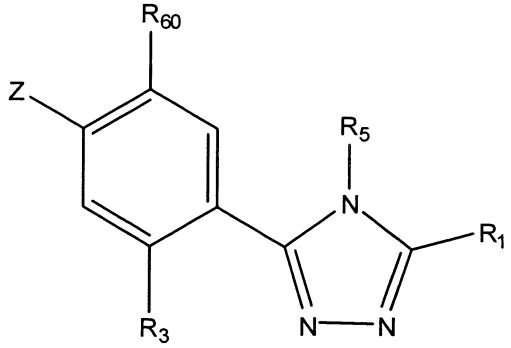
R_X 是低級烷基；以及

各個 R_y 係獨立地為 –H 或低級烷基。

129.如申請專利範圍第 126 項之化合物，其中 R_{60} 是未經取代之苯基。

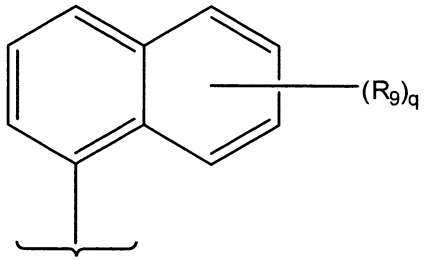
130.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

131.如申請專利範圍第 115 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XXIV) 。

132.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



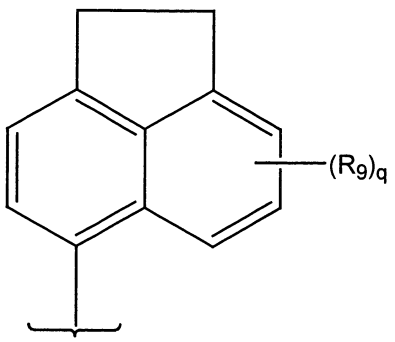
其中：

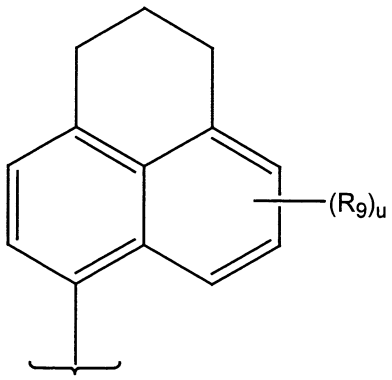
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

133.如申請專利範圍第 132 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



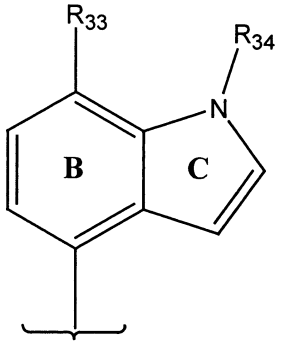


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

134.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



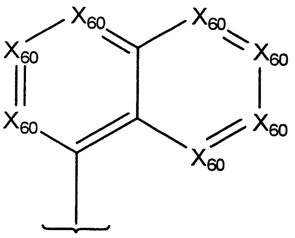
其中：

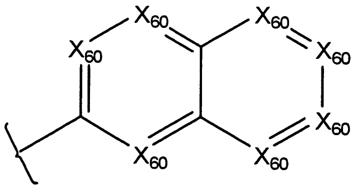
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

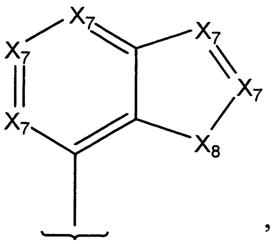
R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

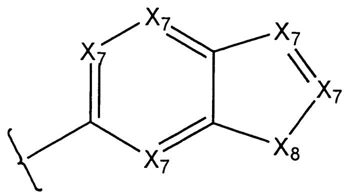
環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

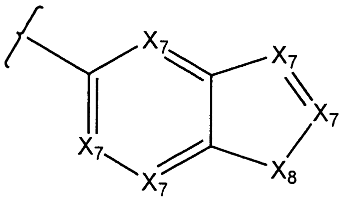
135.如申請專利範圍第項之化合物 131，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：

