200804314

# 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：96115673

※ 申請日期：96.5.25

※IPC 分類：C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/4196 (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 14 人）

**姓　名：**（中文/英文）

1. 英偉文 / YING, WEIWEN
2. 泰瑞沙　普雷茲羅加 / PRZEWLOKA, TERESA
3. 徐永雲 / CHAE, JUNGHYUN
4. 章世杰 / ZHANG, SHIJIE
5. 李浩 / LI, HAO
6. 杜鎮建 / DU, ZHENJIAN
7. 大衛　詹姆斯 / JAMES, DAVID
8. 迪尼許　U　屈馬納馬達 / CHIMMANAMADA, DINESH U.

9. 哈沃德 P 諾 / NG, HOWARD P.
10. 凱文 佛利 / FOLEY, KEVIN
11. 薩雀利 丹寇 / DEMKO, ZACHARY
12. 孫利軍 / SUN, LIJUN
13. 中文名後補 / ZHOU, DAN
14. 秦樹臻 / QIN, SHUZHEN

**國 籍：**（中文/英文）

1. 中國大陸 / CHINA
2. 波蘭 / POLAND
3. 韓國 / KOREA
4. 中國大陸 / CHINA
5. 中國大陸 / CHINA
6. 美國 / U.S.A.
7. 澳大利亞 / AUSTRALIA
8. 印度 / INDIA
9. 美國 / U.S.A.
10. 美國 / U.S.A.
11. 美國 / U.S.A.
12. 中國大陸 / CHINA
13. 美國 / U.S.A.
14. 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、60/808,339
2. 美國、2006.05.25、60/808,253
3. 美國、2006.05.25、60/808,255
4. 美國、2006.05.25、60/808,276
5. 美國、2006.05.25、60/808,284

☐ 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經取代之三唑化合物之組合物。本發明進一步係關於抑制需要其之受藥者中 Hsp90 活性的方法及預防或治療需要其之受藥者中諸如癌症之過度增殖病症的方法，其包含向該受藥者投予本發明之經取代之三唑化合物或包含該化合物之組合物。

【先前技術】

儘管已於闡明引起惡性癌細胞之基因組異常方面取得驚人的進展，但是當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產生有關之特定分子標靶。然而，信號轉導途徑之複雜網路調控細胞增殖，且大多數惡性癌症由該等途徑中之多種遺傳異常促進。因此，不太可能作用於一種分子標靶之治療劑在治癒患有癌症之患者中完全有效。

熱休克蛋白（HSP）為一類伴隨蛋白（chaperone），其回應高溫及其他環境壓力（諸如紫外光、營養剝奪及氧剝奪）而得以上調。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。HSP 有數個已知家族存在，其各自具有其自身的客戶蛋白組。Hsp90 家族為最豐富之 HSP 家族之一，其在未受壓力之細胞中佔蛋白質之約 1-2%且在受壓力細胞中增至約 4-6%。Hsp90 之抑制導

致其客戶蛋白經由泛素蛋白酶體途徑降解。與其他伴隨蛋白不同，Hsp90 之客戶蛋白主要為信號轉導中所涉及之蛋白質激酶或轉錄因子，且已證明一些其客戶蛋白在癌症發展中有所涉及。牽涉於癌症發展中之 Hsp90 客戶蛋白之實例描述如下。

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-激酶之下游效應分子且與保護細胞免於細胞凋亡有關。因為 Akt 激酶刺激細胞增殖且抑制細胞凋亡，所以被認為牽涉於癌症發展中。

Cdk4/細胞週期蛋白 D 複合物牽涉於視網膜母細胞瘤蛋白之磷酸化中，該磷酸化為細胞完成細胞週期之 G1 期之必需步驟。已證明 Hsp90 活性之破壞會降低新合成之 Cdk4 之半衰期。

原致癌基因之 Raf 家族（A-raf、B-raf 及 C-raf）係在 C-raf( raf-1 )由於其與小鼠肉瘤病毒 3611 之轉型基因 v-raf 之同源性而發現時，首次被鑑別出來。A-raf 後來係藉由在低嚴格度條件下使用 v-raf 探針篩檢 cDNA 文庫而發現，且 B-raf 係由於 B-raf 與禽類逆轉錄病毒 Mill Hill No. 2 中

之轉型基因 C-Rmil 之同源性而發現。Raf 家族之蛋白質包含於在本文中稱作“MAP 激酶途徑”之 Ras/Raf/MEK/ERK 途徑（MEK 表示“MAPK/ERK 激酶”且 ERK 表示“胞外調控之激酶”），該途徑已被指出經由上調細胞分裂及增殖而牽涉於多種人類癌症之發生及發展中。所有 raf 蛋白均為能夠活化 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，且編碼 B-raf 之基因中之突變在癌症中更為常見。舉例而言，已在 60%至 70%之惡性黑素瘤、83%之退行性甲狀腺癌、35%至 69%之乳突型甲狀腺癌、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%之非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkins lymphoma）中鑑別出 B-raf 突變，且已於神經膠質瘤、肉瘤、乳癌、膽管癌及肝癌中報導 B-raf 突變。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聚集在含有數個調節性磷酸化位點（S446、S447、D448、D449、T599 及 S602）之基因之外顯子 11 及 15 中（Beeram 等人，Journal of Clinical Oncology (2005), 23(27):6771-6790）。最普遍的突變為在 BRAF 基因之突變中佔 80%以上且在 B-raf 中導致 V600E 突變之 T1799A 顛換型突變。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）。經校正之 GenBank 序列為 NT 007914 且將蛋

白質突變命名為 V600E 且將基因突變命名為 T1799A。在本文中將使用此經校正之編號。因為此突變在兩個活化磷酸化位點 T599 及 S602 附近插入帶負電荷之殘基，所以咸認為該突變模擬 B-raf 活化區段中之磷酸化，且因此造成呈不依賴於 Ras 之的組成性活性 B-raf（Xing, M., Endocrine-Related Cancer (2005), 12:245-262）。

已證明用 Hsp90 抑制劑 17AAG 處理癌細胞可刺激 B-raf 降解，且已證明 B-raf 之突變體形式比野生型對降解更加敏感。舉例而言，當用 17AAG 處理含有 V600E 突變之黑素瘤細胞株 A375 時，B-raf 比在含有野生型 B-raf 之 CHL 細胞中降解更快速。發現其他 B-raf 突變體（例如 V600D、G469A、G469E、G596R、G466V 及 G594V）在轉染至 COS 細胞中時比野生型 B-raf 降解更快速。然而，當將細胞用 17AAG 處理時，B-raf 突變體 E586K 及 L597V 對降解並不敏感。因此，咸信活化形式之野生型 B-raf 為 Hsp90 之客戶蛋白且對於折疊、穩定性及/或功能而言，B-raf 之大多數突變形式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），其在被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 及 ERK2。活化之 ERK 在控制細胞分裂週期、細胞凋亡、細胞分化及細胞遷移中所涉及之基因表現中起重要作用。

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

常由 T 細胞產生，然而，一類案例具有無標記細胞（null cell）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。約 60%之表現 CD30/Ki-1 抗原之 ALCL 案例亦具有染色體易位 t(2;5)(p23;q35)，該染色體易位使核仁磷酸蛋白（nucleophosmin）（NPM/B23）基因與退行性淋巴瘤激酶（ALK）基因融合且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，已觀測到以下百分率之 ALK 重排：1)30%至 50%之多形性 ALCL，2）超過 80%之單形性 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 能夠轉型纖維母細胞、造血及初級骨髓細胞株，且咸認為 NPM-ALK 經由 RAS 途徑及經由活化磷脂酶 C-γ（PLC-γ）來刺激有絲分裂，且經由活化磷脂醯肌醇 3 激酶（PI-3 激酶）存活途徑防止細胞凋亡（Duyster 等人，Oncogene (2001), 20:5623-5637）。已證明 NPM-ALK 與 Hsp90 締合，且已證明將表現 NPM-ALK 之 ALCL 細胞與 17AAG（一種苯醌安沙黴素（benzoquinone ansamycin））一起培育可破壞此締合，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。已證明 Hsp90 與 v-scr 複合且抑制其降解。

Hsp90 對於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係需要的。因此，預期抑制 Hsp90 之作用可適用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。在約一半的所有人類癌症中發現 p53 基因之突變，使得其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。已證明野生型 p53 與 Hsp90 相互作用，但突變型 p53 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蛋白水解降解且延長其半衰期。在具有突變型及野生型 p53 之異型合子細胞中，抑制 Hsp90 之穩定效應可導致突變型 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可由缺氧誘導之轉錄因子。在正常氧條件下，Hif-1α 與 Von Hippel-Lindau（VHL）腫瘤抑制蛋白締合且降解。低氧條件抑制此締合且允許 Hif-1α 積聚並與 Hif-1β 複合以形成活性轉錄複合物，該複合物與缺氧反應元件結合以活化血管內皮生長因子（VEGF）之轉錄。Hif-1α 增加與轉移增加及不良預後相關。

存在兩類 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

到緊密調控之酶家族，且該家族之不同成員之異常活化為癌症特徵之一。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 1 型子群的成員，其在細胞生長、分化及存活中起關鍵作用。此等受體之活化通常經由在受體家族成員之間導致雜二聚化或同二聚化之特異性配位體結合及後續之酪胺酸激酶域之自體磷酸化發生。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（amphiregulin）及某些病毒生長因子。EGFR 之活化引發與細胞增殖（ras/raf/MAP 激酶途徑）及存活（PI3 激酶/Akt 途徑）相關之胞內信號轉導途徑級聯。此家族之成員（包括 EGFR 及 HER2）均直接牽涉於細胞轉型中。

多種人類惡性腫瘤與 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 及 Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4:277-96；Salomon 等人，Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995);19:183-232，此等參考文獻各自之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。已將 EGFR 之異常或過度表現與多種人類癌症中之不利預後聯繫起來，該等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 之過度表現與化學抗性及不良預後二者相關(Lei 等人，Anticancer Res. (1999), 19:221-8；Veale 等人，Br. J. Cancer (1993); 68:162-5，此等參考文獻各自之全部教示內容均以引用的方式併入本文中)。

已發現抑制 EGFR 活性之化療劑吉非替尼（Gefitinib）在一組於 EGFR 之酪胺酸激酶域中具有突變之肺癌患者中高度有效。在 EGF 存在下，此等突變體展示比野生型 EGFR 高出兩至三倍的活性。此外，野生型 EGFR 由細胞內在化且在 15 分鐘後下調，而突變型 EGFR 更緩慢地內在化且繼續被活化至多 3 小時(Lynch 等人，The New England Journal of Medicine (2006), 350:2129-2139，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中)。

神經膠質瘤為另一類特徵在於 EGFR 基因之擴增及/或突變的癌症。EGFR 基因中之最常見突變之一為外顯子 2-7 之缺失，從而導致其中胞外域之胺基酸 6-273 經單個甘胺酸殘基置換的 EGFR 之截短形式。此突變被稱為 EGFRvIII 且在約一半的所有神經膠母細胞瘤中表現。EGFRvIII 不能結合 EGF 及 TGFα 且具有不依賴於配位體之組成性酪胺酸激酶活性。Hsp90 與 EGFRvIII 共純化表明 Hsp90 與 EGFRvIII 複合。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，表明與 Hsp90 之相互作用對於維持 EGFRvIII 之高表現量為必要的(Lavictoire 等人，Journal of

Biological Chemistry (2003), 278(7):5292-5299，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。此等結果證明抑制 Hsp90 活性為治療與不當 EGFR 活性相關之癌症之有效策略。

受體酪胺酸激酶之 III 型群組之成員包括血小板衍生生長因子（PDGF）受體（PDGF 受體 α 及 β）、群落刺激因子（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 主要表現於未成熟的造血祖細胞上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，該等參考文獻之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。雖然化學療法可使其完全緩解，但 AML 之長期無疾病存活率僅為約 14%，其中在美國每年就有約 7,400 人死於 AML。大約 70%之 AML 胚細胞表現野生型 FLT3 且約 25%至約 35%表現產生組成性活性 FLT3 之 FLT3 激酶受體突變。已在 AML 患者中鑑別出兩種類型之活化突變：激酶域之活化環中之內部串聯重複（ITD）及點突變。AML 患者中之 FLT3-ITD 突變指示對於存活而言之不良預後，且在緩解之患者中，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，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。FLT3 突變在臨床研究中之預後重要性暗示 FLT3 在 AML 中起推動作用且可能為疾病產生及維持所必需。

混合系白血病（MLL）涉及染色體 11 之條帶 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。儘管已證明特定 11q23 易位為試管內造血祖細胞之永生化所必需，但產生白血病仍需要第二個遺傳毒性事件。FLT3 與 MLL 融合基因表現之間存在強烈一致性，且 MLL 中最始終過度表現之基因為 FLT3。此外，已證明活化之 FLT3 連同 MLL 融合基因表現共同誘發具有短的潛伏期之急性白血病（參見 Ono 等人，J. of Clinical Investigation (2005), 115:919-929，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。因此，咸信 FLT3 明顯牽涉於 MLL 之產生及維持中（參見 Armstrong 等人，Cancer Cell (2003), 3:173-183，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

在約 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）病例中亦存在 FLT3-ITD 突變（Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457）。

已證明 FLT3 為 Hsp90 之客戶蛋白，且已證明抑制 Hsp90 活性之 17AAG（一種苯醌安沙黴素抗生素）破壞 Flt3 與 Hsp90 之締合。發現表現野生型 FLT3 或 FLT3-ITD 突變之

白血病細胞之生長受 17''AAG 處理的抑制（Yao 等人，Clinical Cancer Research (2003), 9:4483-4493，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

c-Kit 為使幹細胞因子（SCF）與其胞外域結合之 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 中之突變可導致不依賴於配位體之酪胺酸激酶活性、自體磷酸化及不受控之細胞增殖。c-Kit 之異常表現及/或活化牽涉於多種病態中。舉例而言，證明 c-Kit 對贅生性病變有貢獻之證據包括其與白血病及肥大細胞腫瘤、小細胞肺癌、睾丸癌及一些胃腸道及中樞神經系統癌症之聯繫。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細胞瘤形成中起作用（Yang 等人，J Clin Invest. (2003), 112:1851-1861；Viskochil, J Clin Invest. (2003), 112:1791-1793，此等參考文獻之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。已證明 c-Kit 為 Hsp90 之客戶蛋白，且已證明 Hsp90 抑制劑 17AAG（一種苯醌安沙黴素）在 Kasumi-1 細胞（一種含有 c-kit 之突變之急性骨髓白血病細胞株）中誘導細胞凋亡。

c-Met 為作為 Hsp90 之客戶蛋白且由 Met 原致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多種細胞反應（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其在細胞遷移、細胞增殖及存活、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 之失調促成數種人類癌症之腫瘤生長、散佈及侵染。c-Met 及/或 HGF 在多種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，已證明 c-Met 受體突變在多種人類癌症中表現，該等人類癌症包括遺傳及偶發性人類乳突狀腎癌、卵巢癌、兒童肝細胞癌、轉移性頭部及頸部鱗狀細胞癌、食道癌及胃癌。已證明 Met 基因擴增及 c-Met 之過度表現與非小細胞肺癌（NSCLC）及小細胞肺癌（SCLC）兩者以及結腸直腸癌相關，且已證明 Tpr/Met 融合蛋白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患上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。

Gleevec 於慢性骨髓性白血病中靶定 Bcr-Abl 及於胃腸道間質瘤中靶定 c-Kit、於 Her-2 過度表現性乳癌中靶定 Herceptin 及於具有失調 EGFR 之所選 NSCLC 中靶定 Iressa

之成功說明在人類癌症中失調之靶定性受體酪胺酸激酶（RTK）的有效性。存在證明在人類癌症治療中靶定 c-Met 之有說服力的證據且當前正在研發數種抑制 c-Met 之小藥物分子。然而，靶定特異性 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，已證明高度影響野生型 c-Met 及一些 c-Met 突變體之選擇性 c-Met 抑制劑 SU11274 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 為具有酪胺酸激酶活性之致癌蛋白且其與慢性骨髓性白血病（CML）、一組患有急性淋巴細胞性白血病（ALL）之患者及一組患有急性骨髓性白血病（AML）之患者相關。實際上，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 致癌基因。BCR-ABL 致癌蛋白係因基因序列自染色體 9 上之 c-ABL 蛋白質酪胺酸激酶易位至染色體 22 上之 BCR 序列中從而產生費城染色體（Philadelphia chromosome）而得以產生。已證明 BCR-ABL 基因產生至少三種可選擇的嵌合蛋白質，即具有失控酪胺酸激酶活性之 p230 Bcr-Abl、p210 Bcr-Abl 及 p190 Bcr-Abl。p210 Bcr-Abl 融合蛋白最通常與 CML 相關，而 p190 Bcr-Abl 融合蛋白最通常與 ALL 相關。Bcr-Abl 亦與包括顆

粒球性增生、骨髓單核細胞性白血病、淋巴瘤及紅血球白血病之多種其他血液惡性腫瘤有關。

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，已證明降低 Bcr-Abl 表現之藥劑（諸如 $As_2O_3$）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試管內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急性轉化期中之患有 CML 之患者中，用伊馬替尼治療通常將會誘發緩解。然而，在許多情況下，尤其在處在緩解之前的急性轉化期中之彼等患者中，緩解並不持久，其係因為 Bcr-Abl 融合蛋白產生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，此等參考文獻各自之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

Bcr-Abl 融合蛋白以與 Hsp90 之複合物形式存在且當 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。

已藉由突變分析證明 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，暗示其在癌細胞存活中起重要作用且癌細胞對 Hsp90 抑制可比正常

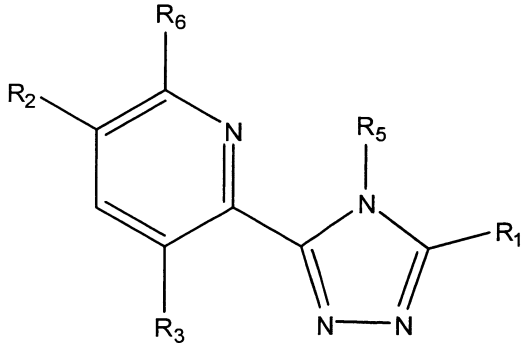
細胞更敏感。舉例而言，癌細胞通常具有大量的經突變及過度表現之致癌蛋白，其折疊係依賴於 Hsp90。此外，由於腫瘤環境因缺氧、營養剝奪、酸中毒等而通常有害，因此腫瘤細胞可尤其依賴於 Hsp90 而得以存活。此外，對 Hsp90 之抑制引起對多種致癌蛋白以及激素受體及轉錄因子之同時抑制，使得 Hsp90 為抗癌劑之有吸引力之標靶。實際上，抑制 Hsp90 之天然產物家族苯醌安沙黴素已展示在臨床試驗中之治療活性之證據。

雖然苯醌安沙黴素及其衍生物很有前途，但其亦具有多種限制。舉例而言，其具有低的經口生物可用性且其有限的溶解度使得其難以調配。此外，其由多態細胞色素 P450 CYP3A4 代謝且為多重抗藥性產生中所涉及之 P-醣蛋白輸出泵之受質。因此，存在對改良癌症患者之預後且降低或克服當前所用之抗癌劑之限制的新穎治療劑的需要。

【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化合物。

在一具體實例中，本發明提供由結構式(I)表示之化合物：




(I)

其中：

$R_1$、$R_2$及$R_3$各自獨立地為-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-$SP(O)(OR_7)_2$；

$R_5$為視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R_6$為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之

烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

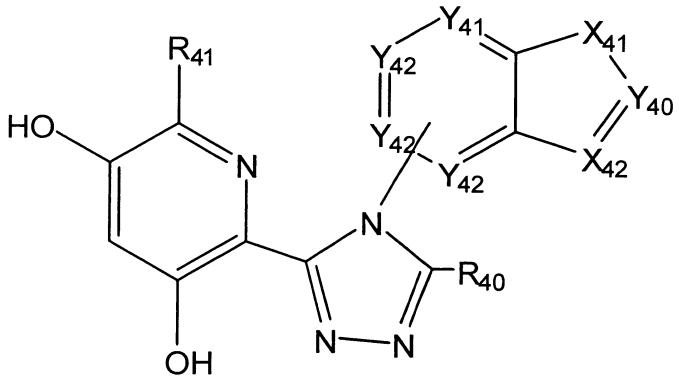
$R_{26}$ 為低碳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（II）表示之化合物：




(II)

其中：

$X_{41}$ 為 O、S 或 $NR_{42}$；

$X_{42}$ 為 $CR_{44}$ 或 N；

$Y_{40}$ 為 N 或 $CR_{43}$；

$Y_{41}$ 為 N 或 $CR_{45}$；

$Y_{42}$ 在每次出現時獨立地為 N、C 或 $CR_{46}$；

$R_{40}$ 為 OH、SH 或 $NHR_7$；

$R_{41}$ 為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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

$-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

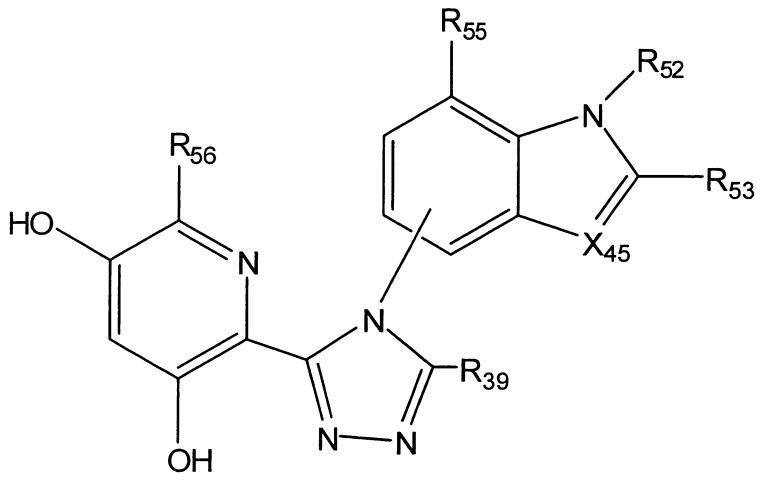
$R_{45}$ 為-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、

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

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（IV）表示之化合物：




(IV)

其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{39}$ 為 -OH 或 -SH；

$R_{56}$ 係選自由 -H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成之群；

$R_{52}$ 係選自由 -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 $-C(O)N(CH_3)_2$ 組成之群；

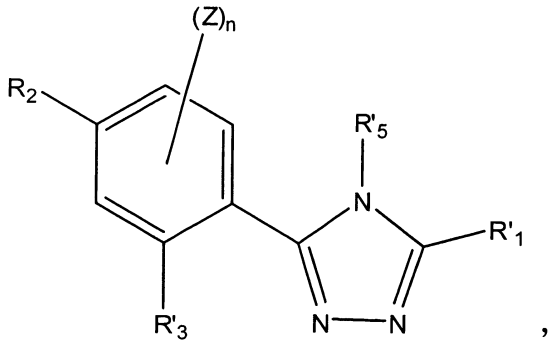
$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 各自獨立地為 -H、甲基、乙基或異丙基；或 $R_{53}$ 及 $R_{54}$ 與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

$R_{55}$ 係選自由 -H、-OH、$-OCH_3$ 及 $-OCH_2CH_3$ 組成之群；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

晶籠化合物或前藥。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（V）表示之化合物：




，

(V)

其中：

$R'_1$ 為 $-NHR_7$、$-NHC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NHC(O)R_7$、$-NHC(O)OR_7$、$-NHCH_2C(O)R_7$、$-NHCH_2C(O)OR_7$、$-NHCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NHS(O)_pR_7$、$-NHS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NHS(O)_pOR_7$、$-NHC(S)R_7$、$-NHC(S)OR_7$、$-NHC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NHC(NR_8)R_7$、$-NHC(NR_8)OR_7$ 或 $-NHC(NR_8)NR_{10}R_{11}$；

$R_2$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-$

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

$R'_3$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；

$R'_5$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{26}$ 為低碳烷基；

Z 為取代基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；且

t 為 0、1、2 或 3；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一態樣中，式（V）化合物不為：

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-甲氧基-苯基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-苯基-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(2,3-二氟苯基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-脲基-[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-(2,4-二羥基-苯基)-4-(1-甲基-2-氯-吲哚-4-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-[3,5-二-(三氟甲基)-苯基]-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

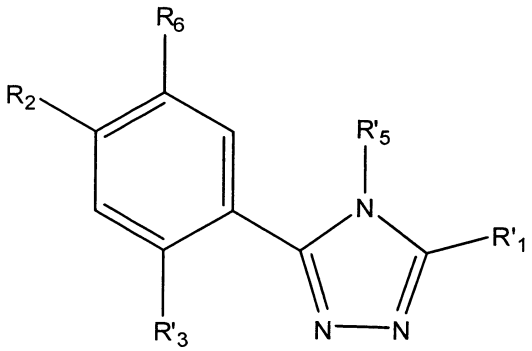
3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑或

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-異丙基苯基)-5-(硫羧基胺基)-[1,2,4]三唑。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（VI）表示之化合物：




(VI)

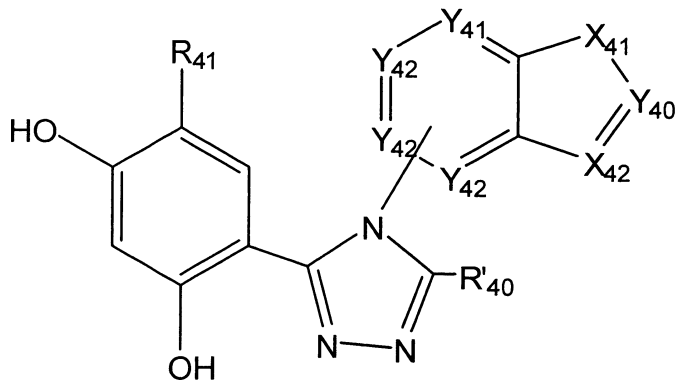
其中 $R_6$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經

取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$，

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_1$、$R_2$、$R'_3$ 及 $R'_5$ 係如關於式（V）所定義。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（VII）表示之

化合物：




(VII)

其中：

$X_{41}$ 為 O、S 或 $NR_{42}$；

$X_{42}$ 為 $CR_{44}$ 或 N；

$Y_{40}$ 為 N 或 $CR_{43}$；

$Y_{41}$ 為 N 或 $CR_{45}$；

$Y_{42}$ 在每次出現時獨立地為 N、C 或 $CR_{46}$；

$R'_{40}$ 為 $NHR_7$；

$R_{41}$ 為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜

環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

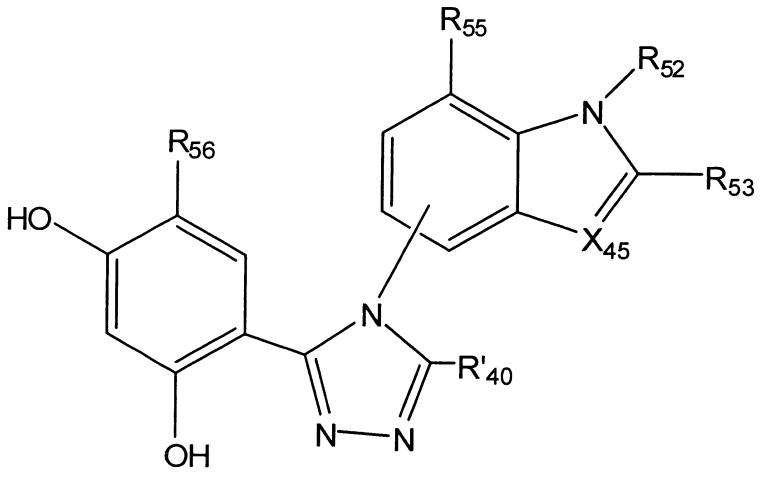
$R_{45}$ 為 -H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-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

且

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$，

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（IX）表示之化合物：




(IX)

其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{56}$ 係選自由-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成之群；

$R_{52}$ 係選自由-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 $-C(O)N(CH_3)_2$ 組成之群；

$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 各自獨立地為-H、甲基、乙基或異丙基；或

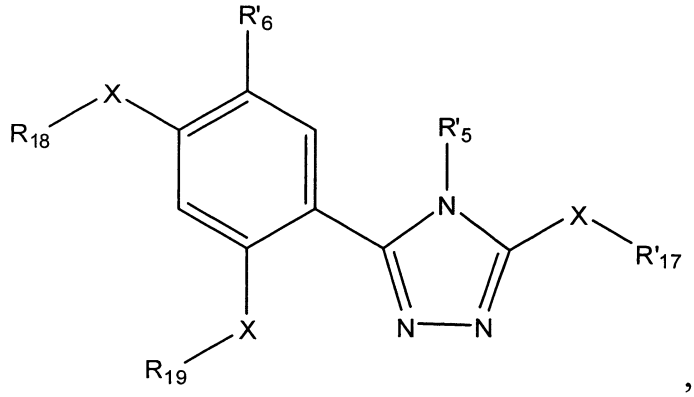
$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；

$R_{55}$ 係選自由-H、-OH、$-OCH_3$ 及 $OCH_2CH_3$ 組成之群；且

$R'_{40}$ 係如關於式（VII）所定義，

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（XI）表示之化合物：




，

(XI)

其中：

X 為 -O- 或 -S- ；

$R'_5$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R'_6$ 為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{17}$、$R_{18}$ 及 $R_{19}$ 各自獨立地為-H、$-C(O)R_{22}$ 或(alk)O(alk)；其限制條件為 $R'_{17}$、$R_{18}$ 或 $R_{19}$ 中之至少一者不為-H；

$R_{22}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、-O(alk)、胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

alk 為低碳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在式（XI）化合物之一態樣中，化合物不為

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

3-[2-羥基-4-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(二甲基胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙氧基羰基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙氧基羰基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二-異丁醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(異丁醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙基胺甲醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙基胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-吲哚-4-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2-羥基-4-乙氧基羰基氧基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-(2-羥基-4-乙氧基羰基氧基-5-乙基-苯基)-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

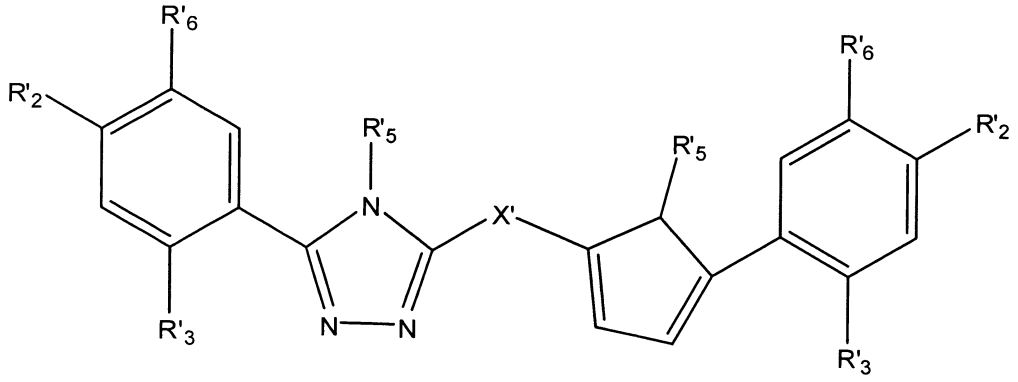
3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巰基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巰基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-異丁醯基氧基-5-乙基-苯基]-4-(1-甲基-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XIV）表示之化合物：

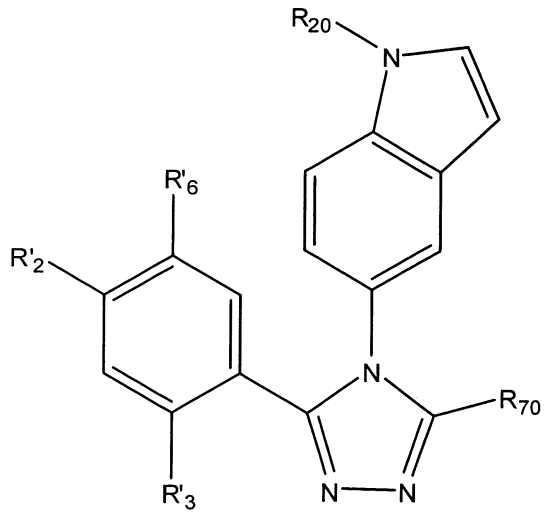



(XIV)

其中：X'為-O-O-或-S-S-；$R'_2$及$R'_3$獨立地為-OH、-SH或$-NHR_7$；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_5$ 及 $R'_6$ 係如關於式（XI）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XV）表示之化合物：

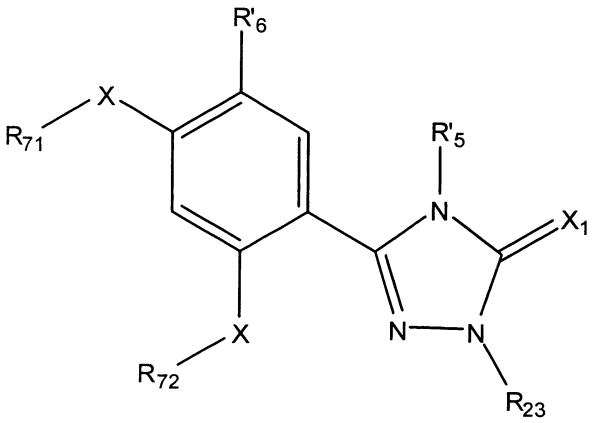



(XV)

其中：$R_{70}$、$R'_2$ 及 $R'_3$ 獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；$R_{20}$ 為 $C(O)R_y$；且 $R_y$ 為視情況經取代之烷基；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_6$ 係如關於式（XI）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XVI）表示之化合物：

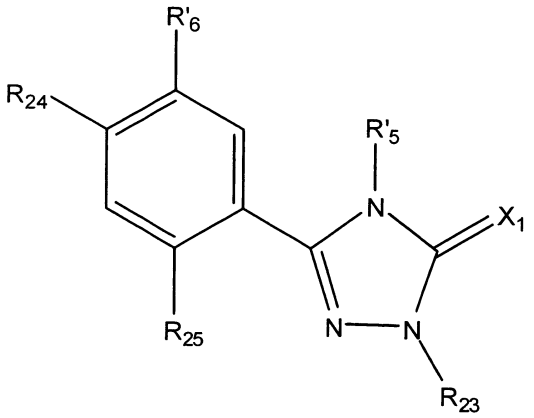


(XVI)

其中，X為-O-或-S-；$X_1$為O或S；$R_{71}$及$R_{72}$各自獨立地為-H、-C(O)$R_{22}$或(alk)O(alk)；$R_{22}$在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、-O(alk)、胺基、烷基胺基或二烷基胺基；$R_{23}$為-C(O)$R_{22}$或-alk-O-C(O)$R_{22}$；alk為低碳烷基；且

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且$R'_5$及$R'_6$係如關於式（XI）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XVII）表示之化合物：

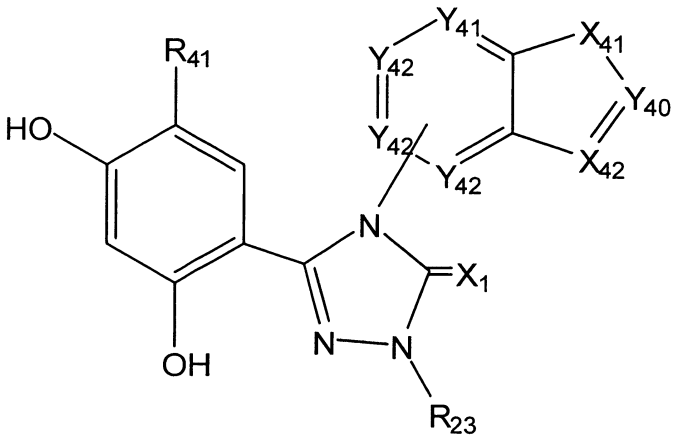


(XVII)

其中：$R_{24}$及$R_{25}$各自獨立地為-OH或-SH，

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且$R'_5$及$R'_6$係如關於式（XI）所定義。$R_{23}$係如關於式（XVI）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XVIII）表示之化合物：




(XVIII)

其中：

$X_{41}$為O、S或$NR_{42}$；

$X_{42}$為$CR_{44}$或N；

$Y_{40}$為N或$CR_{43}$；

$Y_{41}$為N或$CR_{45}$；

$Y_{42}$在每次出現時獨立地為N、C或$CR_{46}$；

$R_{41}$為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、

視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

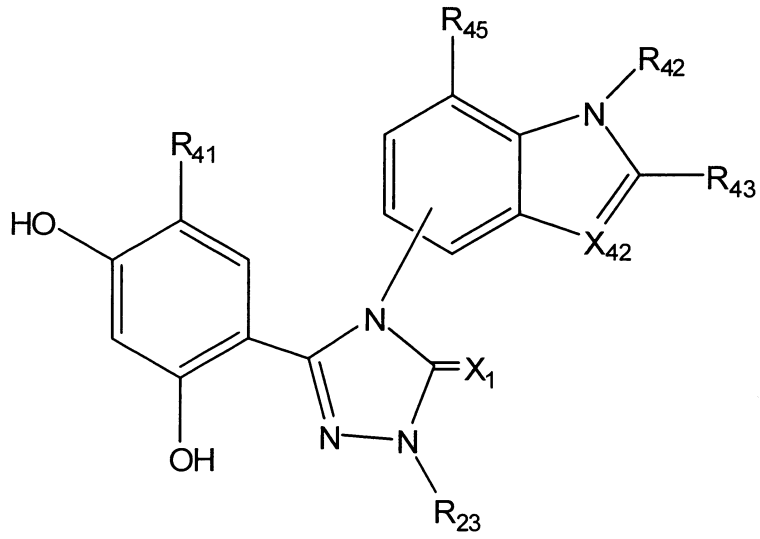
$R_{45}$ 為-H、-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-NHR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-O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

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

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

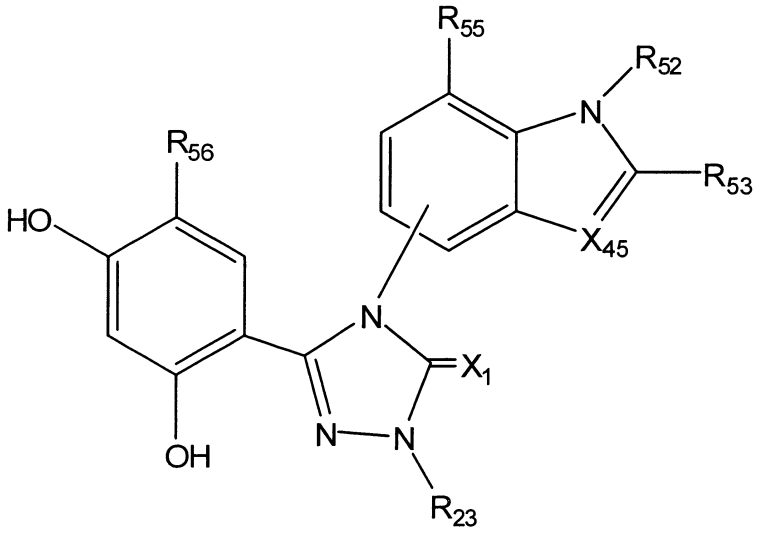
在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XIX）表示之化合物：




(XIX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{23}$、$R_{41}$、$R_{42}$、$R_{43}$、$R_{45}$、$X_1$ 及 $X_{42}$ 係如關於式（XVIII）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XX）表示之化合物：




(XX)

其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{56}$ 係選自由-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成之群；

$R_{52}$ 係選自由-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 $-C(O)N(CH_3)_2$ 組成之群；

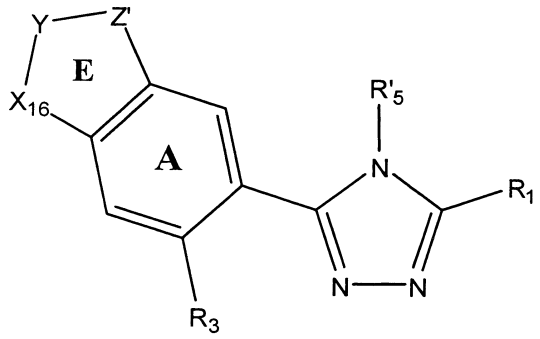
$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 各自獨立地為-H、甲基、乙基或異丙基；或

$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

$R_{55}$ 係選自由-H、-OH、$-OCH_3$ 及 $OCH_2CH_3$ 組成之群；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{23}$ 及 $X_1$ 係如關於式（XVIII）所定義。

在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XXI）表示之化合物：




(XXI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

晶籠化合物或前藥，其中：

環 A 視情況除 $R_3$ 之外還經一或兩個獨立地選擇之取代基進一步取代；

環 E 為芳族基或非芳族基；

$X_{16}$ 為 -O-、$-NR_7-$ 或 -S-；

Y 為 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR_8)-$、$-CR_7=$、-O-、$-NR_7-$、-N= 或 -S；

Z' 為 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$、$=CR_7-$、-O-、-S-、$-NR_7-$、=N- 或 $-CR'_{40}=CR'_{41}-$；

$R_1$ 及 $R_3$ 各自獨立地為 -OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、-

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

$R'_5$ 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{26}$ 在每次出現時獨立地為 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；或 $R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 與其所連接之碳或碳原子共同形成三至八員環烷基或三至八員環烯基；

$R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 與其所連接之碳原子共同形成三至八員環烯基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

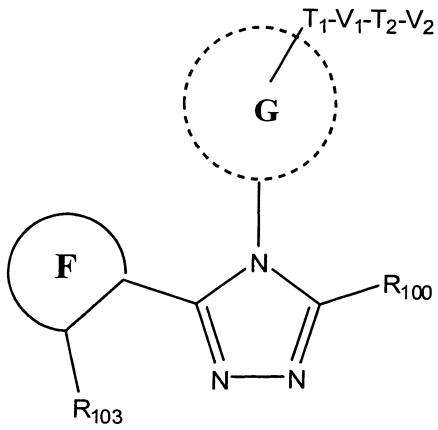
m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；且

k 為 1 或 2。

在一些具體實例中，式（XXI）所表示之化合物並不包括其中 $R'_5$ 為對氯苯基且環 A 及 E 共同為苯幷呋喃基之化合物。

在一些具體實例中，式（XXI）所表示之化合物並不包括 3-(4-甲氧基-6-羥基-苯幷呋喃-5-基)-4-(4-氯-苯基)-巯基-4H-[1,2,4]三唑。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（XXVIII）表示之化合物：




(XXVIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

環 F 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況除 $R_{103}$ 之外還經一或多個取代基進一步取代。

環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況除 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ 之外還經一或多個取代基進一步取代。

$R_{100}$ 為 -OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、

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

$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、

$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)OH$、$-C(O)NHR_8$、$-C(O)SH$、$-S(O)OH$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)NHR_8$、$-S(O)_2NHR_8$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

$R_7$及$R_8$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

$R_{10}$及$R_{11}$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或$R_{10}$及$R_{11}$與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基。

$R'_{26}$為$C_1$-$C_6$烷基。

$T_1$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基。

$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$不存在且$V_2$為-$NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^{**}$、-$S(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$或-$C(O)NR^aR^b$；或$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S-、-$N(R^*)$-或-$C(O)N(R^*)$-且$V_2$為-$S(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$或-$C(O)NR^aR^b$；或$T_2$為$C_2$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S、-$N(R^*)$-、-C(O)O-、$C(O)N(R^*)$-且$V_2$為-$NR^aR^b$或-$NR^aS(O)_2R^{**}$。

各$R^*$獨立地為-H或$C_1$-$C_3$烷基。

各$R^{**}$獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

$R^a$及$R^b$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或雜芳基或視情況經取代之芳烷基；或$R^a$及$R^b$與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜芳基或雜環基。

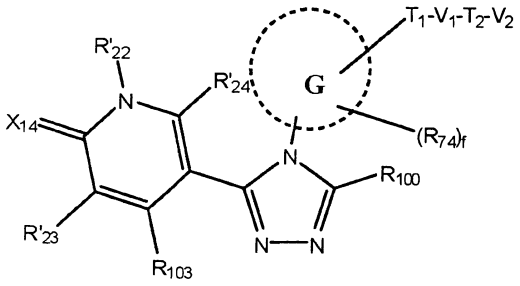
p在每次出現時獨立地為0、1或2。

m在每次出現時獨立地為1、2、3或4。

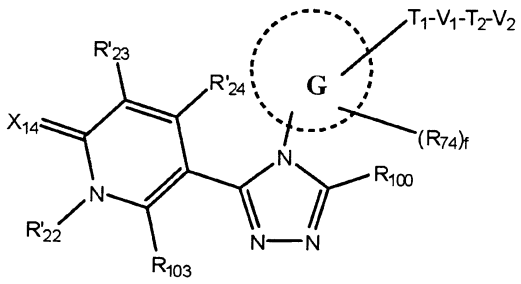
在特定具體實例中，當$T_1$、$T_2$及$V_1$不存在且$V_2$為-$NR^aR^b$時，則環G不為苯基，且當$T_1$、$T_2$及$V_1$不存在且$V_2$為-$C(O)NR^aR^b$時，則環G不為萘基或吲哚基。