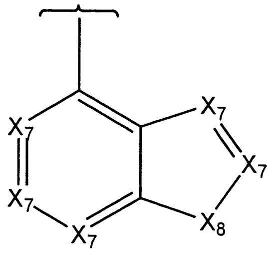

X60
X60
X60
X60
X60
X60
X60
X60
,

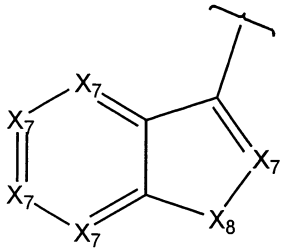

X60
X60
X60
X60
X60
X60
X60
,

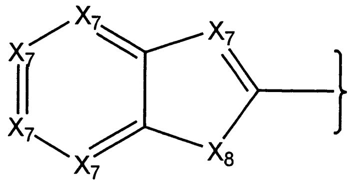

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

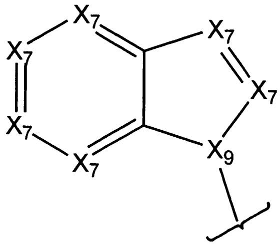

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

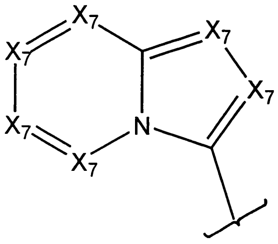

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

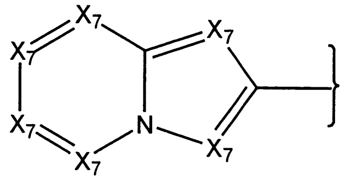

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

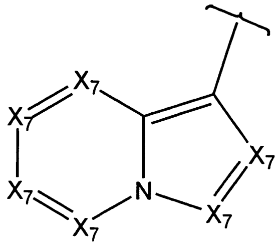

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

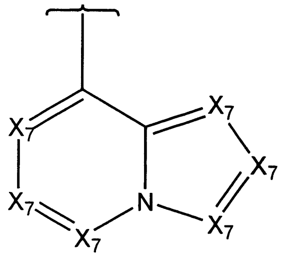

X7
X7
X7
X7
X7
X8
,

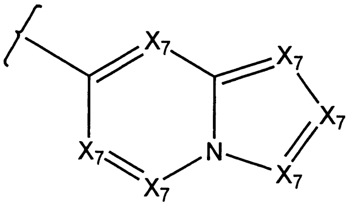

X7
X7
X7
X7
X7
X7
X9
,

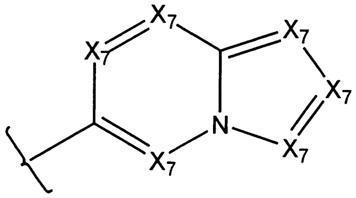

X7
X7
X7
X7
N
X7
X7
,

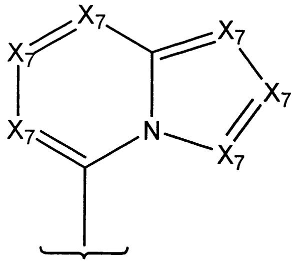

X7
X7
X7
X7
N
X7
X7
,

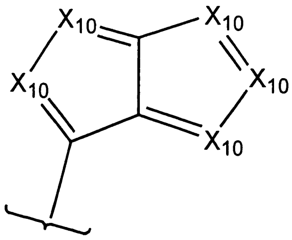

X7
X7
X7
X7
N
X7
X7
,

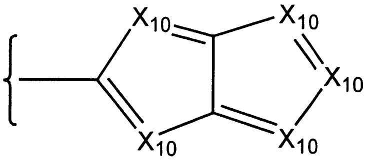

X7
X7
X7
N
X7
X7
X7
,

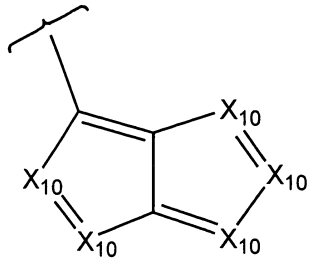

X7
X7
X7
N
X7
X7
X7
,


X7
X7
X7
N
X7
X7
X7
,


X7
X7
X7
N
X7
X7
X7
,


X10
X10
X10
X10
X10
X10
,


X10
X10
X10
X10
X10
X10
,

及 

，

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

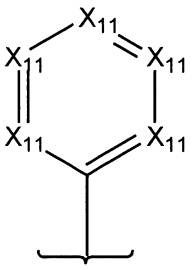
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

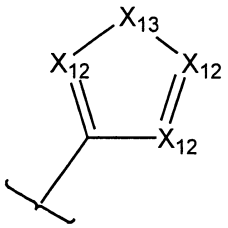
R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

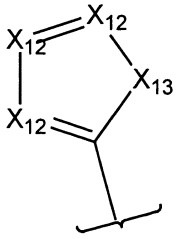
136.如申請專利範圍第 135 項之化合物，其中 R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲呯基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、

視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呯基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

137.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



，


及


其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O) 或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

138.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 Z 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$

、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

139.如申請專利範圍第 138 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

140.如申請專利範圍第 139 項之化合物，其中 Z 是-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

141.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基、視需要經取代之呋喃基、視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代

之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噅唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噅唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噅唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噅二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒哄基、視需要經取代之嘧啶基、視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基

或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

142.如申請專利範圍第 141 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

143.如申請專利範圍第 141 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之呋喃基。

144.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

145.如申請專利範圍第 132 至 137 項中任一項之化合物，其中

R_{60} 是視需要經取代之苯基；以及

R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

146.如申請專利範圍第 145 項之化合物，其中 R_3 和 Z 各為 –OH。

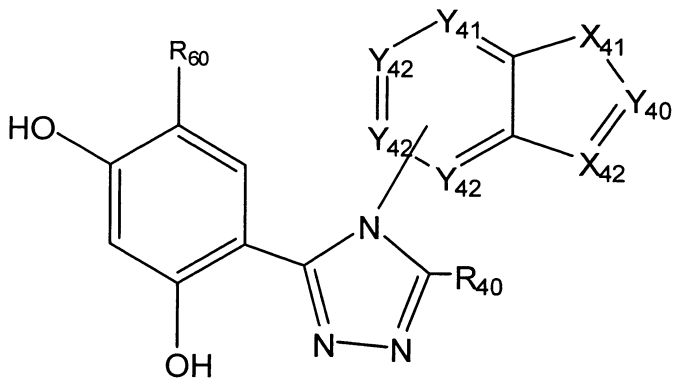
147.如申請專利範圍第 132 至 137 項中任一項之化合物，其中

R_{60} 是視需要經取代之呋喃基；以及

R_1、R_3 和 Z 各獨立地為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。

148.如申請專利範圍第 147 項之化合物，其中 R_3 和 Z 各為 –OH。

149.如申請專利範圍第項 115 之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XXV)

其中：

X_{41}是 O、S 或 NR_{42}；

X_{42}是 CR_{44}或 N；

Y_{40}是 N 或 CR_{43}；

Y_{41}是 N 或 CR_{45}；

Y_{42}，就每次出現而言，係獨立為 N、C 或 CR_{46}；

R_{40}是 OH、SH 或 NHR_7；

R_{42}是-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_{43}和R_{44}各獨立地為-H、-OH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜

環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，或者 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；以及

R_{46}，就每次出現而言，係獨立選自於下列所組成之群組：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

150.如申請專利範圍第 149 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 CR_{44}。

151.如申請專利範圍第 149 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 N。

152.如申請專利範圍第 149 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

153.如申請專利範圍第 149 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、低級烷基、低級環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$及-C(O)OH 所組成之群組，其中各個 R_{27} 係獨立地為-H 或低級烷基。

154.如申請專利範圍第 149 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己

基、-C(O)OH、-$(CH_2)_m$C(O)OH、-CH_2OCH_3、-$CH_2CH_2OCH_3$及-C(O)N$(CH_3)_2$所組成之群組。

155.如申請專利範圍第149項之化合物，其中R_{43}和R_{44}係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

156.如申請專利範圍第149項之化合物，其中X_{42}是CR_{44}；Y_{40}是CR_{43}；以及R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

157.如申請專利範圍第156項之化合物，其中R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個C_5-C_8環烯基或C_5-C_8芳基。

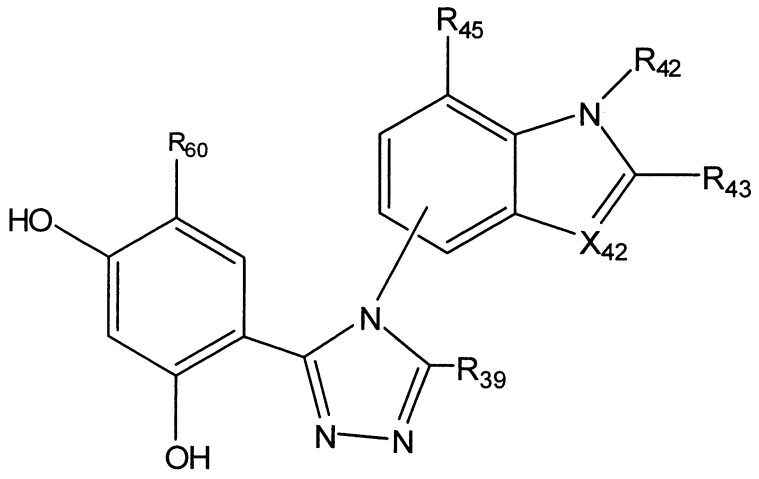
158.如申請專利範圍第156項之化合物，其中R_{45}或CR_{45}係選自於-H、-OH、-SH、-NH_2、低級烷氧基、低級烷基胺基及低級二烷基胺基所組成之群組。