在另一具體實例中，本發明提供由選自（XXIX）及

（XXX）之結構式表示之化合物：



及



(XXIX)　　(XXX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基視情況除 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ 之外還經一或多個取代基進一步取代。

$X_{14}$ 為 O、S 或 $NR_7$。

$R_{100}$ 為 -OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、-

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

$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)OH$、$-C(O)NHR_8$、$-C(O)SH$、$-S(O)OH$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)NHR_8$、$-S(O)_2NHR_8$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-$

$SP(O)(OR_7)_2$。

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基。

$R'_{22}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

$R'_{23}$ 及 $R'_{24}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜

芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

$R'_{26}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基。

$R^a$ 及 $R^b$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或雜芳基、視情況經取代之芳烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜芳基或雜環基。

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^{**}$、$-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$；或 $T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-、$-N(R^*)$-或 $-C(O)N(R^*)$- 且 $V_2$ 為 $-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$；或 $T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S、$-N(R^*)$-、-C(O)O-、$C(O)N(R^*)$-且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$。

各 $R^*$獨立地為-H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

各 $R^{**}$獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取

代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2。

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4。

表 1-5 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體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥抑制 Hsp90 之活性且由此促進 Hsp90 客戶蛋白（client protein）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，表明其在癌細胞存活中起重要作用且癌細胞對 Hsp90 之抑制可比正常細胞更敏感。因此，表 1-5 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體、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，但當前用於治療癌症之大多數藥劑僅靶定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，腫瘤發展出多重抗藥性且不再對治療作出積極反應。抑制 Hsp90 之優點之一在於已證明若干種其客戶蛋白與癌症發展有關，該等客戶蛋白大多為信號轉導中所涉及之蛋白質激酶或轉錄因子。因此，抑制 Hsp90 提供一種使許多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當前可用療法相比更有可能使得腫瘤衰退或消除，且不太可能導致產生出更具侵襲性之多抗藥藥性腫瘤。

【實施方式】

下文為本發明之較佳具體實例之描述。

本發明提供本文中所揭示之化合物及該等化合物抑制Hsp90活性與用於治療諸如癌症之增殖病症之用途。詳言之，本發明涵蓋本發明之化合物在受藥者中減緩或終止癌細胞生長或減少或消除癌細胞之用途，該受藥者較佳為哺乳動物。

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有助於預防或降低哺乳動物中多重抗藥性癌細胞之產生。在此具體實例中，因為本發明之化合物可抑制多重抗藥性癌細胞之產生，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需要其之受藥者之血管生成。

本發明亦係關於抑制拓撲異構酶II之活性之化合物。

本發明亦係關於以下發現：用Hsp90抑制劑處理細胞（諸如已經發炎性刺激物（諸如INFγ/LPS或SAC）刺激之周圍血液單核細胞（PMBC））使PMBC中GR之表現降低且使發炎性細胞因子之產生降低。

本發明亦係關於抑制Hsp90活性且適用於治療或預防感染之化合物。

A.術語

除非另作說明，否則本文中所用之以下術語係如下定義：

如本文中所用，術語“烷基”意謂具有1至10個碳原子之飽和直鏈或支鏈非環烴。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異丙基、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、3,3-二乙基己基及其類似基團。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非環烴。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彼等基團。本發明之化合物中所包括之烷基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，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非環烴。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-癸烯基及其類似基團。烯基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，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非環烴。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-癸炔基及其類似基團。炔基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，術語“環烷基”意謂具有 3 至 20 個碳原子之飽和單環或多環烷基。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（octahydro-pentalenyl）及其類似基團。環烷基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，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其類似基團。環烯基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，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，其中各鹵基係獨立地選自-F、-Cl、-Br 及-I。術語“鹵甲基”意謂其中一個至三個氫基已經鹵基置換之甲基。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-氟戊基及其類似基團。

如本文中所用，“烷氧基”為經由氧連接基團與另一部分連接之烷基。

如本文中所用，“鹵烷氧基”為經由氧連接基團與另一部分連接之鹵烷基。

如本文中所用，術語“芳族環”或“芳基”意謂其中至少一個環為芳族之烴單環或多環基團。合適芳基之實例包括（但不限於）苯基、甲苯基、蒽基、茀基、茚基、薁基及萘基，以及經苯并稠合之碳環部分（諸如 5,6,7,8-四氫萘基）。芳基可視情況經一或多個取代基取代。在一具體實例中，芳基為單環，其中該環包含 6 個碳原子且在本文中被稱為“($C_6$)芳基”。

如本文中所用，術語“芳烷基”意謂經由($C_1$-$C_6$)伸烷基與另一基團連接之芳基。代表性芳烷基包括苄基、2-苯基-乙基、萘-3-基-甲基及其類似基團。芳烷基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，術語“伸烷基”係指具有兩個連接點之

烷基。術語“($C_1$-$C_6$)伸烷基”係指具有一個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（-$CH_2CH(CH_3)$-）及其類似基團。伸烷基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，術語“雜環基”意謂為飽和環或不飽和非芳族環之單環（通常具有 3 至 10 員）或多環（通常具有 7 至 20 員）狀雜環系統。3 至 10 員雜環可含有至多 5 個雜原子，且 7 至 20 員雜環可含有至多 7 個雜原子。雜環通常具有至少一個碳原子環成員。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）。雜環可經由任何雜原子或碳原子連接。代表性雜環包括嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、哌啶基、哌啩基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、氧口元基、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、四氫硫代哌喃基及其類似基團。雜原子可經一般技術者已知之保護基取代，舉例而言，氮上之氫可經第三丁氧基羰基取代。此外，雜環基可視情況經一或多個取代基取代。僅該等經取代之雜環基團之穩定異構體涵蓋於此定義中。

如本文中所用，術語“雜芳族”、“雜芳基”或類似術語意謂包含碳原子環成員及一或多個雜原子環成員之單環或多環狀雜芳族環。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（dioxolyl）、苯并[1,4]二氧雜環己烯基（dioxinyl）、噻吩基、吡咯基、㗁唑基、咪唑基、噻唑基、異㗁唑基、喹啉基、吡唑基、異噻唑基、嗒𠯿基、嘧啶基、吡𠯿基、三𠯿基、三唑基、噻二唑基、異喹啉基、吲唑基、苯并㗁唑基、苯并呋喃基、吲𠯿基、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、苯并㗁二唑基、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。在一具體實例中，雜芳族環係選自 5-8 員單環狀雜芳基環。雜芳族或雜芳基環之連接點可在雜芳族或雜芳基環之碳原子或雜原子上。雜芳基可視情況經一或多個取代基取代。

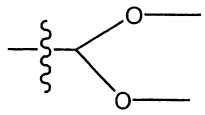
如本文中所用，術語“($C_5$)雜芳基”意謂 5 員芳族雜環，其中該環之至少一個碳原子經諸如氧、硫或氮之雜原子置換。代表性($C_5$)雜芳基包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、㗁唑基、咪唑基、噻唑基、異㗁唑基、吡唑基、異噻唑基、吡𠯿基、三唑基、噻二唑基及其類似基團。

如本文中所用，術語“($C_6$)雜芳基”意謂 6 員芳族雜環，其中該環之至少一個碳原子經諸如氧、氮或硫之雜原子置換。代表性($C_6$)雜芳基包括吡啶基、嗒𠯿基、吡𠯿基、三𠯿基、四𠯿基及其類似基團。

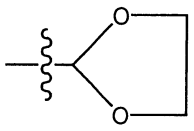
如本文中所用，術語“雜芳烷基”意謂經由($C_1$-$C_6$)伸烷基與另一基團連接之雜芳基。代表性雜芳烷基包括 2-(吡

啶-4-基)-丙基、2-(噻吩-3-基)-乙基、咪唑-4-基-甲基及其類似基團。雜芳烷基可視情況經一或多個取代基取代。

如本文中所用，術語“縮醛”意謂其中形成與另一部分之連接點之碳原子連接兩個單鍵結之氧原子的取代基，例如-CH(OR)(OR)，其中 R 基團表示如本文中所述之烷基，或兩個 R 基團可接合到一起以形成如本文中所述之雜環基，例如：

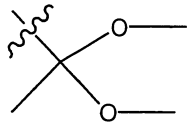


與

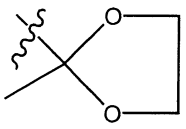


。$C_{2-6}$ 縮醛為其中兩個 R 基團一起包含 2 與 6 個之間的碳原子（例如兩個甲基、兩個乙基）或兩個 R 基團接合到一起形成 5 或 6 員環的縮醛。

如本文中所用，術語“縮酮”意謂其中形成與另一部分之連接點之碳原子連接兩個單鍵結之氧原子及如本文中所定義之烷基的取代基，例如-CH(OR)(OR)烷基，其中 R 基團表示如本文中所述之烷基，或兩個 R 基團可接合到一起以形成如本文中所述之雜環基，例如：



與



。$C_{2-6}$ 縮酮為其中兩個 R 基團一起包含

2 與 6 個之間的碳原子（例如兩個甲基、兩個乙基）或兩個 R 基團接合到一起形成 5 或 6 員環的縮醛。

如本文中所用，術語“鹵素”或“鹵基”意謂-F、-Cl、-Br 或-I。

如本文中所用，術語“雜烷基”意謂鏈中之一或多個內部碳原子經諸如 O、N 或 S 之雜原子置換的線性直鏈或支鏈烷基，例如$-[CH_2]_x-O-[CH_2]_y[CH_3]$，其中 x 為正整數且 y 為 0 或正整數，且其中碳原子之置換並不導致不穩定化合物。

用於烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基之合適取代基包括彼等形成本發明之穩定化合物而不會顯著不利地影響本發明之化合物之反應性或生物活性的取代基。用於烷基、伸烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳基烷基之取代基之實例包括視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之烷氧基、$-C(O)NR_{28}R_{29}$、$-C(S)NR_{28}R_{29}$、$-C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)R_{31}$、$-NR_{33}C(S)R_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})R_{31}$、鹵基、$-OR_{33}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R_{33}$、$-C(S)R_{33}$、$-C(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{28}R_{29}$、$-C(O)OR_{33}$、

$-C(S)OR_{33}$、$-C(NR_{32})OR_{33}$、$-OC(O)R_{33}$、$-OC(S)R_{33}$、$-OC(NR_{32})R_{33}$、$-NR_{30}C(O)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(S)NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-OC(O)NR_{28}R_{29}$、$-OC(S)NR_{28}R_{29}$、$-OC(NR_{32})NR_{28}R_{29}$、$-NR_{33}C(O)OR_{31}$、$-NR_{33}C(S)OR_{31}$、$-NR_{33}C(NR_{32})OR_{31}$、$-S(O)_hR_{33}$、$-OS(O)_pR_{33}$、$-NR_{33}S(O)_pR_{33}$、$-S(O)_pNR_{28}R_{29}$、$-OS(O)_pNR_{28}R_{29}$、or $-NR_{33}S(O)_pNR_{28}R_{29}$、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、雜芳烷基及鹵烷基未經取代）；其中 $R_{28}$ 及 $R_{29}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基（較佳烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基未經取代）；

$R_{33}$ 及 $R_{31}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情

況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基（較佳烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基未經取代）；且

$R_{32}$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、-$C(O)R_{33}$、-$C(O)NR_{28}R_{29}$、-$S(O)_pR_{33}$或-$S(O)_pNR_{28}R_{29}$（較佳烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基未經取代）；

p為0、1或2；且

h為0、1或2。

此外，烷基、環烷基、伸烷基、雜環基及烯基、環烯基、炔基、芳烷基及雜芳烷基之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之氮原子具有取代基時，該氮可能為四級氮。

如本文中所用，術語“受藥者”、“患者”及“哺乳動物”可互換使用。術語“受藥者”及“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。在一具體實例中，受藥者為非人類動物，諸如家畜（例如馬、牛、豬或綿羊）或寵物（例如犬、貓、豚鼠或兔）。在一較佳具體實例中，受藥者為人類。

如本文中所用，術語“低碳”係指具有至多四個原子之基團。舉例而言，“低碳烷基”係指具有 1 至 4 個碳原子之烷基，“低碳烷氧基”係指 -O-($C_1$-$C_4$)烷基且“低碳烯基”或“低碳炔基”分別係指具有 2 至 4 個碳原子之烯基或炔基。

如本文中所用，術語“連續線性連接”意謂連接到一起以便形成原子之不中斷之線性陣列或系列。舉例而言，在連續線性連接中具有指定數量原子之本文所述之化合物之連接基團具有至少該數量的連接到一起之原子以便形成不中斷之鏈，但亦可包括未如此連接之額外原子（例如分枝或環系統內所含之原子）。

如本文中所用，術語“連接基團”意謂在連續線性連接中具有 1-6 個原子之雙基（亦即如上文所定義且不包括任何側鏈及分枝中所存在之原子），其將本發明化合物之苯環部分共價連接至化合物之 $R_x$ 基團上。

除非另外指明，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經保護之衍生物。“經保護之衍生物”為其中一或多個反應性位點經一或多個保護基封閉之彼等化合物。用於羥基之合適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、乙酸酯基及其類似基團。合適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）。合適硫醇保護基之實例包括苄基、第三丁基、乙醯基、甲氧基甲基及其類似基團。其他合適之保護基為一般技術者所熟知且包括可見於 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中之基團。

如本文中所用，術語“本發明化合物”及類似術語係指式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之彼等化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥，且亦包括其經保護之衍生物。

本發明化合物可含有一或多個對掌性中心及/或雙鍵，且因此以立體異構體（諸如雙鍵異構體（亦即幾何異構體））、對映異構體或非對映異構體之形式存在。根據本發明，本文所述之化學結構（包括本發明化合物）涵蓋所有相應化合物之對映異構體、非對映異構體及幾何異構體，亦即立體化學純形式（例如幾何異構純、對映異構純或非對映異構純）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，一種對映異構體、非對映異構體或幾何異構體與其他異構體相比將具有較優良之活性或改良之毒性或動力學概況。在彼等情況下，本發明化合物之該等對映異構體、非對映異構體及幾何異構體較佳。

如本文中所用，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物理、化學及/或光譜特性。不同物理特性包括（但不限於）穩定性（例如對熱或光之穩定性）、可壓縮性及密度（在調配及產品製造中重要）及溶解速率（其可影響生物可用性）。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（例如錠劑在儲存中於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碎）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）其顆粒形狀或尺寸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。

如本文中所用，術語“水合物”意謂進一步包括化學計量或非化學計量之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。

如本文中所用，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）。

如本文中所用且除非另有所述，否則術語“前藥”意謂可在生物學條件（試管內或活體內）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。在生物學條件下發生該反應後，前藥可變得有活性，或者其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）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之物質的類似物或衍生物，其包含諸如可生物水解醯胺、可生物水解酯、可生物水解胺基甲酸酯、可生物水解碳酸酯、可生物水解醯脲及可生物水解磷酸酯類似物之可生物水解部分。前藥之其他實例包括式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之物質的衍生物，其包含-NO、-$NO_2$、-ONO 或-$ONO_2$ 部分。前藥通常可使用熟知方法製備，諸如彼等由 1 BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982（Manfred E. Wolff 編，第五版）所述之方法。

如本文中所用且除非另有所述，否則術語“可生物水解醯胺”、“可生物水解酯”、“可生物水解胺基甲酸酯”、“可生物水解碳酸酯”、“可生物水解醯脲”及“可生物水解磷酸酯類似物”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衰期（例如，由於前藥之代謝減少）、改良的攝取、改良的作用持續時間或改良的作用起始；或 2）自身在生物學上為惰性但在活體內轉化為生物學活性化合物。可生物水解醯胺之實例包括（但不限於）低碳烷基醯胺、α-胺基酸醯胺、烷氧基醯基醯胺及烷基胺基烷羰基醯胺。可生物水解酯之實例包括（但不限於）低碳烷基酯、烷氧基醯氧基酯、烷基醯胺基烷基酯及膽鹼酯。可生物水解胺基甲酸酯之實例包括（但不限於）低碳烷基

胺、經取代之乙二胺、胺基酸、羥基烷基胺、雜環及雜芳族胺及聚醚胺。

如本文中所用，“Hsp90”包括具有約 90 千道爾頓之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致癌基因之受體酪胺酸激酶。HGF/c-Met 信號轉導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失調時可以尚未完全瞭解之機制導致惡性生長、運動、遷移及侵染。人類 Met 基因位於染色體 7 之條帶 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，其具有一大的胞外域、一跨膜區段及一胞內酪胺酸激酶域。c-Met 之功能性結構及域包括：1）N 末端之 Sema 域，其包括 MRS 富半胱胺酸區域；2）PSI 域，其亦可見於叢蛋白（plexin）、軸突導向蛋白（semaphorin）及整合素（integrin）中；3）IPT 重複，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 信號轉導之活化依賴於 c-Met 上多個殘基之磷酸化。當結合 HGF 後，c-Met 在酪胺酸激酶域之活化環中

之 Y1230、Y1234 及 Y1235 處經歷自體磷酸化，其活化 c-Met 之激酶活性。Y1313 亦可回應 HGF 結合而被磷酸化且其在結合促存活信號轉導中所涉及之 PI3-K 中重要。對 c-Met 之 C 末端之 Y1349 及 Y1356 磷酸化活化 Met 介導之信號轉導中所涉及之多受質信號轉換器停靠位點且介導 SHC、Src 及 Gab1 之相互作用，而 Grb2、PI3-K、PLC-γ 及 SHP2 之召集依賴於僅對 Y1356 之磷酸化。對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 多泛素化而充當負調控蛋白。

HGF/c-Met 信號轉導之失調可由下列因素引起：1)HGF 表現增加；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）可變剪接變體 c-Met mRNA，其導致近膜域損失且亦引起組成性活化。

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 c-Met 之酪胺酸激酶域或近膜域中導致酪胺酸激酶活性之活化增加的活化突變。在體細胞乳突狀腎細胞癌中，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）處發現活化突變。在生殖系乳突狀腎細胞癌中，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）處發現活化突變。在肝細胞癌中，已在胺基酸殘基 M1268（例如 M1268I）、K1262（例如 K1262R）及 T1191（例如 T1191I）處發現活化突變。在頭部及頸部鱗狀細胞癌中，已在胺基酸殘基 Y1253（例如 Y1253D）、Y1235（例如 Y1235D）及 Y1230（例如 Y1230C 及 Y1230D）處發現活化突變。在神經膠質瘤中，已在胺基酸殘基 G1137（例如 G1137V）處發現活化突變。在 NSCLC 中，已在胺基酸殘基 T1010（例如 T1010I）處發現活化突變。在 SCLC 中，已在胺基酸殘基 R988（例如 R988C）及 T1010（例如 T1010I）處發現活化突變。在乳癌中，已在胺基酸殘基 T1010（例如 T1010I）處發現活化突變。在胃癌中，已在胺基酸殘基 P1009（例如 P1009S）處發現活化突變。本文針對 c-Met 所列出之胺基酸係如 Schmit 等人，Onogene (1999), 18:2343-2350 中進行編號。本發明化合物引起 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具有活化突變之癌症之患者。

已證明受體酪胺酸激酶之近膜域抑制催化功能且近膜域中之突變解除此抑制且可導致腫瘤發生。Tpr/Met 融合

蛋白係藉由用提供兩個強二聚作用基元的 Tpr 置換 Met 基因之 5'區域而產生。二聚作用活化 Met 激酶活性且產生轉型及轉移特性。已在胃癌中發現 Tpr/Met 融合蛋白且其導致 Met 激酶活性增加。此外，已在小細胞肺癌中發現 Met mRNA 之可變剪接形式，其導致跳過近膜域。近膜域之損失導致 Met 激酶活性增加及腫瘤發生。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。

已在數種類型之癌症中發現 Met 基因之擴增及 c-Met 之過度表現，該等癌症包括胃癌、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 擴增及突變亦已被指出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受體酪胺酸激酶 EGFR 中含有活化突變，其導致腫瘤發生。大多數 EGFR 突變型 NSCLC 最初對諸如 Iressa 及 Tarceva 之 EGFR 抑制劑具有反應，但大多數此等腫瘤最終變得對藥物具有抗性。已展示一組此等抗性癌症具有經擴增之 Met，且認為 Met 擴增為後天抗性且詳言之為對激酶抑制劑（諸如 Iressa 及 Tarceva（EGFR 抑制劑）、Gleevec（Bcr-Abl、PDGF 及 c-Kit 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對其他抗癌療法變得具有抗性之癌症之患者。

如本文中所用,"c-Met 相關癌症"係指由 HGF/c-Met 信號轉導失調引起或增強之任何類型之惡性生長或轉移。

B-raf 為在 MAP 激酶途徑中所涉及之絲胺酸/蘇胺酸激酶且其係由位於染色體 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 Ras 結合域(RBD)且促進 B-raf 與 Ras 之結合及向細胞膜之召集;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 基元、活化區段及調節性磷酸化位點 S446、S447、D448、D449、T599 及 S602 之激酶域。B-raf 轉移至細胞膜且藉由與結合 GTP 之 Ras 結合而得以活化。B-raf 受其構形變化調控,且當活化區段由於與 P 環之疏水性相互作用而保持非活性構形時,B-raf 為非活性的。活化區段之磷酸化導致轉變為 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及 P 環係為大部分 B-raf 致癌基因突變叢集之處。其表明由於 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相關癌症具有增強之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之相互作用之活性的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、巴瑞特氏食道癌、急性骨髓白血病、頭部及頸部鱗狀細胞癌、非小細胞肺癌、胃癌、非霍奇金氏淋巴瘤、神經膠質瘤、肉瘤、乳癌、膽管癌及肝癌，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活性之B-Raf突變形式之增加的B-Raf活性或B-raf之組成性活性。

如本文中所用，“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。NPM-ALK融合蛋白通常含有NPM之胺末端最先的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(其全部教示內容均以引用的方式併入本文中)之圖1。

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）與其胞外域結合後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敘述於 Yarden 等人，1987, EMBO J., 11:3341-3351 及 Qiu 等人，1988, EMBO J., 7:1003-1011 中，其以全文引用的方式併入本文中，包括任何圖式。術語“c-kit”或“c-kit 激酶”涵蓋 c-kit 激酶之突變型式且該等突變型式包括屬於以下兩類之型式：（1）在人類 c-kit 激酶之密碼子 816 或其於其他物種中之等效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）。此等公開案均以全文引用的方式併入本文中，包括任何圖式。

如本文中所用，“Bcr-Abl”為因基因序列自染色體 9 上之 c-ABL 蛋白酪胺酸激酶易位至染色體 22 上之 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，該申請案之全部教示內容均以引用的方式併入本文中。視 Bcr 基因中之斷裂點而定，Bcr-Abl 融合蛋白之大小可在 185-230 kDa 之範圍內，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 之特徵且 P190 Bcr-Abl 為 ALL 之特徵。

FLT3 激酶為細胞增殖之調控及激發中所涉及之酪胺酸激酶受體(參見 Gilliland 等人，Blood (2002), 100:1532-42，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中)。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 配位體後得以活化，引起受體二聚化。由 FLT3 配位體引起之 FLT3 激酶之二聚化活化胞內激酶活性以及一系列的下游受質，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 Gilliland 等人，Curr. Opin. Hematol. (2002), 9: 274-81，此等參考文獻各自之全部教示內容均以以引用的方式併入本文中)。膜結合及可溶性 FLT3 配位體均結合 FLT3 激酶、使 FLT3 激酶二聚化且隨後活化 FLT3 激酶。

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，此等參考文獻各自之全部教示內容均以以引用的方式併入本文中)。然而，經由 FLT3 激酶有效地刺激增

殖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起關鍵作用（參見 McKenna 等人，Blood (2000), 95:3489-97，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

眾多血液惡性腫瘤表現 FLT3 激酶，最突出的為 AML（參見 Yokota 等人，Leukemia (1997), 11:1605-09，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。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白血病、骨髓發育不良白血病、T 細胞急性淋巴母細胞白血病及慢性骨髓性白血病（參見 Rasko 等人，Leukemia (1995), 9:2058-66，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

與血液惡性腫瘤相關之 FLT3 激酶突變為活化突變。換言之，FLT3 激酶在無需由 FLT3 配位體引起結合及二聚化之情況下得以組成性活化，且因此刺激細胞持續生長。已鑑別出兩種類型之活化突變：激酶域之活化環中之內部串聯重複（ITD）及點突變。如本文中所用，術語“FLT3 激酶”係指野生型 FLT3 激酶及突變型 FLT3 激酶，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 表現增加或 FLT3 重新表現而引起之 FLT3 活性增強、FLT3 表現或活性增加及導致組成性活化之 FLT3 突變。可使用此項技術中熟知之方法測定不當或異常 FLT3 配位體之存在及 FLT3 含量或活性。舉例而言，

可使用市售 ELISA 套組測定異常高的 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 FLT3 含量。

如本文中所用之“表皮生長因子受體”或“EGFR”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（其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）之表 I 中所示的 EGFR Genbank 寄存編號編碼）之表皮生長因子受體（EGFR）蛋白、肽或多肽，或任何來源於 EGFR 基因及/或由 EGFR 易位產生之其他 EGFR 轉錄物。術語“EGFR”亦意欲包括來源於 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。

如本文中所用，“增殖病症”或“過度增殖病症”及其他等效術語意謂涉及細胞之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

以生物學或機械方法介導之血管損傷（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之增生（例如膽管堵塞）、哮喘患者之肺部支氣管之增生、腎間質性纖維化患者之腎臟之增生及其類似增生。

非癌增殖病症亦包括皮膚中細胞之過度增殖，諸如牛皮癬及其變化臨床形式、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）、硬皮病及其類似病症。

在一較佳具體實例中，增殖病症為癌症。可以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（霍奇金氏病及非霍奇金氏病）、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。

白血病之其他實例包括急性及/或慢性白血病，例如淋巴細胞性白血病（例如如由 p388（鼠類）細胞株所例示）、大顆粒淋巴細胞性白血病及淋巴母細胞白血病；T 細胞白血病，例如 T 細胞白血病（例如如由 CEM、Jurkat 及 HSB-2（急性）、YAC-1（鼠類）細胞株所例示）、T 淋巴細胞性白血病及 T 淋巴母細胞白血病；B 細胞白血病（例如如由 SB（急性）細胞株所例示）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）細胞株所例示）及骨髓性白血病（例如如由 K562（慢性）細胞株所例示）；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）細胞株所例示）；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。白血病之其他實例描述於 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的方式併入本文中。

在一具體實例中，咸信所揭示之方法在治療患有諸如多發性骨髓瘤之非實體腫瘤之受藥者中尤其有效。在另一具體實例中，咸信所揭示之方法在對抗以下疾病中尤其有效：T 白血病（例如如由 Jurkat 及 CEM 細胞株所例示）；B 白血病（例如如由 SB 細胞株所例示）；前髓細胞（例如如由 HL-60 細胞株所例示）；子宮肉瘤（例如如由 MES-SA 細胞株所例示）；單核細胞性白血病（例如如由 THP-1（急性）細胞株所例示）；及淋巴瘤（例如如由 U937 細胞株所例示）。

在一具體實例中，咸信所揭示之方法在治療患有非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）之受藥者中尤其有效。淋巴瘤通常分類為霍奇金氏病（HD）或非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。NHL 與 HD 之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，其各自可進一步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。

不希望受縛於任何理論，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，此係因為 Hsp90 在許多 NHL 中得以上調。詳言之，在 B 細胞 NHL 之 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%）中中度至強烈過度表現。此外，在 T 細胞 NHL 中，發現 Hsp90 在一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%）中中度至強烈過度表現。（參見 Valbuena 等人，Modern Pathology (2005), 18:1343-1349，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中。）

一些所揭示之方法可在治療其所患之癌症已變得“多重抗藥”之受藥者中尤其有效。當抗癌藥物在治療患有癌症之受藥者中不再有效時，初始對抗癌藥物起反應之癌症變得對抗癌藥物具有抗性。舉例而言，許多腫瘤在初始階段藉

由尺寸減小乃至開始緩解而對抗癌藥物治療起反應，不料會對藥物產生抗性。抗藥性腫瘤之特徵在於，雖然投予提高劑量之抗癌藥物，但腫瘤生長及/或再現在表面上有所緩解之後又重新開始。將對兩種或兩種以上抗癌藥物產生抗性之癌症稱為具有“多重抗藥性”。舉例而言，癌症通常對三種或三種以上抗癌劑、通常為五種或五種以上抗癌劑且有時為十種或十種以上抗癌劑變得具有抗性。

如本文中所用，術語“c-kit相關癌症”係指異常表現及/或活化 c-kit 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）中起作用。

在一具體實例中，本發明之化合物為血管靶定劑。在一態樣中，本發明之化合物可有效用於阻斷、阻塞或以其他方式中斷“新生血管系統”中之血流。在一態樣中，本發明提供對涉及新血管（“新生血管系統”）生長之疾病之新穎治療，該等疾病包括（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、角膜移植免疫排斥、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。

可以熟習此項技術者已知之任何方法證明血管靶定，諸如本文實例E及F中所述之方法。

如本文中所用，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。血管生成牽涉於許多疾病或病狀中或與其相關，該等疾病或病狀包括（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；隱型眼鏡配戴過度；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；角膜侵蝕性潰瘍（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；視窩；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，包括所有形式之增生性玻璃體視網膜病；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（Rochelenina lia quintosa）；潰瘍（幽門螺旋桿菌（Helicobacter pylori））；角膜結膜炎；齒齦炎；牙周病；齦瘤；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”以其最廣泛之意義在本文中使用且係指任何感染，例如病毒感染或以下由微生物引起之感染：細菌感染、真菌感染或寄生蟲感染（例如原蟲、阿米巴或蠕蟲）。該等感染之實例可見於許多熟知著作中，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)，其均以全文引用的方式併入本文中。

“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“真菌性”係指一獨特群組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（Plasmodium falciparum）、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）。

如本文中所用，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性產生及維持。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）、丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus）、庚型肝炎病毒（Hepatitis G virus）、

乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus）、丁型肝炎病毒（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）、甲型肝炎病毒（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）。

病毒感染之實例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）、戊型肝炎（Hepatitis E）、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）、丙型肝炎、庚型肝炎、乙型肝炎、丁型肝炎、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、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 拓撲學變化之酶。拓撲異構酶 II（“topo II”）在真核細胞中之 DNA 複製、染色體分離及核骨架維持中起重要作用。該酶藉由在 DNA 中產生斷裂由此使 DNA 股解開及分離而起作用。由於該酶在分裂細胞中之重要作用，該酶為化療劑之高度有吸引力的標靶，尤其在人類癌症中。可以在此項技術中已知之任何方法（諸如在實例 K 中）測定化合物抑制 topo II 之能力。

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。可以包括全血檢定淋巴細胞功能、偵測淋巴細胞增殖及評估 T 細胞表面抗原表現之任何習知方法量測此損傷。抗綿羊紅血球(SRBC)一級(IgM)抗體反應檢定(通常稱為空斑檢定)為一種特異性方法。此方法及其他方法描述於 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。量測對 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)。在一具體實例中，PBMC 中糖皮質激素受體表現之降低表明免疫功能受損。需要免疫抑制之患者可由醫師判斷且可包括患有免疫或發炎性病症之患者。在一具體實例中，已進行或將進行器官、組織、骨髓或幹細胞移植之患者需要免疫抑制以預防經移植器官或組織之炎症及/或排斥反應。

本發明之化合物可用於治療患有免疫病症之受藥者。

如本文中所用，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。免疫病症包括彼等具有免疫組份之疾病、病症或病狀及彼等實質上或完全為免疫系統介導者。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，由此靶定動物自身之細胞、組織及/或器官之彼等病症。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且在克羅恩氏症中係針對腸。在諸如全身性紅斑狼瘡（狼瘡）之其他自體免疫病症中，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，如在 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，例如韋格納肉牙腫病（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 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）及多種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（諸如強直性脊椎炎）及修格蘭氏症候群）。此外，本文之免疫病症之定義中亦包括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。因為多種免疫病症係由炎症引起，所以在被視為免疫病症及發炎性病症之病症之間存在一些重疊。對於本發明之目的而言，在該重疊病症之情況下，可將其視為免疫病症或發炎性病症。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之體質之受藥者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、其症狀易染上其之體質或引起其之誘因。

如本文中所用，術語“過敏性病症”意謂與對通常無害之物質之過敏性反應相關的疾病、病狀或病症。此等物質可存在於環境（諸如室內空氣污染物及空氣過敏原）中或者其可為非環境物質（諸如彼等引起皮膚或食物過敏症之物質者）。過敏原可經由多種途徑進入體內，該等途徑包括吸入、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，特異反應性為異於產生過敏性抗體 IgE 之體質。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之後發生之任何超敏性，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。

如本文中所用，術語“哮喘”意謂以可逆性呼吸道阻塞、呼吸道炎症及對多種刺激物之呼吸道反應性提高為特徵之肺部疾病、病症或病狀。

可使用由本文所揭示之任何式表示之化合物預防或治療患有發炎性病症之受藥者。如本文中所用，“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。此等發炎性病症包括局部發炎性反應及全身炎症。該等發炎性病症之實例包括：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，包括尿毒症併發症、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（Alzheimer's disease）、傳染性腦膜炎、腦脊髓炎、帕金森氏症、亨丁頓氏舞蹈症（Huntington's disease）、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，諸如心肌病、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多種其他疾病，包括子癇前期；慢性肝衰竭、大腦及脊髓創傷。亦可存在身體之全身性炎症，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。例如，該休克可由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之體質之受藥者投予本發明之化合物或組合物，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。

如本文中所用，術語“醫藥學上可接受之鹽”為例如由式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物中一者之酸性及鹼性基團所形成的鹽。說明性鹽包括（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、順丁烯二酸鹽、苯磺酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、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“醫藥學上可接受之鹽”亦係指由具有酸性官能基（諸如羧酸官能基）之式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物與醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼製備的鹽。合適之鹼包括（但不限於）：諸如鈉、鉀及鋰之鹼金屬之氫氧化物；諸如鈣及鎂之鹼土金屬之氫氧化物；諸如鋁及鋅之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-低碳烷基胺)，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-二低碳烷基-N-(羥基低碳烷基)-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“醫藥學上可接受之鹽”亦係指由具有鹼性官能基（諸如胺官能基）之式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸製備的鹽。合適之酸包括（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、丁二酸、順丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、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。

如本文中所用，術語“醫藥學上可接受之溶劑合物”為藉由一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子與式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物中之一者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、四水合物及其類似物）。

醫藥學上可接受之載劑可含有不會不當地抑制化合物之生物活性之惰性成分。醫藥學上可接受之載劑應為生物相容性載劑，亦即在投予受藥者之後無毒、無發炎性、無免疫原性且無其他不當反應。可使用標準醫藥學調配技術，諸如同上 Remington's Pharmaceutical Sciences 中所述之技術。用於非經腸投藥之合適的醫藥載體例如包括無菌水、生理鹽水、抑菌鹽水(含有約 0.9% mg/ml 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）及其類似物。用於封裝組合物（諸如封裝於硬質明膠或環葡聚糖包衣中）之方法在此項技術中已知(Baker 等人，“Controlled Release of Biological Active Agents”, John Wiley and Sons, 1986)。

如本文中所用，術語“有效量”係指足以達成以下目的之本發明化合物之量：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、產生、發作或發展；或增強或提高另一療法之預防或治療效果。投予受藥者之化合物之精確量將取決於投藥模式、疾病或病狀之類型及嚴重性及受藥者之特徵，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、嚴重性及類型及投藥模式。熟練技術人員將能根據此等因素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。經批准藥劑之合適劑量係為已知的且可由熟練技術人員根據受藥者之情況、所治療病狀之類型及本發明化合物之用量對該劑量進行調整。在未明確提到量之情況下，應假定為有效量。

下文提供本發明化合物之有效量之非限制性實例。在一特定具體實例中，本發明提供預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之方法，該等方法包含向需要其之受藥者投予至少 150 μg/kg、較佳至少 250 μg/kg、至少 500 μg/kg、至少 1 mg/kg、至少 5 mg/kg、至少 10 mg/kg、至少 25 mg/kg、至少 50 mg/kg、至少 75 mg/kg、至少 100 mg/kg、至少 125 mg/kg、至少 150 mg/kg 或至少 200 mg/kg 或 200 mg/kg 以上劑量之一或多種本發明之化合物，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、每兩週一次、每三週一次或每月一次。

除本發明化合物以外已用於或當前正用於預防、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。在本發明之組合療法中較佳使用低於已用於或當前正用於預防、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。當前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之藥劑之推薦劑量可由此項技術中之任何參考文獻獲得，該等參考文獻包括（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併入本文中。

如本文中所用，術語“治療”係指藉由投予一或多種療法（例如一或多種諸如本發明化合物之治療劑）來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（較佳為一或多種可辨別症狀）。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量測身體參數（諸如腫瘤生長），其不必然可由患者辨別。在其他具體實例中，術語“治療”係指在身體方面藉由（例如）使可辨別症狀穩定或藉由在生理方面（例如）使身體參數穩定或兩者皆有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”係指使腫瘤尺寸或癌細胞總數減少或穩定。

如本文中所用，術語“預防”係指降低獲得或產生例如

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。在一具體實例中，本發明之化合物作為預防手段投予具有任何本文所述病症之遺傳傾向之患者，較佳為人類。

如本文中所用，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”並非係指本發明之化合物。治療劑較佳為已知適用於或已用於或當前正用於治療、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。

如本文中所用，術語“協同”係指本發明之化合物與另一療法（例如預防或治療劑）之組合，其比該等療法之相加效應要更有效。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受藥者。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受藥者該療法相關的毒性，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。

如本文中所用，“副作用”一辭涵蓋療法（例如預防或治療劑）之不需要及不利的效應。副作用總是不想要的，但不想要的效應未必不利。來自療法（例如預防或治療劑）之不利效應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（包括血清肝臟酶含量升高）、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、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。

如本文中所用，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受藥者之次序。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）投予患有增殖病症（諸如癌症）之受藥者之前（例如前 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）、同時或之後（例如後 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）投予。

如本文中所用，術語“療法”可係指可用於預防、治療、控制或改善增殖病症或其一或多種症狀之任何方案、方法及/或藥劑。

如本文中所用，“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。

如本文中所用，術語“控制”係指受藥者自療法（例如預防或治療劑）獲得之有益效應，其並不使疾病治癒。在某些具體實例中，投予受藥者一或多種“控制”疾病之療法（例如一或多種預防或治療劑）以便預防該疾病發展或惡化。

如本文中所用，“實質上”包含化合物之組合物意謂該組合物含有超過約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。

如本文中所用，“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。

如本文中所用，外消旋混合物意謂約50%為一種對映異構體且約50%為相對於分子中對掌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純混合物、對映異構富集混合物、非對映異構純混合物、非對映異構富集混合物及外消旋混合物。

可以熟知方法將對映異構及非對映異構混合物拆分為

其對映異構體或非對映異構體組份，該等熟知方法諸如對掌性相氣相層析、對掌性相高效液相層析、使化合物以對掌性鹽錯合物形式結晶或使化合物在對掌性溶劑中結晶。亦可以熟知之不對稱合成法自非對映異構純或對映異構純中間物、試劑及催化劑獲得對映異構體及非對映異構體。

本發明之化合物在本文中由其化學結構及/或化學名稱定義。當以化學結構及化學名稱提及化合物且化學結構與化學名稱相抵觸時，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用於獸醫用途或用於改善家畜或投予人類以用於臨床用途時，本發明之化合物以分離形式投予或以醫藥組合物中之分離形式投予。如本文中所用，“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開。較佳經由習知技術純化本發明之化合物。如本文中所用，“經純化”意謂當分離時，以立體異構體混合物形式或以非對映異構純或對映異構純分離物形式之分離物之重量計，分離物含有至少95%，較佳至少98%之本發明化合物。

如本文中所用，“實質上不含”化合物之組合物意謂該組合物含有少於約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。

僅涵蓋產生穩定結構之取代基之彼等選擇及組合。該等選擇及組合對一般技術者而言將顯而易見且其可在不必過度實驗之情況下予以決定。

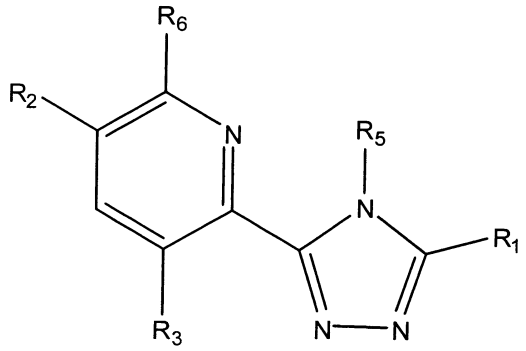
可藉由參考以下用於例示本發明之非限制性具體實例之以下實施方式及說明性實施例更充分瞭解本發明。

B.本發明之化合物

本發明涵蓋具有式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物及其互變異構體、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）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物抑制 Hsp90 活性且尤其適用於治療或預防諸如癌症之增殖病症。此外，式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所述之化合物當與另一抗癌劑組合給予時尤其適用於治療癌症。

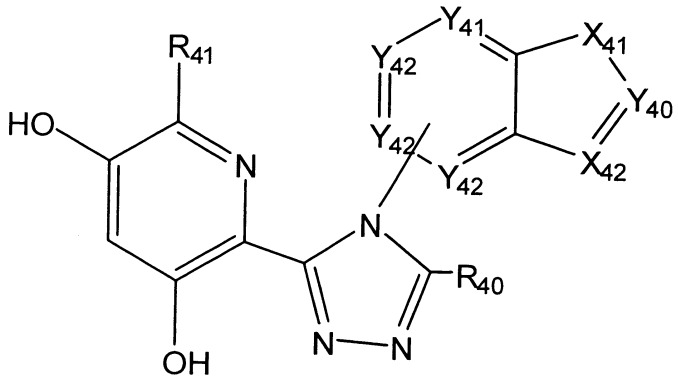
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（I）化合物：




(I)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_1$、$R_2$、$R_3$、$R_5$ 及 $R_6$ 係如上所定義。

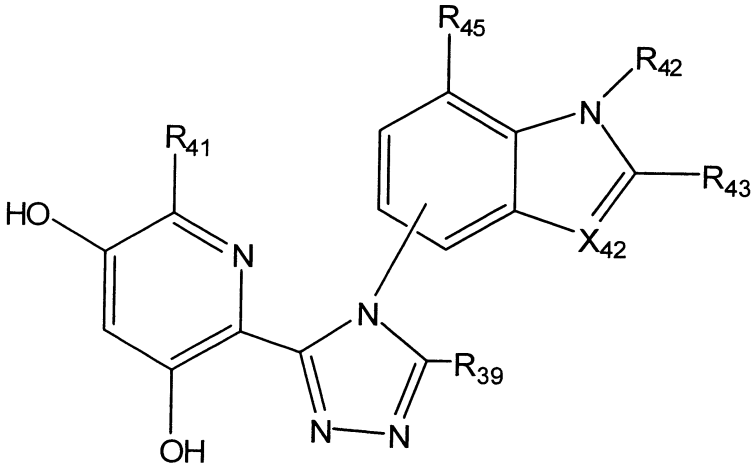
在另一具體實例中，本發明提供如下所述之式（II）化合物：




(II)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{40}$、$R_{41}$、$X_{41}$、$X_{41}$、$Y_{40}$、$Y_{41}$及 $Y_{42}$係如上所定義。

在另一具體實例中，本發明提供如下所述之式（III）化合物：

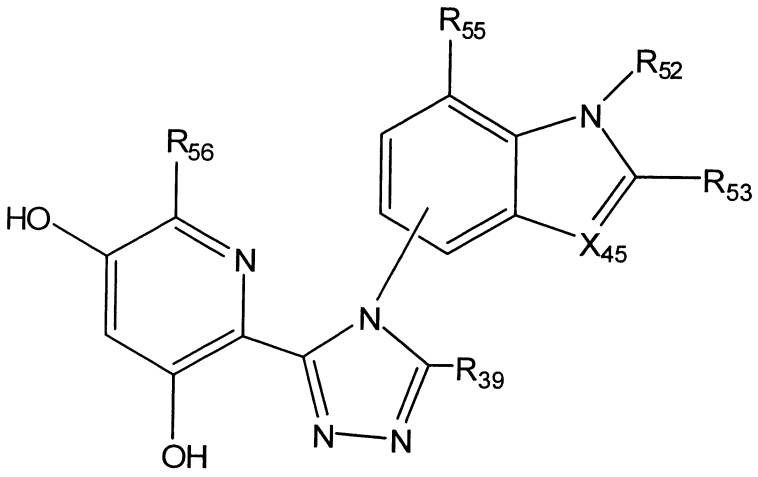



(III)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_{39}$、$R_{41}$、$R_{42}$、$R_{43}$、$R_{45}$及 $X_{42}$