159.如申請專利範圍第158項之化合物，其中R_{45}係選自於-H、-OH、甲氧基及乙氧基所組成之群組。

160.如申請專利範圍第156項之化合物，其中X_{41}是O。

161.如申請專利範圍第149項之化合物，其中R_{40}是-OH或-SH。

162.如申請專利範圍第149項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXVI)

其中 R_{39} 是 –OH 或 –SH。

163.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

164.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

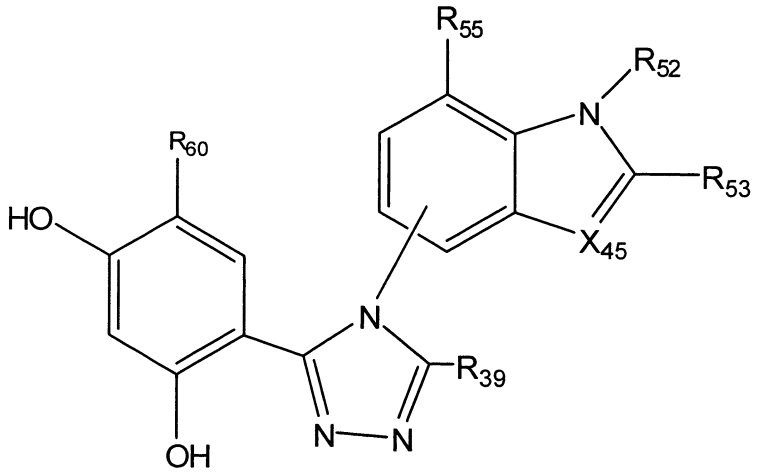
165.如申請專利範圍第 164 項之化合物，其中 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

166.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}。

167.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中 X_{42} 是 N。

168.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

169.如申請專利範圍第 162 項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXVII)

其中：

X_{45} 是 CR_{54} 或 N；

R_{39} 是 -OH 或 -SH；

R_{52} 係選自於 -H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組；

R_{53} 和 R_{54} 各獨立地為 –H、甲基、乙基或異丙基；或者 R_{53} 和 R_{54} 與它們所附接之碳原子一起構成一個苯基、環己烯基或環辛烯基環；以及

R_{55} 係選自於 -H、-OH、$-OCH_3$ 及 $-OCH_2CH_3$ 所組成之群組。

170.如申請專利範圍第 169 項之化合物，其中 R_{60} 是視需要經取代之苯基。

171.如申請專利範圍第 60 項之化合物，其中該化合物係選自於下列所組成之群組：

4-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-苯-1,3-二醇；

4-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基]-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-(2-{2,4-二羥基-5-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基}-乙基)-苄腈；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(2-五氟苯基-乙基)-苯-1,3-二醇；

4-(2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-1-甲基-乙基)-6-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,3-二醇；

4-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-(1-甲基-2-苯基-乙基)-苯-1,3-二醇；

4-(1-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-

基)-6-(2-(嘧啶-2-基)乙基)苯-1,3-二醇；

1-(3-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯基)乙酮；

4-(2-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(3-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(3-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-氯苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(3-(1-羥基乙基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇

4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(羥基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

(R)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

(S)-4-(1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-

1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-((R)-1-(2,6-二氟苯基)丙-2-基)-6-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,3-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,5-二氟苯乙基)-6-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

1-(4-(2-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)丙基)-3,5-二氟苯基)乙酮；

4-(2,6-二氟苯乙基)-6-(4-(4-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-3-氟苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-(4-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(1-苯基丙-2-基)苯-1,3-二醇；

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

4-(2,4-二羥基-5-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯乙基)苯甲醯胺；

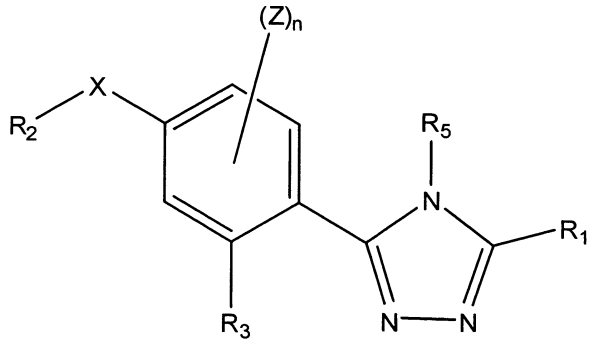
4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-(甲氧基甲基)苯乙基)苯-1,3-二醇；

5-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)聯苯-2,4-二醇；或

4-(呋喃-2-基)-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

172.一種由下結構式所表示之化合物：



,

(XVIII)

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

R_1 和 R_3 係獨立為-OH、-SH、$-NHR_7$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$

、 $-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、 $-OS(O)_pOR_7$ 、 $-SS(O)_pOR_7$ 、 $-NR_7S(O)_pOR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7C(S)R_7$ 、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

R_2 是 -OH、-SH、$-NHR_7$；

R_5 是視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之芳基；

R_7 和 R_8，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；

R_{10} 和 R_{11}，就每次出現而言，係獨立為-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基或視需要經取代之雜芳烷基；或者 R_{10} 和 R_{11} 與它們所附接的氮一起構成一個視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

R_{26} 是低級烷基；

X 是視需要經取代之 1 至 6 個原子連接基，其中各連

接基原子係獨立選自於 C、O、P、N 或 S 所組成之群組；

Z 是取代基；

p，就每次出現而言，係獨立為 1 或 2；

m，就每次出現而言，係獨立為 1、2、3 或 4；

n 是 0、1 或 2；以及

其前提是該化合物不是

3-(2,5-二羥基-4-羧基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,5-二羥基-4-羥基甲基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)- [1,2,4]三唑；

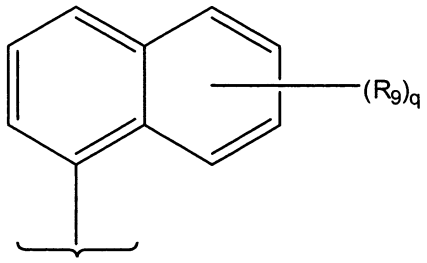
3-[2,4-二-(二甲基-胺基甲醯氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺基甲醯硫基)- [1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺基甲醯氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑。

173.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



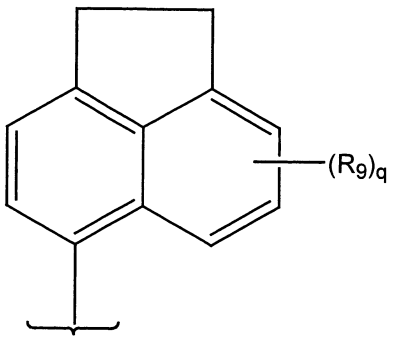
其中：

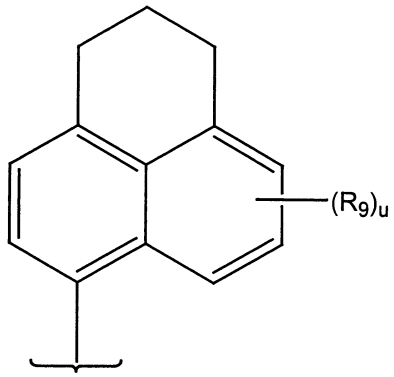
R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

174.如申請專利範圍第 173 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



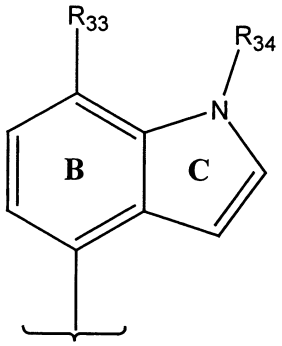


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

175.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



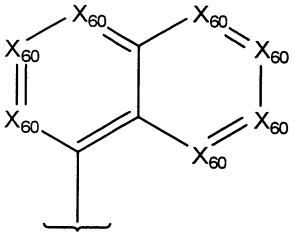
其中：

R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

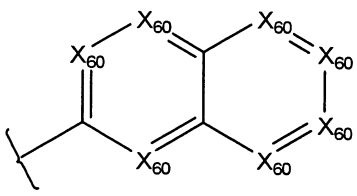
R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

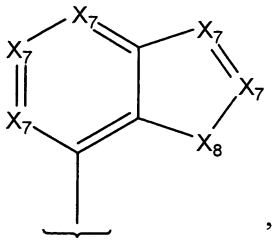
176.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



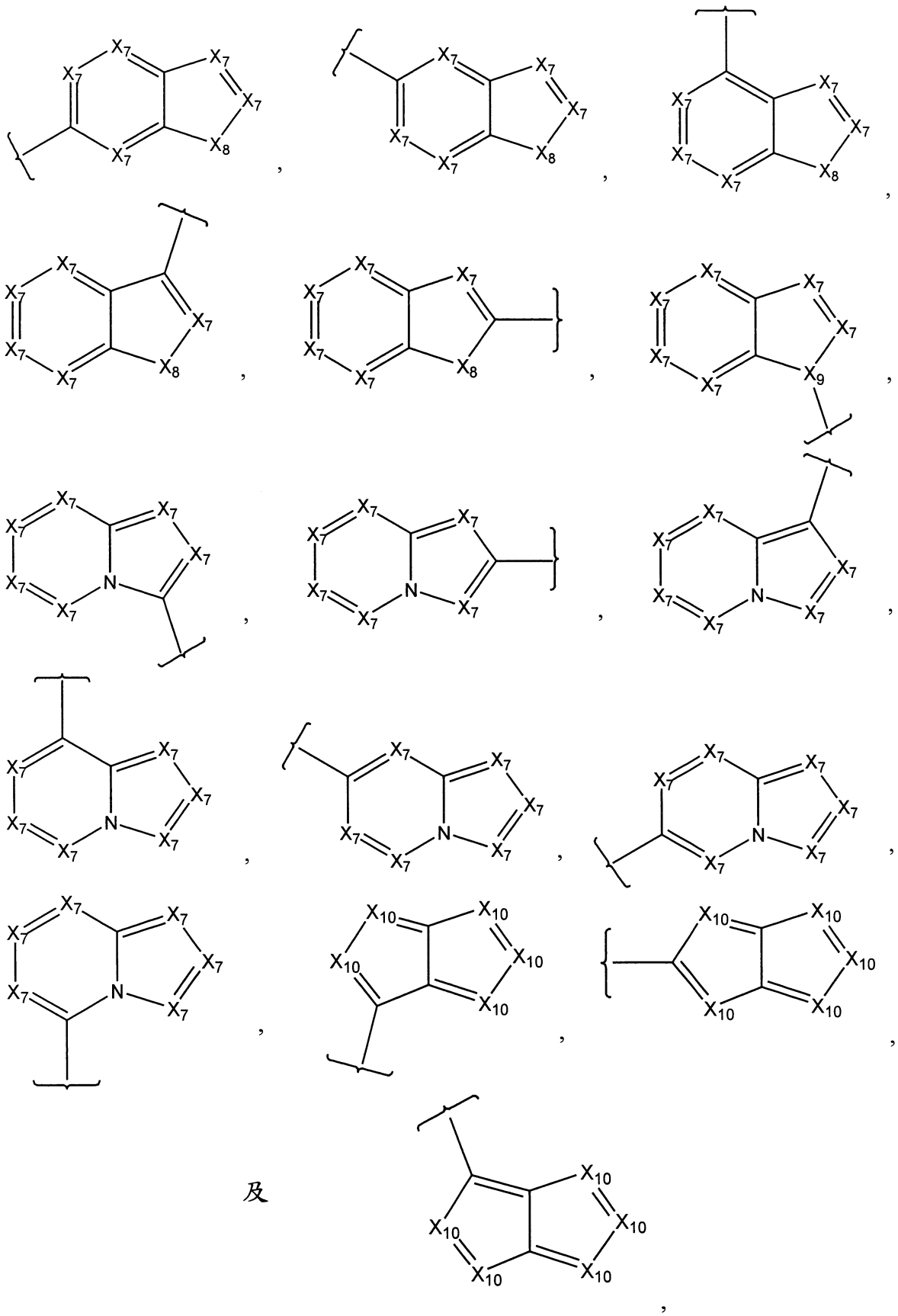
,



,



,



其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、

$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

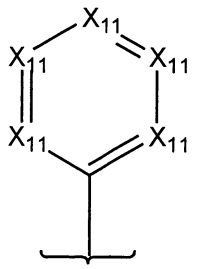
R_{17}，就每次出現而言，係獨立為 –H、烷基、芳烷

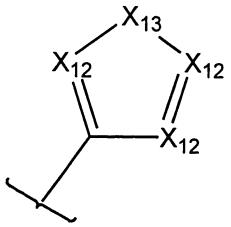
基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$。