係如上所定義。

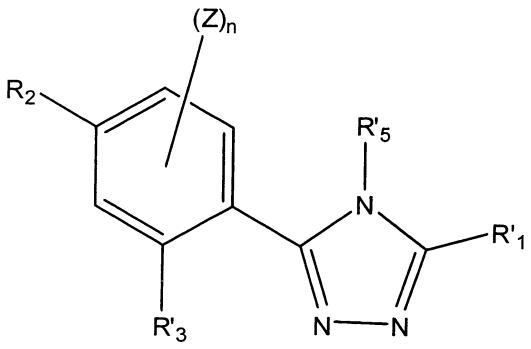
在另一具體實例中，本發明提供如下所述之式（IV）化合物：




(IV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{39}$、$R_{52}$、$R_{53}$、$R_{55}$、$R_{56}$ 及 $X_{45}$ 係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（V）化合物：




,

(V)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R'_1$、$R_2$、$R'_3$、$R'_5$、Z 及 n 係如上所定義。

在一態樣中，式（V）化合物不為：

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-甲氧基-苯基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-苯基-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(2,3-二氟苯基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-脲基-[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-(2,4-二羥基-苯基)-4-(1-甲基-2-氯-吲哚-4-基)-5-胺

甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-[3,5-二-(三氟甲基)-苯基]-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

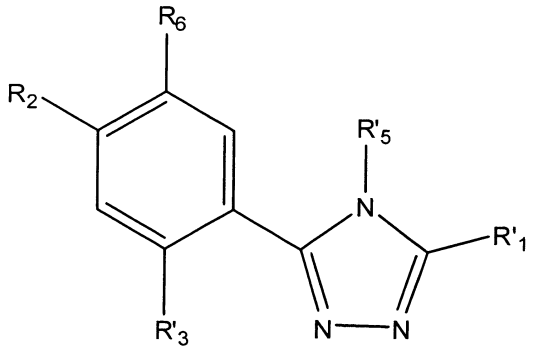
3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑或

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-異丙基苯基)-5-(硫羧基胺基)-[1,2,4]三唑。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（VI）化合物：

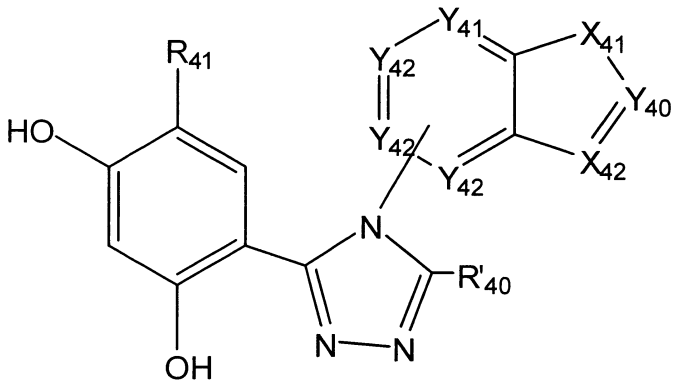



(VI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R'_1$、$R_2$、$R'_3$、$R'_5$ 及 $R_6$ 係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（VII）化

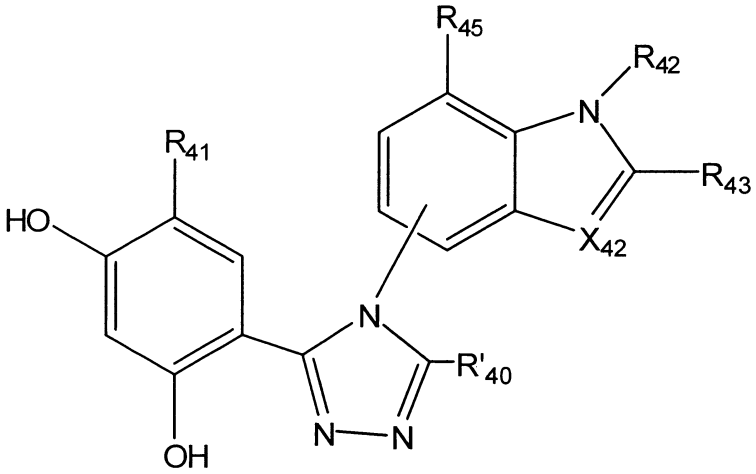
合物：




(VII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R'_{40}$、$R_{41}$、$X_{41}$、$X_{42}$、$Y_{40}$、$Y_{41}$及 $Y_{42}$係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（VIII）化合物：

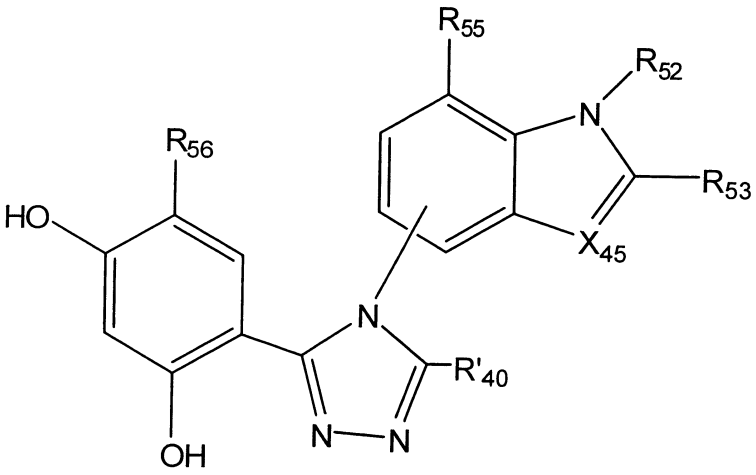



(VIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_{40}$、$R_{41}$、$R_{42}$、$R_{43}$、$R_{45}$及 $X_{42}$係

如上所定義。

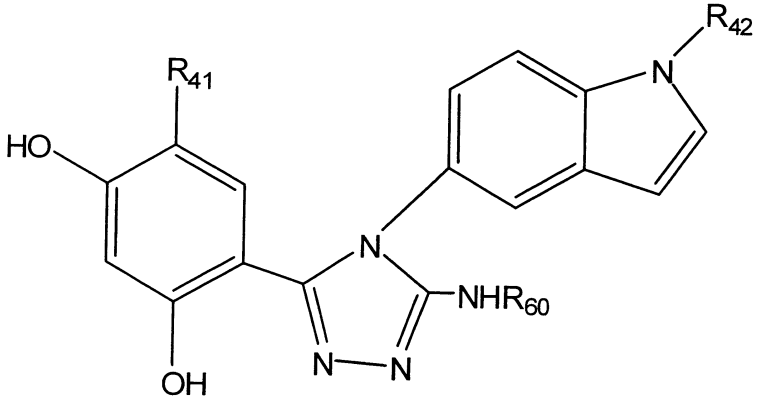
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（IX）化合物：




(IX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_{40}$、$R_{52}$、$R_{53}$、$R_{55}$、$R_{56}$ 及 $X_{45}$ 係如上所定義。

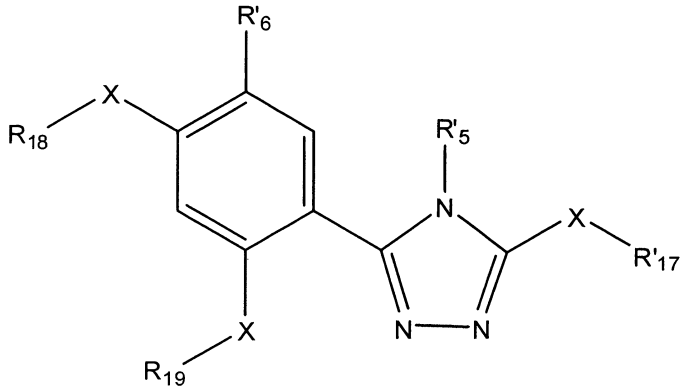
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（X）化合物：




(X)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_{60}$、$R_{41}$ 及 $R_{42}$ 係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XI）化合物：




，

(XI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，$R'_5$、$R'_6$、$R'_{17}$、$R_{18}$、$R_{19}$ 及 X 係如上所定義。

在式（XI）化合物之一態樣中，化合物不為

3-(2-羥基-4-甲氧基甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑、

3-[2-羥基-4-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑、

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(二甲基胺甲醯基硫

烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二乙氧基羰基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙氧基羰基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二-異丁醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(異丁醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二乙基胺甲醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙基胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-吲哚-4-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2-羥基-4-乙氧基羰氧基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑、

3-(2-羥基-4-乙氧基羰氧基-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-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-

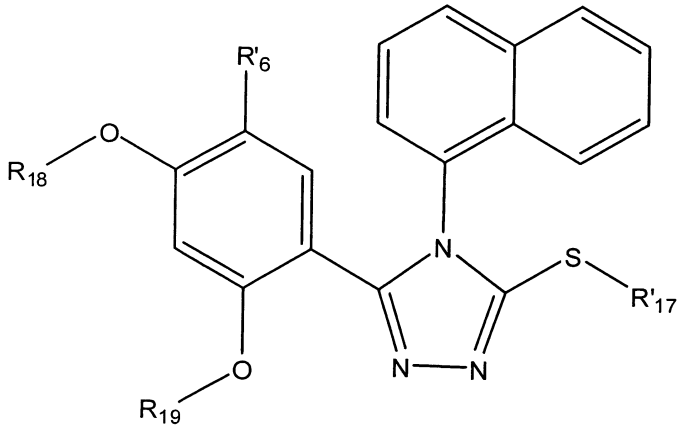
(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑、

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑、

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-異丁醯基氧基-5-乙基-苯基]-4-(1-甲基-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑。

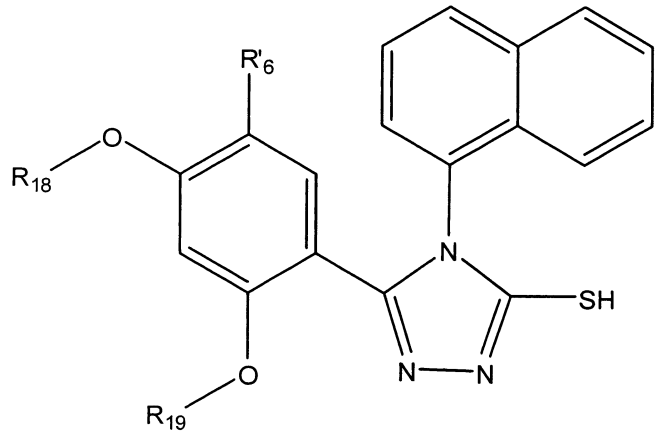
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XII）化合物：




(XII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_6$、$R'_{17}$、$R_{18}$ 及 $R_{19}$ 係如上所定義。

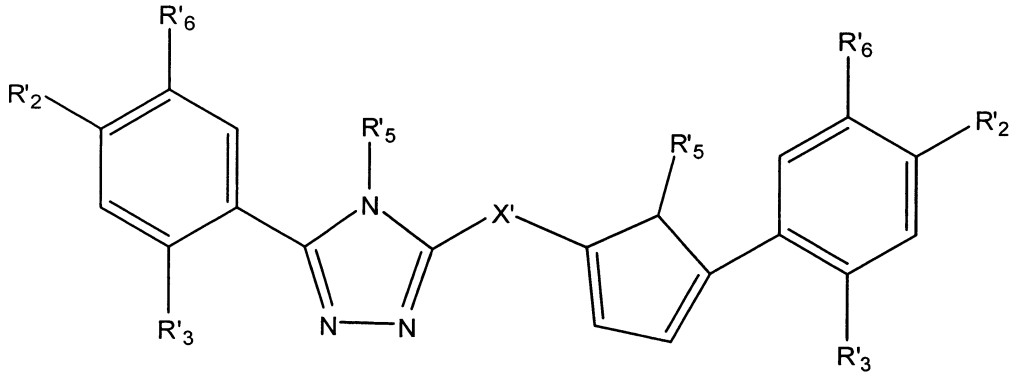
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XIII）化合物：




(XIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_6$、$R_{18}$ 及 $R_{19}$ 係如上所定義。

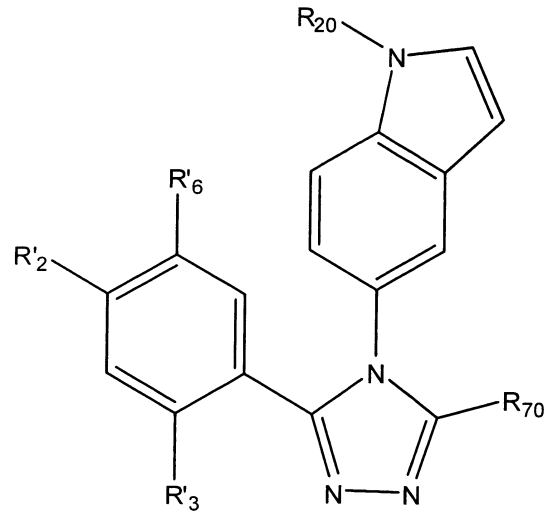
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XIV）化合物：




(XIV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 X'、$R'_2$、$R'_3$、$R'_5$ 及 $R'_6$ 係如上所定義。

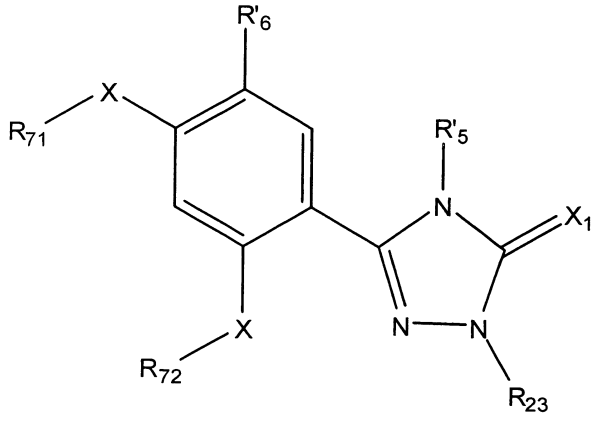
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XV）化合物：



(XV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，$R_{70}$、$R'_2$、$R'_3$、$R'_6$ 及 $R_{20}$ 係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XVI）化合物：

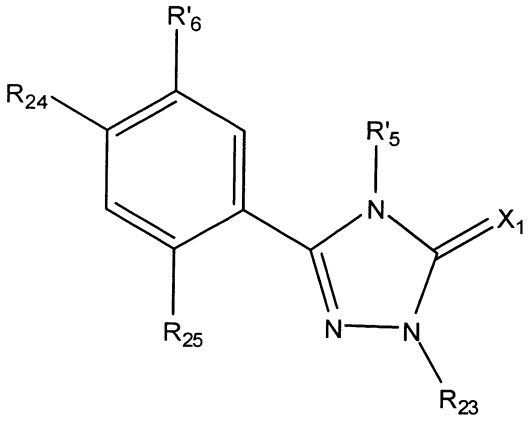


(XVI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

晶籠化合物或前藥，且 $R'_5$、$R'_6$、X、$X_1$、$R_{71}$ 及 $R_{72}$ 係如上所定義。

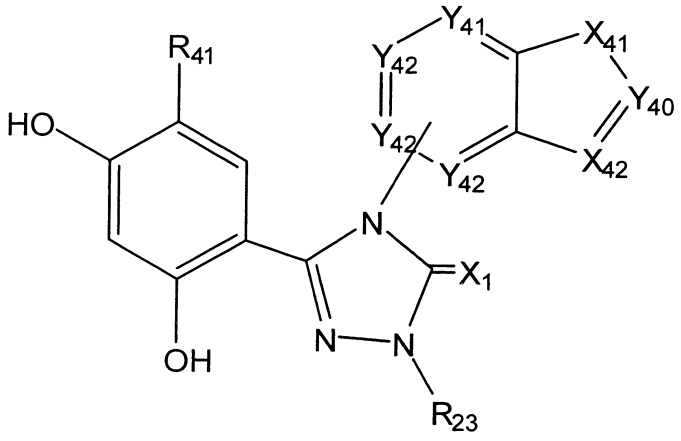
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XVII）化合物：




(XVII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R'_5$、$R'_6$、$R_{23}$、$R_{24}$ 及 $R_{25}$ 係如上所定義。

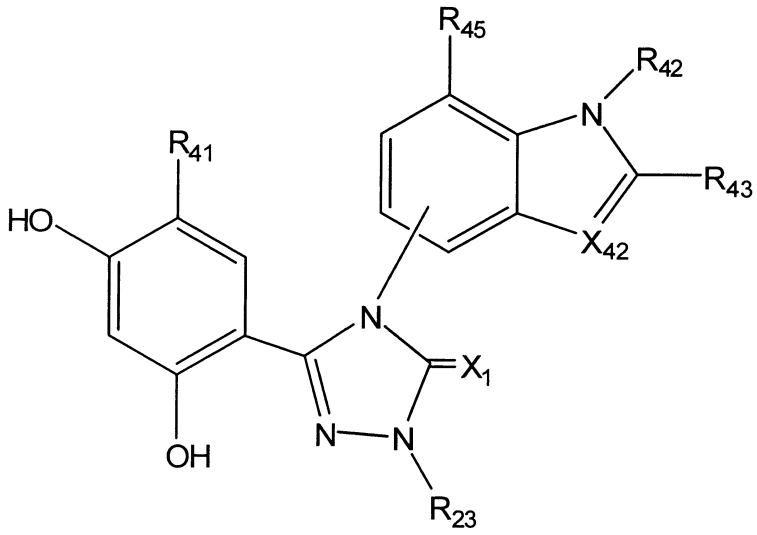
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XVIII）化合物：




(XVIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{23}$、$R_{41}$、$X_1$、$X_{41}$、$X_{42}$、$Y_{40}$、$Y_{41}$及 $Y_{42}$係如上所定義。

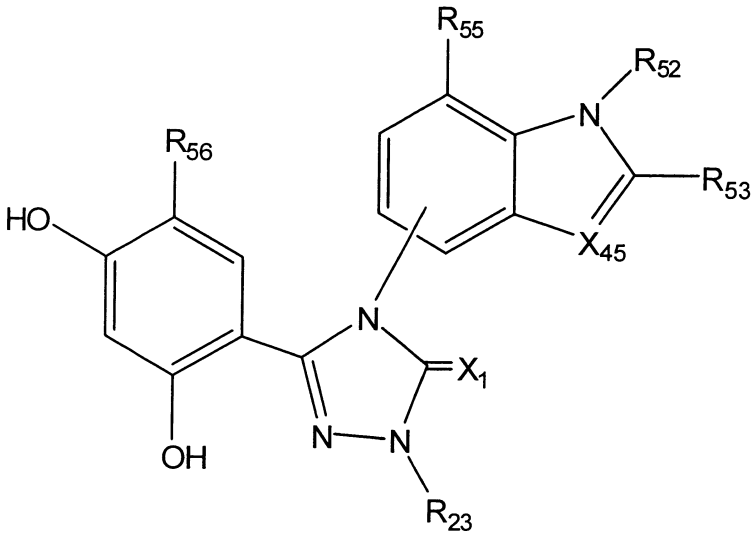
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XIX）化合物：




(XIX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{23}$、$R_{41}$、$R_{42}$、$R_{43}$、$R_{45}$、$X_1$及 $X_{42}$係如上所定義。

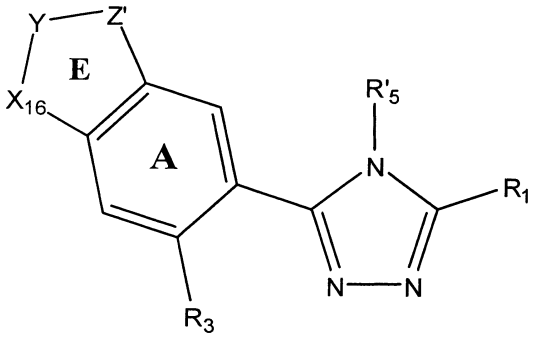
在一具體實例中，本發明提供如下所述之式（XX）化合物：




(XX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，且 $R_{23}$、$R_{52}$、$R_{53}$、$R_{55}$、$R_{56}$、$X_1$ 及 $X_{45}$ 係如上所定義。

在一態樣中，本發明提供式（XXI）之化合物：




(XXI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

環 A 視情況除 $R_3$ 之外還經一或兩個獨立選擇之取代基進一步取代；

環 E 為芳族或非芳族環；

$X_{16}$ 為 -O-、-$NR_7$-或 -S-；

Y 為 -$(CR_{38}R'_{39})_k$-、-C(O)-、-C(S)-、-$C(NR_8)$-、-$CR_7$=、-O-、-$NR_7$-、-N=或 -S；

Z' 為 -$(CR_{38}R'_{39})_k$-、=$CR_7$-、-O-、-S-、-$NR_7$-、=N-或 -$CR'_{40}$=$CR'_{41}$-；

$R_1$ 及 $R_3$ 各自獨立地為 -OH、-SH、-$NR_7$H、-$OR'_{26}$、-$SR'_{26}$、-$O(CH_2)_m$OH、-$O(CH_2)_m$SH、-$O(CH_2)_m$$NR_7$H、-$S(CH_2)_m$OH、-$S(CH_2)_m$SH、-$S(CH_2)_m$$NR_7$H、-OC(O)$NR_{10}R_{11}$、-SC(O)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-OC(O)$R_7$、-SC(O)$R_7$、-$NR_7$C(O)$R_7$、-OC(O)$OR_7$、-SC(O)$OR_7$、-$NR_7$C(O)$OR_7$、-$OCH_2$C(O)$R_7$、-$SCH_2$C(O)$R_7$、-$NR_7CH_2$C(O)$R_7$、-$OCH_2$C(O)$OR_7$、-$SCH_2$C(O)$OR_7$、-$NR_7CH_2$C(O)$OR_7$、-$OCH_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-$SCH_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7CH_2$C(O)$NR_{10}R_{11}$、-OS(O)$_p$$R_7$、-SS(O)$_p$$R_7$、-S(O)$_p$$OR_7$、-$NR_7$S(O)$_p$$R_7$、-OS(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-SS(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$S(O)$_p$$NR_{10}R_{11}$、-OS(O)$_p$$OR_7$、-SS(O)$_p$$OR_7$、-$NR_7$S(O)$_p$$OR_7$、-OC(S)$R_7$、-SC(S)$R_7$、-$NR_7$C(S)$R_7$、-OC(S)$OR_7$、-SC(S)$OR_7$、-$NR_7$C(S)$OR_7$、-OC(S)$NR_{10}R_{11}$、-SC(S)$NR_{10}R_{11}$、-$NR_7$C(S)$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'$_5$ 為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{26}$ 在每次出現時獨立地為 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；或 $R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 與其所連接之碳或碳原子共同形成三至八員環烷基或三至八員環烯基；

$R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 與其所連接之碳原子共同形成三至八員環烯基；

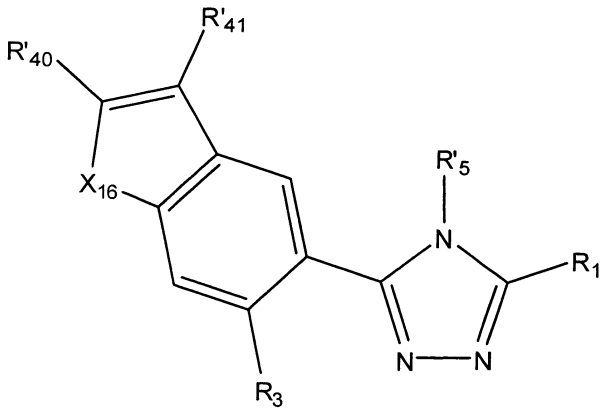
p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；且

k 為 1 或 2；其限制條件為當 $R'_5$ 為對氯苯基時，環 A 及 E 共同不為苯幷呋喃基。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合

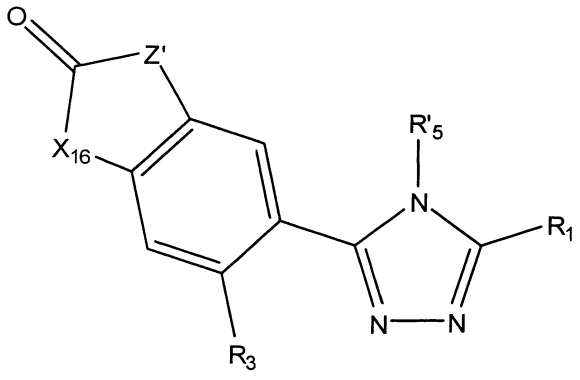
物為結構式（XXII）：




(XXII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$R'_{40}$、$R'_{41}$ 及 $X_{16}$ 係如上所定義。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合物由結構式（XXIII）表示：

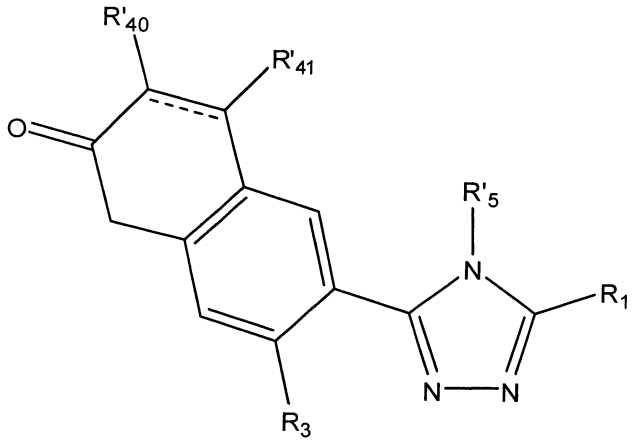



(XXIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

晶籠化合物或前藥，其中 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$X_{16}$ 及 Z'係如上所定義。

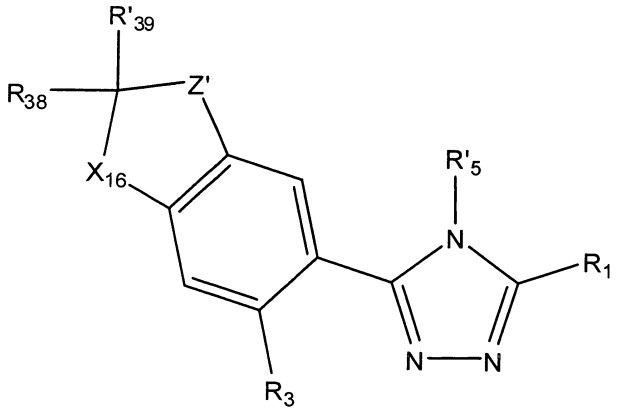
在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合物由結構式（XXIV）表示：




(XXIV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中虛線為單鍵或雙鍵；且 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 係如上所定義。

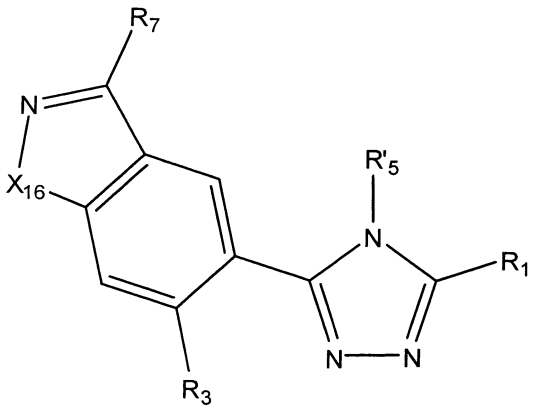
在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合物由結構式（XXV）表示：




(XXV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$R_{38}$、$R'_{39}$、$X_{16}$ 及 Z' 係如上所定義。

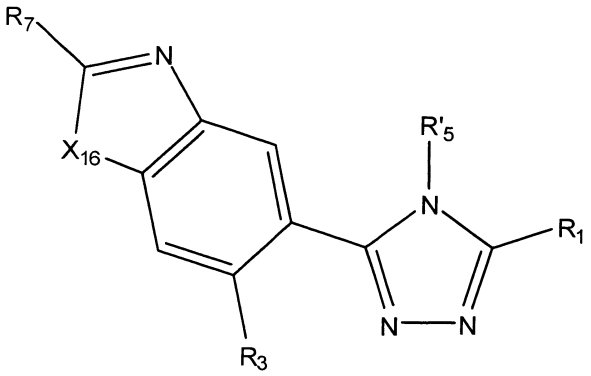
在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合物由結構式（XXVI）表示：




(XXVI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$R_7$ 及 $X_{16}$ 係如上所定義。

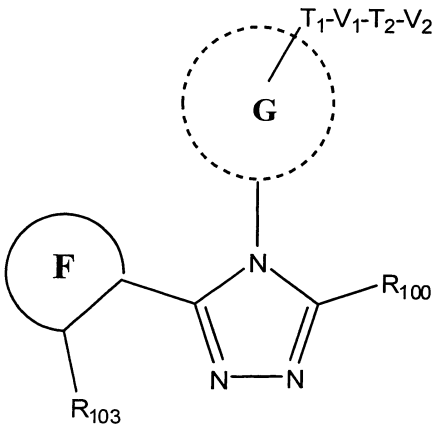
在另一具體實施例中，在由式（XXI）表示之化合物或其中揭示特定基團之式（XXI）之任何具體實例中，化合物由結構式（XXVII）表示：



(XXVII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_1$、$R_3$、$R'_5$、$R_7$ 及 $X_{16}$ 係如上所定義。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（XXVIII）表示之化合物：

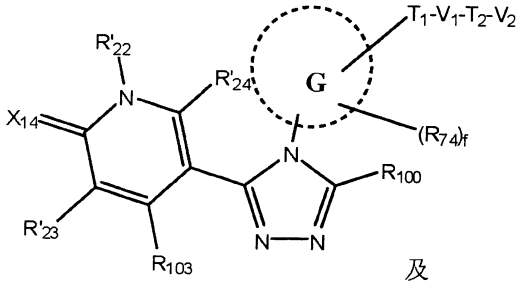


(XXVIII)

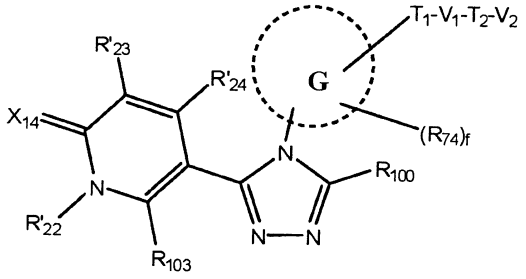
或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中環 F、環 G、$R_{100}$、$R_{103}$、$T_1$、$T_2$、$V_1$ 及 $V_2$ 係如上所定義。

在式（XXVIII）之化合物之特定具體實例中，當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 時，則環 G 不為苯基，且當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-C(O)NR^aR^b$ 時，則環 G 不為萘基或吲哚基。

在另一具體實例中，本發明提供由選自（XXIX）及（XXX）之結構式表示之化合物：



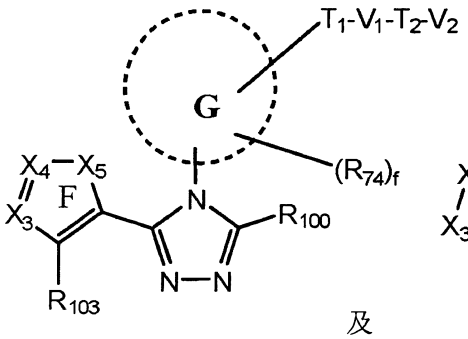

及



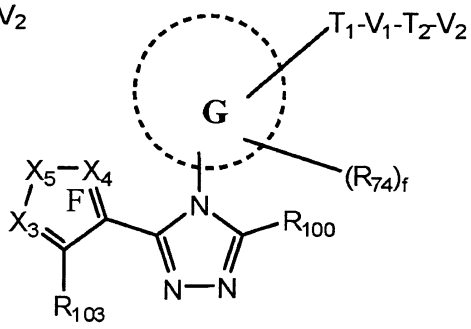

(XXIX)　　(XXX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中環 G、$R_{100}$、$R_{103}$、$R'_{22}$、$R'_{23}$、$R'_{24}$、$R_{74}$、f、$X_{14}$、$T_1$、$T_2$、$V_1$ 及 $V_2$ 係如上所定義。

在特定具體實例中，本發明提供由（XXXI）或（XXXII）表示之結構式表示之化合物：




及




(XXXI) (XXXII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥：

$X_3$及$X_4$各自獨立地為N、N(O)、$N^+(R_{75})CH$或$CR_{73}$；

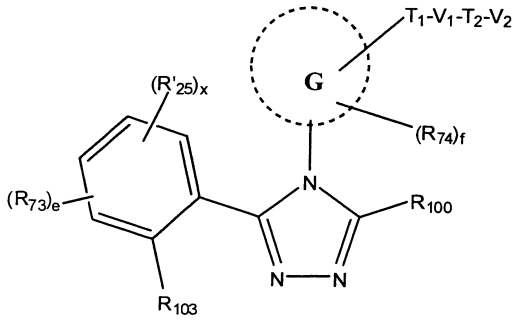
$X_5$為O、S、$NR_{75}$、$CH_2$、$CH(R_{73})$、$C(R_{73})_2$、CH=CH、$CH=CR_{73}$、$CR_{73}=CH$、$CR_{73}=CR_{73}$、CH=N、$CR_{73}=N$、CH=N(O)、$CR_{73}=N(O)$、N=CH、$N=CR_{73}$、N(O)=CH、$N(O)=CR_{73}$、$N^+(R_{75})=CH$、$N^+(R_{75})=CR_{73}$、$CH=N^+(R_{75})$、$CR_{73}=N^+(R_{75})$或N=N，其限制條件為至少一個$X_3$、$X_4$或$X_5$為雜原子；

各$R_{73}$及$R_{74}$在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-SR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、-

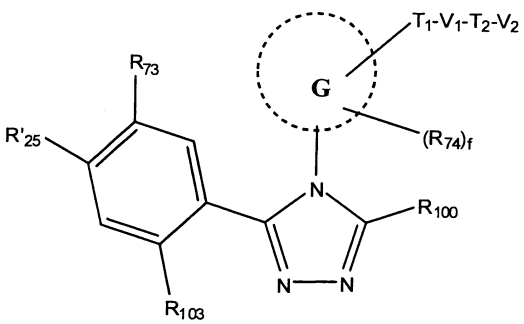
$SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{75}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基；且其餘變數之值係如上所述。

在一具體實例中，本發明提供由結構式（XXXIII）或（XXXIV）表示之化合物：




(XXXIII)




(XXXIV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中

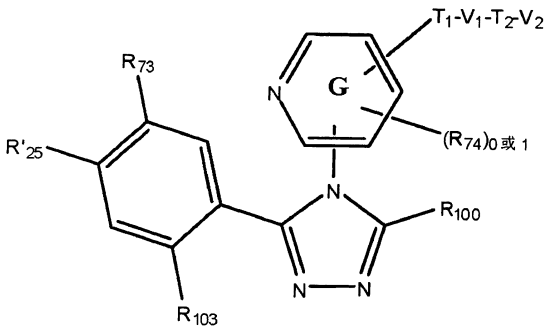
$R'_{25}$在每次出現時獨立地為鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$；

b 為 1、2、3 或 4；

e 及 f 在每次出現時獨立地為 0 至 4 之整數；且

x 為 0 或 1，其限制條件為 e+x 小於或等於 4；且其餘變數之值係如上所述。

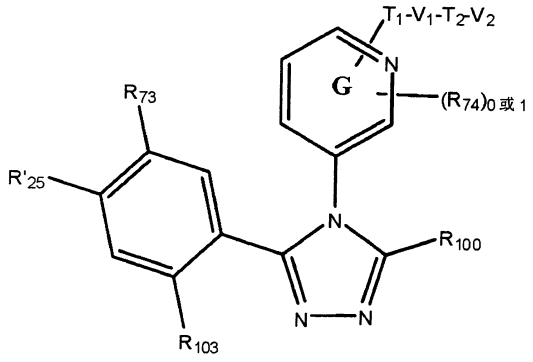
在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XXXV）表示之化合物：




(XXXV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中變數之值係如上所述。

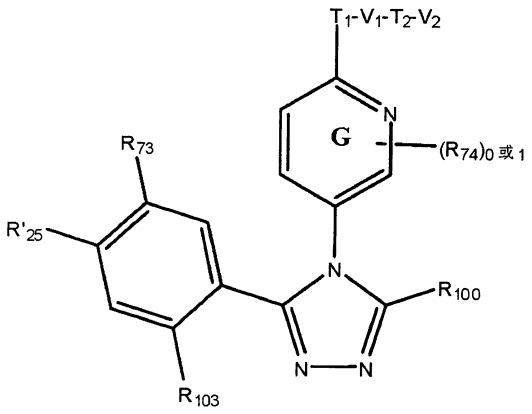
在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XXXVI）表示之化合物：




(XXXVI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中變數之值係如上所述。

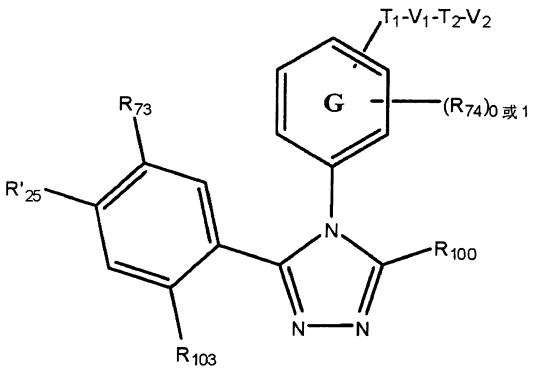
在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XXXVII）表示之化合物：




(XXXVII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中變數之值係如上所述。

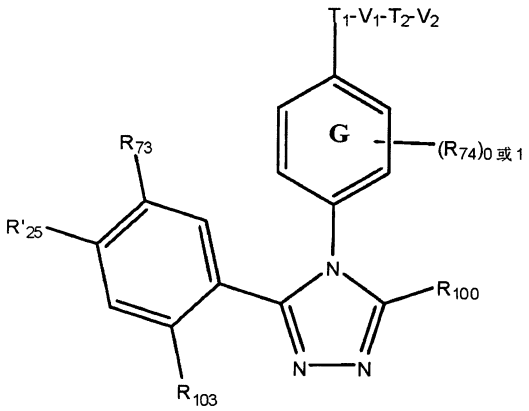
在另一具體實例中，本發明提供由結構式（XXXVIII）表示之化合物：



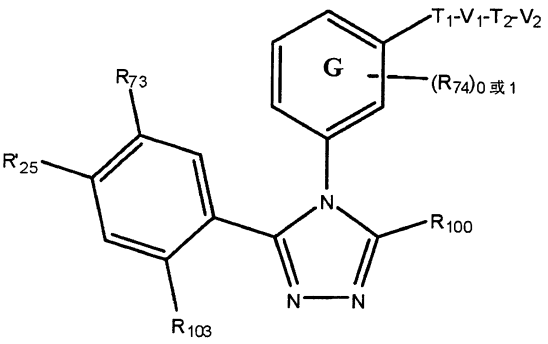

(XXXVIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中變數之值係如上所述。

在另一具體實例中，本發明提供由選自（XXXIX）及（XL）之結構式表示之化合物：




(XXXIX)及

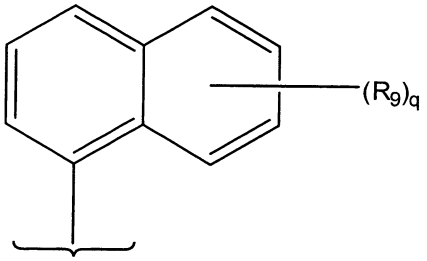



(XL)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥；其中變數之值係如上所述。

在一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$

由下式表示：



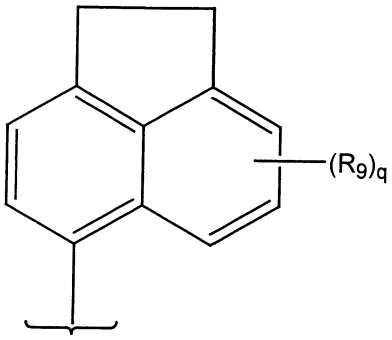
其中：

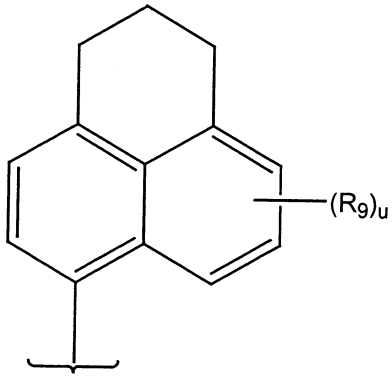
$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

q 為零或 1 至 7 之整數。

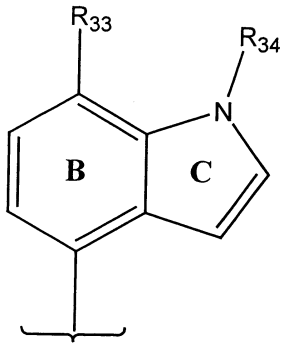
在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$ 由下式表示：




其中：q為零或1至5之整數；且u為零或1至5之整數。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$由下式表示：



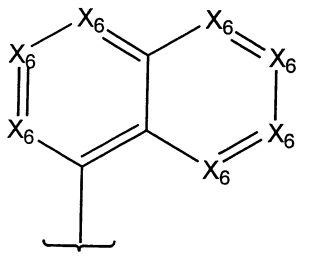
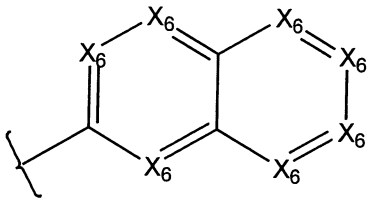
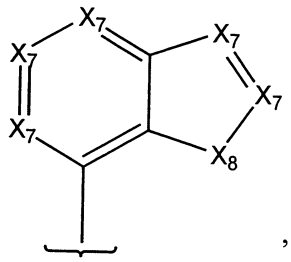
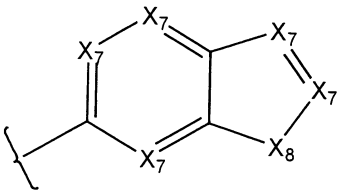
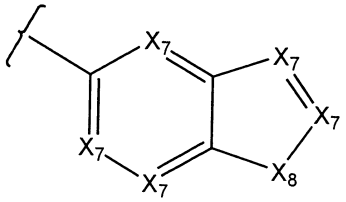
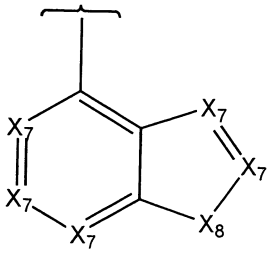
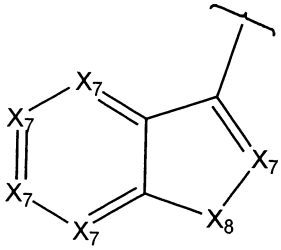
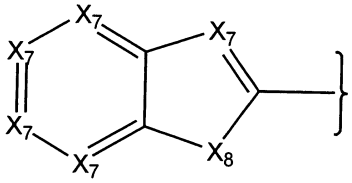
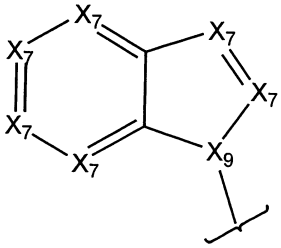
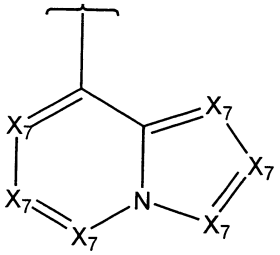
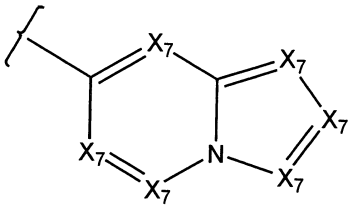
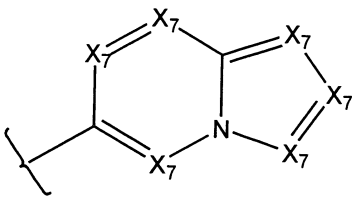
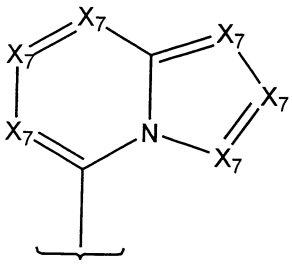
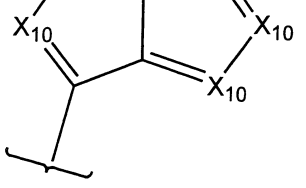
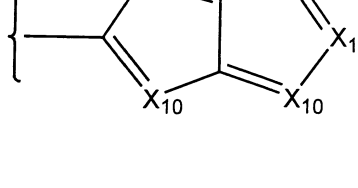