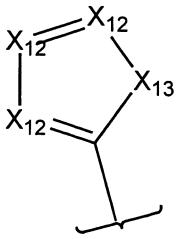
177.如申請專利範圍第 176 項之化合物，其中 R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲吡基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噁唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噁唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噁唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噁唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噁唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噁唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒吡基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧

啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

178.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



，


及


其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{11} 是 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基

、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

179.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為$-OH$、$-SH$ 或$-NHR_7$。

180.如申請專利範圍第 179 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為$-OH$ 或$-SH$。

181.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_2 是$-NH_2$。

182.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_2 是$-OH$。

183.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 R_2 是$-SH$。

184.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 X 是視需要經取代之 1 至 4 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立地選自於 C 或 O 所組成之群組。

185.如申請專利範圍第 184 項之化合物，其中

X 是$-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$或$-OC(O)-$；

s 是 1、2 或 3；以及

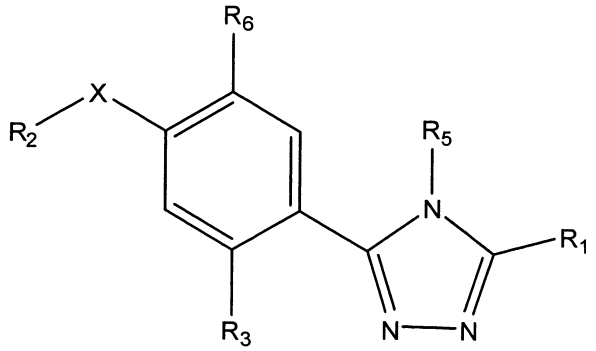
t 是 0、1 或 2。

186.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 Z 就每次出現而言，係獨立為視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

187.如申請專利範圍第 186 項之化合物，其中 n 是 1。

188.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中 n 是 0。

189.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：

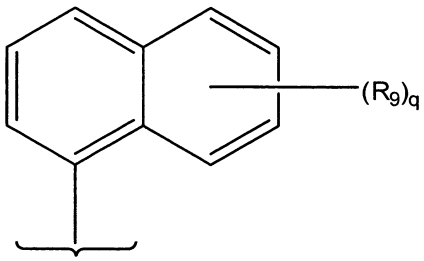


(XXIX)

其中 R_6 是視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、氰基、鹵素、硝基、視需要經取代之環烷基、鹵烷基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$

、 $-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$ 、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$ 、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

190.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



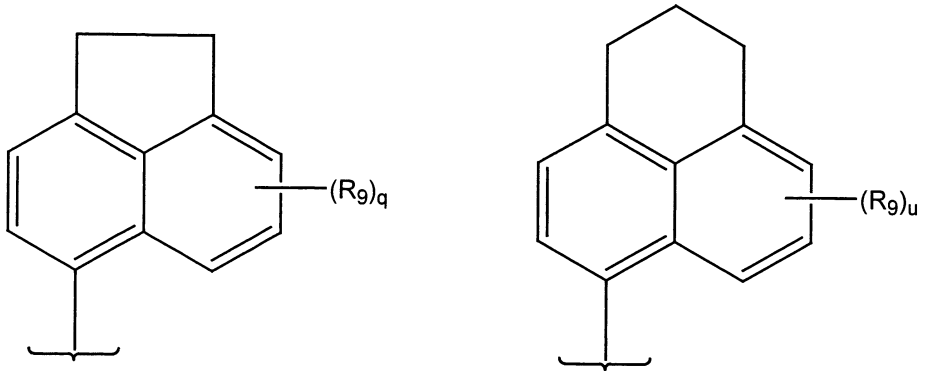
其中：

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

q 是零或 1 至 7 的整數。

191.如申請專利範圍第 190 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：

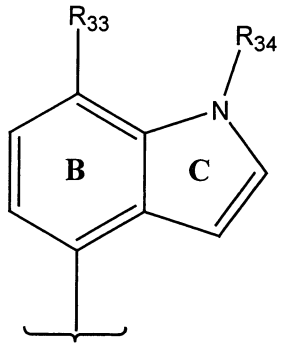


其中：

q 是零或 1 至 5 的整數；以及

u 是零或 1 至 5 的整數。

192.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_5 係由下式所表示：



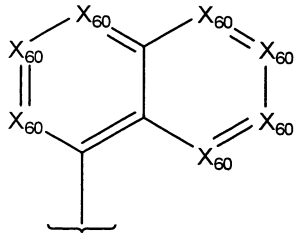
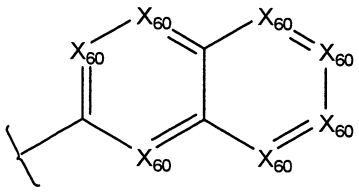
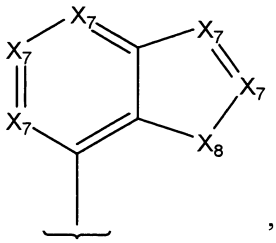
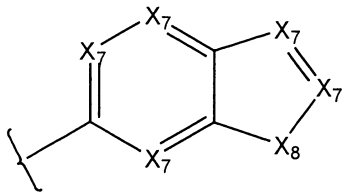
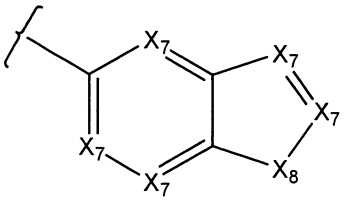
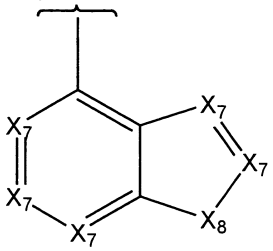
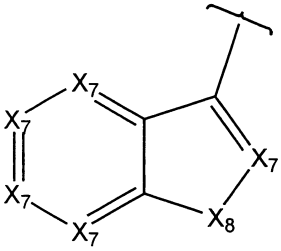
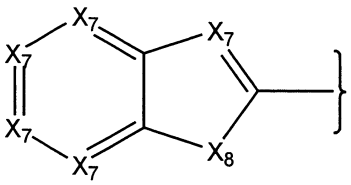
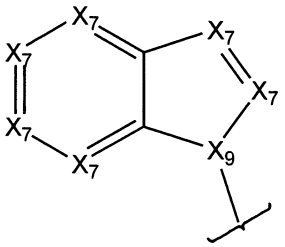
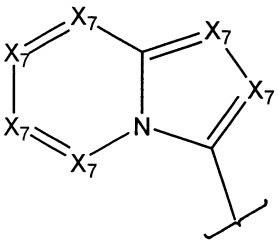
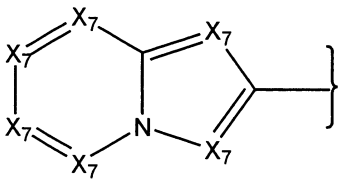
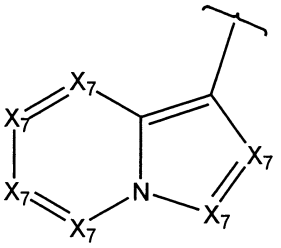
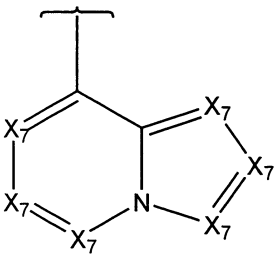
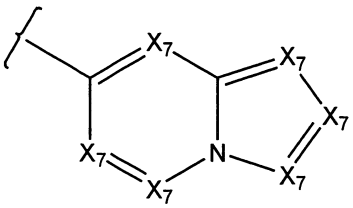
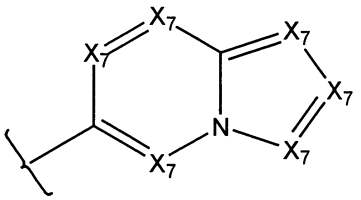
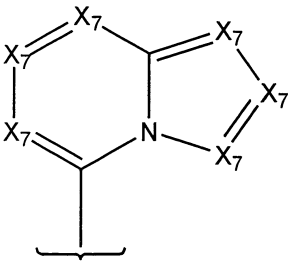
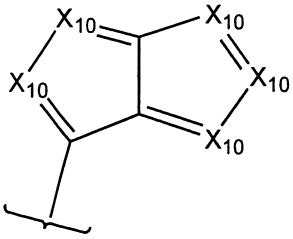
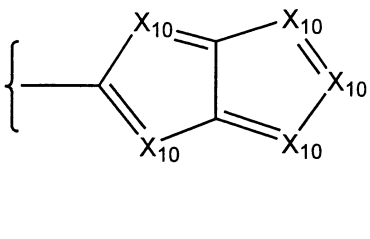
其中：

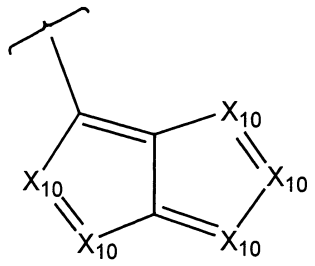
R_{33} 是鹵素、低級烷基、低級烷氧基、低級鹵烷基、低級鹵烷氧基及低級烷硫基；

R_{34} 是 H、低級烷基或低級烷羰基；以及

環 B 和環 C 係視需要經一或多個取代基取代。

193.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

,

其中：

X_{60}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_{60} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_7，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少三個 X_7 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_8，就每次出現而言，係獨立為 CH_2、CHR_9、$C(R_9)_2$、S、S(O)p、NR_7 或 NR_{17}；

X_9，就每次出現而言，係獨立為 N 或 CH；

X_{10}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{10} 係選自於 CH 和 CR_9；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$

、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

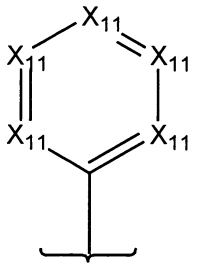
或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

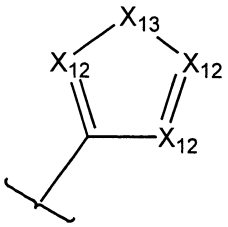
R_{17}，就每次出現而言，係獨立為–H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$或$-C(O)NR_{10}R_{11}$。

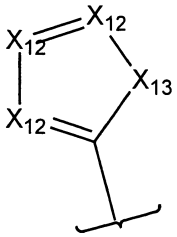
194.如申請專利範圍第 193 項之化合物，其中 R_5 是視需要經取代之吲哚基、視需要經取代之苯并咪唑基、視需要經取代之吲唑基、視需要經取代之 3*H*-吲唑基、視需要經取代之吲哄基、視需要經取代之喹啉基、視需要經取代之異喹啉基、視需要經取代之苯并噌唑基、視需要經取代之苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、視需要經取代之苯并呋喃基、視需要經取代之苯并噻唑基、視需要經取代之苯并[d]異噌唑基、視需要經取代之苯并[d]異噻唑基、視需要經取代之噻唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噻唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-c]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之噌唑并[5,4-b]吡啶基、視需要經取代之咪唑并吡啶基、視需要經取代之苯并噻二唑基、苯并噌二唑基、視需要經取代之苯并三唑基、視需要經取代之四氫吲哚基、視需要經取代之氮雜吲哚基、視需要經取代之喹唑啉基、視需要經取代之嘌呤基、

視需要經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視需要經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視需要經取代之 1*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之 3*H*-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視需要經取代之吡啶并嗒呻基及視需要經取代之吡啶并嘧啶基、視需要經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視需要經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基視需要經取代之環戊二烯并咪唑基、視需要經取代之環戊二烯并三唑基、視需要經取代之吡咯并吡唑基、視需要經取代之吡咯并咪唑基、視需要經取代之吡咯并三唑基或視需要經取代之苯并(b)噻吩基。

195.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_5 係選自於下列所組成之群組：



，


及


其中：

X_{11}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{11} 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少二個 X_{11} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{12}，就每次出現而言，係獨立為 CH、CR_9、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，但前提是至少一個 X_{12} 基團係獨立地選自於 CH 和 CR_9；

X_{13}，就每次出現而言，係獨立為 O、S、S(O)p、NR_7

或 NR_{17}；

R_9，就每次出現而言，係獨立為選自於下列所組成群組的取代基：視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

或者二個 R_9 基團與它們所附接之碳原子一起構成一個稠環；以及

R_{17}，就每次出現而言，係獨立為烷基或芳烷基。

196.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基。

197.如申請專利範圍第 196 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

198.如申請專利範圍第 197 項之化合物，其中 R_1 和 R_3 各獨立地為 –OH 或 –SH。

199.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_2 是 $-NH_2$。

200.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_2 是–OH。

201.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 R_2 是–SH。

202.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中 X 是視需要經取代之 1 至 4 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立地選自於 C 或 O 所組成之群組。

203.如申請專利範圍第 202 項之化合物，其中

X 是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；

s 是 1、2 或 3；以及

t 是 0、1 或 2。

204.如申請專利範圍第 190 至 195 項中任一項之化合物，其中

R_1 和 R_3 各獨立地為 -OH 或 -SH；

R_6 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 鹵烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_1-C_6 鹵烷氧基、C_1-C_6 烷硫基或 C_3-C_6 環烷基；