其中：

$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環B及環C視情況經一或多個取代基取代。

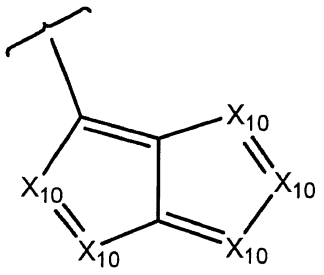
在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$係選自由以下各基團組成之群：


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

及 

其中：

$X_6$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_6$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_7$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_7$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_8$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$X_9$ 在每次出現時獨立地為 N 或 CH；

$X_{10}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{10}$ 係選自 CH 及 $CR_9$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

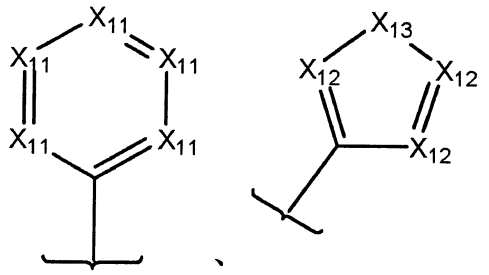
或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為-H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$ 為視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之 3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基（benzo[1,3]dioxolyl）、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷吡啶基、視情況經取代之苯幷噻二唑基、苯幷噁二唑基、視情況經取代之苯幷三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑幷[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之

1H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶幷噠嗪基（pyridopyrdazinyl）、視情況經取代之吡啶幷嘧啶基、視情況經取代之吡咯幷[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑幷[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯幷吡唑基、視情況經取代之吡咯幷咪唑基、視情況經取代之吡咯幷三唑基或視情況經取代之苯幷(b)噻吩基。

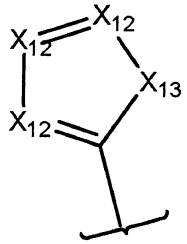
在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$係選自由以下各基團組成之群：




、




及




其中：

$X_{11}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少兩個$X_{11}$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個$X_{12}$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$或 $NR_{17}$；

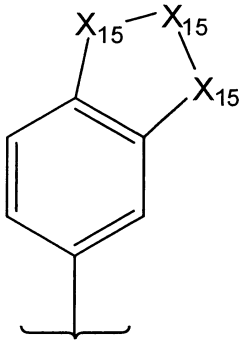
$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群

之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

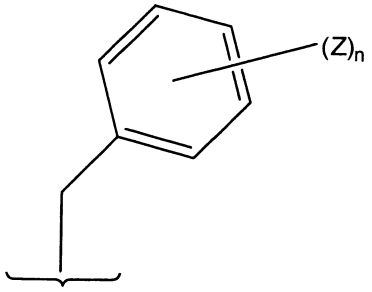
$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$ 由下式表示：




其中：$X_{15}$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_7$ 或 $NR_7$。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_5$ 由下式表示：




其中：Z為取代基；且n為0、1、2、3、4或5。在一態樣中，n為1。在另一態樣中，n為1且Z為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_6$為$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$烷基硫烷基或$C_3$-$C_6$環烷基。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_6$為-L-$R_x$，其中L為視情況經取代之1至6個原子之連接基團，其中各連接基團原子係獨立地選自由C、O、S或N組成之群；且$R_x$為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基。在一態樣中，$R_x$為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之

噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷吡啶基、視情況經取代之苯幷噻二唑基、苯幷噁二唑基、視情況經取代之苯幷三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑幷[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶幷噠嗪基（pyridopyrdazinyl）、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡啶幷嘧啶基、視情況經取代之吡咯幷[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑幷[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯幷吡唑基、視情況經取代之吡咯幷咪唑基、視情況經取代之吡咯幷三唑基或視情況經取代之苯幷(b)噻吩基。在另一態樣中，$R_x$ 為視情況經取代之苯基。在一態樣中，L 為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_1$、$R_2$ 及 $R_3$ 各自獨立地為 -OH、-SH 或 -$NHR_7$。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_2$及$R_3$各自為-OH。

在另一具體實例中，在由式（I）表示之化合物中，$R_6$為$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$烷基硫烷基或$C_3$-$C_6$環烷基；且$R_1$、$R_2$及$R_3$各自獨立地為-OH或-SH。

在一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{41}$為$NR_{42}$且$X_{42}$為$CR_{44}$。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{41}$為$NR_{42}$且$X_{42}$為N。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{41}$係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{41}$係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{41}$為$NR_{42}$，且$R_{42}$係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、-$C(O)N(R_{27})_2$及-C(O)OH組成之群，其中各$R_{27}$獨立地為-H或低碳烷基。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{41}$為$NR_{42}$，且$R_{42}$係選自由以下各基團組成之群：-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$-C(O)N(CH_3)_2$。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{43}$及$R_{44}$係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{42}$為$CR_{44}$；$Y_{40}$為$CR_{43}$；且$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成$C_5$-$C_8$環烯基或$C_5$-$C_8$芳基。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{45}$或$CR_{45}$係選自由以下各基團組成之群：-H、-OH、-SH、$-NH_2$、低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{45}$係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$X_{41}$為O。

在另一具體實例中，在由式（II）表示之化合物中，$R_{40}$為-OH或-SH。

在一具體實例中，在由式（III）表示之化合物中，$X_{42}$為$CR_{44}$，且$R_{43}$及$R_{44}$係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在另一具體實例中，在由式（III）表示之化合物中，$X_{42}$為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$及 $R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在另一具體實例中，在由式（III）表示之化合物中，$R_{43}$及 $R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$環烯基或 $C_5$-$C_8$芳基。

在另一具體實例中，在由式（III）表示之化合物中，$X_{42}$為 $CR_{44}$。

在另一具體實例中，在由式（III）表示之化合物中，$X_{42}$為 N。

在另一實施例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

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

2-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-[4-(4-二甲基胺基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇；

2-[5-巯基-4-(4-甲氧基甲基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇；

2-[4-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇；

2-乙基-6-[5-羥基-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-

3-基]-吡啶-3,5-二醇；

2-環丙基-6-[4-(4-二甲基胺基-苄基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇；

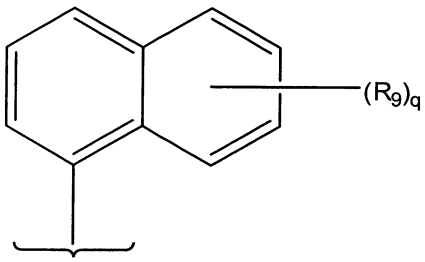
2-[5-羥基-4-(1-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-{5-羥基-4-[2-(2-甲氧基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；或

2-{5-羥基-4-[2-(2-羥基-乙氧基)-二氫茚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$由下式表示：




其中：

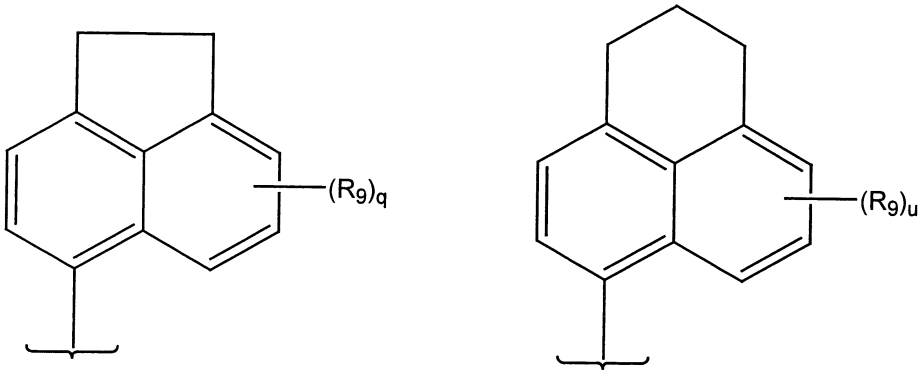
$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、

視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

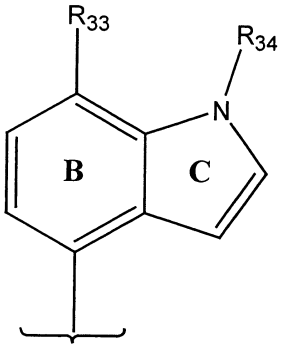
q 為零或 1 至 7 之整數。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$ 由下式表示：




其中：q 為零或 1 至 5 之整數；且 u 為零或 1 至 5 之整數。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$ 由下式表示：



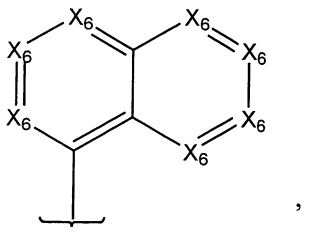

其中：

$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

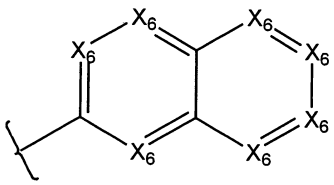
$R_{34}$為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環 B 及環 C 視情況經一或多個取代基取代。

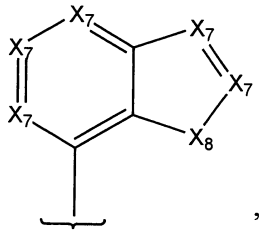
在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：



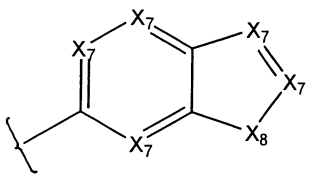
，



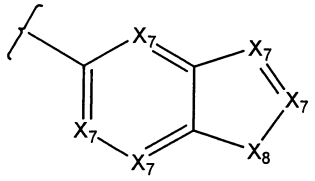
，



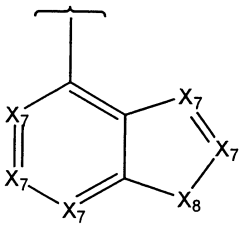
，



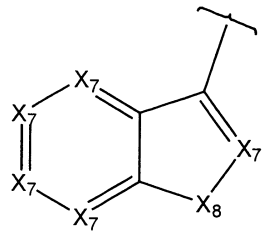
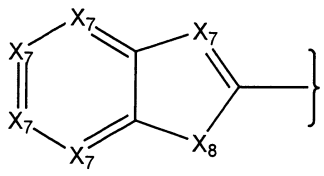
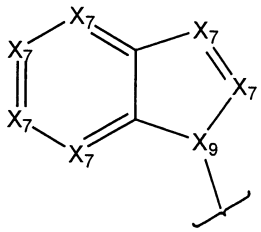
，

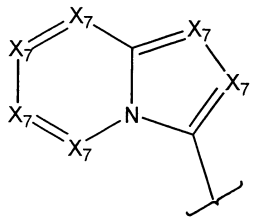
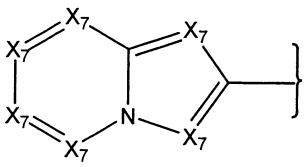
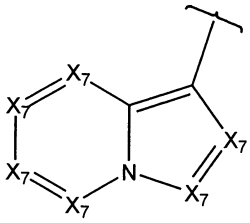


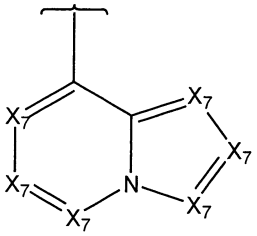
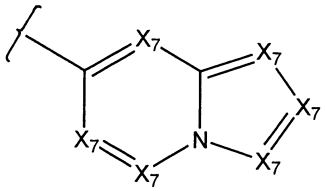
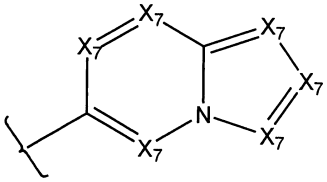
，

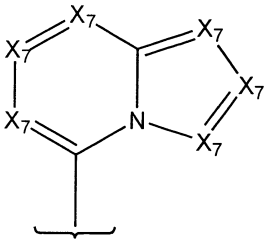
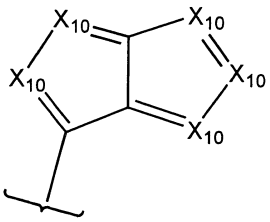
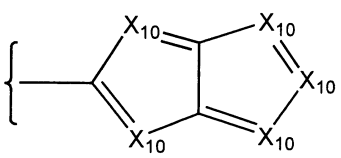


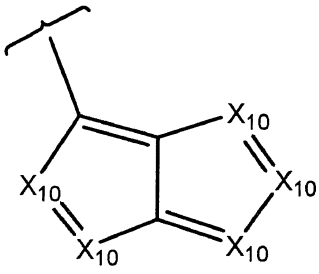
，


，

，

，


，

，

，


，

，

，


，

，

，

及


其中：

$X_6$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，

其限制條件為至少三個 $X_6$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_7$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_7$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_8$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$X_9$ 在每次出現時獨立地為 N 或 CH；

$X_{10}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{10}$ 係選自 CH 及 $CR_9$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

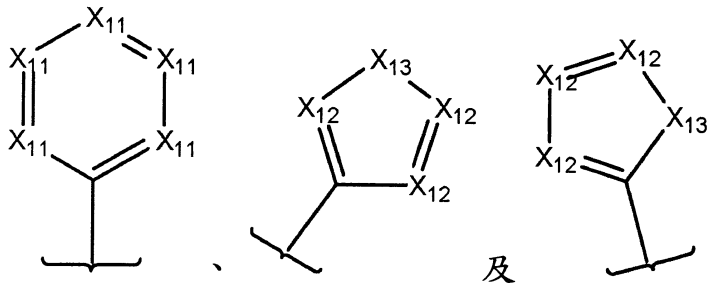
$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為 -H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$ 為視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷

咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之 3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷吡啶基、視情況經取代之苯幷噻二唑基、苯幷噁二唑基、視情況經取代之苯幷三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑幷[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶幷噠嗪基及視情況經取代之吡啶幷嘧啶基、視情況經取代之吡咯幷[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑幷[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯幷吡唑基、視情況經取代

之吡咯幷咪唑基、視情況經取代之吡咯幷三唑基或視情況經取代之苯幷(b)噻吩基。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：




、 及 ，

其中：

$X_{11}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個$X_{11}$為 N、N(O)或$N^+(R_{17})$且至少兩個$X_{11}$基團係獨立地選自 CH 及$CR_9$；

$X_{12}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個$X_{12}$基團係獨立地選自 CH 及$CR_9$；

$X_{13}$在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$或$NR_{17}$；

$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_1$ 為 $-NHR_7$。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R_2$ 為 $-OH$、$-SH$ 或 $-NHR_7$。

在一具體實例中，在由式（V）或（VI）表示之化合物中，$R'_3$ 為 $-OH$ 或 $-SH$。

在一具體實例中，在由式（V）表示之化合物中，Z 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在一具體實例中，在由式（V）表示之化合物中，t 為 1。

在一具體實例中，在由式（V）表示之化合物中，t 為 0。

在一具體實例中，在由式（VI）表示之化合物中，$R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在一具體實例中，在由式（VI）表示之化合物中，$R'_1$ 為 $-NHR_7$；$R_2$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；$R'_3$ 為 -OH 或 -SH；且 $R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{41}$

為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 N。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{41}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{41}$ 係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、-$C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 組成之群，其中各 $R_{27}$ 獨立地為-H或低碳烷基。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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-$C(O)N(CH_3)_2$。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{42}$ 為 $CR_{44}$；$Y_{40}$ 為 $CR_{43}$；且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{43}$

及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{45}$ 或 $CR_{45}$ 係選自由以下各基團組成之群：-H、OH、-SH、$-NH_2$、低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$R_{45}$ 係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

在一具體實例中，在由式（VII）表示之化合物中，$X_{41}$ 為 O。

在一具體實例中，在由式（VIII）表示之化合物中，$X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在一具體實例中，在由式（VIII）表示之化合物中，$X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在一具體實例中，在由式（VIII）表示之化合物中，$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

在一具體實例中，在由式（VIII）表示之化合物中，$X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

在一具體實例中，在由式（VIII）表示之化合物中，$X_{42}$ 為 N。

在一具體實例中，在由式（X）表示之化合物中，$R_{41}$

係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

在一具體實例中，在由式（X）表示之化合物中，$R_{41}$係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

在一具體實例中，在由式（X）表示之化合物中，$R_{42}$為-H或視情況經取代之低碳烷基。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苯基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-甲基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苄基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

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

4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

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

4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-(3-甲氧基苯基胺基)-4-(1-甲基-1H-吲哚

-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺；

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

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基乙醯胺；

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

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

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氟苯甲醯胺；

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

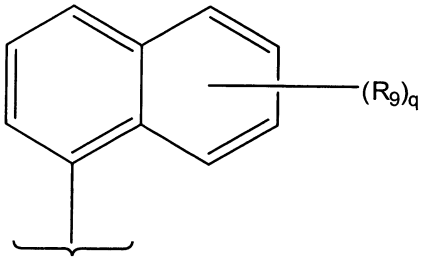
2-(4-氯苯氧基)-N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺；或

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-

5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環戊烷甲醯胺；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之一具體實例中，$R'_5$由下式表示：




其中：

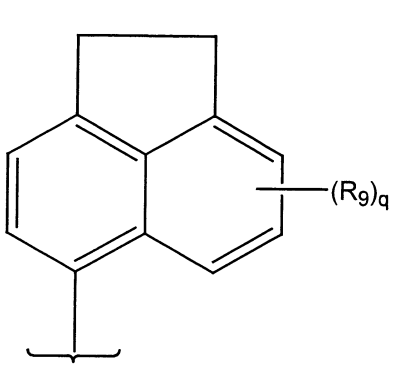
$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$或$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

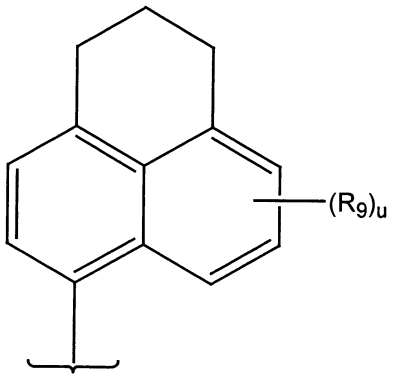
或兩個$R_9$基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

q為零或1至7之整數。

在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之另

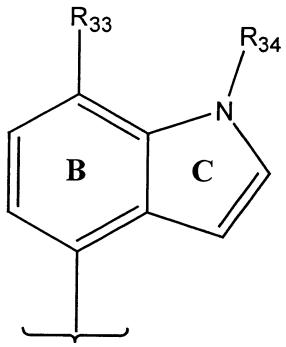
一具體實例中，$R'_5$由下式表示：




其中：q為零或1至5之整數；且u為零或1至5之整數。

在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_5$由下式表示：




其中：

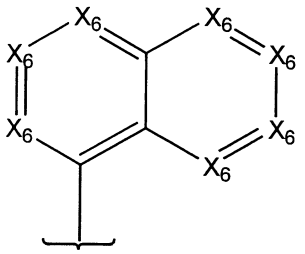
$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

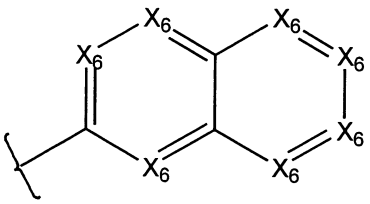
$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

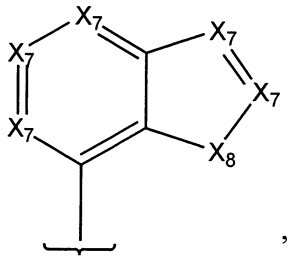
環B及環C視情況經一或多個取代基取代。

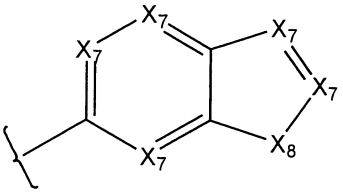
在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之另

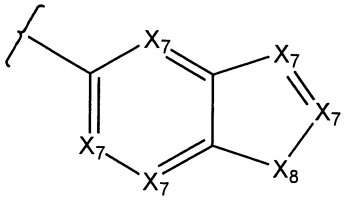
一實施例中，$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：

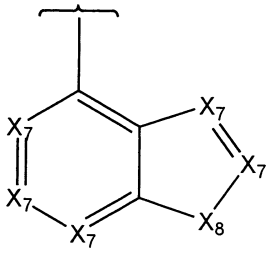


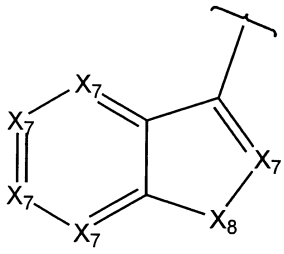
，


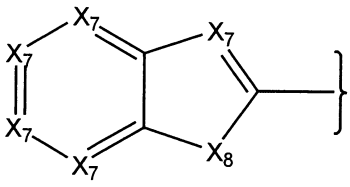
，


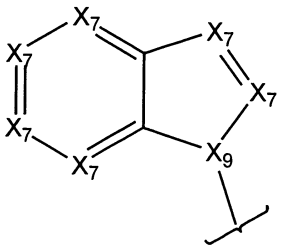
，


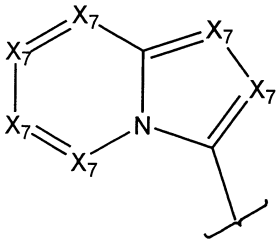
，


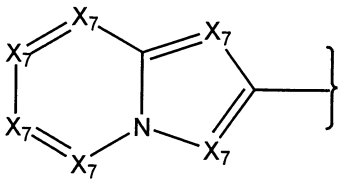
，


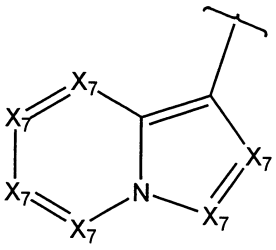
，


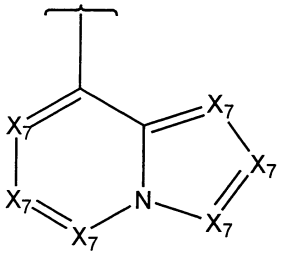
，


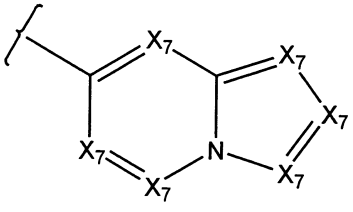
，


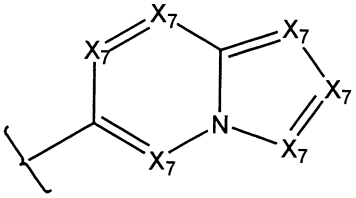
，


，


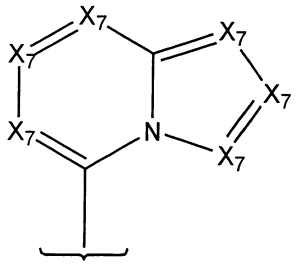
，


，


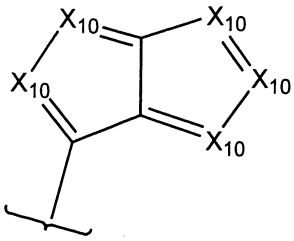
，


，


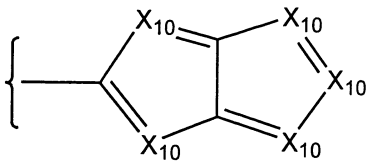
，



，

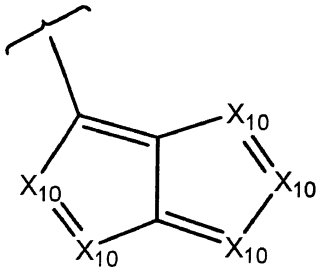


，



，

及




其中：

$X_6$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_6$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_7$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_7$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_8$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$C(R_9)_2$、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$X_9$ 在每次出現時獨立地為 N 或 CH；

$X_{10}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{10}$ 係選自 CH 及 $CR_9$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之

芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

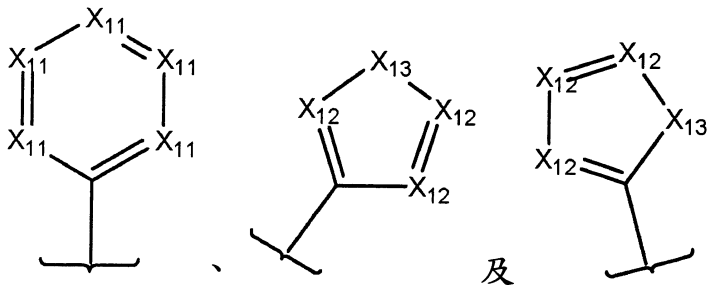
或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為-H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$。

在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_5$ 為視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之 3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪

唑并吡啶基、視情況經取代之苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、視情況經取代之苯并三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑并[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶并噠嗪基及視情況經取代之吡啶并嘧啶基、視情況經取代之吡咯并[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑并[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯并吡唑基、視情況經取代之吡咯并咪唑基、視情況經取代之吡咯并三唑基或視情況經取代之苯并(b)噻吩基。

在由式（XI）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：




、 及 ，

其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或

$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

在由式（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之一具體實例中，$R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在由式（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）或（XVII）表示之化合物之一具體實例中，$R'_6$ 為 -H。

在由式（XII）或（XIII）表示之化合物之一具體實例中，$R_{19}$為-H。

在由式（XIV）表示之化合物之一具體實例中，$R'_5$為視情況經取代之苯基。

在由式（XIV）表示之化合物之一具體實例中，$R'_2$及$R'_3$各自為-OH。

在由式（XIV）表示之化合物之一具體實例中，X'為-S-S-。

在由式（XIV）表示之化合物之一具體實例中，X'為-O-O-。

在由式（XIV）表示之化合物之一具體實例中，化合物為 6,6'-(5,5'-二硫烷二基雙(4-(4-(二甲胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))雙(4-異丙基苯-1,3-二醇)或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在由式（XVIII）表示之化合物之一具體實例中，$X_{41}$為$NR_{42}$且$X_{42}$為$CR_{44}$。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{41}$為$NR_{42}$且$X_{42}$為N。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{41}$係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{41}$係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧

基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{41}$為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、-$C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 組成之群，其中各 $R_{27}$ 獨立地為-H或低碳烷基。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{41}$為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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-$C(O)N(CH_3)_2$。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{43}$及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{42}$為 $CR_{44}$；$Y_{40}$為 $CR_{43}$；且 $R_{43}$及 $R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{43}$及 $R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{45}$或 $CR_{45}$係選自由以下各基團組成之群：-H、OH、-SH、-$NH_2$、低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{45}$

係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{41}$為O。

在由式（XVIII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{40}$為-OH或-SH。

在由式（XIX）表示之化合物之一具體實例中，$X_{42}$為$CR_{44}$，且$R_{43}$及$R_{44}$係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

在由式（XIX）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{42}$為$CR_{44}$,且$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

在由式（XIX）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成$C_5$-$C_8$環烯基或$C_5$-$C_8$芳基。

在由式（XIX）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{42}$為$CR_{44}$。

在由式（XIX）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{42}$為N。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

雙(2,2-二甲基丙酸)4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯（phenylene）酯；

二苯甲酸 4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑

-3-基)-1,3-伸苯酯；

2-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯酚；

雙(二甲基胺基甲酸)4-(5-(乙基胺甲醯基硫基)-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯；或

3-甲氧基丙酸 5-羥基-2-異丙基-4-(5-(3-甲氧基丙醯基氧基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯酯；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

2-胺基-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)-1H-吲哚-1-基)乙酮；

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)-1H-吲哚-1-基)乙酮；

3-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯；或

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)-1H-吲哚-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

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

特戊酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2-胺基-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2-胺基-3-苯基丙酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2,2-雙(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

雙(2-胺基乙酸)4-(1-(2-胺基乙醯基)-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)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；

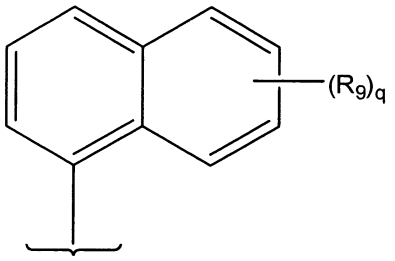
雙(2-胺基丙酸)4-(1-(2-胺基丙醯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；或

雙(2-胺基-3-苯基丙酸)4-(1-(2-胺基-3-苯基丙醯基)-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)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一具體實例中，在式（XXI）之化合物中，$R'_5$ 為視情況經取代之萘基。

在另一具體實例中，在式（XXI）之化合物中，$R'_5$ 由下式表示：




其中：

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

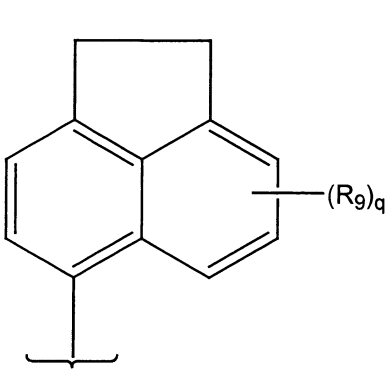
或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

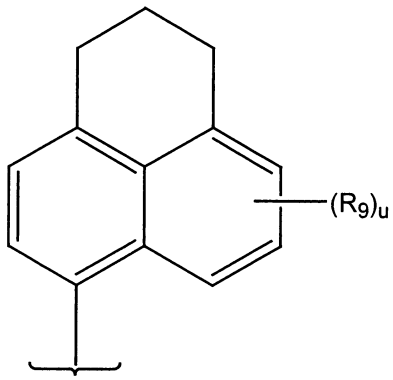
q 為零或 1 至 7 之整數；且

$R_7$、$R_8$、$R_{10}$、$R_{11}$ 及 p 係如上所定義。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，

$R'_5$ 由下式中之一者表示：



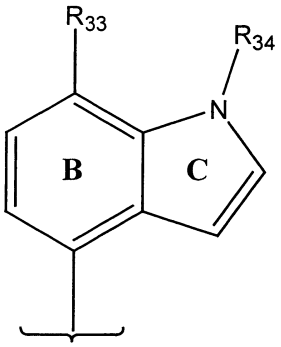




其中 $R_9$ 係如上所定義；

q 為零或 1 至 5 之整數；且

且 u 為零或 1 至 5 之整數。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 由以下結構式表示：




其中：

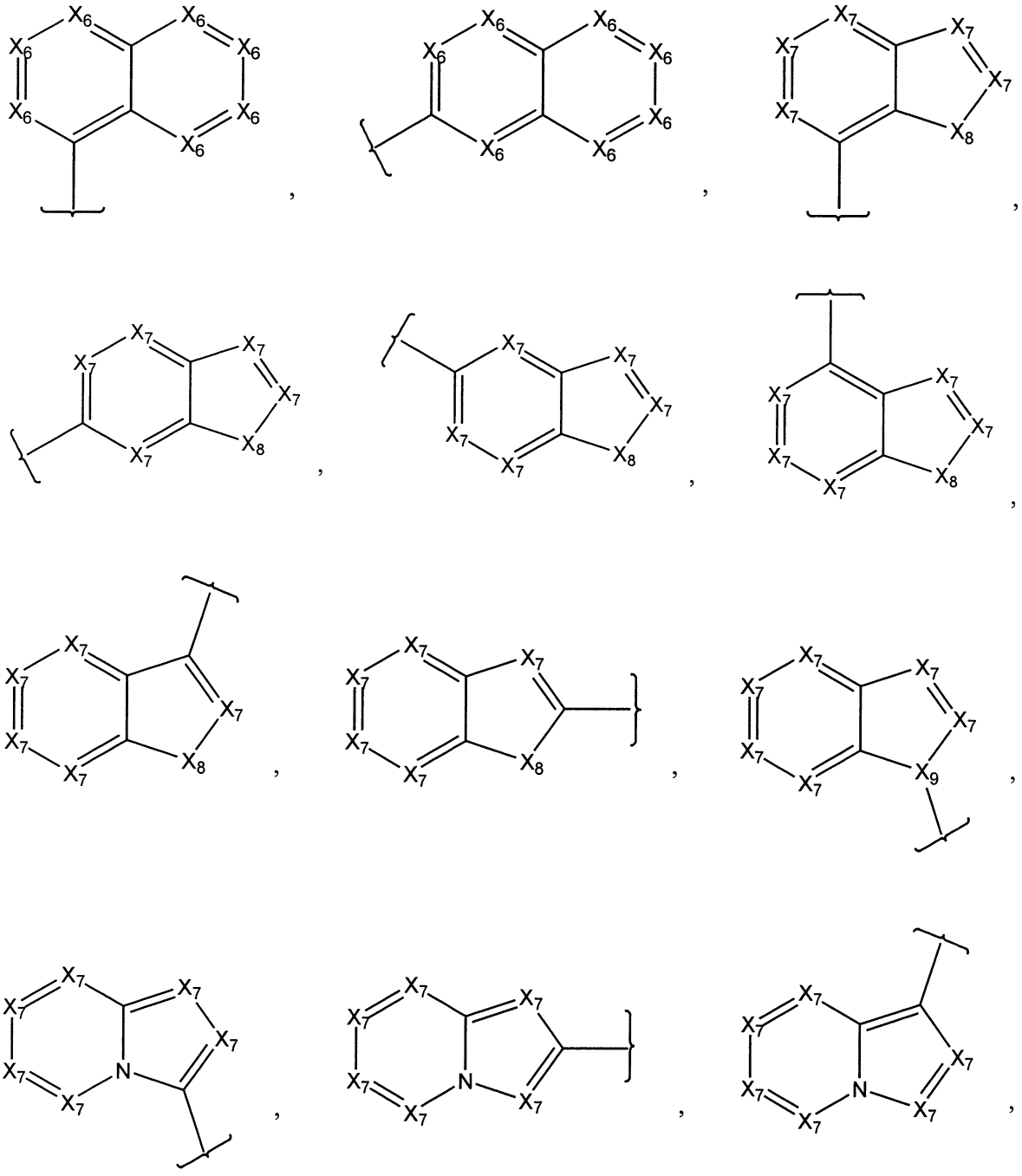
$R_{33}$ 為 H、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

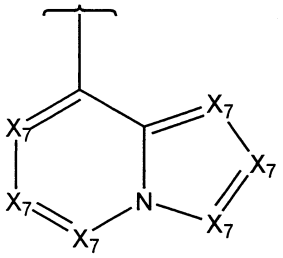
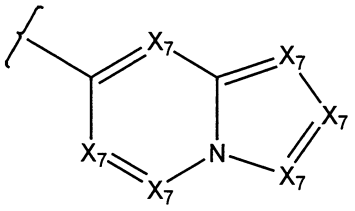
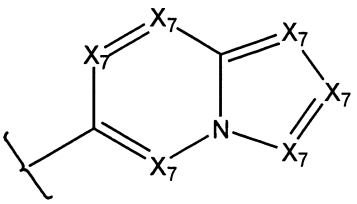
$R_{34}$ 為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

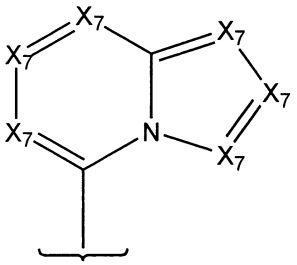
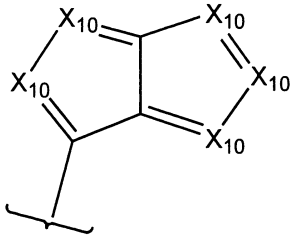
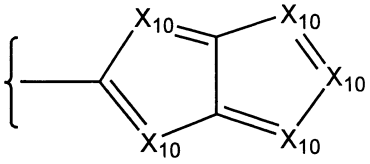
環 B 及環 C 視情況經一或多個獨立選擇之取代基取

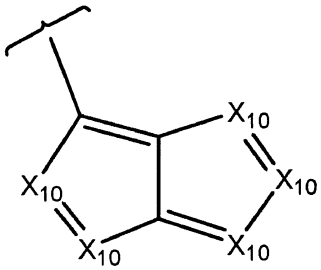
代。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：




，

，

，


，

，

，

及


其中：

$X_6$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_6$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_7$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_7$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_8$在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$CR_9R_9$、O、S、$S(O)_p$、$NR_7$或 $NR_{17}$；

$X_9$在每次出現時獨立地為 N 或 CH；

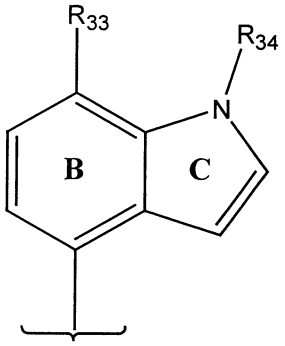
$X_{10}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{10}$係選自 CH 及 $CR_9$；

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為-H、烷基、芳烷基、-C(O)$R_7$、-C(O)O$R_7$ 或-C(O)N$R_{10}R_{11}$；其中 $R_7$、$R_9$、$R_{10}$、$R_{11}$ 及 p 係如上所定義。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 為視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之 3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷吡啶基、視情況經取代之苯幷噻二唑基、苯幷噁二唑基、視情況經取代之苯幷三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑幷[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況

經取代之 3H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶幷噠嗪基及視情況經取代之吡啶幷嘧啶基、視情況經取代之吡咯幷[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑幷[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯幷吡唑基、視情況經取代之吡咯幷咪唑基、視情況經取代之吡咯幷三唑基或視情況經取代之苯幷(b)噻吩基。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 為視情況經取代之吲哚基。$R_5$ 較佳為由以下結構式表示之吲哚基：



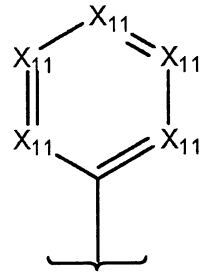

其中：

$R_{33}$ 為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

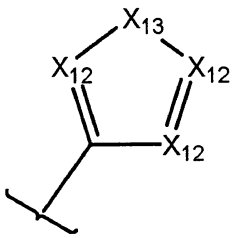
$R_{34}$ 為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環 B 及環 C 視情況經一或多個取代基取代。

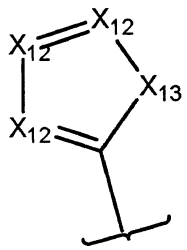
在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 係選自由以下各基團組成之群：




、




及




其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；其中 $R_7$、$R_9$ 及 $R_{17}$ 係如上所定義。

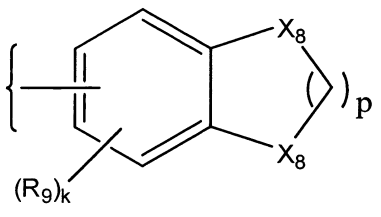
在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 為視情況經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$、鹵基、$-OR'_{30}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(S)R'_{30}$、$-C(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{28}R'_{29}$、$-C(O)OR'_{30}$、

$-C(S)OR'_{30}$、$-C(NR'_{32})OR'_{30}$、$-OC(O)R'_{30}$、$-OC(S)R'_{30}$、$-OC(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$、$-S(O)_hR'_{30}$、$-OS(O)_pR'_{30}$、、$-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$、$-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$、$-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 或 $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$，其中 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；$R'_{30}$ 及 $R'_{31}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；$R'_{32}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-S(O)_pR'_{30}$ 或 -

$S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$；p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且 h 為 0、1 或 2。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 為經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷氧基、鹵基、羧基、$-C(O)R_{35}$、$-OC(O)R'_{26}$、$-C(O)OR'_{26}$、$-NR_{35}C(O)R'_{26}$、$-C(O)NR_{35}R_{36}$、$-NR_{35}C(O)NR_{36}R_{37}$、$-NR_{35}C(NR_8)NR_{36}R_{37}$、$-S(O)_2R'_{26}$、$-S(O)_2NR_{35}R_{36}$、$-NR_{35}S(O)_2R'_{26}$、烷氧基烷基、二烷基胺基、烷氧基烷氧基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烷基胺基烷氧基、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基胺基烷氧基、烷氧基二烷基胺基烷氧基、雜環基、經雜環基取代之烷基、經雜環基取代之烷氧基或雜芳烷基，其中雜環及雜芳基視情況經低碳烷基取代；其中 $R_{35}$、$R_{36}$ 及 $R_{37}$ 在每次出現時各自獨立地為 H 或烷基；且 $R_8$ 係如上所定義。

在另一具體實例中，在由式（XXI）表示之化合物中，$R'_5$ 由下式表示：




其中 $X_8$、$R_9$ 及 p 係如上所定義；且 k 為 0、1 或 2。

在由式（XXII）表示之化合物之一具體實例中，$X_{16}$ 為 $NR_{35}$ 且 $R_{35}$ 為 H 或低碳烷基。

在由式（XXII）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_{40}$或$R'_{41}$中之一者為H且另一者為低碳烷基、低碳烷氧基或三至六員環烷基。

在由式（XXII）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_{40}$及$R'_{41}$均為H。

在由式（XXIII）表示之化合物之一具體實例中，$X_{16}$為-O-、$-NR_{35}$-或-S-；Z'為-O-、-S-、$-NR_{35}$-或$CR_{35}R_{36}$；且$R_{35}$及$R_{36}$在每次出現時獨立地為H或低碳烷基。

在由式（XXIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{16}$為-NH-且Z'為$-NR_{35}$-。

在由式（XXIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{16}$及Z'為-O-。

在由式（XXIII）表示之化合物之另一具體實例中，Z'為$CR_{35}R_{36}$。

在由式（XXIII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{16}$為NH。

在由式（XXIV）表示之化合物之一具體實例中，$R'_{40}$為H且$R'_{41}$為低碳烷基、低碳烷氧基或3至6員環烷基。

在由式（XXIV）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_{41}$為H且$R'_{40}$為低碳烷基、低碳烷氧基或3至6員環烷基。

在由式（XXIV）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_{40}$及$R'_{41}$為H。

在由式（XXIV）表示之化合物之另一具體實例中，虛線為雙鍵。

在由式（XXIV）表示之化合物之另一具體實例中，$R'_{40}$及$R'_{41}$與其所連接之碳共同形成五或六員環烯基。

在由式（XXV）表示之化合物之一具體實例中，$X_{16}$為-NH-、-O-或-S-；Z'為$-NR_{35}$-、-O-、-S-或$-CR_{35}R_{36}$-；$R_{35}$及$R_{36}$在每次出現時獨立地為H或低碳烷基。

在由式（XXV）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{38}$及$R'_{39}$獨立地為H或低碳烷基；$X_{16}$為-NH-；且Z'為$-NR_{35}$-或-O-。

在由式（XXV）表示之化合物之另一具體實例中，$R_{38}$及$R'_{39}$獨立地為H或低碳烷基；$X_{16}$為-O-；且Z'為$-NR_{35}$-或-O-。

在由式（XXVI）表示之化合物之一具體實例中，$X_{16}$為-O-、-NH-或-S-。

在由式（XXVI）表示之化合物之另一具體實例中，$R_7$為H或低碳烷基。

在由式（XXVI）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{16}$為-NH-。

在由式（XXVII）表示之化合物之一具體實例中，$X_{16}$為-O-、-NH-或-S-。

在由式（XXVII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_7$為H或低碳烷基。

在由式（XXVII）表示之化合物之另一具體實例中，$X_{16}$為-NH-。

在由式（XXI）至（XXVII）表示之化合物之另一具體

實例中，$R_1$ 及 $R_3$ 各自獨立地為-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（XXI）至（VII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_1$ 及 $R_3$ 各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

在由式（XXI）至（VII）表示之化合物之另一具體實例中，$R_1$ 為-SH 或-OH；且 $R_3$ 為-OH。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

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

3-[6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2,3-二氫苯幷[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(4-甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(4-甲氧基-苯基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3,5-二甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(二氫苊-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(2,3-二氯-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(2,3-二甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-甲基-6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(4-羧基-萘-1-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(4-二甲基胺甲醯基-萘-1-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-4-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(2,3-二甲基-4-甲氧基-苯基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-乙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吲哚-4-基]-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二乙基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-

基)-4-(1-二甲基胺甲醯基-1H-吲哚-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(1,2,3-三甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[1-二甲基胺甲醯基-6-二甲基胺甲醯基氧基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-二甲基胺甲醯基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-乙氧基羰基氧基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(萘-5-基)-5-乙氧基羰基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-環丙基-6-乙醯氧基-1H-吲唑-5-基)-4-(萘-1-基)-5-乙醯氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(萘-1-基)-5-(2-羥基-乙基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(苯幷噻唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(9H-嘌呤-6-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-苯基-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-脲基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[3-甲氧基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(萘-1-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-2-氯-1H-吲哚-4-基)-5-羧基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-丙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-胺磺醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-7-甲氧基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-2-甲基-1H-苯幷咪唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-三氟甲基-6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(1-環丙基甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

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

3-[6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-

羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯幷呋喃-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(2-甲基-苯幷噁唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯幷呋喃-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

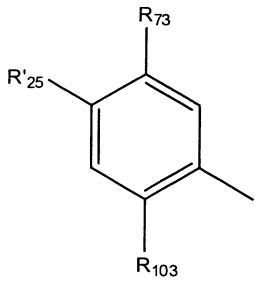
3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(4-丙基-3,4-二氫-2H-苯幷[1,4]噁嗪-6-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

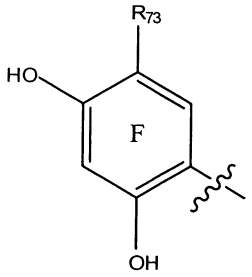
或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，環 F 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除 $R_{103}$ 之外還經一或多個取代基進一步取代。在一較佳實施例中，環 F 為除 $R_{103}$ 之外還經 $(R'_{25})_x$ 及 $(R_{73})_e$ 取代之苯基。在另一較佳具體實例中，環 F 由以下結構式表示：




。

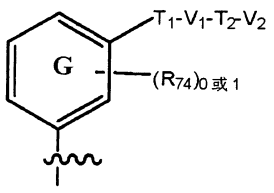
在另一較佳具體實例中，環 F 由以下結構式表示：




。

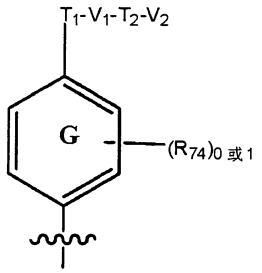
在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ 之外還經一或多個取代基進一步取代。在一較佳實施例中，環 G 為經 $T_1-V_1-T_2-V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之六員含氮雜芳基。在另一較佳具體實例中，環 G 為經 $T_1-V_1-T_2-V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之吡啶基。

在另一較佳具體實例中，環 G 由以下結構式表示：



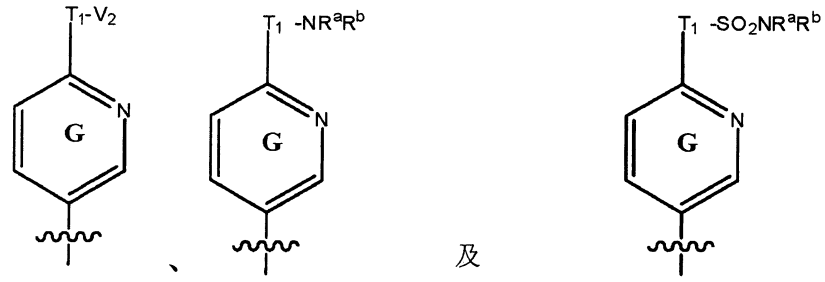

。

在另一較佳具體實例中，環 G 由以下結構式表示：



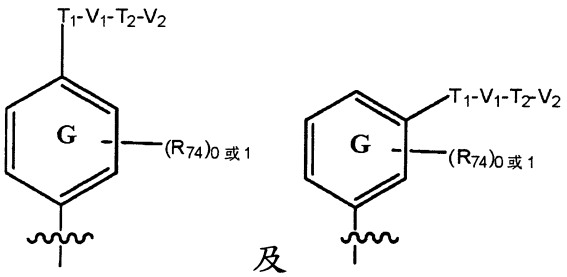

。

在另一較佳具體實例中，環 G 由選自以下各式之結構式表示：



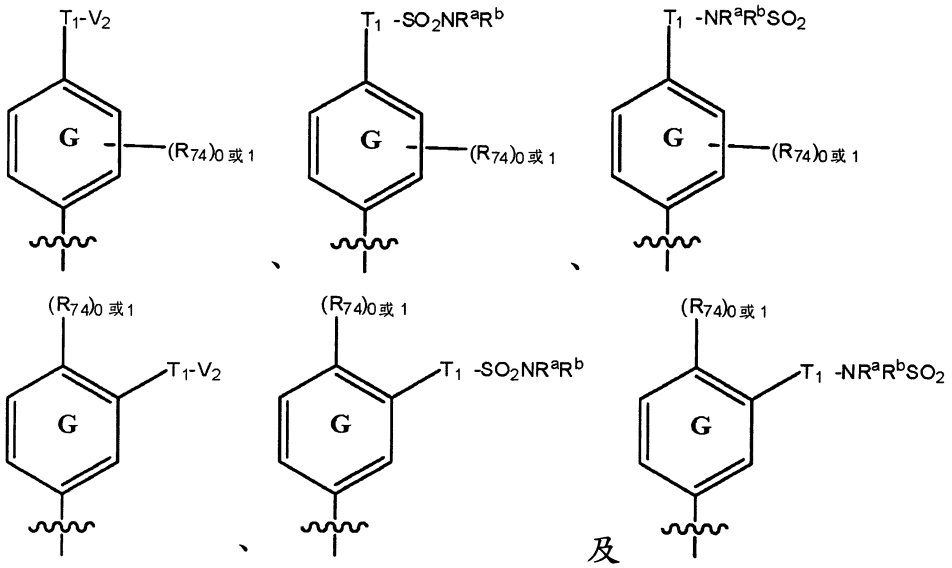

、 及 。

在其他具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。在一較佳具體實例中，環 G 由選自以下各式之結構式表示：




及 。

在另一較佳具體實例中，環 G 由選自以下各式之結構式表示：




在式(XXVIII)之化合物之一具體實例中，$R_{100}$為-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、-

$OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在一較佳具體實例中，$R_{100}$ 為-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 $-SP(O)(OR_7)_2$。在另一具體實例中，$R_{100}$ 為-OH、-SH 或 $-NHR_7$。在另一較佳具體實例中，$R_{100}$ 為-SH 或-OH。

在式(XXVIII)之化合物之一具體實例中，$R_{103}$ 為-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、-

$SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)OH$、$-C(O)NHR_8$、$-C(O)SH$、$-S(O)OH$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)NHR_8$、$-S(O)_2NHR_8$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在一較佳具體實例中，$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在另一較佳具體實例中，$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$ 或 $-NHR_7$。在另一較佳具體實例中，$R_{103}$ 獨立地為 $-SH$ 或 $-OH$。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、

$-SR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在一較佳具體實例中，$R_{73}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、

$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或$-S(O)_pR_7$。在另一較佳具體實例中，$R_{73}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_3$-$C_6$ 環烷基、視情況經取代之 $C_3$-$C_6$ 環烯基、視情況經取代之雜環基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、烷氧基、烷基硫烷基、$-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-

$OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在另一較佳具體實例中，$R_{73}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、-OH、-SH、$-HNR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、

$-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在另一較佳具體實例中，$R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。在另一較佳具體實例中，$R_{73}$ 為環丙基或異丙基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。在一較佳具體實例中，$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_3$-$C_6$ 環烷基或芳基。在另一較佳具體實例中，$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基。在一較佳具體實例中，$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_3$-$C_6$ 環烷基或芳基。在另一較佳具體實例中，$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H

或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。在一較佳具體實例中，$R'_{25}$ 為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、-

$(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。在另一較佳具體實例中，$R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為 $-OH$、$-SH$、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、

$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。在另一較佳具體實例中，$R'_{25}$獨立地為-OH、-SH 或$-NHR_7$。在另一較佳具體實例中，$R'_{25}$獨立地為-SH 或-OH。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R'_{26}$為$C_1$-$C_6$烷基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-SR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、-

$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。在一較佳具體實例中，$R_{74}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-$

$OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。在另一較佳具體實例中，$R_{74}$ 為 -OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。在另一較佳具體實例中，$R_{74}$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基。在一較佳具體實例中，$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。在另一較佳具體實例中，$T_1$ 不存在。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^{**}$、$-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_2NR^aR^b$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$；或

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-、$-N(R^*)-$ 或 $-C(O)N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-

或-N($R^*$)-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；或

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S、-N($R^*$)-、-C(O)O-、C(O)N($R^*$)-且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R^{**}$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-N($R^*$)-且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$、-$NR^aS(O)_2R^{**}$、-$S(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$C(O)NR^aR^b$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R^{**}$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R^{**}$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R^{**}$；或

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-、-N($R^*$)-或-C(O)N($R^*$)-且 $V_2$ 為-$S(O)NR^aR^b$、-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$C(O)NR^aR^b$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-N($R^*$)-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；

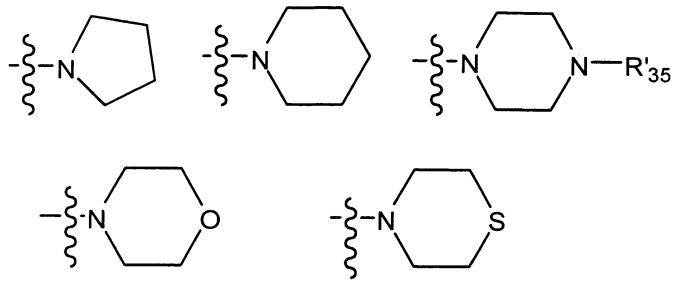
或

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S、-N($R^*$)-、-C(O)O-、C(O)N($R^*$)- 且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$ 或 -$NR^aS(O)_2R^{**}$。在一較佳具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S- 或 -N($R^*$)- 且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$ 或 -$NR^aS(O)_2R^{**}$。在另一較佳具體實例中，$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O- 且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$ 或 -$NR^aS(O)_2R^{**}$。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，各 $R^*$ 獨立地為 -H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

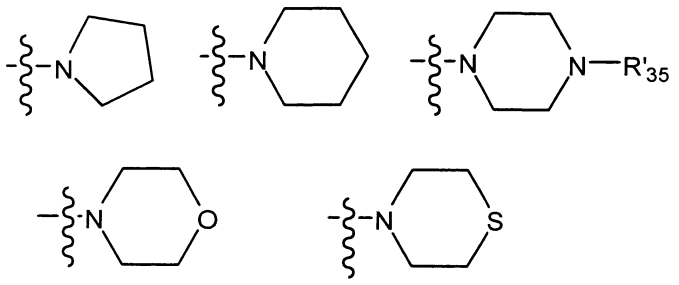
在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R^a$ 及 $R^b$ 在每次出現時獨立地為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或雜芳基或視情況經取代之芳烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜芳基或雜環基。在一較佳實施例中，$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。在另一較佳具體實例中，$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺

基、$C_1$-$C_6$烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。在一較佳具體實例中，$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，各 R**獨

立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基。在一較佳具體實例中，R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。在另一較佳具體實例中，R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。在另一較佳具體實例中，R**為-H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基；

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4。m 較佳為 2 或 3。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，k 為 1、2、3 或 4。k 較佳為 1、2 或 3；或 k 較佳為 2 或 3。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，e 及 f 在每次出現時獨立地為 0 至 4 之整數。在一較佳具體實例中，f 為 0 或 1。在一較佳具體實例中，e 為 0 或 1。

在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，x 為 0 或

1，其限制條件為 e+x 小於或等於 4。

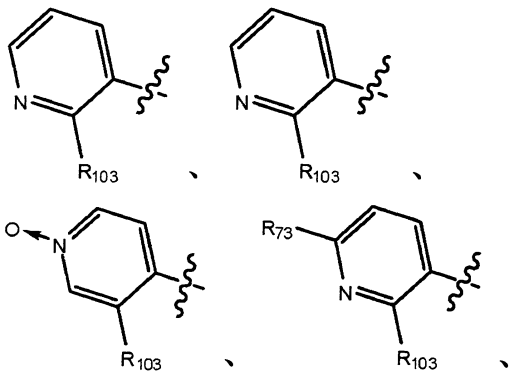
在式（XXVIII）之化合物之一具體實例中，當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 時，則環 G 不為苯基，且當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-C(O)NR^aR^b$ 時，則環 G 不為萘基或吲哚基。

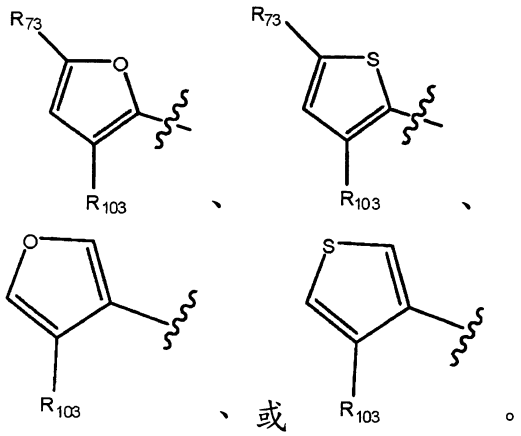
在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$X_3$ 及 $X_4$ 各自獨立地為 N、N(O)、$N^+(R_{75})CH$ 或 $CR_{73}$。

$X_5$ 為 O、S、$NR_{75}$、$CH_2$、$CH(R_{73})$、$C(R_{73})_2$、CH=CH、$CH=CR_{73}$、$CR_{73}=CH$、$CR_{73}=CR_{73}$、CH=N、$CR_{73}=N$、CH=N(O)、$CR_{73}=N(O)$、N=CH、$N=CR_{73}$、N(O)=CH、$N(O)=CR_{73}$、$N^+(R_{75})=CH$、$N^+(R_{75})=CR_{73}$、$CH=N^+(R_{75})$、$CR_{73}=N^+(R_{75})$ 或 N=N，其限制條件為至少一個 $X_3$、$X_4$ 或 $X_5$ 為雜原子。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{75}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基；且其餘變數之值及較佳值係如上關於式（I）所述。$X_3$、$X_4$、$X_5$ 及 $R_{75}$ 較佳如剛才上文所述且：

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，環 F 由選自以下各式之結構式表示：






、或 。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$ 及 $R_{74}$ 較佳在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-SR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、-

$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R'_{25}$ 為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、-

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

在式（XXXIII）或（XXXIV）之化合物之一具體實例中，$R_{100}$、$R_{103}$ 及 $R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為-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 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在式（XXXIII）或（XXXIV）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、

$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；且

f 為 0 或 1。

在式（XXXIII）或（XXXIV）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、

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

在式（XXXIII）或（XXXIV）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之六員含氮雜芳基。

在式（XXXIII）或（XXXIV）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述；且 $R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在式（XXXV）之化合物之一具體實例中，變數之值及較佳值係如上關於式（XXXIII）或（XXXIV）所述。

在式（XXXV）之化合物之一具體實例中，$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 各自獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；且其餘變數之值及較佳值係如第六具體實例中所述。$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 更佳各自獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$ 且；

在式（XXXV）之化合物之一具體實例中，$R^a$及$R^b$各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的$C_1$-$C_6$直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$縮醛、$C_{2-6}$縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或$R^a$及$R^b$與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

在式（XXXV）之化合物之一具體實例中，$T_1$不存在或為$C_1$-$C_2$伸烷基。

在式（XXXV）之化合物之一具體實例中，$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$不存在且$V_2$為$-NR^aR^b$或$-S(O)_2NR^aR^b$；或$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S-或$-N(R^*)-$且$V_2$為$-S(O)_2NR^aR^b$；或$T_2$為$C_2$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S-或$-N(R^*)-$且$V_2$為$-NR^aR^b$。

在式（XXXVI）之化合物之一具體實例中，變數之值及較佳值係如上關於式（XXXV）所述。

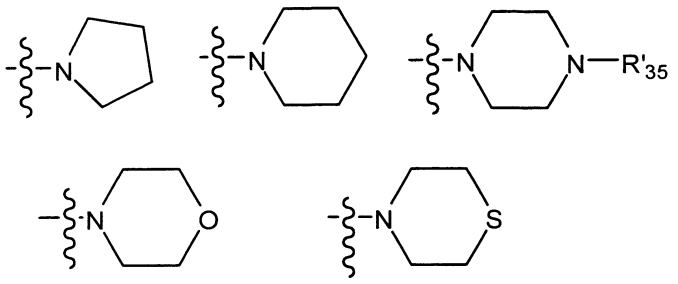
在式（XXXVI）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基或$C_1$-$C_6$烷基硫烷基。

在式（XXXVI）之化合物之一具體實例中，$R_{100}$、$R_{103}$及$R'_{25}$在每次出現時獨立地為-SH或-OH，且$R_{73}$為環丙基或異丙基。

在式（XXXVII）之化合物之一具體實例中，變數之值及較佳值係如上關於式（XXXVI）所述。

在式（XXXVII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

在式（XXXVII）之化合物之一具體實例中，$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：




。

$R'_{35}$ 為 -H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$。

在結構式（XXXIV）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。

在結構式（XXXIV）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述且 $R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在式（XXXVIII）之化合物之一具體實例中，變數之

值及較佳值係如上關於式（XXXIV）所述。

在式（XXXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$。$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 更佳各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$；且

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。

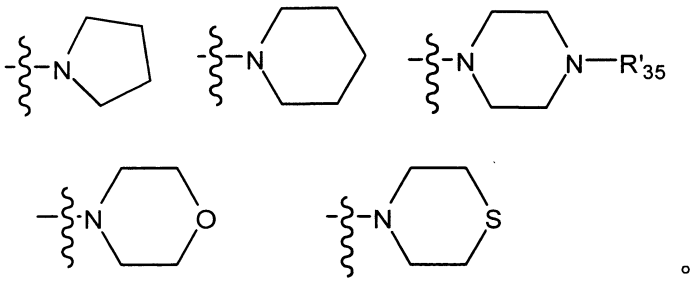
$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**；或 $T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**。

在式(XXXVIII)之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

在式（XXXVIII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 係如剛才所述且 $R_{100}$、$R_{103}$ 及 $R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為-SH或-OH，且 $R_{73}$ 為環丙基或異丙基。

在式（XXXIX）及（XL）之化合物之一具體實例中，變數之值及較佳值係如上關於式（XXXVIII）所述。在式（XXXIX）及（XL）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

在式（XXXIX）及（XL）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 係如剛才所述；且 $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：




。

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，

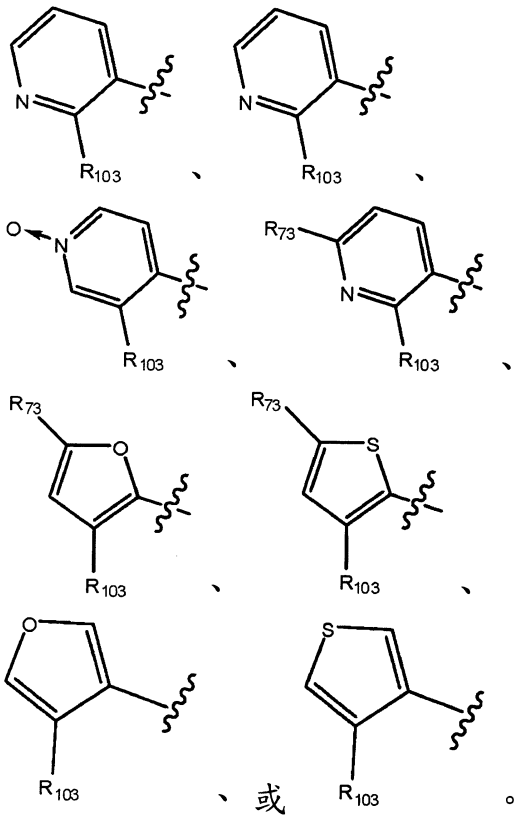
其餘變數之值及較佳值係如上關於式（XXVIII）所述。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之 $C_1$-$C_6$ 烷基、視情況經取代之 $C_3$-$C_6$ 環烷基、視情況經取代之 $C_3$-$C_6$ 環烯基、視情況經取代之雜環基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、烷氧基、烷基硫烷基、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、-

$C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

k 為 1、2、3 或 4；且

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$ 及 k 係如剛才所述；且環 F 由選自以下各式之結構式表示：




、或 。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$、k 及環 F 係如剛才所述；且 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 各自獨立地為 -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 $-SP(O)(OR_7)_2$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$、k、F、$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 係如剛才所述；且 $R_{74}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、

$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$；且f為0或1。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、-OH、-SH、$-HNR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，環G為經$T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$取代且視情況經一或多個$R_{74}$基團進一步取代之六員含氮雜芳基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，G係如剛才所述；且$R_{73}$為$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$鹵烷基、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$烷基硫烷基或$C_3$-$C_6$環烷基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$係如剛才所述；且環G為經$T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$取代且視情況經一或多個$R_{74}$基團進一步取代之吡啶基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，

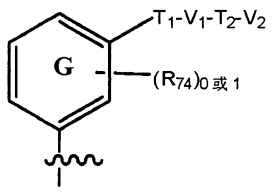
$R_{73}$ 及 G 係如剛才所述；且 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 在每次出現時獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{73}$、G、$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 係如剛才所述；且 $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 $-N(R^*)$-且 $V_2$ 為 $-S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 $-N(R^*)$-且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，環 G 由以下結構式表示：



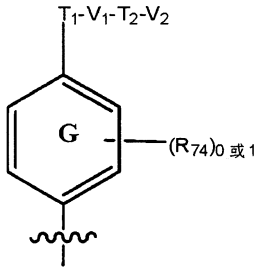

。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 在每次出現時獨立地為 -OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-

$C_6$烷基硫烷基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$係如剛才所述；且$R_{100}$及$R_{103}$在每次出現時獨立地為-SH或-OH，且$R_{73}$為環丙基或異丙基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$、$R_{100}$及$R_{103}$係如剛才所述；且環G由以下結構式表示：

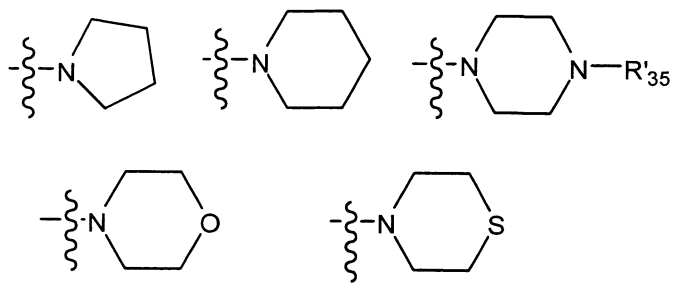



。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$在每次出現時獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$係如剛才所述；且

$R^a$及$R^b$各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的$C_1$-$C_6$直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$縮醛、$C_{2-6}$縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或$R^a$及$R^b$與其所連接之氮共同形成：



。

$R'_{35}$ 為 -H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，G 係如剛才所述且 $R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，G 及 $R_{73}$ 係如剛才所述且 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 在每次出現時獨立地為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，G、$R_{73}$、$R_{100}$ 及 $R_{103}$ 係如剛才所述且：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接

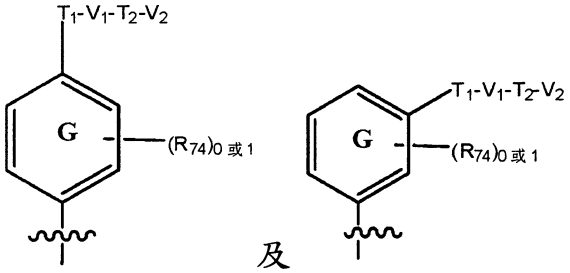
之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$；或 $T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或 $-N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或 $-N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-NR^aS(O)_2R^{**}$。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，環 G 由選自以下各式之結構式表示：



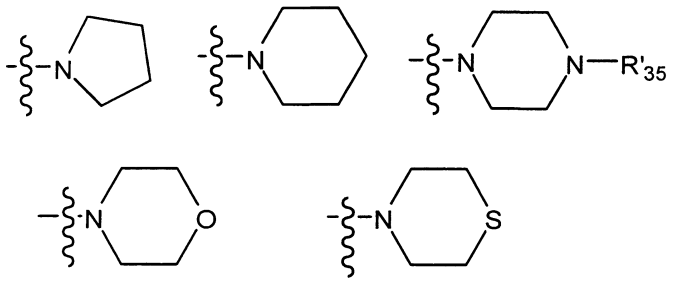

及 。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 在每次出現時獨立地為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 係如剛才所述且 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 在每次出現時獨立地為-SH或-OH，且 $R_{73}$ 為環丙基或異丙基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 在每次出現時獨立地為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

在式（XXXI）或（XXXII）之化合物之一具體實例中，$R_{74}$ 係如剛才所述且 $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



。

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，變數之值及較佳值係如上關於式（XXVIII）所述。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，

環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除-$T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$之外還經一或多個取代基進一步取代。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$取代且視情況經一或多個 $R_{74}$基團進一步取代之六員含氮雜芳基。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，G 係如剛才所述且 $R_{100}$為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$取代且視情況經一或多個 $R_{74}$基團進一步取代之吡啶基。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，G 係如剛才所述且 $R'_{22}$為-H、烷基、芳烷基、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$或-$C(O)NR_{10}R_{11}$。

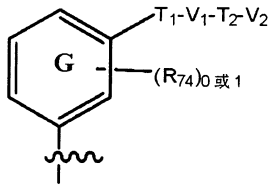
在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，G 及 $R'_{22}$係如剛才所述且 $R^a$及 $R^b$各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$縮醛、$C_{2-6}$縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$及 $R^b$與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

$T_1$不存在或為 $C_1$-$C_2$伸烷基。

$T_2$不存在或為 $C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$不存在且 $V_2$為-$NR^aR^b$或-$S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$不存在或為 $C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$為-$S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$為 $C_2$-$C_4$伸烷基，

$V_1$ 為 -O-、-S- 或 -N($R^*$)- 且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$。

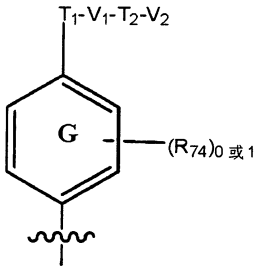
在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 由以下結構式表示：




。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述且 $R_{74}$ 在每次出現時獨立地為 -OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 由以下結構式表示：

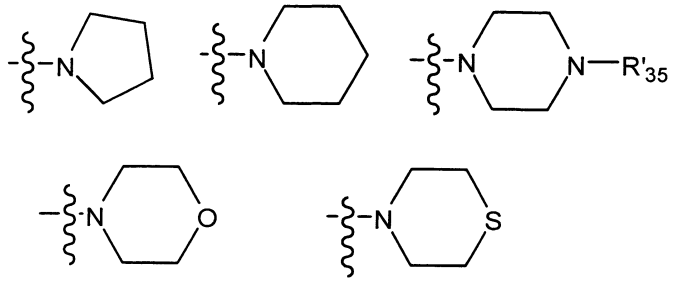



。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述且 $X_{14}$ 為 O。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 及 $X_{14}$ 係如剛才所述且 $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的

$C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



。

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述且 $R_{100}$ 為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 及 $R_{100}$ 係如剛才所述；且 $R'_{22}$ 為-H、烷基、芳烷基、-C(O)$R_7$、-C(O)O$R_7$ 或-C(O)N$R_{10}R_{11}$。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G、$R_{100}$ 及 $R'_{22}$ 係如剛才所述且 $R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$

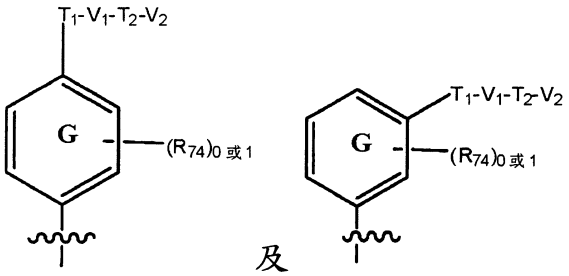
烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**；或 $T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；或 $T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$NR^aS(O)_2R$**。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 由選自以下各式之結構式表示：




及 。

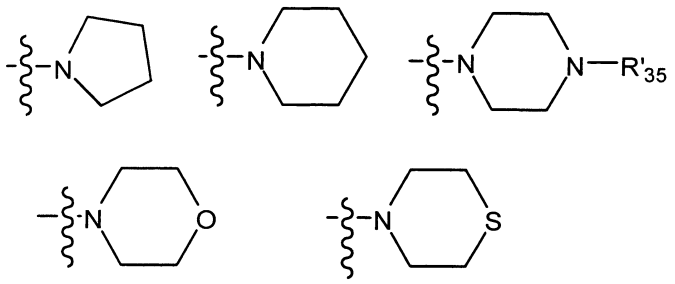
在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G 係如剛才所述；且 $R_{74}$ 在每次出現時獨立地為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，

環 G 及 $R_{74}$ 係如剛才所述且 $X_{14}$ 為 O。

在式（XXIX）或（XXX）之化合物之一具體實例中，環 G、$R_{74}$ 及 $X_{14}$ 係如剛才所述且：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



。

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基。

R**獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基。

$T_1$ 不存在。

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R$**。

在另一具體實例中，化合物係選自由以下各物組成之群：

4-(4-(6-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-

羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(4-(6-(N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

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

2-(N-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)吡啶-2-基)-N-甲基胺基)乙酸；

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

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

4-(4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇二鹽酸鹽；

4-(5-羥基-4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

4-(5-羥基-4-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇二鹽酸鹽；

3-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺；

5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N,N,2-三甲基苯磺醯胺；

5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-2-(二甲基胺基)苯磺醯胺；

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

-4-基)-2-(二甲基胺基)苯磺醯胺鹽酸鹽；

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

4-(5-羥基-4-(3-(嗎啉基磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

N-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺；

5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,2-二甲基苯磺醯胺；

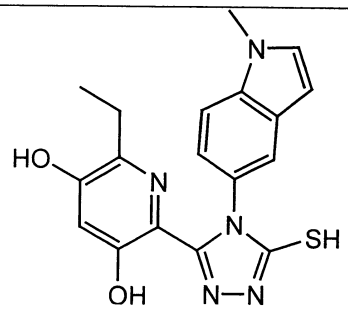
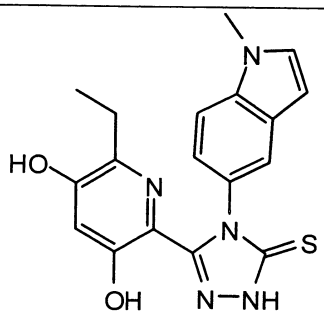
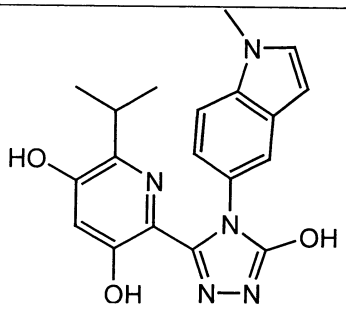
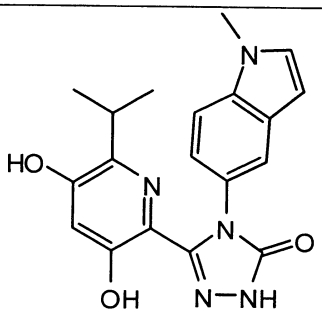
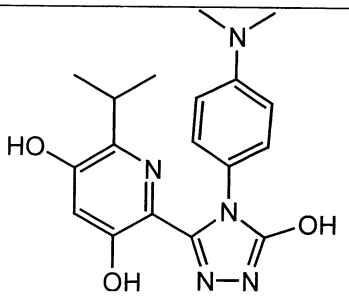
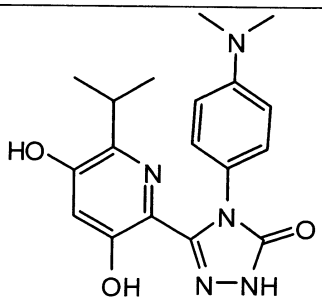
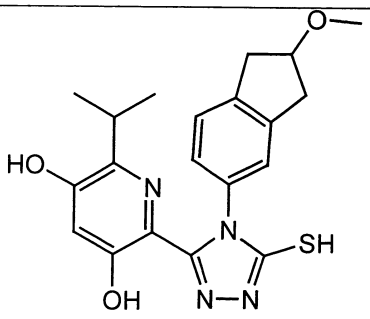
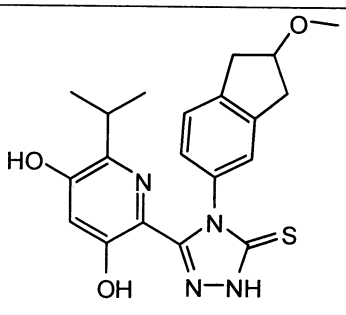
4-(5-羥基-4-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；或

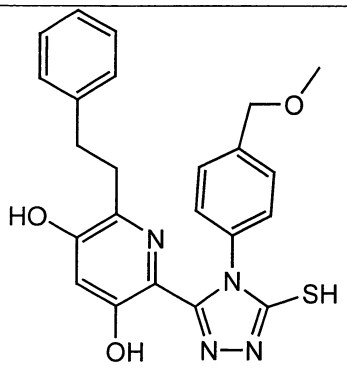
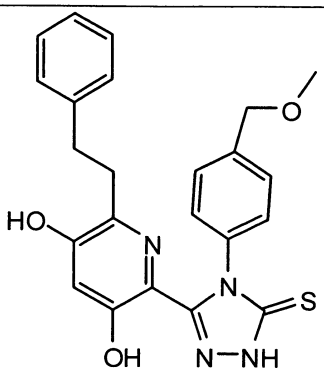
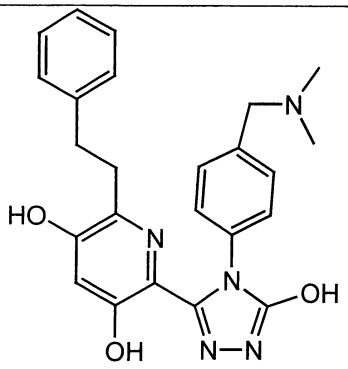
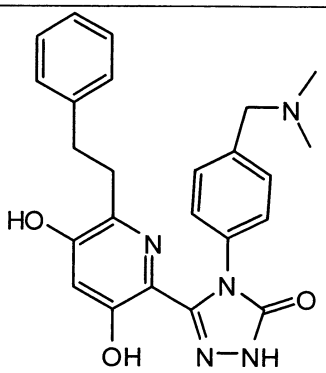
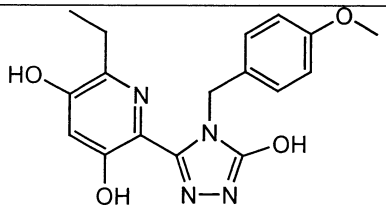
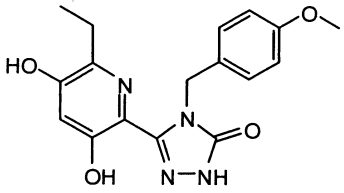
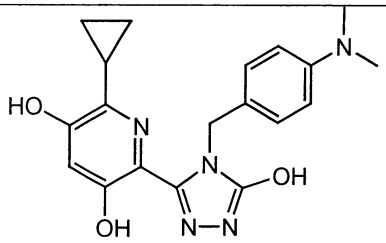
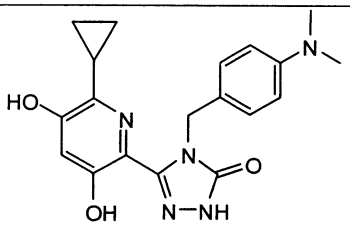
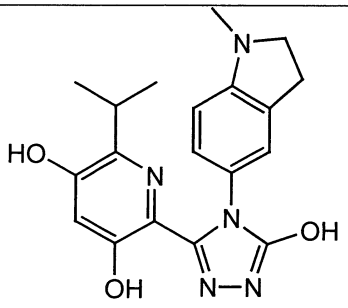
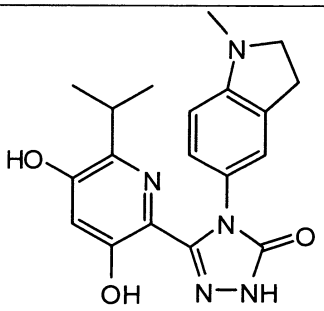
4-(5-羥基-4-(6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇；

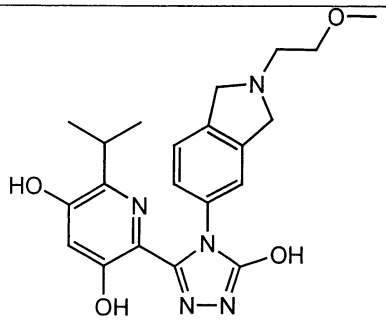
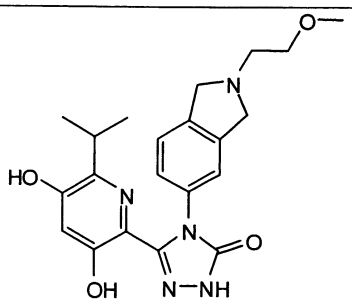
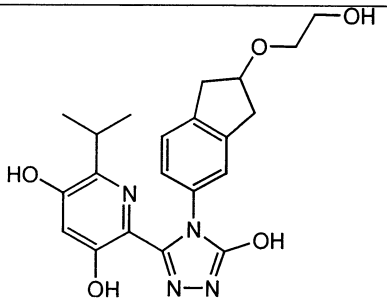
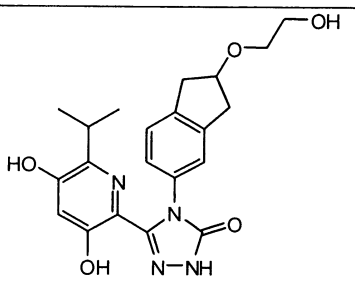
或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

在一實施例中，本發明之化合物不包括 2005 年 11 月 17 日申請之美國專利申請案第 11/282,119 號中所揭示之化合物。

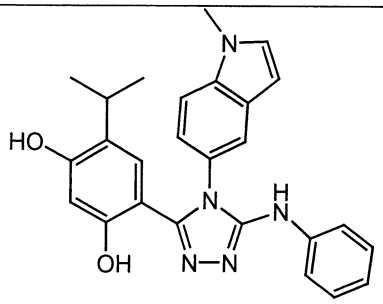
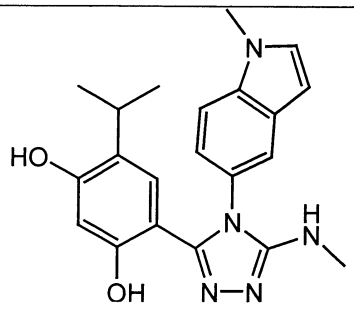
本發明之例示性化合物描述於下表 1 中，包括其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

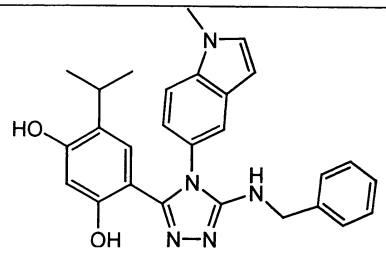
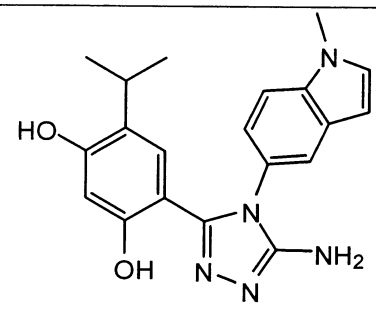
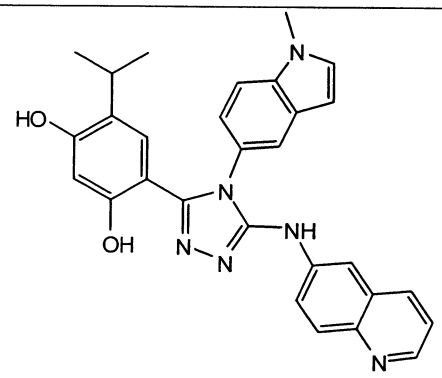
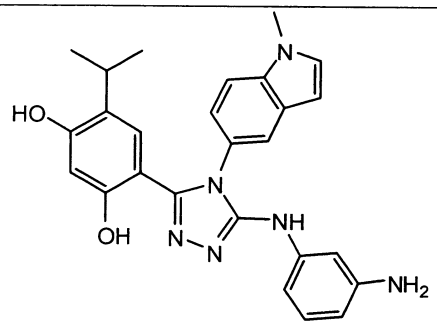
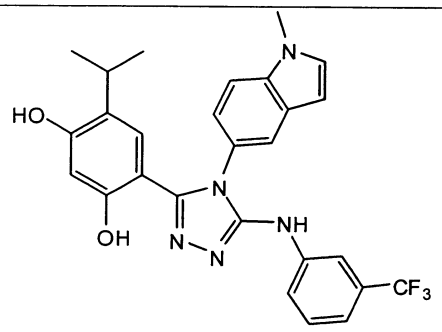
| 編號 | 結構 | 互變結構 | 名稱 |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  | 2-乙基-6-[5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇 |
| 2 |  |  | 2-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇 |
| 3 |  |  | 2-[4-(4-二甲基胺基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇 |
| 4 |  |  | 2-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇 |

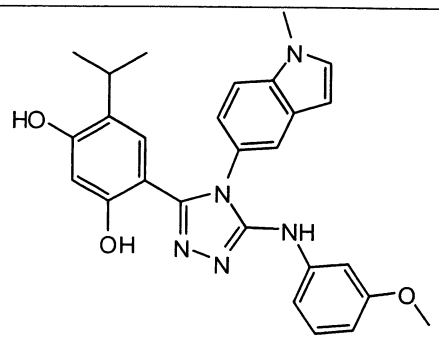
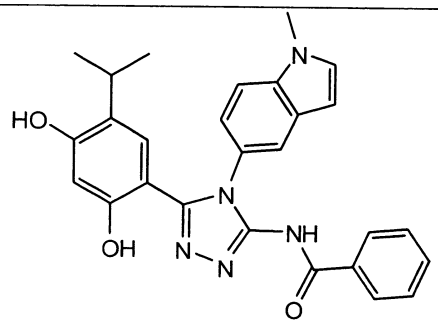
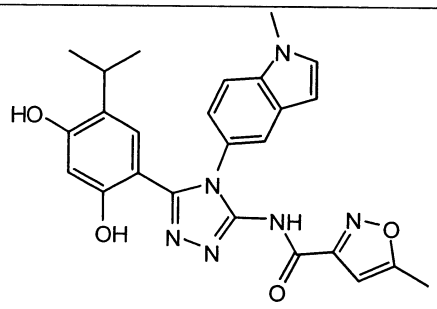
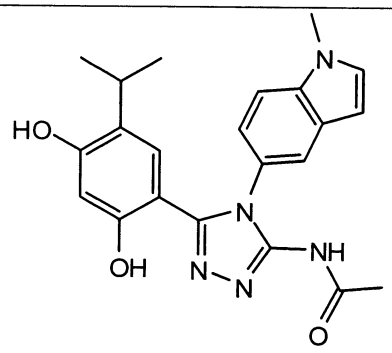
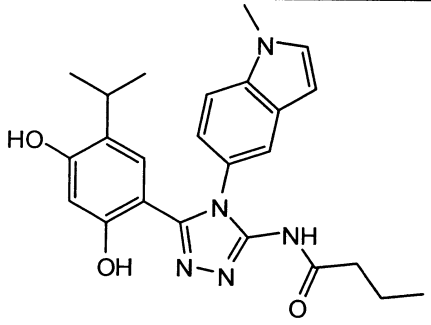
| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 |  |  | 2-[5-巯基-4-(4-甲氧基甲基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇 |
| 6 |  |  | 2-[4-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇 |
| 7 |  |  | 2-乙基-6-[5-羥基-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇 |
| 8 |  |  | 2-環丙基-6-[4-(4-二甲基胺基-苄基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇 |
| 9 |  |  | 2-[5-羥基-4-(1-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇 |

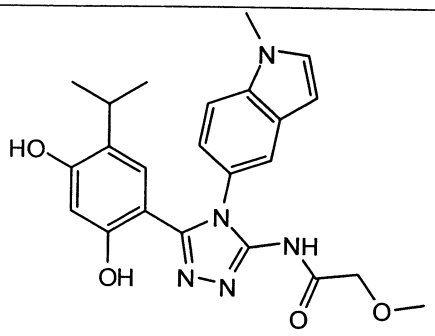
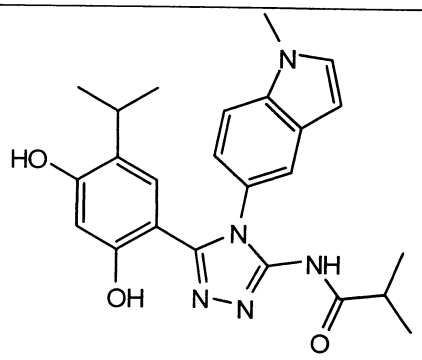
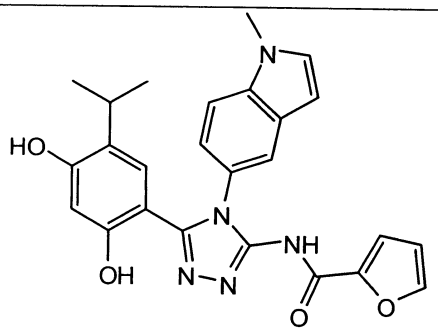
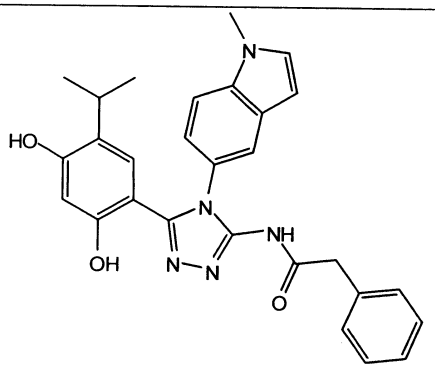
| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 |  |  | 2-{5-羥基-4-[2-(2-甲氧基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇 |
| 11 |  |  | 2-{5-羥基-4-[2-(2-羥基-乙氧基)-二氫茚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇 |

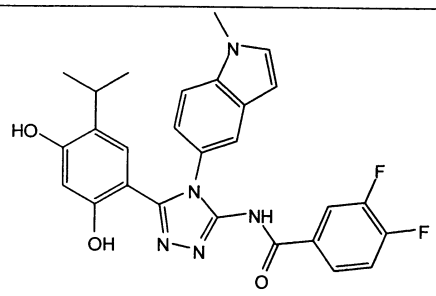
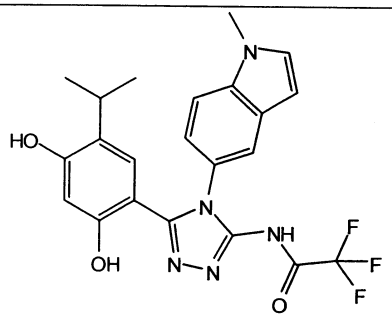
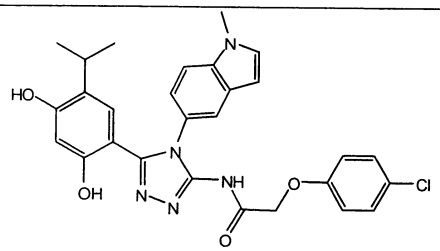
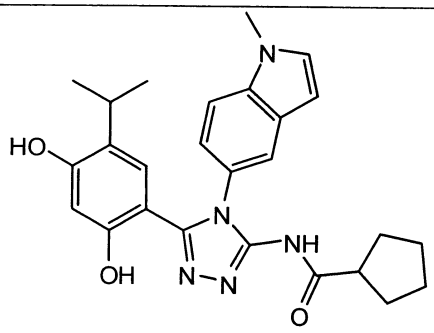
本發明之例示性化合物描述於下表 2 中，包括其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

| 編號 | 結構 | 名稱 |
|---|---|---|
| 1a |  | 4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苯基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇 |
| 2a |  | 4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-甲基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇 |

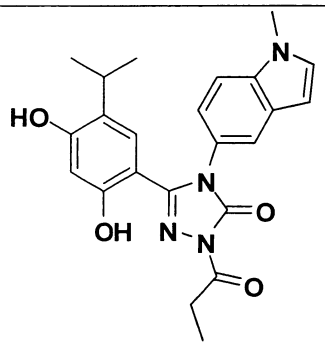
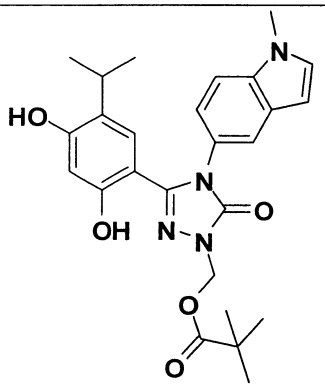
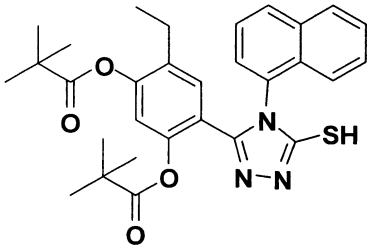
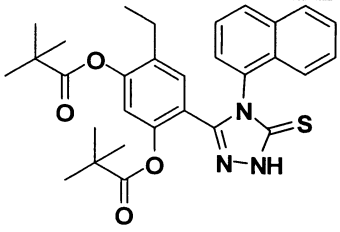
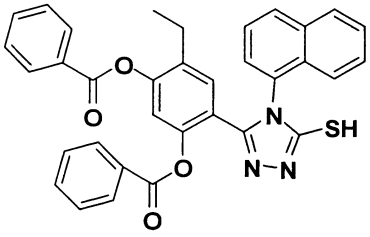
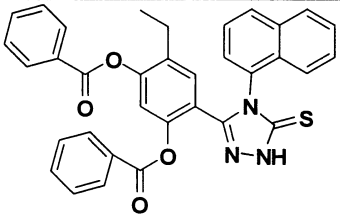
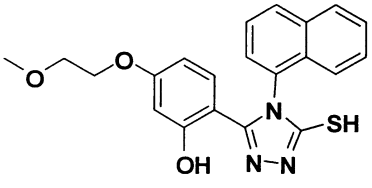
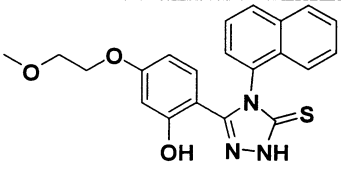
| | | |
|---|---|---|
| 3a |  | 4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苄基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇 |
| 4a |  | 4-(5-胺基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 5a |  | 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇 |
| 6a |  | 4-(5-(3-胺基苯基胺基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 7a |  | 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇 |

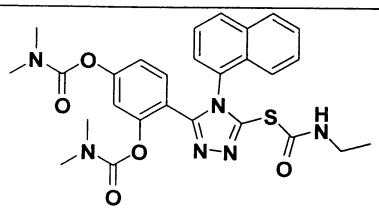
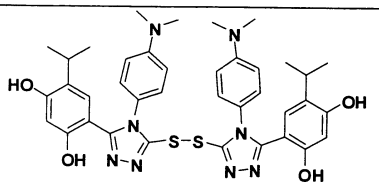
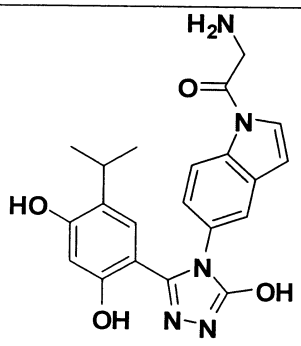
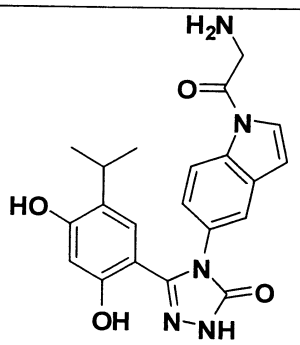
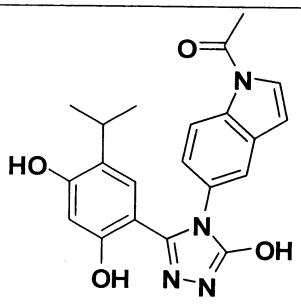
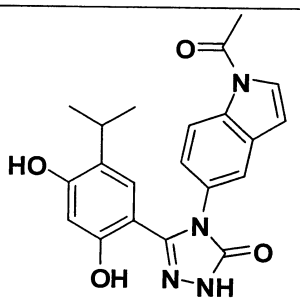
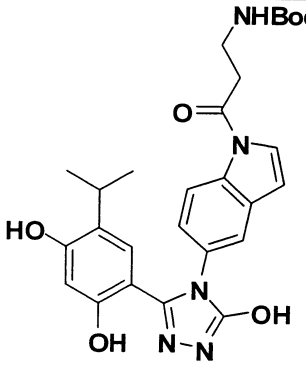
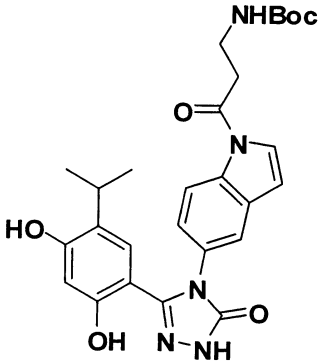
| | | |
|---|---|---|
| 8a |  | 4-異丙基-6-(5-(3-甲氧基苯基胺基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇 |
| 9a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺 |
| 10a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-甲基異唔唑-3-甲醯胺 |
| 11a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺 |
| 12a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁醯胺 |

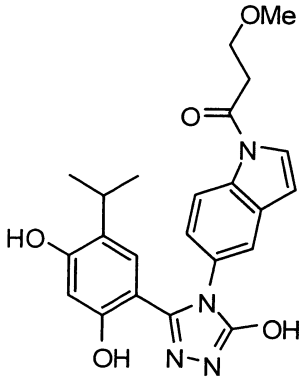
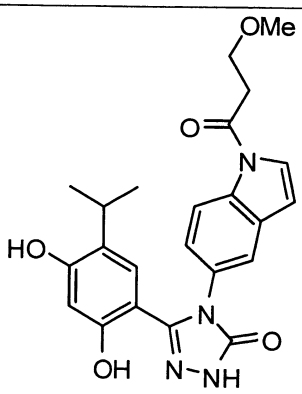
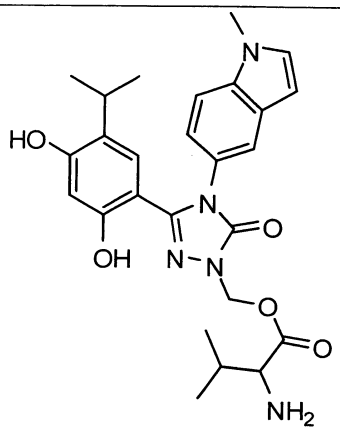
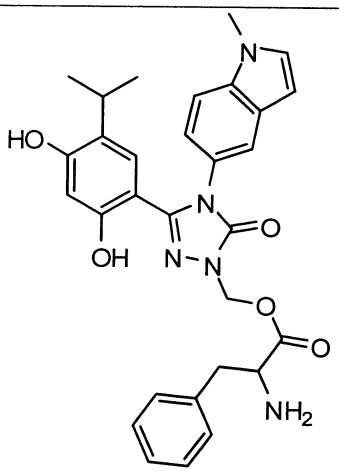
| | | |
|---|---|---|
| 13a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基乙醯胺 |
| 14a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)異丁醯胺 |
| 15a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)呋喃-2-甲醯胺 |
| 16a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-苯基乙醯胺 |

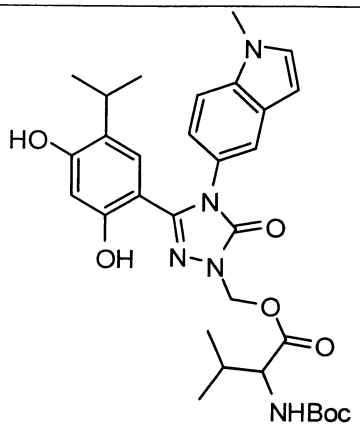
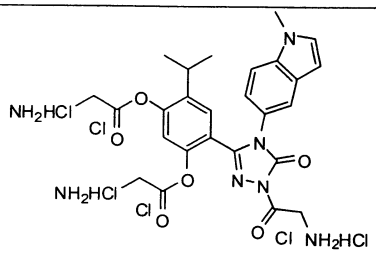
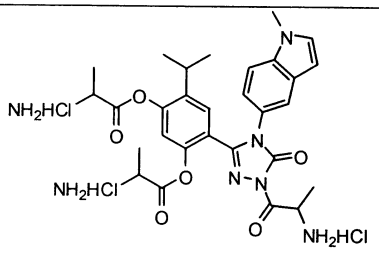
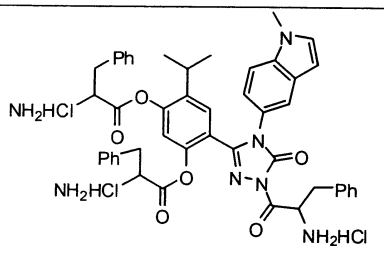
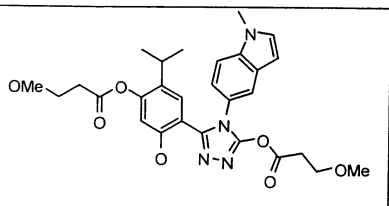
| | | |
|---|---|---|
| 17a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氟苯甲醯胺 |
| 18a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 |
| 19a |  | 2-(4-氯苯氧基)-N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺 |
| 20a |  | N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環戊烷甲醯胺 |

本發明之例示性化合物描述於下表 3 中，包括其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

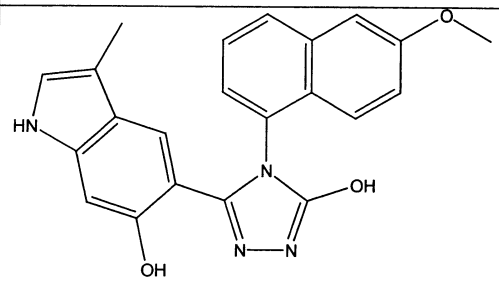
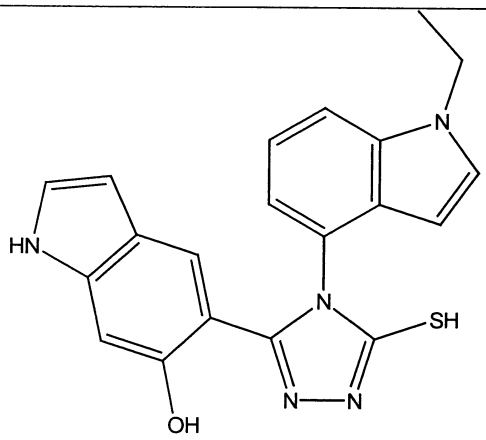
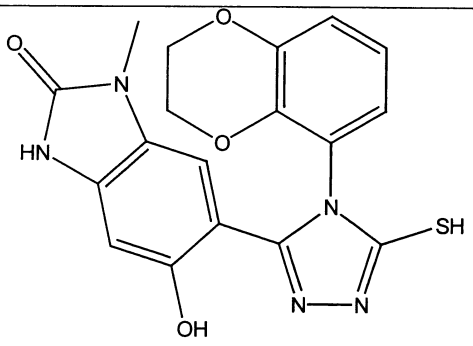
| 編號 | 結構 | 互變結構 | 名稱 |
|---|---|---|---|
| 1b |  | | 3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-1-丙醯基-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮 |
| 2b |  | | 特戊酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯 |
| 3b |  |  | 雙(2,2-二甲基丙酸)4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯 |
| 4b |  |  | 二苯甲酸 4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯 |
| 5b |  |  | 2-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯酚 |

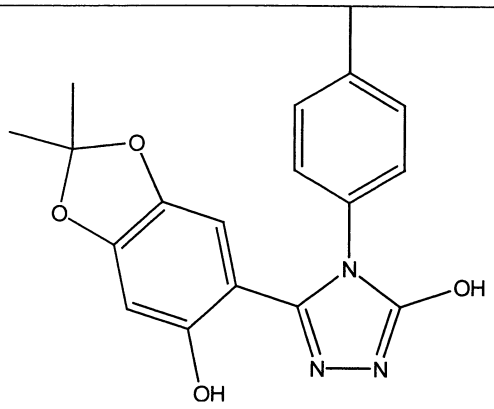
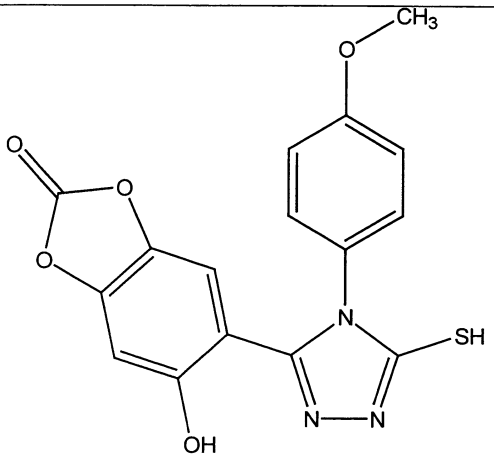
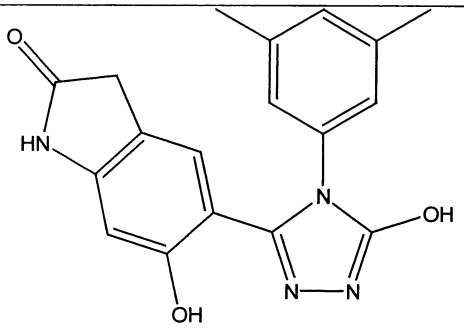
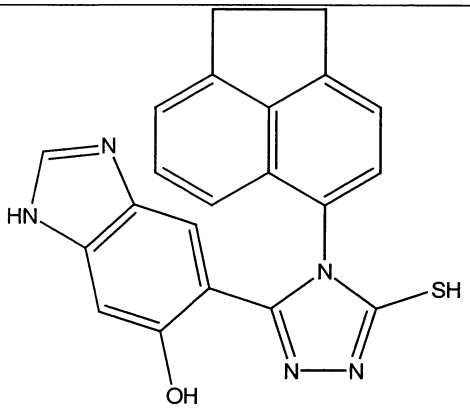
| | | | |
|---|---|---|---|
| 6b |  | | 雙(二甲基胺基甲酸)4-(5-(乙基胺甲醯基硫基)-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯 |
| 7b |  | | 6,6'-(5,5'-二硫烷二基雙(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))雙(4-異丙基苯-1,3-二醇) |
| 8b |  |  | 2-胺基-1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙酮 |
| 9b |  |  | 1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙酮 |
| 10b |  |  | 3-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯 |

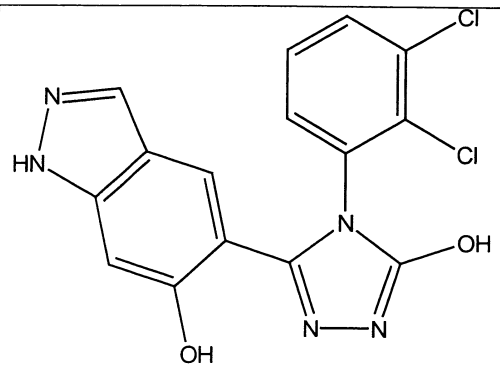
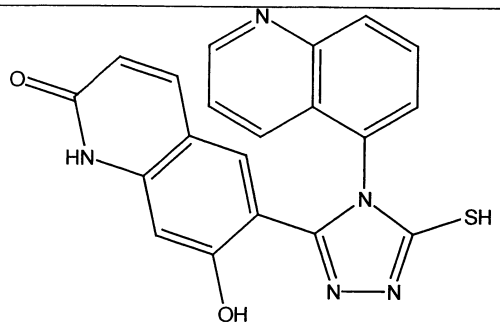
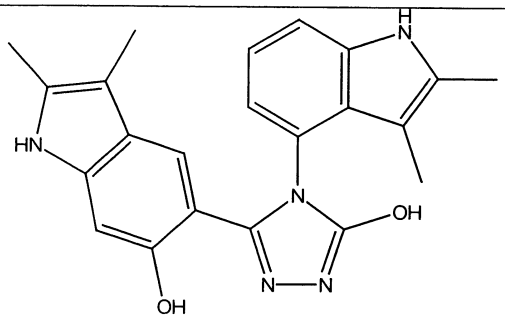
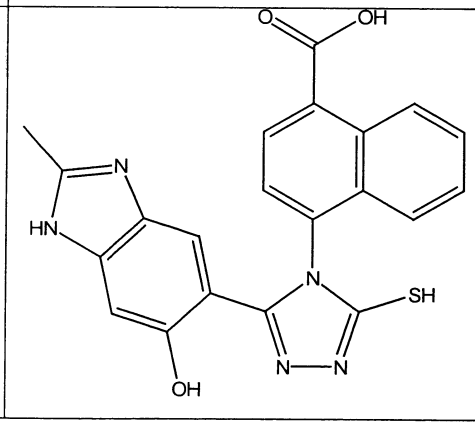
| | | | |
|---|---|---|---|
| 11b |  |  | 1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮 |
| 12b |  | | 2-胺基-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯 |
| 13b |  | | 2-胺基-3-苯基丙酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯 |

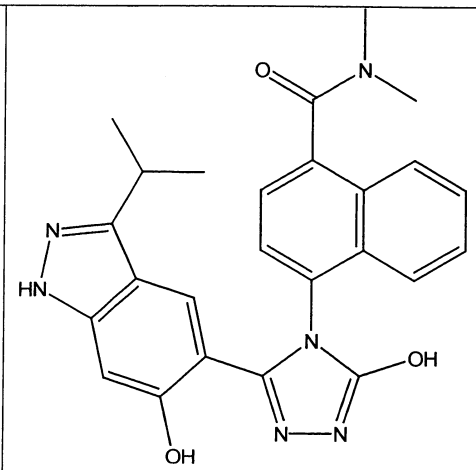
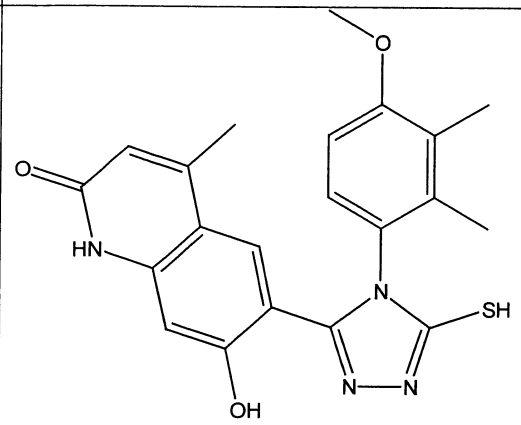
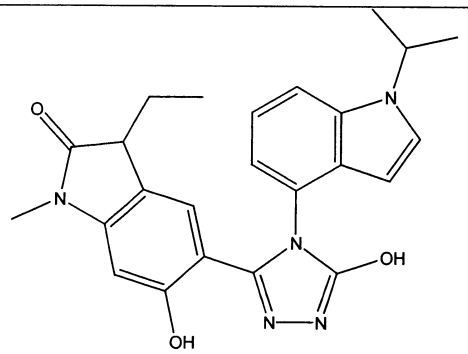
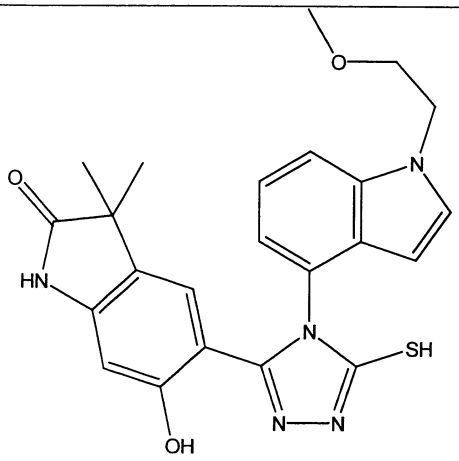
| | | | |
|---|---|---|---|
| 14b |  | | 2,2-雙(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯 |
| 15b |  | | 雙(2-胺基乙酸)4-(1-(2-胺基乙醯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽 |
| 16b |  | | 雙(2-胺基丙酸)4-(1-(2-胺基丙醯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽 |
| 17b |  | | 雙(2-胺基-3-苯基丙酸)4-(1-(2-胺基-3-苯基丙醯基)-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)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽 |
| 18b |  | | 3-甲氧基丙酸 5-羥基-2-異丙基-4-(5-(3-甲氧基丙醯基氧基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯酯 |

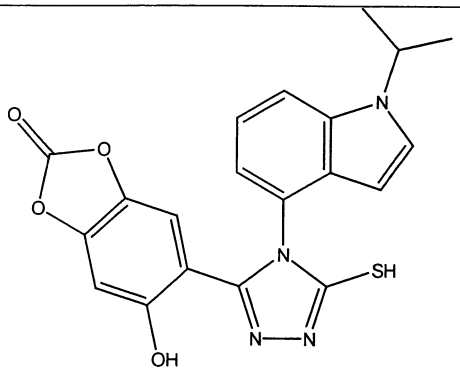
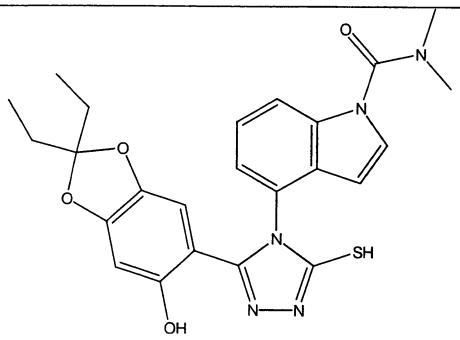
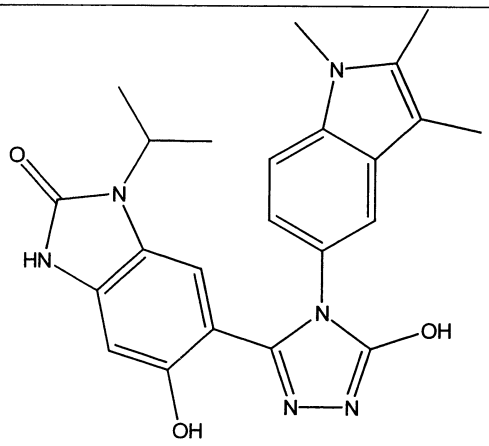
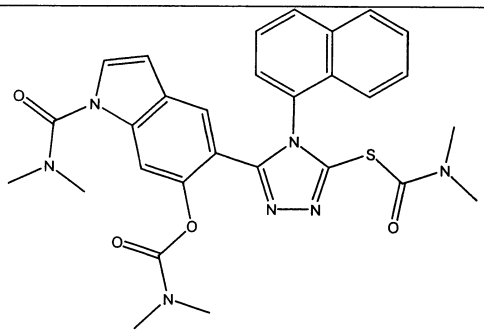
本發明之例示性化合物描述於下表 4 中，包括其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

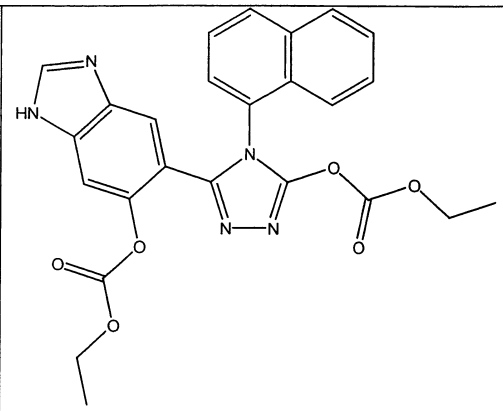
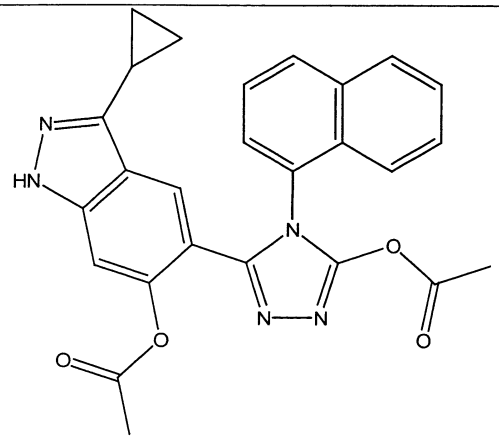
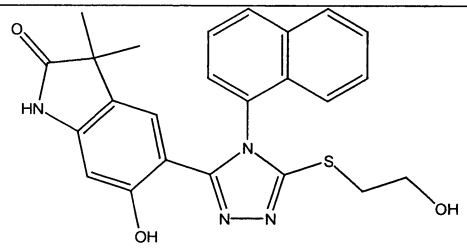
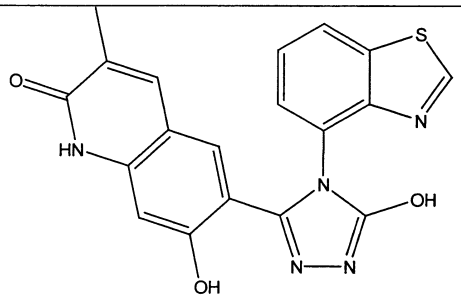
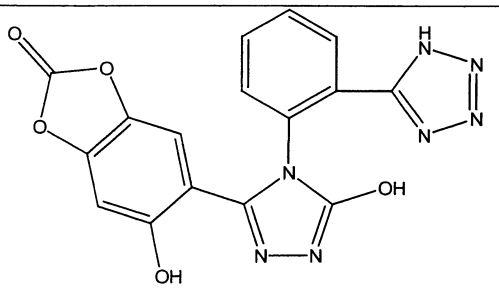
| # | 結構 | 名稱 |
|---|---|---|
| 1c |  | 3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(6-甲氧基-萘-1-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 2c |  | 3-[6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 3c |  | 3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯并咪唑-5-基)-4-(2,3-二氫苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑 |

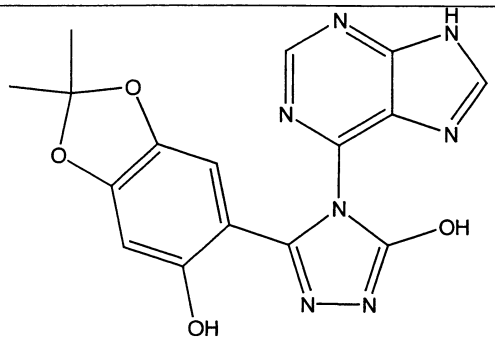
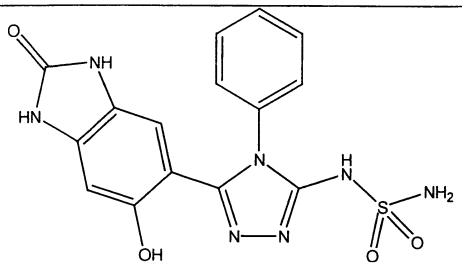
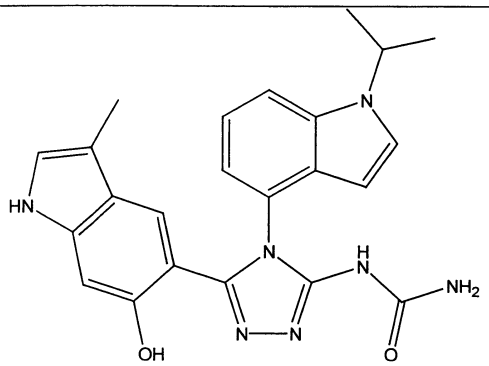
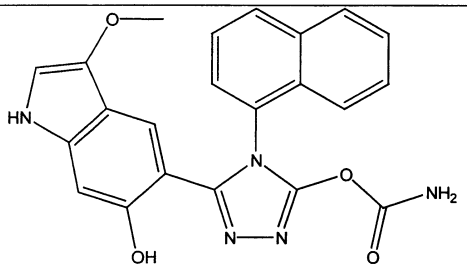
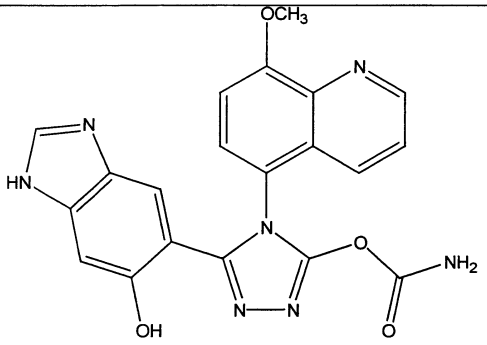
| | | |
|---|---|---|
| 4c |  | 3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(4-甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 5c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(4-甲氧基-苯基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 6c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3,5-二甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 7c |  | 3-(6-羥基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-(二氫苊-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |

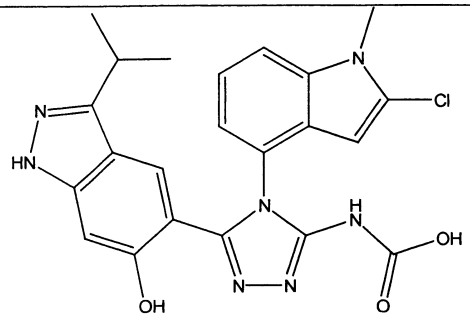
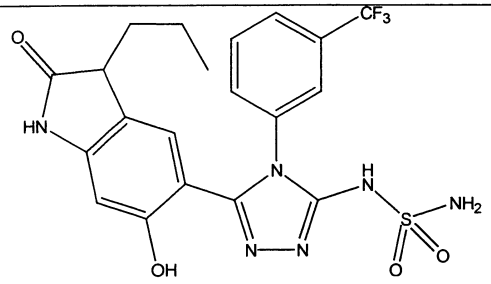
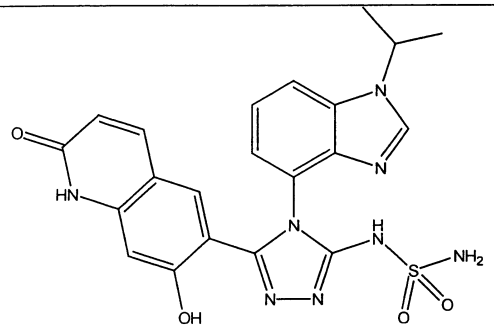
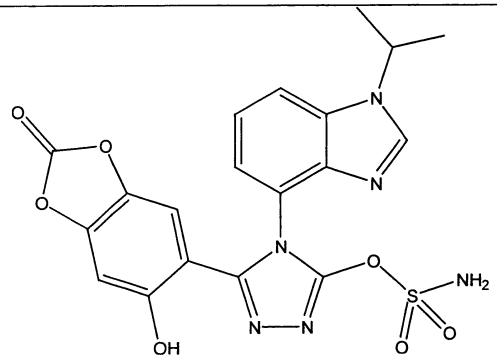
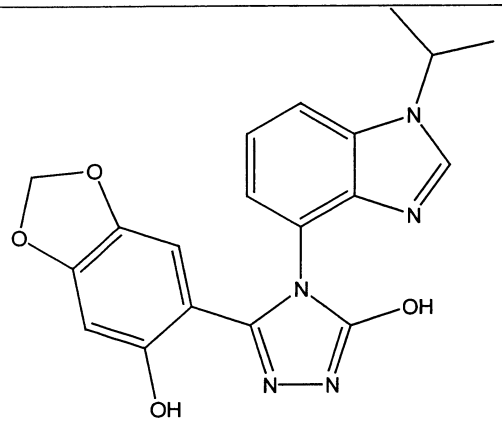
| | | |
|---|---|---|
| 8c |  | 3-(6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(2,3-二氯-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 9c |  | 3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 10c |  | 3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(2,3-二甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 11c |  | 3-(2-甲基-6-羥基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-(4-羧基-萘-1-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |

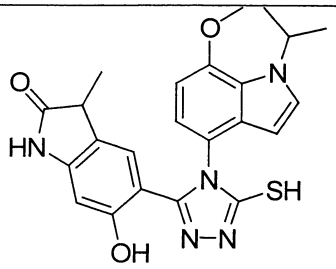
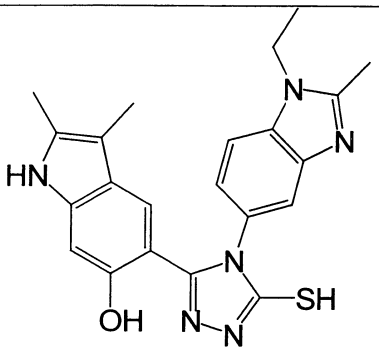
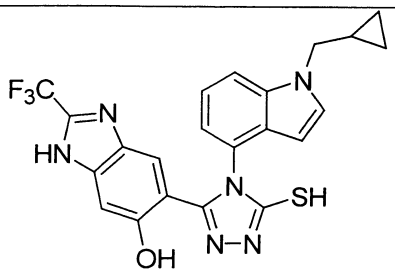
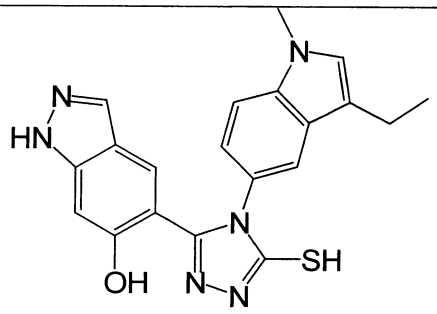
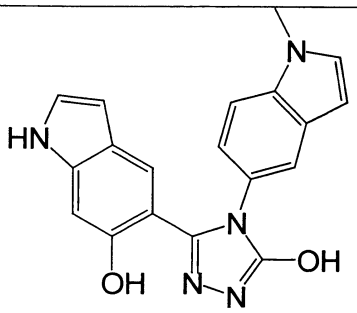
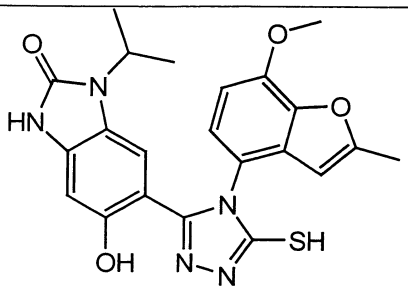
| | | |
|---|---|---|
| 12c |  | 3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(4-二甲基胺甲醯基-萘-1-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 13c |  | 3-(2-側氧基-4-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(2,3-二甲基-4-甲氧基-苯基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 14c |  | 3-(2-側氧基-3-乙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 15c |  | 3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吲哚-4-基]-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |

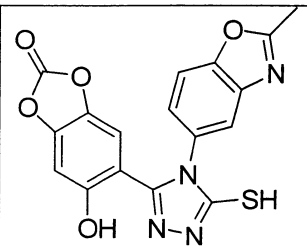
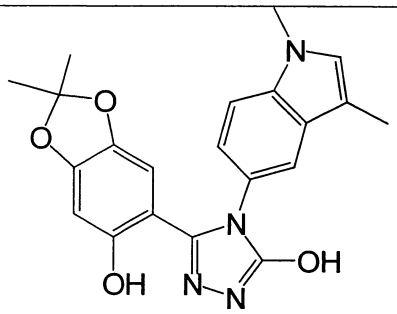
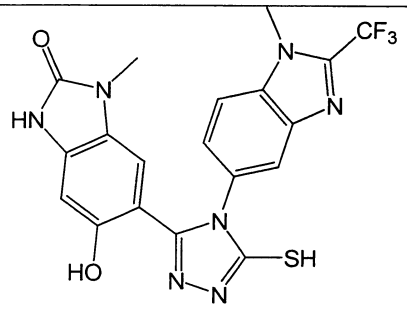
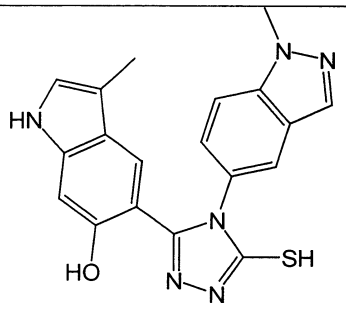
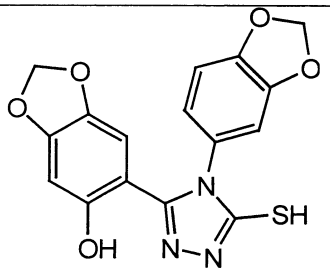
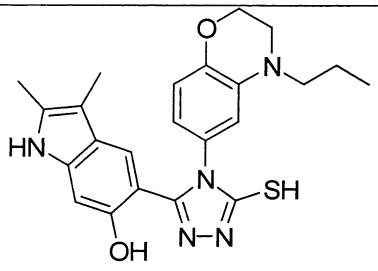
| | | |
|---|---|---|
| 16c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 17c |  | 3-(6-羥基-2,2-二乙基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-二甲基胺甲醯基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 18c |  | 3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯并咪唑-5-基)-4-(1,2,3-三甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 19c |  | 3-[1-二甲基胺甲醯基-6-二甲基胺甲醯基氧基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-二甲基胺甲醯基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑 |

| | | |
|---|---|---|
| 20c |  | 3-(6-乙氧基羰基氧基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-(萘-5-基)-5-乙氧基羰基氧基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 21c |  | 3-(3-環丙基-6-乙醯氧基-1H-吲唑-5-基)-4-(萘-1-基)-5-乙醯氧基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 22c |  | 3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(萘-1-基)-5-(2-羥基-乙基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 23c |  | 3-(2-側氧基-3-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(苯并噻唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 24c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |

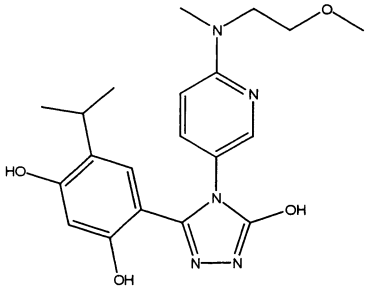
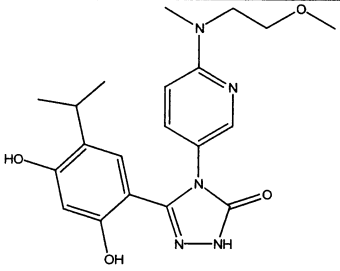
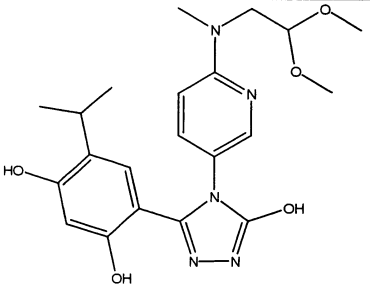
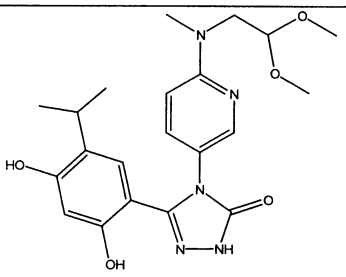
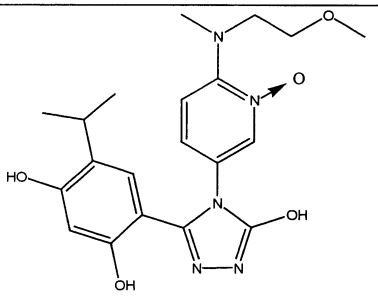
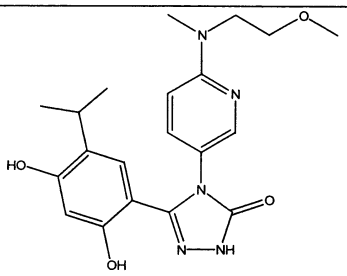
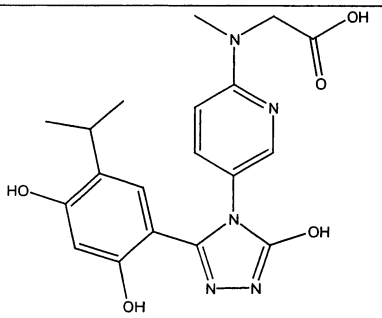
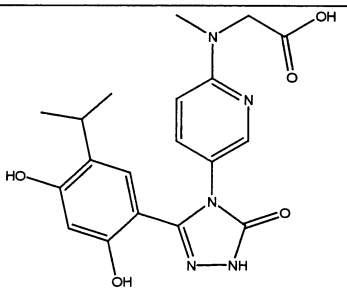
| | | |
|---|---|---|
| 25c |  | 3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(9H-嘌呤-6-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 26c |  | 3-(2-側氧基-1,3-二氫-6-羥基-苯并咪唑-5-基)-4-苯基-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 27c |  | 3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-脲基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 28c |  | 3-[3-甲氧基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(萘-1-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 29c |  | 3-(6-羥基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑 |

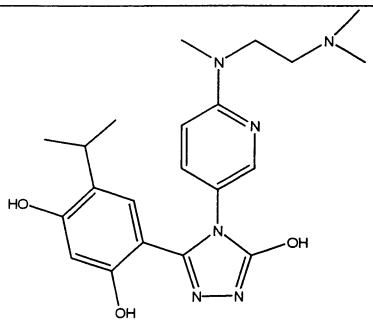
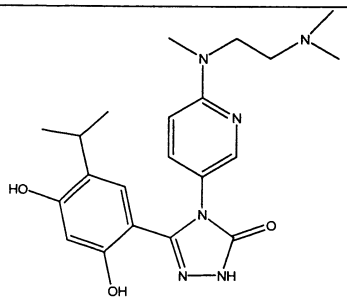
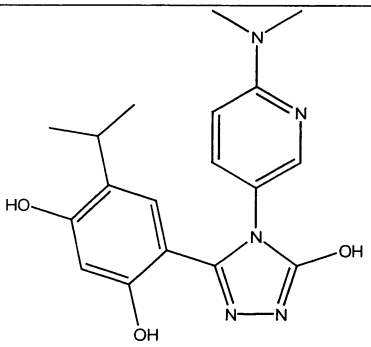
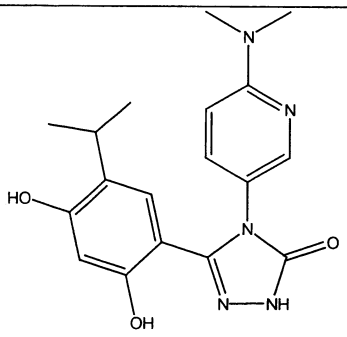
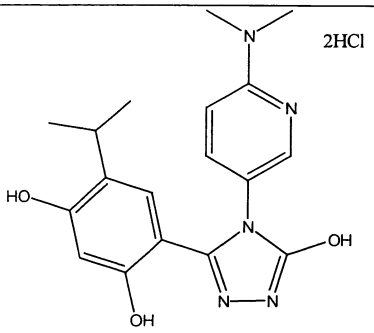
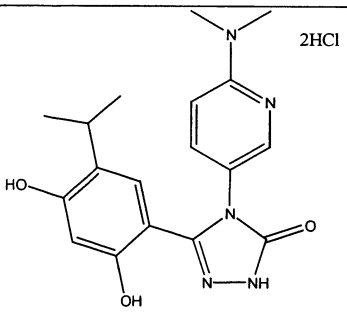
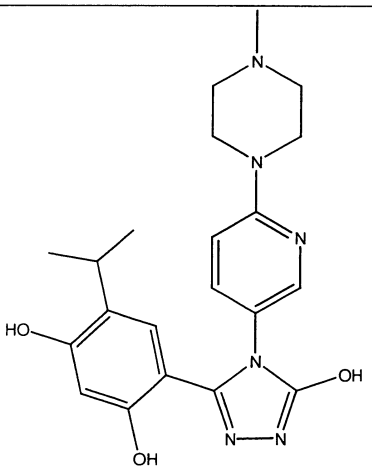
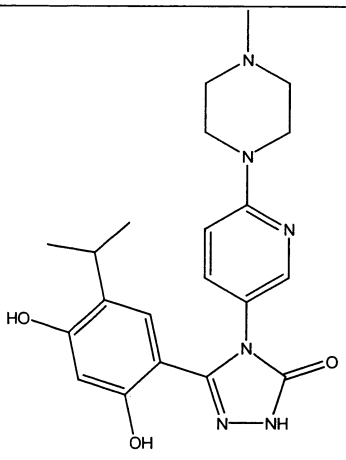
| | | |
|---|---|---|
| 30c |  | 3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-2-氯-1H-吲哚-4-基)-5-羧基胺基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 31c |  | 3-(2-側氧基-3-丙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 32c |  | 3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-4-基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 33c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-4-基)-5-胺磺醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 34c |  | 3-(6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯并咪唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |