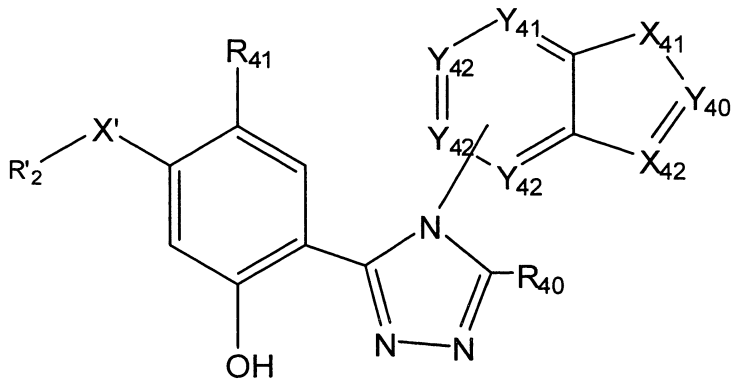
X 是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；

s 是 1、2 或 3；以及

t 是 0、1 或 2。

205.如申請專利範圍第 204 項之化合物，其中 R_2 是–NH_2。

206.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中該化合物係由下結構所表示：



(XXX)

其中：

X'是視需要經取代之 1 至 4 個原子連接基，其中各連接基原子係獨立地選自於下列所組成之群組：C 或 O；

X_{41} 是 O、S 或 NR_{42}；

X_{42} 是 CR_{44} 或 N；

Y_{40} 是 N 或 CR_{43}；

Y_{41} 是 N 或 CR_{45}；

Y_{42}，就每次出現而言，係獨立為 N、C 或 CR_{46}；

R'_2 是 -OH、-SH、$-NH_2$；

R_{40} 是 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；

R_{41} 是 -H、-OH、-SH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基或環烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$

、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

R_{42}是-H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-(CH_2)_mC(O)OR_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

R_{43}和R_{44}各獨立地為-H、-OH、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之

雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，或 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個視需要經取代之環烯基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環基或視需要經取代之雜芳基；

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$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；以及

R_{46}，就每次出現而言，係獨立選自於下列所組成之群組：H、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之環烯基、視需要經取代之雜環基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳烷基、視需要經取代之雜芳烷基、鹵素、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

207.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 CR_{44}。

208.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42} 且 X_{42} 是 N。

209.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 R_{41} 係選自於-H、低級烷基、低級烷氧基、低級環烷基及低級環烷氧基所組成之群組。

210.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 R_{41} 係選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

211.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 X_{41} 是 NR_{42}，且 R_{42} 係選自於-H、低級烷基、低級環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$及$-C(O)OH$所組成之群組，其中各 R_{27} 係

獨立地為-H或低級烷基。

212.如申請專利範圍第206項之化合物，其中X_{41}是NR_{42}，且R_{42}係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基、-C(O)OH、$-(CH_2)_mC(O)OH$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$及$-C(O)N(CH_3)_2$所組成之群組。

213.如申請專利範圍第206項之化合物，其中R_{43}和R_{44}係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及丙氧基所組成之群組。

214.如申請專利範圍第206項之化合物，其中X_{42}是CR_{44}；Y_{40}是CR_{43}；以及R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

215.如申請專利範圍第214項之化合物，其中R_{43}和R_{44}與它們所附接之碳原子一起構成一個C_5-C_8環烯基或C_5-C_8芳基。

216.如申請專利範圍第項之化合物214，其中R_{45}或CR_{45}係選自於-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低級烷氧基、低級烷基胺基及低級二烷基胺基所組成之群組。

217.如申請專利範圍第216項之化合物，其中R_{45}係選自於-H、-OH、甲氧基及乙氧基所組成之群組。

218.如申請專利範圍第214項之化合物，其中X_{41}是O。

219.如申請專利範圍第206項之化合物，其中R_{40}是-OH或-SH。

220.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 R'_2 是 $-NH_2$。

221.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 R'_2 是 $-OH$。

222.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 R'_2 是 $-SH$。

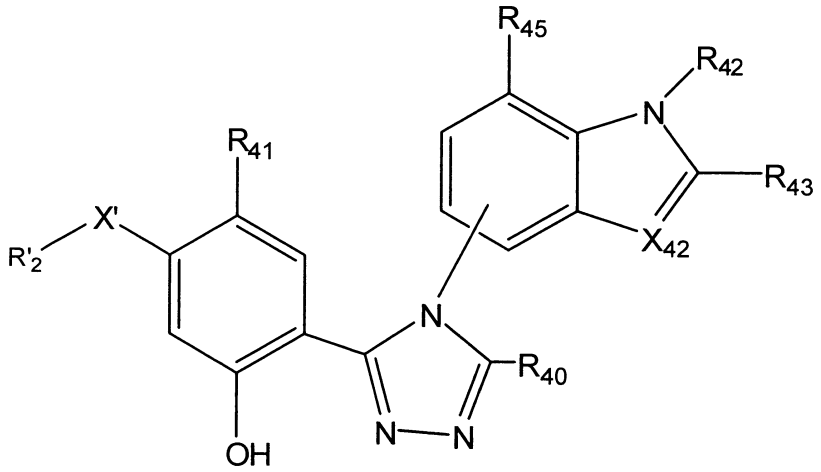
223.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中

X'是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$ 或 $-OC(O)-$；

s 是 1、2 或 3；以及

t 是 0、1 或 2。

224.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXXI) 。

225.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 係獨立地選自於-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基所組成之群組。

226.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 X_{42} 是

CR_{44}，且 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

227.如申請專利範圍第 226 項之化合物，其中 R_{43} 和 R_{44} 與它們所附接之碳原子一起構成一個 C_5-C_8 環烯基或 C_5-C_8 芳基。

228.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 X_{42} 是 CR_{44}。

229.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 X_{42} 是 N。

230.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 R'_2 是 $-NH_2$。

231.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 R'_2 是 -OH。

232.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中 R'_2 是 -SH。

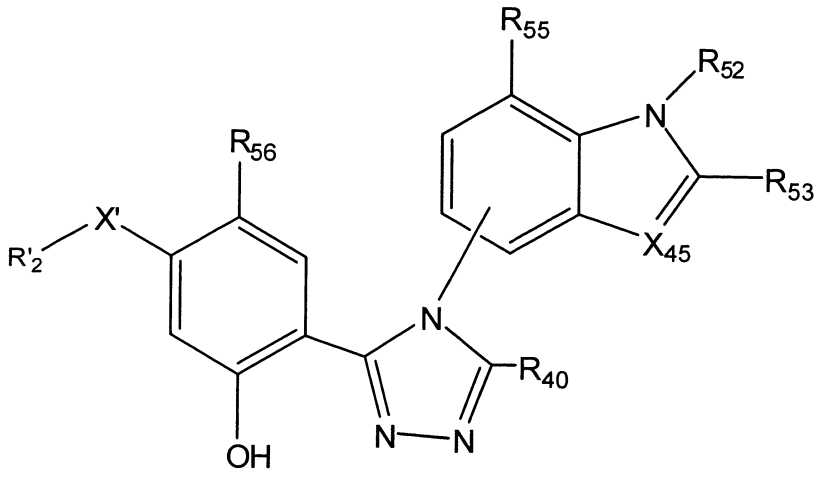
233.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中