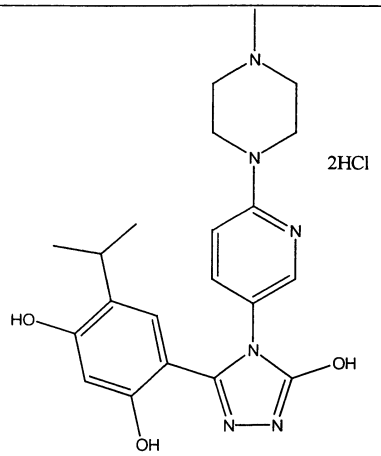
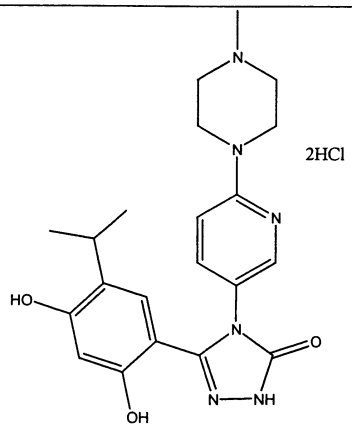
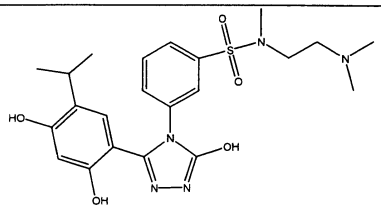
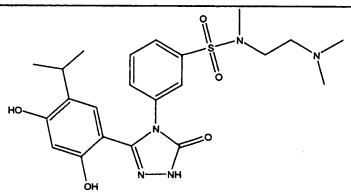
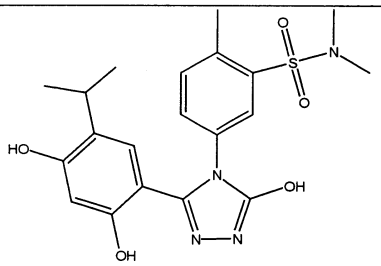
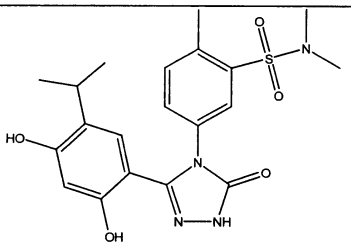
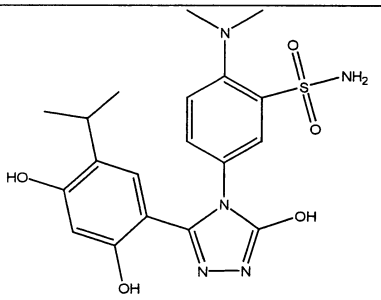
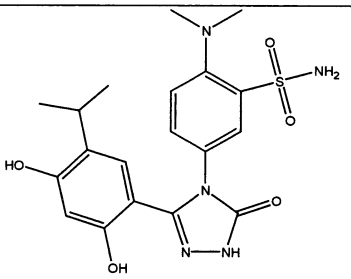
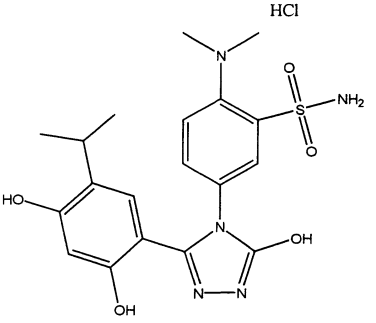
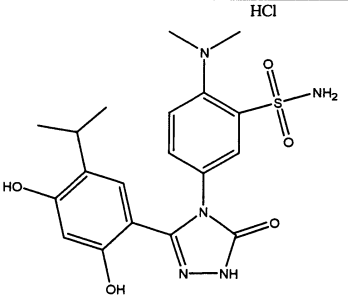
| | | |
|---|---|---|
| 35c |  | 3-(2-側氧基-3-甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-7-甲氧基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 36c |  | 3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 37c |  | 3-(2-三氟甲基-6-羥基-1H-苯并咪唑-5-基)-4-(1-環丙基甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 38c |  | 3-(6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-3-乙基-1H-吲哚-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 39c |  | 3-[6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 40c |  | 3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯并咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯并呋喃-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |

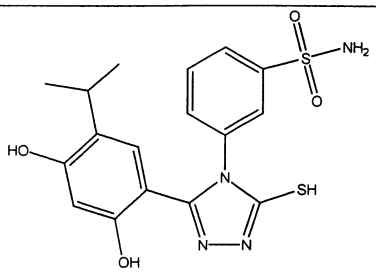
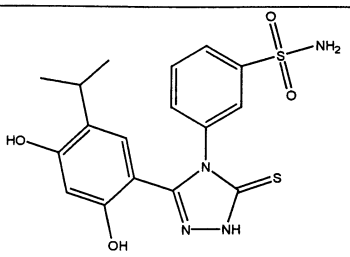
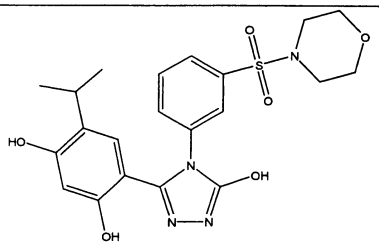
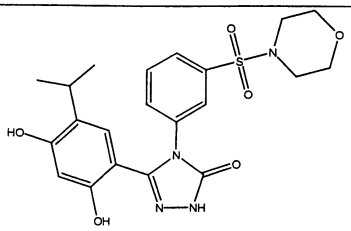
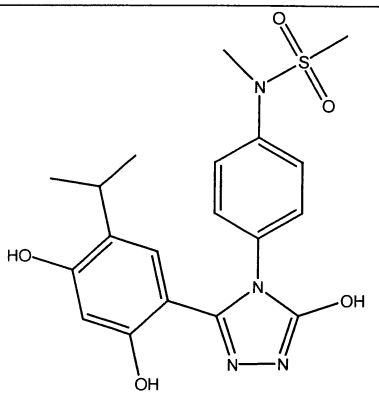
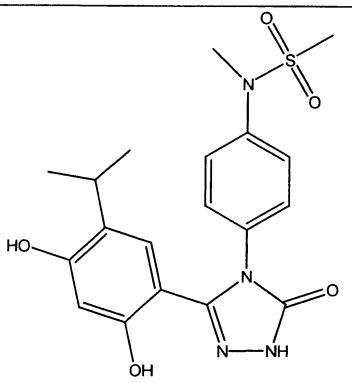
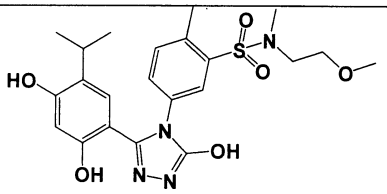
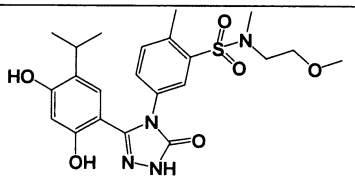
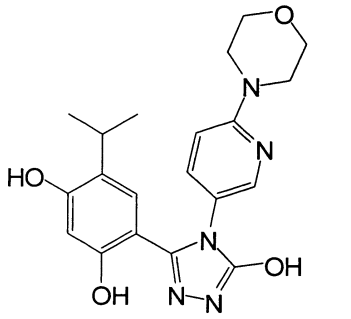
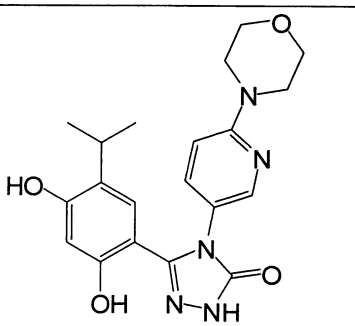
| | | |
|---|---|---|
| 41c |  | 3-(2-側氧基-6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(2-甲基-苯并[呋喃-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 42c |  | 3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 43c |  | 3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯并咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯并呋喃-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 44c |  | 3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 45c |  | 3-(6-羥基-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |
| 46c |  | 3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(4-丙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁井-6-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑 |

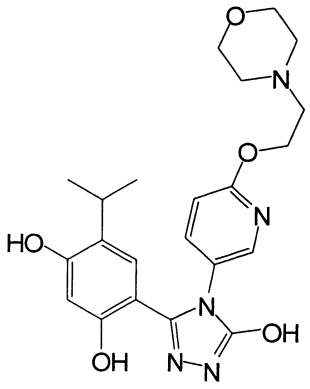
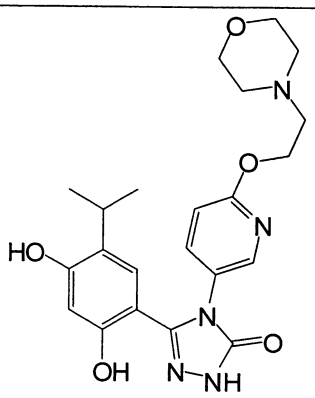
本發明之例示性化合物描述於下表 5 中，包括其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、多晶型物或前藥。

| 編號 | 結構 | 互變結構 | 名稱 |
|---|---|---|---|
| 1d |  |  | 4-(4-(6-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 2d |  |  | 4-(4-(6-(N-(2,2-二甲氧基乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 3d |  |  | 4-(4-(6-(N-(2,2-甲氧基乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 4d |  |  | 2-(N-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-側氧基-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)吡啶-2-基)-N-甲基胺基)乙酸 |

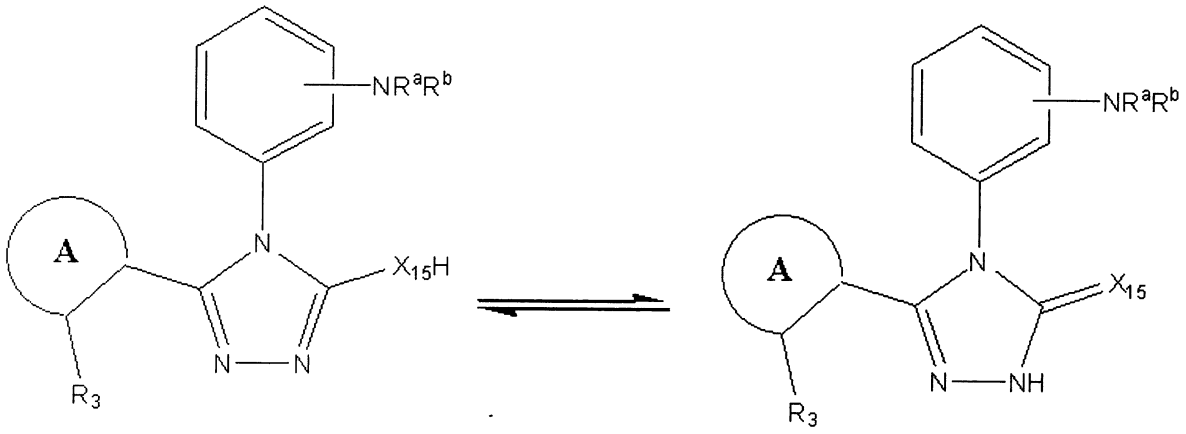
| | | | |
|---|---|---|---|
| 5d |  |  | 4-(4-(6-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 6d |  |  | 4-(4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 7d |  |  | 4-(4-(6-(二甲基胺基)吡啶-3-基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇二鹽酸鹽 |
| 8d |  |  | 4-(5-羥基-4-(6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 9d |  |  | 4-(5-羥基-4-(6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇二鹽酸鹽 |
| 10d |  |  | 3-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯磺醯胺 |
| 11d |  |  | 5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N,N,2-三甲基苯磺醯胺 |
| 12d |  |  | 5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-2-(二甲基胺基)苯磺醯胺 |
| 13d |  |  | 5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-2-(二甲基胺基)苯磺醯胺鹽酸鹽 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 14d |  |  | 3-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-巯基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯磺醯胺 |
| 15d |  |  | 4-(5-羥基-4-(3-(嗎啉基磺醯基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |
| 17d |  |  | N-(4-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基)-N-甲基甲烷磺醯胺 |
| 18d |  |  | 5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N,2-二甲基苯磺醯胺 |
| 19d |  |  | 4-(5-羥基-4-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 20d |  |  | 4-(5-羥基-4-(6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇 |

在某些情況下，存在所揭示化合物之互變異構形式，諸如下文所示之互變結構：




互變異構物

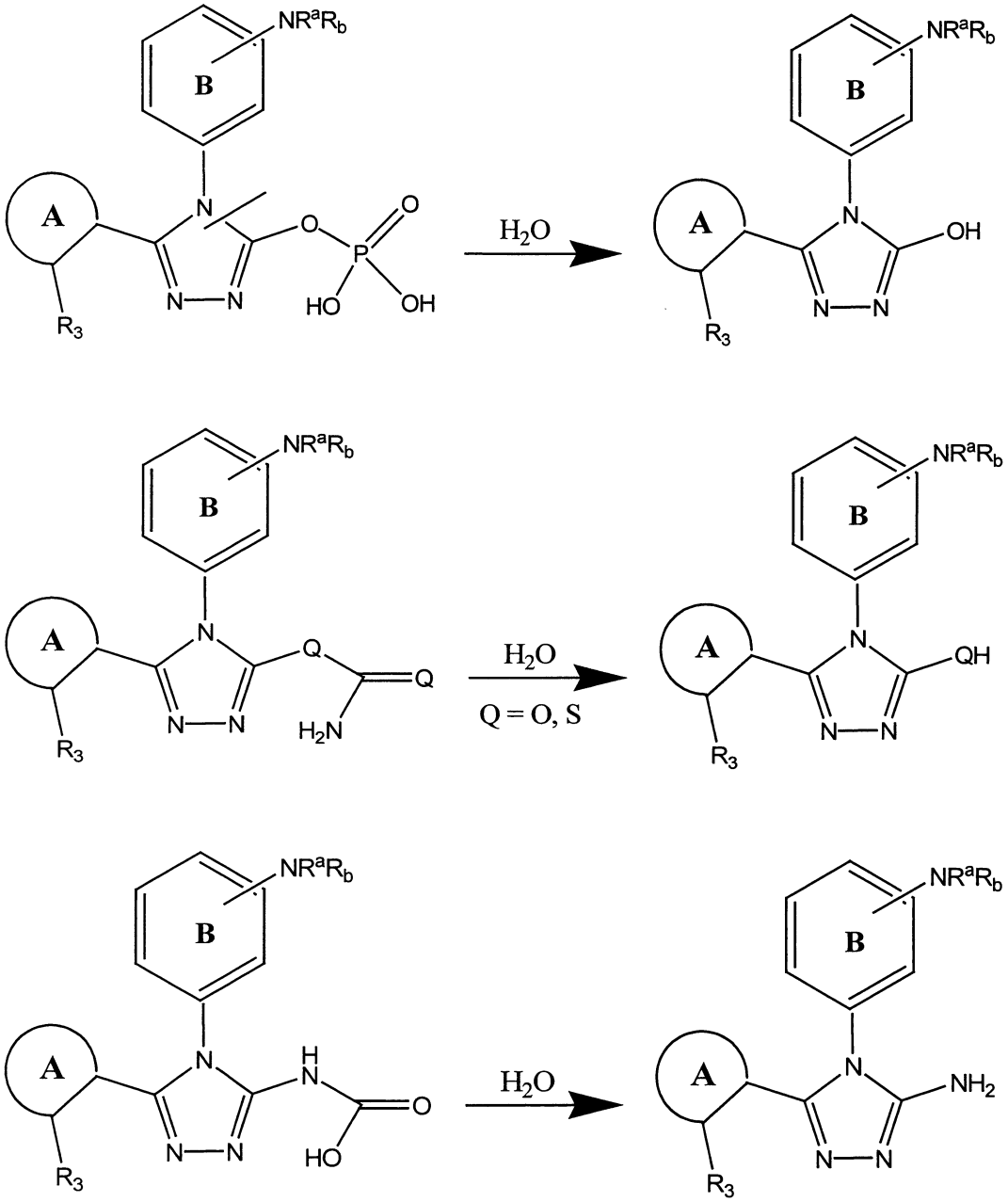
$X_{15}$ = O, S 或 $NR_7$

應瞭解當化合物由本文之結構式表示時，結構式涵蓋化合物可存在之所有其他互變異構形式。可形成與上述結構類似之互變結構的由本文所揭示之式表示之化合物亦較佳。

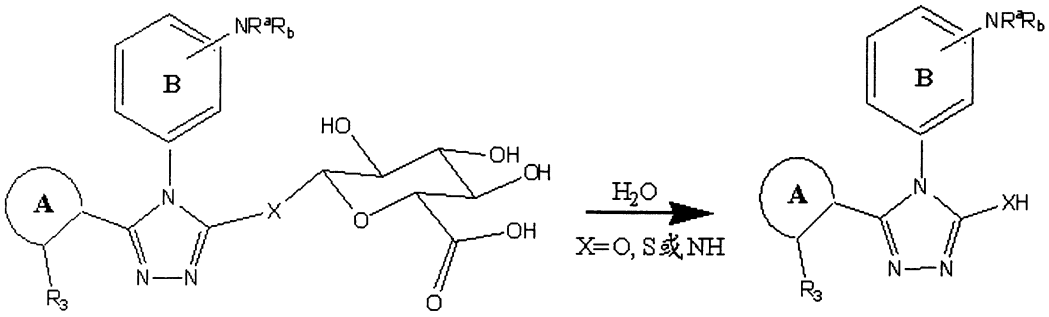
類似地，本說明書涵蓋前藥，亦即可活體內代謝或水解為本發明之化合物之化合物。舉例而言，本發明化合物

.

之以下具體實例可經由以下反應在活體內產生：




,




。

熟習此項技術者應瞭解可將其他可水解保護基用於本發明之化合物以獲得本說明書所涵蓋之前藥。

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 活性。

C.製備本發明化合物之方法

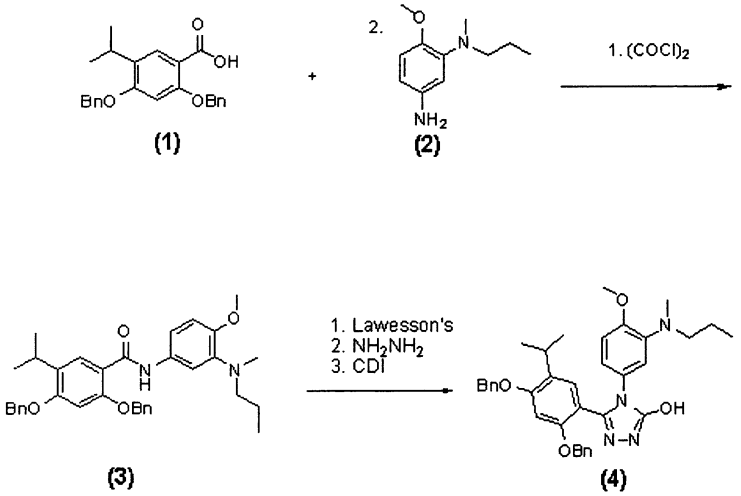
可經由標準熟知合成方法獲得本發明之化合物，例如參見 March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure，第 4 版，1992。尤其，可藉由將苯甲酸（1）與胺基苯基（2）一起加熱以生成苯基苯甲醯胺（3），接著使苯基苯甲醯胺（3）與肼反應以生成三唑（4）（參見以下流程 I）來獲得本發明之化合物。適用於製備本發明之化合物及中間物之起始物質可在市面上購得或者可使用已知合成法及試劑由市售物質製備。

製備本發明化合物之其他方法可見於以下文獻中：美國臨時專利申請案第 60/808,376 號，2006 年 5 月 25 日申請；美國臨時專利申請案第 60/808,342 號，2006 年 5 月 25 日申請；美國臨時專利申請案第 60/808,375 號，2006 年 5 月 25 日申請；及美國臨時專利申請案第 60/902,031 號，2007

年 2 月 16 日申請，此等申請案各自之全部教示內容均以引用的方式併入本文中。

可在一或多個反應步驟中將反應性官能基加以保護，接著使其去保護以恢復最初之官能性。用於羥基之合適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、乙酸酯基及其類似基團。合適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）。合適硫醇保護基之實例包括苄基、第三丁基、乙醯基、甲氧基甲基及其類似基團。其他合適保護基為一般技術者所熟知且包括可見於 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中之基團。

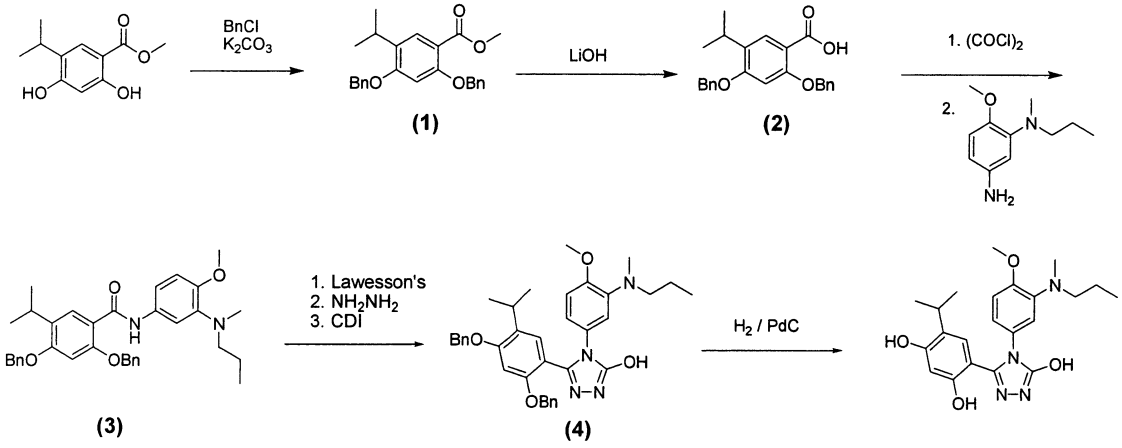
流程 I：本發明之三唑化合物的合成



此外，亦可如以下流程及實施例中所示製備本發明之化合物。

在一具體實例中，可如流程 II 中所示製備化合物。使二羥苯甲酸甲酯與苄基氯反應以產生雙-苄氧基苯甲酸甲酯（1）。可接著將雙-苄氧基苯甲酸甲酯與 LiOH 一起加熱以生成雙-苄氧基苯甲酸（2）。接著使雙-苄氧基苯甲酸（2）與胺基苯基反應以產生苯基-苯甲醯胺（3）。接著使苯基-苯甲醯胺（3）與肼反應以生成三唑（4）。可接著在披鈀木炭存在下使羥基去保護以生成最終產物。

流程 II



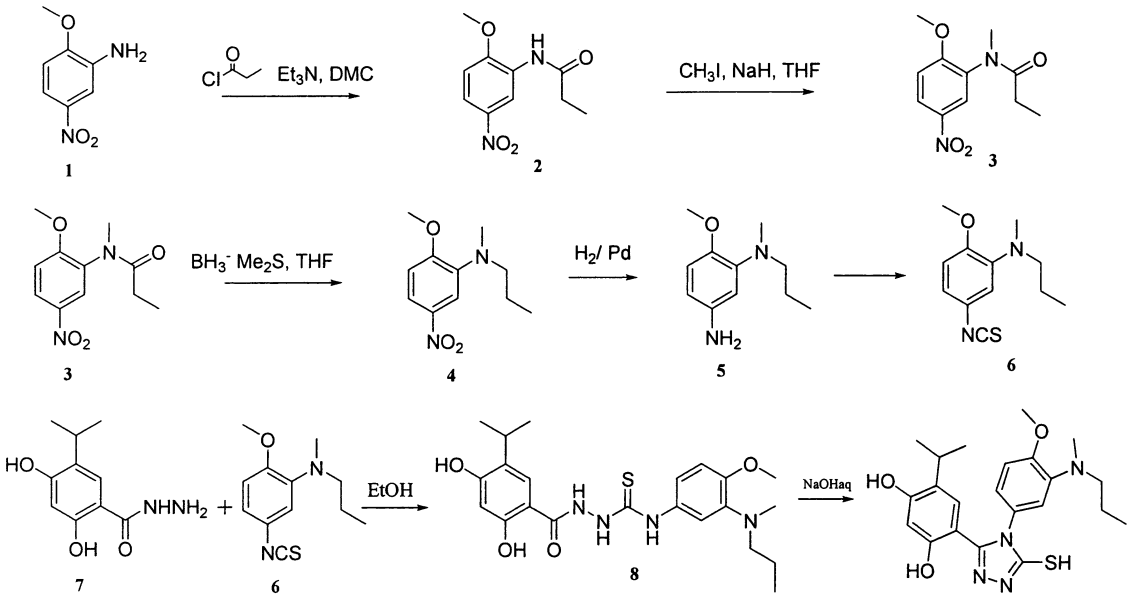

在另一具體實例中可如流程 III 中所示製備化合物。可使硝基苯胺（1）與丙醯氯反應以生成硝基-苯基-丙醯胺（2）。可接著將 NaH 添加至（2）於無水 THF 中之溶液中，隨後添加碘甲烷以生成純產物硝基-苯基-N-甲基丙醯胺（3）。

可將硝基-苯基-N-甲基丙醯胺（3）與硼烷-甲基硫錯合物一起加熱以生成硝基-苯基-甲基-丙基-胺（4）。可使（4）於含有 Pd-C 之 MeOH/EtOAc 中之溶液經受氫化以生成 N-甲基-N-丙基-苯-1,3-二胺（5）。

可向（5）於 $CH_2Cl_2$ 中之攪拌溶液中添加 1,1'-硫羰基二咪唑以生成(5-異硫氰酸-2-甲氧基-苯基)-甲基-丙基-胺（6）。

可使異硫氰酸酯（6）與醯肼（7）反應以生成中間物（8）。可將 NaOH 於水中之溶液添加至中間物（8）中，接著可用氮吹拂且加熱。接著可將反應混合物冷卻且酸化。可接著過濾混合物並純化以生成 4-異丙基-6-{5-巰基-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。

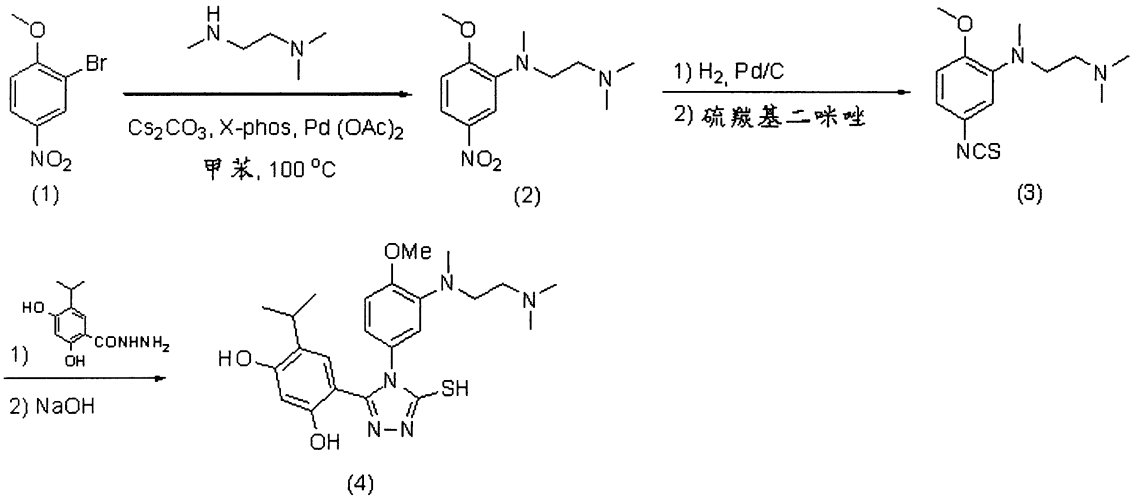
流程 III



在另一具體實例中可如流程 IV 中所示製備化合物。可使溴-硝基苯（1）與 $N^1,N^2,N^2$-三甲基乙-1,2-二胺反應以生成 $N^1$-(硝基苯基)-$N^1,N^2,N^2$-三甲基乙-1,2-二胺（2）。可使（2）之溶液經受氫化，穿過短的矽藻土墊，用 MeOH 洗滌且在減壓下蒸發。可接著將硫羰基二咪唑添加至（2）中以生成 $N^1$-(異硫氰酸-苯基)-)-$N^1,N^2,N^2$-三甲基乙-1,2-二胺（3）。

可接著使異硫氰酸酯（3）與苯甲酸醯肼反應以生成最終產物 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）。

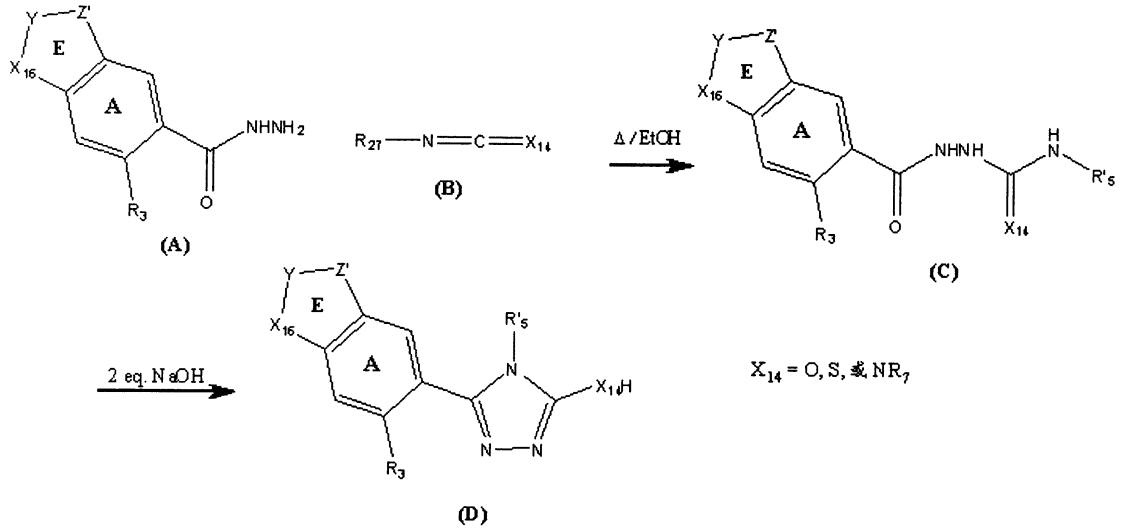
流程 IV




可藉由在醇中將醯肼（A）與異氰酸酯（$X_{14}$=O）、異硫氰酸酯（$X_{14}$=S）或碳化二醯亞胺（$X_{14}$=$NR_7$）（B）一起加熱以形成中間物（C）來獲得某些本發明之化合物。可藉由在包括約 2 莫耳當量 NaOH 之水溶液中加熱中間物

（C）而使其環化以形成三唑核心（D）（參見以下流程 V）。

流程 V：本發明之三唑化合物的合成




適用於製備本發明之化合物及中間物之起始物質可在市面上購得或者可使用已知合成法及試劑由市售物質製備。舉例而言，可藉由使酯（諸如 6-羥基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯）或酸氯化物與肼反應來製備醯肼。

可以多種方式由具有一級胺基團之化合物形成異氰酸酯及異硫氰酸酯（$X_{14}$ 分別為 O 或 S）。舉例而言，可使一級胺與碳醯氯或硫碳醯氯反應以分別形成異氰酸酯或異硫氰酸酯。或者，可使氰酸根或硫氰酸根離子與鹵代烷反應以形成異氰酸烷基酯或異硫氰酸烷基酯。此外，可藉由使重氮鹽與硫氰酸根離子反應來製備異硫氰酸酯。可藉由使用脫水劑（諸如於吡啶中之甲苯磺醯氯、$POCl_3$、$PCl_5$、$P_2O_5$-吡啶及 $Ph_3PBr_2$-$Et_3N$）使脲脫水來製備碳化二醯亞胺（$X_{14}$ 為 $NR_7$）。製備異氰酸酯、硫異氰酸酯及碳化二醯亞胺之其

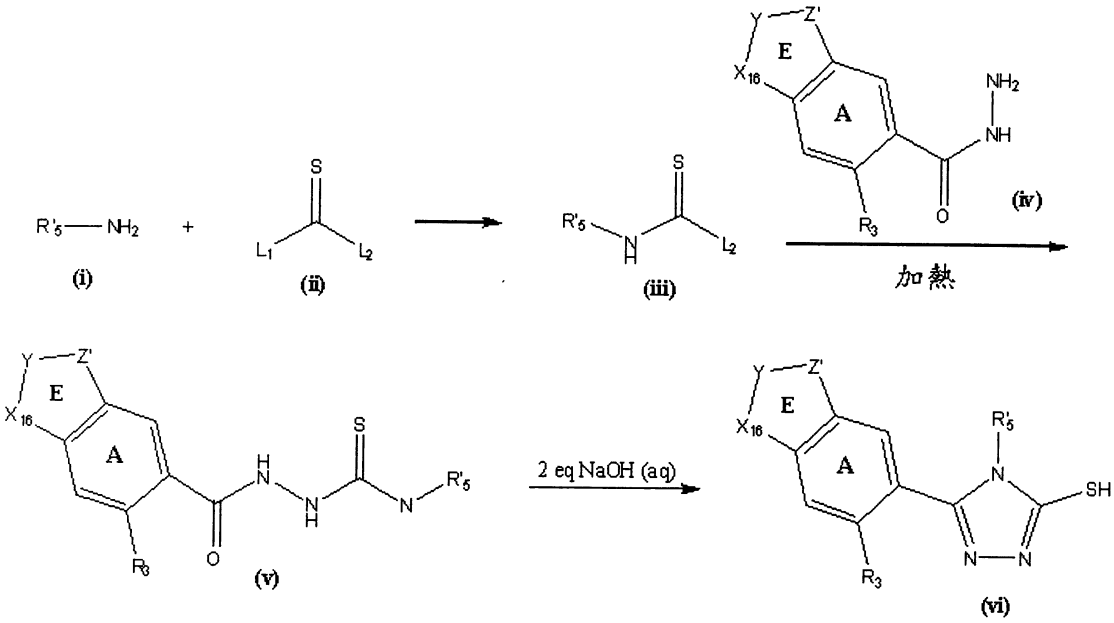
他方法可見於 March, J. Advanced Organic Chemistry; Reactions Mechanisms, and Structure，第 4 版，1992 中，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中。

可在一或多個反應步驟中將反應性官能基加以保護，接著使其去保護以恢復最初之官能性。用於羥基之合適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、乙酸酯基及其類似基團。合適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）。合適硫醇保護基之實例包括苄基、第三丁基、乙醯基、甲氧基甲基及其類似基團。其他合適保護基為一般技術者所熟知且包括可見於 T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981 中之基團。

流程 VI 中展示製備本發明化合物之可選擇方法。在此方法中，在約室溫下將芳基或雜芳基胺化合物（i）與具有兩個脫離基 $L_1$ 及 $L_2$（諸如咪唑-1-基）之硫羰基（ii）一起攪拌以形成化合物（iii）。與化合物（i）相比，硫羰基化合物通常以約 1.05 eq.至約 1.3 eq.之少許莫耳過量存在。接著將化合物（iii）與醯肼化合物（iv）在溶劑中組合且加熱至約 50℃至約 100℃歷時約 0.5 至 5 小時以形成化合物（v）。化合物（iii）及化合物（iv）通常可以約等莫耳比存在或化合物（iii）少許過量，諸如與化合物（iv）相比化合物（iii）為約 1.01 至約 1.1 莫耳當量。接著可藉由將化合物（v）懸浮於含有約 2 莫耳當量 NaOH 之水溶液

中且將溶液加熱至約 75℃至約 110℃歷時約 0.5 小時至約 2 小時來使化合物（v）環化以形成本發明之三唑化合物（vi）。通常在加熱前藉由使惰性氣體（諸如氮或氬）鼓泡通過溶液來使含有化合物（v）之 NaOH 溶液脫氣。

流程 VI：本發明之三唑化合物的可選擇合成

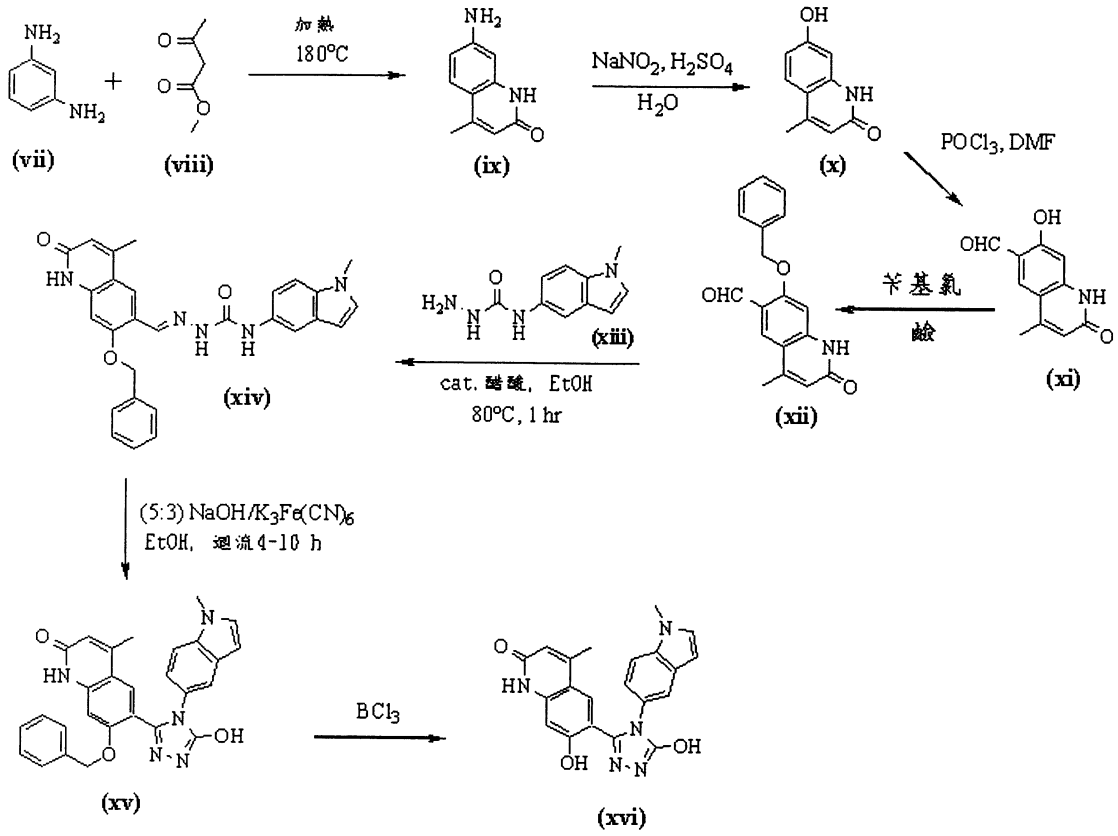



流程 VII 中展示製備本發明化合物之另一可選擇方法。在此方法中，使用 Vilsmeier 反應將醛基加成至在羥基鄰位具有酚系羥基之芳基或雜芳基上。舉例而言，使二胺基苯（vii）與 3-側氧基-丁酸甲酯（viii）反應以形成 7-胺基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮（ix）。使 7-胺基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮（ix）之胺基轉化為重氮鹽且藉由將其在水溶液中用 $NaNO_2$ 及 $H_2SO_4$ 處理而經羥基置換以形成 7-羥基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮（x）。接著用 $POCl_3$ 及二甲基甲醯胺（DMF）處理 7-羥基-4-甲基-1H-喹啉-2-酮（x）以在酚系羥基鄰位

加成醛基，從而形成 2-側氧基-7-羥基-4-甲基-1,2-二氫-1H-喹啉-6-甲醛（xi）。接著將羥基用羥基保護基（諸如苄基）加以保護，例如藉由使 2-側氧基-7-羥基-4-甲基-1,2-二氫-1H-喹啉-6-甲醛（xi）與苄基氯在鹼存在下反應以形成 2-側氧基-7-苄氧基-4-甲基-1,2-二氫-1H-喹啉-6-甲醛（xii）。

使 1-甲基-6-胺基-吲哚與氯甲酸苯酯反應以形成胺基甲酸 1-甲基-1H-吲哚-6-苯酯，接著在二噁烷中將其與肼一起加熱以形成 1-甲基-1H-吲哚-6-胺基醯肼（xiii）。在含有催化量之乙酸之乙醇溶液中將 1-甲基-1H-吲哚-6-胺基醯肼（xiii）與 2-側氧基-7-苄氧基-4-甲基-1,2-二氫-1H-喹啉-6-甲醛（xii）一起加熱以形成中間物（xiv）。藉由將中間物（xiv）與催化量之(5:3) $NaOH/K_3Fe(CN)_6$ 在乙醇溶液中一起加熱約 4 至 10 小時而使中間物（xiv）環化以形成三唑環，從而形成化合物（xv）。藉由用 $BCl_3$ 處理化合物（xv）而使其羥基去保護以形成本發明之化合物（xvi）。

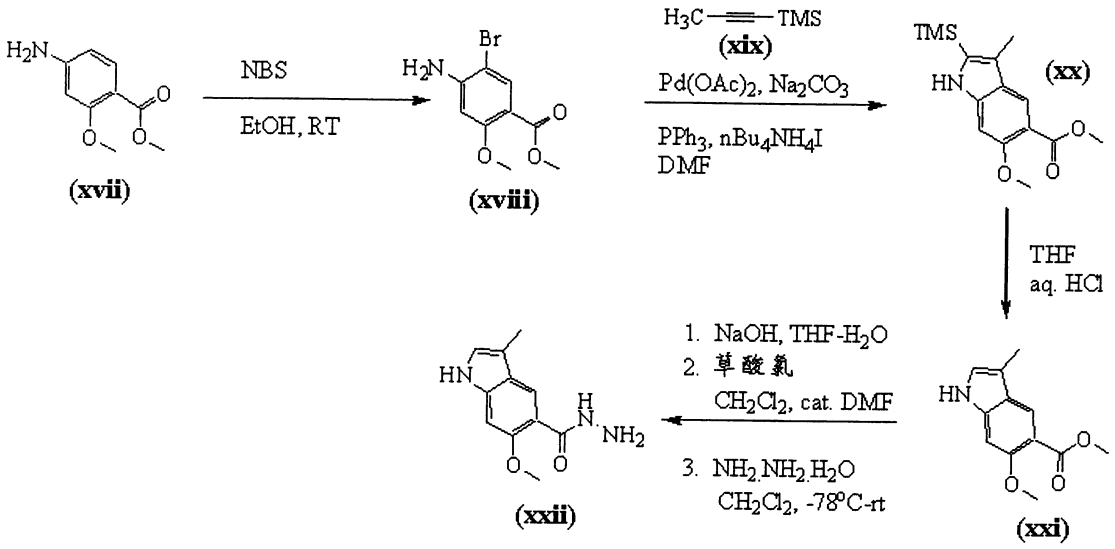
流程 VII：本發明之三唑化合物的可選擇合成




亦可藉由用 N-溴代丁二醯胺處理 2-甲氧基-4-胺基-苯甲酸甲酯（xvii）於乙醇中之溶液以形成 2-甲氧基-4-胺基-5-溴-苯甲酸甲酯（xviii）（參見流程 VIII）來製備吲哚醯肼。接著在乙酸鈀、$Na_2CO_3$、三苯膦及碘化四丁基銨存在下使 2-甲氧基-4-胺基-5-溴-苯甲酸甲酯（xviii）於 DMF 中之溶液與三甲基-丙-1-炔基矽烷（xix）反應以形成 6-甲氧基-3-甲基-2-三甲基矽烷基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯（xx）。接著用 HCl 水溶液處理化合物（xx）以移除三甲基矽烷基且形成 6-甲氧基-3-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯（xxi）。用於 $THF/H_2O$ 溶液中之 NaOH 處理化合物（xxi）以將酯轉化為羧酸。接著藉由在二氯甲烷及催化量之 DMF 中用草醯氯處理羧酸來活化羧酸，接著藉由在二氯甲烷中用水合肼處