X'是 $-(CH_2)_s$-、$-(CH_2)_tC(O)$-、$-O(CH_2)_t$-或 $-OC(O)$-；

s 是 1、2 或 3；以及

t 是 0、1 或 2。

234.如申請專利範圍第 224 項之化合物，其中該化合物係由下結構式所表示：



(XXXII)

其中：

X_{45} 是 CR_{54} 或 N；

R_{56} 係選自於-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基所組成之群組；

R_{52} 係選自於-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組；

R_{53} 和 R_{54} 各獨立地為–H、甲基、乙基或異丙基；或

R_{53} 和 R_{54} 與它們所附接之碳原子一起構成一個苯基、環己烯基或環辛烯基環；以及

R_{55} 係選自於-H、-OH、$-OCH_3$ 及 OCH_2CH_3 所組成之群組。

235.如申請專利範圍第 234 項之化合物，其中 R'_2 是–NH_2。

236.如申請專利範圍第 234 項之化合物，其中 R'_2 是–OH。

237.如申請專利範圍第 234 項之化合物，其中 R'_2 是–

SH。

238.如申請專利範圍第 234 項之化合物，其中

X'是 $-(CH_2)_s-$、$-(CH_2)_tC(O)-$、$-O(CH_2)_t-$或 $-OC(O)-$；

s 是 1、2 或 3；以及

t 是 0、1 或 2。

239.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中該化合物係選自於下列所組成之群組：

5-(4-(2-胺基乙氧基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

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

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

5-(4-(2-胺基乙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；

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

胺基甲酸 5-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-異丙基苯酯；

5-(4-(3-胺基丙基)-2-羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-醇；或

3-羥基-4-(5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸；

或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化

合物或前藥。

240.一種抑制細胞 Hsp90 中之方法，其包括投予該細胞有效量之申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物。

241.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療或預防哺乳動物中增殖病症之醫藥品 。

242.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療哺乳動物中癌症之醫藥品。

243.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備誘發 c-kit 蛋白降解之醫藥品。

244.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療哺乳動物中 c-kit 相關癌症之醫藥品。

245.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備誘發 Bcr-Abl 蛋白降解之醫藥品。

246.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療哺乳動物中 Bcr-Abl 相關癌症之醫藥品。

247.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於誘發 FLT3 蛋白降解製備之醫藥品。

248.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備哺乳動物中 FLT3 相關癌症之醫藥品。

249.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於誘發蛋白 EGFR 降解製備之醫藥品。

250.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於哺乳動物中 EGFR 相關癌症製備之醫藥品。

251.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療或抑制有需要個體中血管生成之醫藥品。

252.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物的用途，其係用於製備阻斷、阻塞或以其他方式中斷新生血管系統中血流之醫藥品。

253.如申請專利範圍第 252 項之用途，其中該新生血管系統係位於個體內且新生血管系統中之血流係在個體內藉該化合物阻斷、阻塞或以其他方式中斷。

254.如申請專利範圍第 253 項之用途，其中該個體是人類。

255.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療非何杰金氏淋巴瘤之醫藥品。

256.如申請專利範圍第 255 項之用途，其中該非何杰金氏淋巴瘤是 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤。

257.如申請專利範圍第項之用途 256，其中該 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤係選自於伯基特淋巴瘤、濾泡性淋巴

瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、漿細胞瘤、小淋巴細胞性淋巴瘤/慢性淋巴細胞性白血病、套細胞淋巴瘤及淋巴漿細胞性淋巴瘤/瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症所組成之群組。

258.如申請專利範圍第255項之用途，其中該非何杰金氏淋巴瘤是T細胞非何杰金氏淋巴瘤。

259.如申請專利範圍第258項之用途，其中該T細胞非何杰金氏淋巴瘤係選自於退行性大細胞淋巴瘤、前驅體-T細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤、非特指外周T細胞淋巴瘤及血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤所組成之群組。

260.一種申請專利範圍第1至239項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中感染之醫藥品。

261.一種申請專利範圍第1至239項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中真菌感染之醫藥品。

262.一種申請專利範圍第1至239項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中細菌感染之醫藥品。

263.一種申請專利範圍第1至239項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠

化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中病毒感染之醫藥品。

264.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中寄生蟲感染之醫藥品。

265.如申請專利範圍第 260 至 264 項中任一項之用途，其中該醫藥品進一步包含額外的治療劑。

266.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備抑制個體中拓樸異構酶 II 之醫藥品。

267.一種調節細胞中糖皮質激素受體活性之方法，其包括投予該細胞有效量之申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

268.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中發炎性病症之醫藥品。

269.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備治療或預防個體中免疫病症之醫藥品。

270.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備抑制有需要個體中免疫系統之醫藥品。

271.一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物。

272.如申請專利範圍第 271 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

十一、圖式：

(無)

270.一種申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物或其互變異構物、醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其係用於製備抑制有需要個體中免疫系統之醫藥品。

271.一種醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑及申請專利範圍第 1 至 239 項中任一項之化合物。

272.如申請專利範圍第 271 項之醫藥組成物，其進一步包含一或多種額外治療劑。

十一、圖式：

(無)

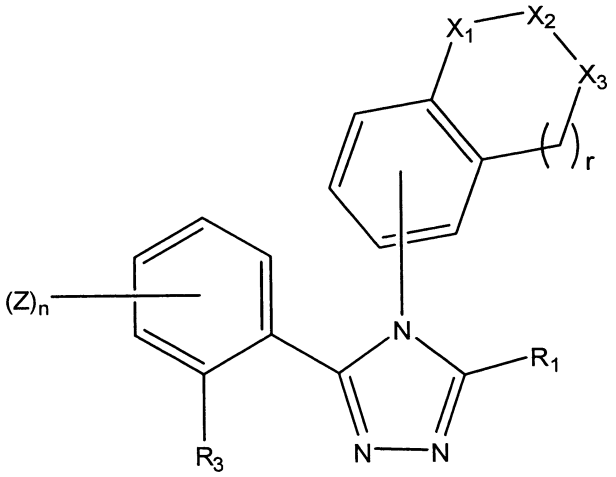
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

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)