理經活化之羧酸而使其轉化為醯肼以形成 6-甲氧基-3-甲基-1H-吲哚-5-甲酸醯肼（xxii）。可在流程 V 或 VI 之方法中使用醯肼（xxii）以形成本發明之化合物。

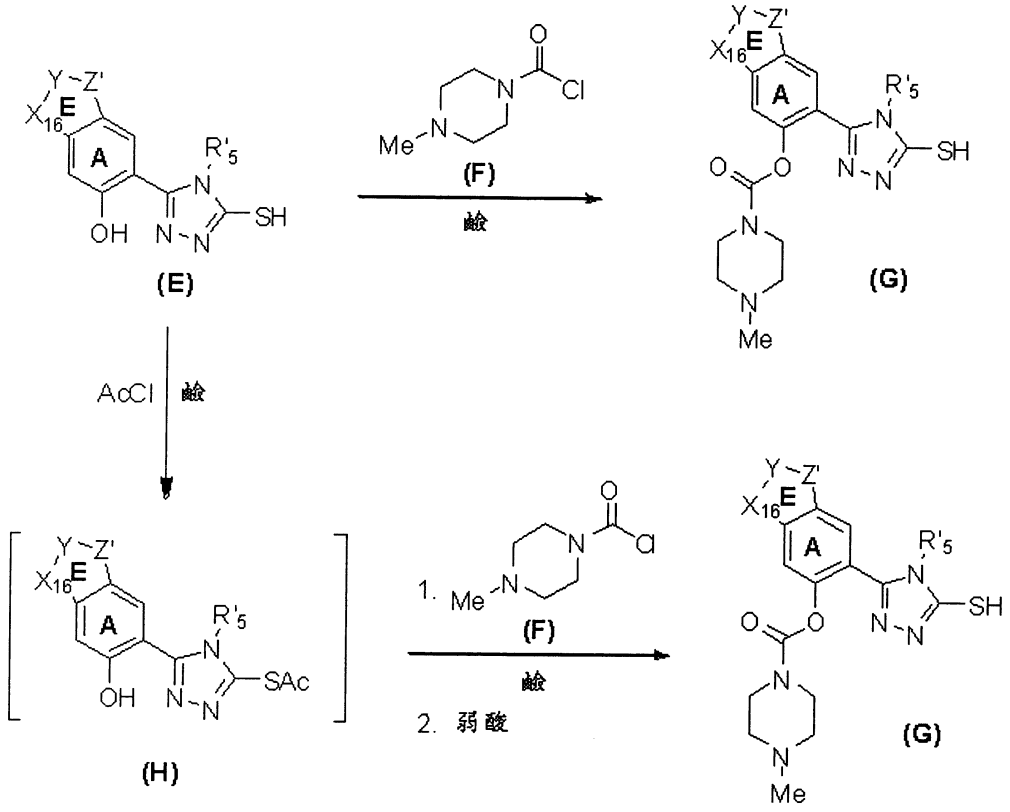
流程 VIII：製備 1H-吲哚-醯肼之方法




在一具體實例中，本發明化合物之環 A 具有羥基取代基。在此具體實例中，有時需要藉由用可在活體內水解之部分保護羥基來製備前藥。預期保護羥基可提高本發明化合物之循環半衰期。此外，加至羥基上之基團增加本發明化合物之水溶性係所欲的。在一具體實例中，使用 4-甲基-哌啡-1-胺甲醯基保護羥基（參見流程 IX）。在此具體實例中，在鹼存在下用約 1 莫耳當量之 4-甲基-哌啡-1-羰基氯（F）處理諸如化合物（E）之本發明化合物以形成羥基經保護之化合物（G）。或者，可藉由使化合物（E）與 1 莫耳當量之醯基氯在鹼存在下反應而首先保護巯基以形成中間物（H）。接著可使中間物（H）與約 1 莫耳當量之 4-甲

基-哌啡-1-羰基氯（F）在鹼存在下反應，接著可藉由用弱酸處理來移除乙醯基以形成化合物（G）。

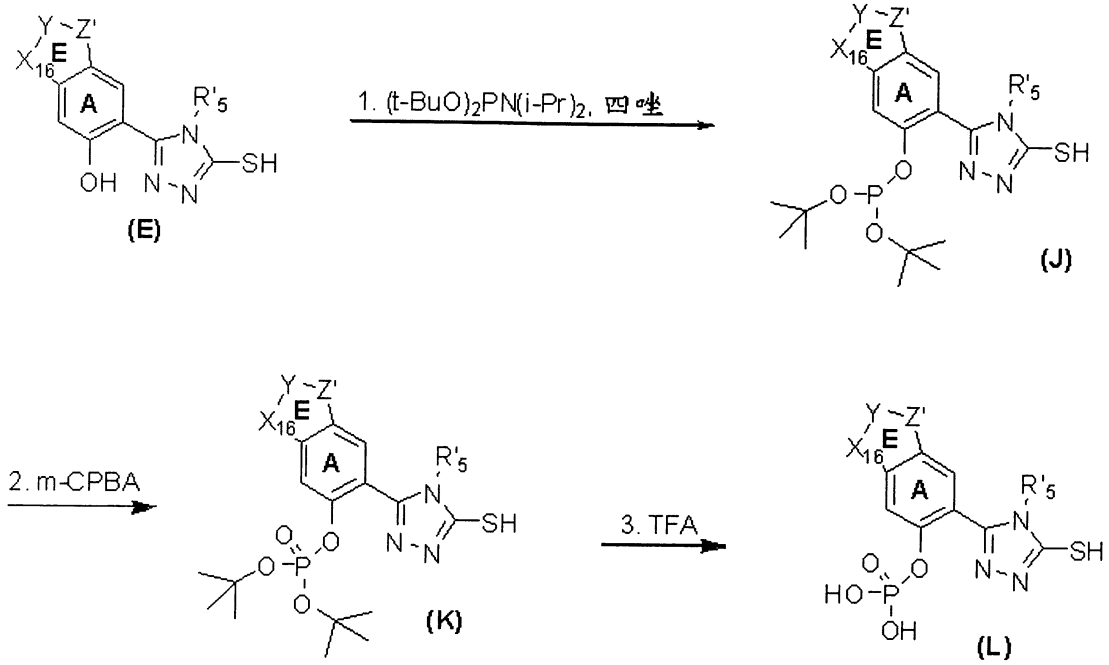
流程 IX：其中本發明化合物之 4-羥基經 4-甲基-哌啡-1-胺甲醯基保護之前藥的製備



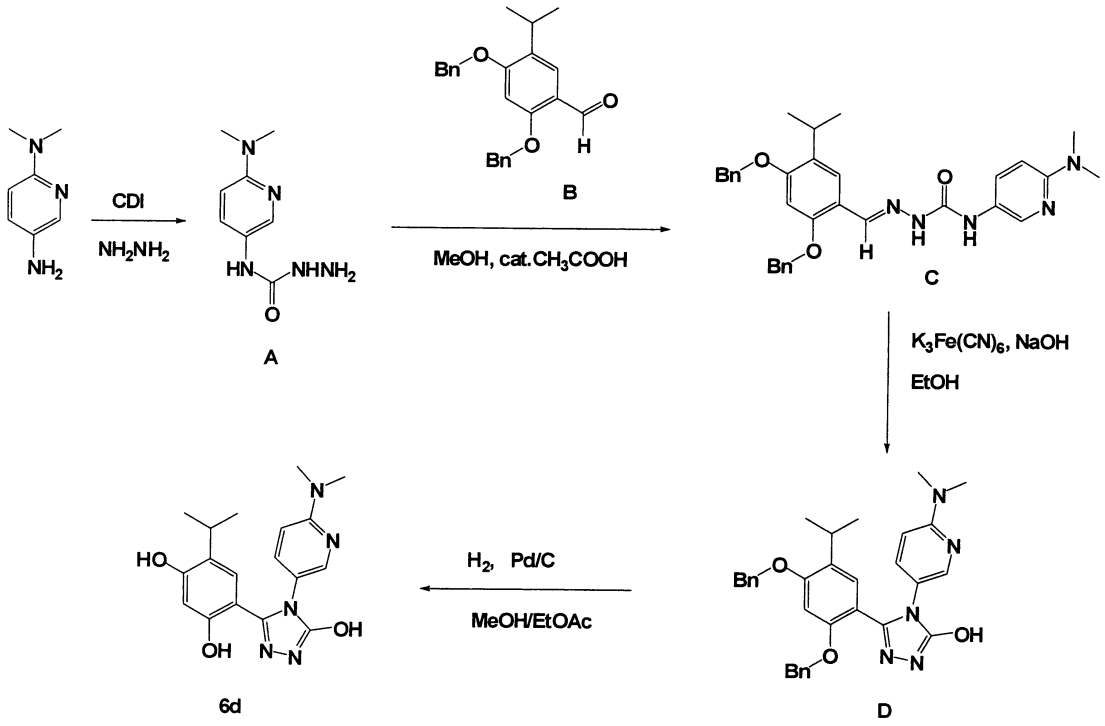

可藉由將磷酸酯基加成至環 A 上之羥基取代基上來形成本發明化合物之另一前藥（流程 X）。在此具體實例中，在四唑存在下用約 1 莫耳當量之二異丙基胺基磷酸二第三丁酯處理諸如化合物（E）之本發明化合物以生成化合物（J）。接著用 m-CPBA 氧化磷基團以形成化合物 K 之磷酸二第三丁酯基團。接著用三氟乙酸（TFA）水解第三丁基以生成化合物 L 之磷酸基。

流程 X：其中本發明化合物之 4-羥基經磷酸酯基保護

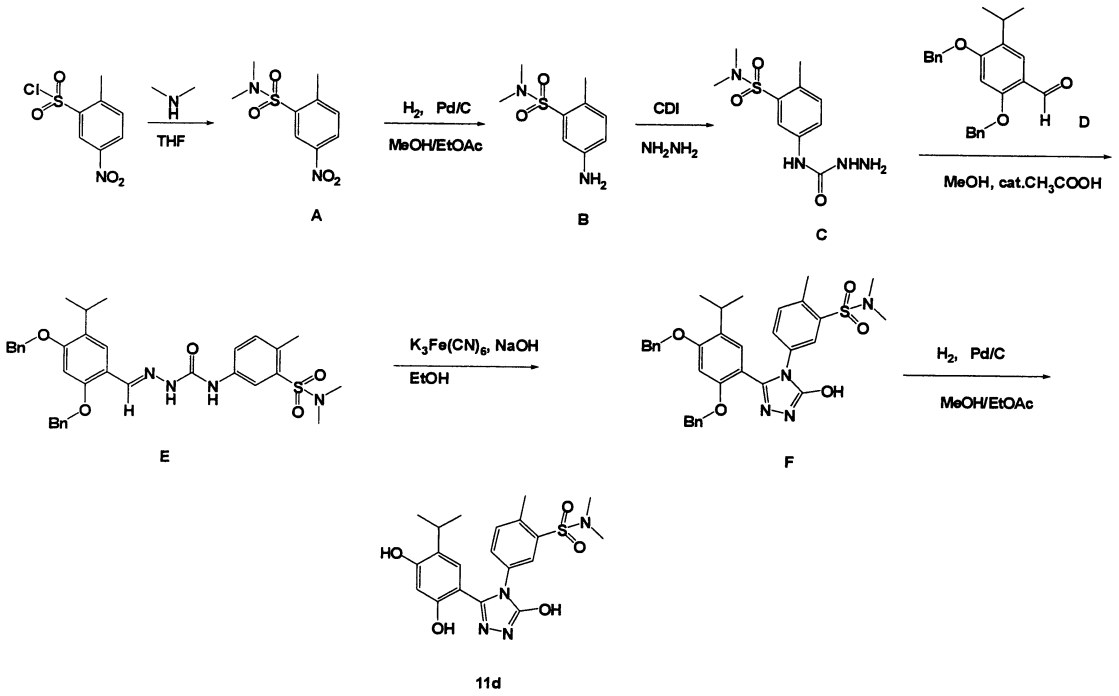
之前藥的製備




流程 XI：某些三唑化合物之合成



流程 XII：某些三唑化合物之合成




D.本發明化合物之用途

本發明係關於療法，其包括對受藥者，較佳人類受藥者投予一或多種本發明之化合物及包含該等化合物之組合物以抑制 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。

在一具體實例中，本發明係關於治療其中牽涉 c-kit 之異常表現及/或活化為成因之癌症。該方法包含投予患者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在一具體實例中，本發明係關於治療其中牽涉 Bcr-Abl 之表現為成因之癌症。該方法包含投予患者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在一具體實例中，本發明係關於治療其中牽涉 flt-3 之異常表現及/或活化為成因之癌症。該方法包含投予患者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在一具體實例中，本發明係關於治療其中牽涉 EGFR 之異常表現及/或活化為成因之癌症。該方法包含投予患者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在一具體實例中，本發明係關於治療其中 Hsp90 與正常細胞相比過度表現之癌症。該方法包含投予患者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。其中 Hsp90 過度表現之癌症之實例包括彌漫性大 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

在一態樣中，本發明提供抑制細胞中 Hsp90 活性之方法，其包含投予細胞有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予受藥者中，較佳哺乳動物中且更佳人類中之細胞。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防哺乳動物增殖病症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防增殖病症。在另一具體實例中，增殖病症為癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物癌症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中 c-kit 相關癌症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防 c-kit 相關癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中 Bcr-Abl 相關癌症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防 Bcr-Abl 相關癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中 flt3 相關癌症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防 flt3 相關癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在

一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中 EGFR 相關癌症之方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防 EGFR 相關癌症。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療哺乳動物中特徵為與同一類型之正常細胞相比 Hsp90 有所上調之癌症的方法，其包含投予哺乳動物有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，將化合物投予人類以治療或預防與 Hsp90 上調相關之癌症。在另一具體實例中，與 Hsp90 上調相關之癌症為 DLBCL。在另一具體實例中，將化合物與一或多種其他治療劑一起投予。在一較佳具體實例中，該或該等其他治療劑為抗癌劑。

在另一態樣中，本發明提供治療或抑制需要其之受藥者中血管生成之方法，其包含投予受藥者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在另一態樣中，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，其包含使新生血管系統與有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物接觸。在一態樣中，新生血管系統係處於受藥者體內且藉由投予受藥者有效量之由式（I）-（XL）表示

之化合物及表 1-5 中所示之化合物來阻斷、阻塞或以其他方式中斷新生血管系統中之血流。在一態樣中，受藥者為人類。

本發明提供預防、治療、控制或改善需要其之受藥者中之感染之方法，其包含投予有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防真菌感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防酵母感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由假絲酵母引起之酵母感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防細菌感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由革蘭氏陽性細菌引起之細菌感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由革蘭氏陰性細菌引起之細菌感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防病毒感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於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之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由 A 型流感病毒、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之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防寄生蟲感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防原蟲感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由惡性瘧原蟲或庫魯茲錐體蟲引起之感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由利什曼原蟲屬原蟲引起之感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防阿米巴感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防蠕蟲感染之方法。

在一態樣中，本發明係關於治療或預防由曼氏血吸蟲引起之感染之方法。

在一態樣中，將本發明之化合物與一或多種其他抗感染治療劑組合投予。

本發明提供抑制拓撲異構酶 II 之方法，其包含投予有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。

在另一具體實例中，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。

在一態樣中，該疾病為增殖疾病。

在另一態樣中，該增殖疾病為癌症。

在一態樣中，該疾病為感染。

本發明提供治療需要其之受藥者中發炎性病症之方法，其包含投予有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，發炎性病症係選自由以下各病組成之群：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、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 相關神經退化、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）；心肌病、缺血性心臟病、高膽固醇血症、動脈粥樣硬化、子癇前期；慢性肝功能衰竭、大腦及脊髓創傷。

本發明提供治療需要其之受藥者中免疫病症之方法，其包含投予有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，免疫病症係選自由以下各病組成之群：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（諸如韋格納肉牙腫病）、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、1 型或免疫介導型糖尿病、格雷氏病、橋本甲狀腺炎、自體免疫卵巢炎及睾丸炎、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。

本發明提供抑制需要其之受藥者中免疫反應之方法，其包含投予有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 中所示之化合物。在一具體實例中，需要免疫抑制之受藥者為已接受器官或組織移植物之受藥者，該移植物諸如皮膚移植物、心臟、腎臟、肺、肝臟、胰腺、角膜、腸、胃及其類似移植物。在另一具體實例中，需要免疫抑制之受藥者為已接受幹細胞移植之受藥者。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）。

本發明提供抑制需要該治療之受藥者中發炎性細胞因子產生之方法，該等發炎性細胞因子諸如為 G-CSF、GM-CSF、IL-12、IL-1β、IL-23、IL-6、IL-8 及 TNF-α。該方法包含投予受藥者有效量之由式（I）-（XL）表示之化合物及表 1-5 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)，由此有助於菌落形成及血細胞生成。經常在急性骨髓性白血病（AML）中觀測到且有時在急性淋巴細胞性白血病（ALL）中觀測到 c-kit 表現（請參見 Sperling 等人，1997, Haemat., 82:617-621；Escribano 等人，1998, Leuk. Lymph., 30:459-466)。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)。然而，SCF 保護 AML 細胞免於發生由化療劑誘發之細胞凋亡（Hassan 等人，1996, Acta. Hem., 95:257-262)。因此，由本發明化合物對 Hsp90 之抑制所引起之 c-kit 降解將增強此等藥劑之功效且可能誘發 AML 細胞之細胞凋亡。

發現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)可由 SCF 與其他細胞因子之組合顯著增強。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)，該擴增似乎主要由對細胞凋亡性死亡之抑制引起（Jones, 1997, Curr. Opin. Onc., 9:3-7）。已報導費城染色體之產物 p210.sup.BCR-ABL 介導細胞凋亡之抑制(Bedi 等人，1995, Blood, 86:1148-1158)。因為 p210.sup.BCR-ABL 及 c-kit RTK 均抑制細胞凋亡且已提出 p62.sup.dok 為受質（Carpino 等

人，1997, Cell, 88:197-204)，所以受此等激酶介導之純系擴增有可能經由常見信號轉導途徑發生。然而，已報導 c-kit 直接與 p210.sup.BCR-ABL 相互作用(Hallek 等人，1996, Brit. J Haem., 94:5-16)，其暗示 c-kit 更可能在 CML 病理學中具有病因性作用。因此，將證實由本發明化合物對 Hsp90 之抑制所引起之 c-kit 降解適用於治療 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)，且已在數種結腸癌細胞系中觀測到 SCF 及 c-kit 之自分泌環(autocrine loop)（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，藉由使用中和抗體破壞自分泌環（Lahm 等人，1995, Cell Growth & Differ., 6:1111-1118）及下調 c-kit 及/或 SCF 可顯著抑制細胞增殖(Lahm 等人，1995, Cell Growth & Differl., 6:1111-1118; Bellone 等人，1997, J. Cell Physiol., 172:1-11)。

已在胃癌細胞系中觀測到 SCF/c-kit 自分泌環（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）而言亦似乎重要。GIST 為消化系統之最常見的間葉細胞腫瘤。超過 90%之 GIST 表現 c-kit，此與來自 Cajal 間質細胞（ICC）之此等腫瘤細胞之假定來源相一

致（Hirota 等人，1998, Science, 279:577-580）。觀測到在來自數不同患者之 GIST 中表現之 c-kit 在胞內近膜域中具有突變，導致組成性活化（Hirota 等人，1998, Science 279:577-580）。因此，由本發明化合物對 Hsp90 之抑制所引起之 c-kit 降解將為治療此等癌症之有效方法。

已在組織學上將雄性生殖細胞腫瘤分類為以下兩種：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。認為精原細胞瘤及非精原細胞瘤均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）。已報導 c-kit 及 SCF 對於胚胎發生期間之正常性腺發育必不可少（Loveland 等人，1997, J. Endocrinol., 153:337-344）。損失受體或配位體均會導致動物缺少生殖細胞。在出生後測試中，已發現 c-kit 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 及 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）。此等腫瘤表現 c-kit 及 SCF，且自分泌環可藉由與 E6 及 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）之缺陷型信號轉導突變體抑制表現 HPV16 E6 及 E7 之小鼠中睪丸腫瘤之形成。因為 c-kit 激酶活化對於此等動物中之腫瘤發生具有關鍵性，所以抑制 Hsp90 且由此引起 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睪丸腫瘤。

生殖細胞腫瘤上 c-kit 之表現展示大部分原位癌及精原細胞瘤表現該受體，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，由本發明化合物對 Hsp90 之抑制所引起之 c-kit 降解將為治療此等癌症之有效方法。

SCF 及 c-kit 在正發育之齧齒動物之整個中樞神經系統中表現，且表現模式表明在神經外胚層細胞生長、遷移及分化中之作用。亦已報導 SCF 及 c-kit 在成人大腦中表現（Hamel 等人，1997, J. Neuro-Onc., 35:327-333）。亦已在正常人類大腦組織中觀測到 c-kit 表現（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）。已在神經膠母細胞瘤細胞系及組織中觀測到 c-kit 表現（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尚不明了。已報導正常星形細胞中 c-kit 之表現（Natali 等人，1992, Int. J. Canc., 52:197-201；Tada 等人，1994, J. Neuro., 80:1063-1073），而其他人報導 c-kit 並未表現（Kristt 等人，1993, Neuro., 33:106-115）。在前一種情況下，在高級別腫瘤（high grade tumor）中觀測到高含量之 c-kit 表現（Kristt 等人，1993, Neuro., 33:106-115），而在後一種情況下研究者無法在星形細胞瘤中偵測到任何表現。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通常表現 SCF，但很少表現 c-kit。在原發性腫瘤中，在約 8%之神經母細胞瘤中偵測到 c-kit，而在 18%之腫瘤中發現 SCF（Beck 等人，1995, Blood, 86:3132-3138）。相比之下，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 自分泌環且在 45%之所檢查腫瘤樣本中觀測到受體及配位體之表現。在兩種細胞系中，抗 c-kit 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，由

本發明化合物對 Hsp90 之抑制所引起之 c-kit 降解將為治療一些中樞神經系統癌症之有效方法。

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 為多種其他血液惡性腫瘤中之因子，該等惡性腫瘤包括類似 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，此等參考文獻之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。

大量各種證據支持諸如 p210 及 p185 BCR-ABL 之 Bcr-Abl 致癌蛋白為此等白血病中之病因因素的論點（Campbell 及 Arlinghaus, "Current Status of Bcr Gene Involvement with Human Leukemia", In: Advances in Cancer Research，編 Klein, VandeWoude, Orlando, Fla. Academic Press, Inc., 57:227-256, 1991，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。惡性活性在很大程度上係歸因於 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（Arlinghaus 等人，In: UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology New Series, Acute Lymphoblastic Leukemia, 編 R. P. Gale, D.

Hoelzer, New York, N.Y., Alan R. Liss, Inc., 108:81-90, 1990，其全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。Bcr-Abl 致癌蛋白 p210 Bcr-Abl 與 CML 及 ALL 均相關，而較小之致癌蛋白 p185 BCR-ABL 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白血病、骨髓發育不良白血病、T 細胞急性淋巴母細胞白血病、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 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）為成因之癌症。已將不當之 EGFR 活性與多種人類癌症中之不利預後聯繫起來，該等癌症諸如神經母細胞瘤、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）、

霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、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、尤因氏肉瘤及漿細胞瘤。

詳言之，EGFR 似乎在人類大腦腫瘤之產生中具有重要作用。已在大腦腫瘤之活組織檢查中發現高發生率的編碼 EGFR 之基因之過度表現、擴增、缺失及結構重排。實際上，多形性膠質母細胞瘤腫瘤中 EGFR 基因之擴增為一種已知的最一致基因變化，其中 EGFR 在大約 40%之惡性神經膠質瘤中過度表現且在約 50%之所有神經膠母細胞瘤中發現 EGFRvIII 突變。

除神經膠質瘤之外，已報導多種鱗狀表皮樣癌及乳癌中之異常 EGFR 表現。令人感興趣的是，證據亦暗示許多具有過度表現 EGFR 之腫瘤的患者相比彼等具有不過度表現 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。已展示一組具有 NSCLC 之患者在被認為維持疾病所必需之 EGFR 的酪胺酸激酶域中具有突變。用吉非替尼（一種靶定 EGFR 之酪胺酸激酶抑制劑）治療此組具有 NSCLC 之患者展示

快速且顯著之臨床反應。

因此，可能抑制或降低 EGFR 異常表現之治療策略在作為潛在抗癌劑方面引起極大關注。

5.對難治性癌症之組合療法及治療

本發明之組合療法之預防或治療劑可依序或同時投予。在一特定具體實例中，本發明之組合療法包含一或多種化合物及至少一種與該等化合物具有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與該等化合物具有不同作用機制之其他療法（例比另一種預防或治療劑）。在某些具體實例中，本發明之組合療法藉由與一或多種本發明化合物共同發揮作用以具有附加或協同效應而改良該等化合物之預防或治療效應。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合物中投予受藥者，較佳人類受藥者。在替代具體實例中，組合療法之預防或治療劑可於單獨醫藥組合物中同時投予受藥者。預防或治療劑可以相同或不同之投藥途徑投予受藥者。

在一特定具體實例中，將包含一或多種本發明化合物之醫藥組合物投予受藥者，較佳人類，以預防、治療、控制或改善增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀。根據本發明，本發明之醫藥組合物亦可包含一或多種其他藥劑

（例如當前正用於、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）。

本發明提供預防、控制、治療或改善對於現有用於增殖病症（例如癌症）之藥劑療法治療有抗性（完全或部分）之受藥者的該增殖病症或其一或多種症狀之方法，該等方法包含投予該受藥者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）。本發明亦提供對已證實對於其他療法治療有抗性但不再接受此等療法之患者藉由與任何其他療法組合投予一或多種本發明之化合物來預防、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/或其他療法可以熟習此項技術者已知之任何途徑投予受藥者。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）、經口（例如吸入）、鼻內、經皮（局部）、經黏膜及經直腸投藥。

6.適用於與本發明化合物組合之藥劑

不希望受縛於任何理論，咸信本發明之化合物在治療癌症已變得具有多重抗藥性之受藥者時可尤其有效。儘管化療劑最初引起腫瘤衰退，但當前正用於治療癌症之大多數藥劑僅靶定一種腫瘤發展之途徑。因此，在許多情況下，當用一或多種化療劑治療後，腫瘤產生多重抗藥性且不再對治療作出積極反應。抑制 Hsp90 活性之優點之一在於已證明數種其客戶蛋白牽涉於癌症發展中，該等客戶蛋白大

多為信號轉導中所涉及之蛋白質激酶或轉錄因子。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）在治療癌症方面與其他當前可用療法相比更有可能導致腫瘤衰退或消除，且不太可能導致產生更具侵襲性之多重抗藥性腫瘤。

在一具體實例中，本發明之化合物可與作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。在另一具體實例中，可將本發明之化合物投予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（一種藉由抑制 Bcr-Abl 之酪胺酸激酶活性而起作用之化療劑）具有抗性之血液癌症之患者。在處於慢性期以及處於急性轉化期中之患有 CML 之患者中，用伊馬替尼治療通常會誘發緩解。然而，在多數情況下，尤其在處在緩解之前的急性轉化期中之彼等患者中，緩解並不持久，因為 Bcr-Abl 融合蛋白產生使其對伊馬替尼具有抗性之酪胺酸激酶域突變。（參見 Nimmanapalli 等人，Cancer Research (2001), 61:1799-1804；及 Gorre 等人，Blood (2002), 100:3041-3044，此等參考文獻各自之全部教示內容均以引用的方式併入本文中）。本發明之化合物藉由抑

制 Hsp90 活性來起作用，其破壞 Bcr-Abl/Hsp90 複合物。當 Bcr-Abl 不與 Hsp90 複合時，其迅速降解。因此，本發明之化合物可有效治療伊馬替尼抗性之白血病，此係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亦稱為"太平洋紫杉醇（paclitaxel）"之 Taxol™及 Taxol™之類似物（諸如 Taxotere™），Taxol™為藉由使微管形成增強及穩定而起作用之熟知抗癌藥物。亦已證明具有基本紫杉烷骨架作為共同結構特徵之化合物具有將細胞阻止於 G2-M 期之能力，此係歸因於對微管之穩定或抑制。

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）；阿考達唑鹽酸鹽（acodazole hydrochloride）；阿克羅寧（acronine）；阿多來新（adozelesin）；阿地介白素（aldesleukin）；六甲蜜胺（altretamine）；安波黴素（ambomycin）；乙酸阿美蒽醌（ametantrone acetate）；胺魯米特（aminoglutethimide）；安吖啶（amsacrine）；安美達錠（anastrozole）；安麴黴素（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）；比生群鹽酸鹽（bisantrene hydrochloride）；二甲磺酸雙奈法德（bisnafide dimesylate）；比折來新（bizelesin）；硫酸博來黴素（bleomycin sulfate）；布喹那鈉（brequinar sodium）；溴匹立明（bropirimine）；白消安（busulfan）；放線菌素 C（cactinomycin）；卡普睪酮（calusterone）；卡醋胺（caracemide）；卡貝替姆（carbetimer）；卡波鉑（carboplatin）；卡莫司汀（carmustine）；卡柔比星鹽酸鹽（carubicin hydrochloride）；卡折來新（carzelesin）；西地芬戈（cedefingol）；苯丁酸氮芥（chlorambucil）；西羅黴素（cirolemycin）；克拉屈濱（cladribine）；甲磺酸克裏斯奈托（crisnatol mesylate）；環磷醯胺（cyclophosphamide）；阿糖胞苷（cytarabine）；達卡巴啡（dacarbazine）；道諾紅菌素鹽酸鹽（daunorubicin hydrochloride）；地西他濱（decitabine）；右奧馬鉑（dexormaplatin）；地紮胍寧（dezaguanine）；甲磺酸地紮胍寧（dezaguanine mesylate）；地吖醌（diaziquone）；多柔比星；多柔比星鹽酸鹽；曲洛昔芬（droloxifene）；檸檬酸曲洛昔芬（droloxifene citrate）；丙酸屈他雄酮（dromostanolone propionate）；達佐黴素（duazomycin）；依達曲沙（edatrexate）；依氟鳥胺酸鹽酸鹽（eflornithine hydrochloride）；依沙蘆星（elsamitrucin）；恩洛鉑（enloplatin）；恩普胺酯（enpromate）；依匹哌啶

（epipropidine）；表柔比星鹽酸鹽（epirubicin hydrochloride）；厄布洛唑（erbulozole）；依索比星鹽酸鹽（esorubicin hydrochloride）；雌莫司汀（estramustine）；雌莫司汀磷酸鈉（estramustine phosphate sodium）；依他硝唑（etanidazole）；依託泊苷（etoposide）；磷酸依託泊苷；埃托寧（etoprine）；法屈唑鹽酸鹽（fadrozole hydrochloride）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維 A 胺（fenretinide）；氮尿苷（floxuridine）；磷酸氟達拉賓（fludarabine phosphate）；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；羥脲（hydroxyurea）；伊達比星鹽酸鹽（idarubicin hydrochloride）；異環磷醯胺（ifosfamide）；伊莫福新（ilmofosine）；介白素 II（包括重組介白素 II 或 rIL2）、干擾素 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）；伊立替康鹽酸鹽（irinotecan hydrochloride）；乙酸蘭瑞肽（lanreotide acetate）；來曲唑（letrozole）；乙酸亮丙立德（leuprolide acetate）；利阿唑鹽酸鹽（liarozole hydrochloride）；洛美曲索鈉（lometrexol sodium）；洛莫司汀（lomustine）；洛索蒽醌鹽酸鹽（losoxantrone hydrochloride）；馬索羅酚（masoprocol）；美登素（maytansine）；氮芥鹽酸鹽（mechlorethamine hydrochloride）；乙酸甲地孕酮（megestrol acetate）；十六次甲基甲地孕酮（melengestrol

acetate）；美法侖（melphalan）；美諾立爾（menogaril）；巰基嘌呤（mercaptopurine）；甲胺喋呤（methotrexate）；甲胺喋呤鈉（methotrexate sodium）；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）；米托蒽醌鹽酸鹽（mitoxantrone hydrochloride）；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）；硫酸培洛黴素（peplomycin sulfate）；培磷醯胺（perfosfamide）；哌泊溴烷（pipobroman）；哌泊舒凡（piposulfan）；吡羅蒽醌鹽酸鹽（piroxantrone hydrochloride）；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）；甲基苄肼鹽酸鹽（procarbazine hydrochloride）；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）；鍺螺胺鹽酸鹽（spirogermanium hydrochloride）；螺莫司汀

（spiromustine）；螺鉑（spiroplatin）；鏈黑菌素（streptonigrin）；鏈佐星（streptozocin）；磺氯苯脲（sulofenur）；他利黴素（talisomycin）；替康蘭鈉（tecogalan sodium）；喃氟啶（tegafur）；替洛蒽醌鹽酸鹽（teloxantrone hydrochloride）；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）；托瑞米芬檸檬酸鹽（toremifene citrate）；乙酸曲托龍（trestolone acetate）；曲西立濱磷酸鹽（triciribine phosphate）；三甲曲沙（trimetrexate）；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林（triptorelin）；妥布氯唑鹽酸鹽（tubulozole hydrochloride）；尿嘧啶氮芥（uracil mustard）；烏瑞替派（uredepa）；伐普肽（vapreotide）；維替泊芬（verteporfin）；硫酸長春鹼（vinblastine sulfate）；硫酸長春新鹼（vincristine sulfate）；長春地辛（vindesine）；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定（vinepidine sulfate）；硫酸長春甘酯（vinglycinate sulfate）；硫酸長春羅新（vinleurosine sulfate）；酒石酸長春瑞賓（vinorelbine tartrate）；硫酸長春羅定（vinrosidine sulfate）；硫酸長春利定（vinzolidine sulfate）；伏羅唑（vorozole）；折尼鉑（zeniplatin）；淨司他丁（zinostatin）；左柔比星鹽酸鹽（zorubicin hydrochloride）。

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（20-epi-1,25 dihydroxyvitamin D3）；5-乙炔基尿嘧啶（5-ethynyluracil）；阿比特龍（abiraterone）；阿柔比星（aclarubicin）；醯基富烯（acylfulvene）；阿的培諾（adecypenol）；阿多來新（adozelesin）；阿地介白素（aldesleukin）；ALL-TK 拮抗劑；六甲蜜胺（altretamine）；胺莫司汀（ambamustine）；艾美多（amidox）；胺磷汀（amifostine）；胺基乙醯丙酸（aminolevulinic acid）；胺柔比星（amrubicin）；安吖啶（amsacrine）；阿那格雷（anagrelide）；安美達錠（anastrozole）；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（antiandrogen）；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（batimastat）；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（bisantrene）；雙吖丙啶基精胺（bisaziridinylspermine）；雙奈法德（bisnafide）；比生群A（bistratene A）；比折來新；比銳來特（breflate）；溴匹立明（bropirimine）；布度鈦（budotitane）；丁基硫堇亞碸胺（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）；二氯吓酚（chlorlns）；氯喹喏啉磺醯胺（chloroquinoxaline sulfonamide）；西卡前列素（cicaprost）；順式吓啉（cis-porphyrin）；克拉屈濱（cladribine）；氯米芬類似物（clomifene analogues）；克黴唑（clotrimazole）；克立黴素A（collismycin A）；克立黴素B（collismycin 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）；克瑞那托（crisnatol）；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（decitabine）；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（diaziquone）；地姆寧 B（didemnin B）；地多西（didox）；二乙基降精胺（diethylnorspermine）；二氫-5-氮胞苷；9-二惡黴素（9-dioxamycin）；二苯基螺莫司汀（diphenyl spiromustine）；多可沙諾（docosanol）；多拉司瓊（dolasetron）；脫氧氟尿苷（doxifluridine）；曲洛昔芬（droloxifene）；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（eflornithine）；欖香烯（elemene）；乙嘧替氟（emitefur）；表柔比星；愛普列特（epristeride）；雌莫司汀（estramustine）類似物；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑（etanidazole）；磷酸依託泊苷（etoposide phosphate）；依西美坦（exemestane）；法屈唑（fadrozole）；法紮拉濱（fazarabine）；芬維 A 胺（fenretinide）；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（fludarabine）；氟道諾黴素鹽酸鹽（fluorodaunorunicin hydrochloride）；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；穀胱甘肽抑制劑；和普蘇姆（hepsulfam）；和瑞古林（heregulin）；六亞甲基雙乙醯胺（hexamethylene bisacetamide）；金絲桃素（hypericin）；伊班膦酸（ibandronic acid）；伊達比星（idarubicin）；艾多昔芬（idoxifene）；伊決孟酮（idramantone）；伊莫福新（ilmofosine）；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；干擾素促效劑；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（lanreotide）；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（leuprolide+estrogen+progesterone）；亮丙瑞林（leuprorelin）；左旋咪唑（levamisole）；利阿唑（liarozole）；

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（losoxantrone）；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（masoprocol）；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（menogaril）；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（mitoxantrone）；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）；多重抗藥性基因抑制劑；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）；分枝桿菌細胞壁提取物；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）；昂丹司瓊；奧拉新（oracin）；口服細胞因子誘導物；奧馬鉑（ormaplatin）；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（pegaspargase）；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（perfosfamide）；紫蘇子醇（perillyl alcohol）；吩啡黴素（phenazinomycin）；乙酸苯酯（phenylacetate）；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（porfimer sodium）；泊非黴素（porfiromycin）；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 farnesyl protein transferase inhibitor）；ras 抑制劑；ras-GAP 抑制劑；脫甲基化瑞替立汀（retelliptine demethylated）；銸 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（rogletimide）；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（safingol）；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（semustine）；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（spiromustine）；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（tecogalan sodium）；喃氟啶（tegafur）；碲哌喃鎓（tellurapyrylium）；端粒酶抑制劑；替莫泊芬（temoporfin）；替莫唑胺（temozolomide）；替尼泊甙（teniposide）；四氯十氧化物（tetrachlorodecaoxide）；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）；胸腺生成素受體促效劑；胸腺曲南（thymotrinan）；促甲狀腺素；乙基錫初卟啉（tin ethyl etiopurpurin）；替拉紮明（tirapazamine）；二氯二茂鈦（titanocene bichloride）；托普升替（topsentin）；托瑞米芬（toremifene）；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（triciribine）；三甲曲沙（trimetrexate）；曲普瑞林（triptorelin）；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（vapreotide）；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（verteporfin）；長春瑞賓（vinorelbine）；維薩汀（vinxaltine）；維他欣（vitaxin）；伏羅唑（vorozole）；紮諾特隆（zanoterone）；折尼鉑（zeniplatin）；亞芐維 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）烷化劑、抗代謝物、天然產物或激素。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之烷化劑之實例包括（但不限於）氮芥（例如甲氯乙胺（mechloroethamine）、環磷醯胺、苯丁酸氮芥（chlorambucil）等）、烷基磺酸酯（例如白消安（busulfan））、亞硝基脲（例如卡莫司汀（carmustine）、洛莫司汀等）或三氮烯（達卡巴啡（decarbazine）等）。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之抗代謝物之實例包括（但不限於）葉酸類似物（例如甲胺喋呤（methotrexate））或嘧啶類似物（例如阿糖胞苷（Cytarabine））、嘌呤類似物（例如巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁（pentostatin））。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防 T 細胞惡性腫瘤之天然產物之實例包括（但不限於）長春花生物鹼（例如長春鹼（vinblastin）、長春

新鹼（vincristine））、表鬼臼毒素（epipodophyllotoxin）（例如依託泊苷（etoposide））、抗生素（例如道諾黴素（daunorubicin）、多柔比星（doxorubicin）、博來黴素（bleomycin））、酶（例如L-天冬醯胺酶（L-asparaginase））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化劑之實例包括（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（達卡巴啡等）。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防癌症之抗代謝物之實例包括（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（例如巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁）。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防癌症之天然產物之實例包括（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）、酶（例如L-天冬醯胺酶）或生物反應改質劑（例如干擾素α）。本發明之方法及組合物中適用於治療或預防癌症之激素及拮抗劑之實例包括（但不限於）腎上腺類固醇（例如強的松）、孕酮（例如己酸羥孕酮、乙酸甲地孕酮（megestrol acetate）、乙酸甲羥孕酮（medroxyprogesterone acetate））、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合物中以用於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（例如羥脲）、甲基肼衍生物（例如丙卡巴肼（procarbazine））、腎上腺皮質抑制劑（例如米托坦、胺魯米特）。

藉由將細胞阻止於 G2-M 期（歸因於使微管穩定且對其抑制）發揮作用且可與本發明化合物組合使用之抗癌劑之實例包括（但不限於）以下市售藥物及開發中之藥物：厄布洛唑（Erbulozole）（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（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（Spongistatin）（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）、西馬多丁鹽酸鹽（Cemadotin hydrochloride）（亦稱為 LU-103793 及 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(Pharmacia,亦稱為 LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,亦稱為 LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸長春新鹼、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,亦稱為 WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,亦稱為 ILX-651 及 LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005(Indena)、念珠藻環肽 52(Cryptophycin 52)(亦稱為 LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,亦稱為 AVE-8063A 及 CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,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(Tularik,亦稱為 T-67、TL-138067 及 TI-138067)、COBRA-1

（Parker Hughes Institute，亦稱為 DDE-261 及 WHI-261）、H10（Kansas State University）、H16（Kansas State University）、昂可西定 A1（Oncocidin A1）（亦稱為 BTO-956 及 DIME）、DDE-313（Parker Hughes Institute）、非諾賴德 B（Fijianolide B）、勞馬賴德（Laulimalide）、SPA-2（Parker Hughes Institute）、SPA-1（Parker Hughes Institute，亦稱為 SPIKET-P）、3-IAABU（Cytoskeleton/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（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、海米特林（Hemiasterlin）、3-BAABU（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦稱為 MF-191）、TMPN（Arizona State University）、乙醯基丙酮酸凡那多希（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（Tularik）、蒙薩特羅（Monsatrol）、伊那諾辛（Inanocine）（亦稱為 NSC-698666）、3-IAABE（Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik，亦稱為 T-900607）、RPR-115781（Aventis）、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（Z-Eleutherobin））、卡巴賽德（Caribaeoside）、卡巴歐林（Caribaeolin）、軟海綿素 B（Halichondrin B）、D-64131（Asta Medica）、D-68144（Asta Medica）、二氮奈德 A（Diazonamide A）、A-293620（Abbott）、NPI-2350（Nereus）、他可羅賴德 A（Taccalonolide

A）、TUB-245（Aventis）、A-259754（Abbott）、迪佐斯達汀（Diozostatin）、(-)-苯基阿斯汀（(-)-phenylahistin）（亦稱為 NSCL-96F037）、D-68838（Asta Medica）、D-68836（Asta Medica）、邁賽韋林 B（Myoseverin B）、D-43411（Zentaris，亦稱為 D-81862）、A-289099（Abbott）、A-318315（Abbott）、HTI-286（亦稱為 SPA-110，三氟乙酸鹽）（Wyeth）、D-82317（Zentaris）、D-82318（Zentaris）、SC-12983（NCI）、來沃斯達汀磷酸鈉（Resverastatin phosphate sodium）、BPR-0Y-007（National Health Research Institutes）及 SSR-250411（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（amphotericii）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（clotrimazole）、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）磺胺藥類（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（BioMedicines Inc.）；BILN-2061（Boehringer Ingelheim）；薩麼曲爾（Summetrel）（Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.）；羅福龍 A（Roferon A）（F. Hoffman-La Roche）；佩甲西（Pegasys）（F. Hoffman-La

Roche）；佩甲西/利巴拉文（Ribaravin）（F. Hoffman-La Roche）；CellCept（F. Hoffman-La Roche）；韋爾福龍（Wellferon）（GlaxoSmithKline）；阿布福龍-α（Albuferon-α）（Human Genome Sciences Inc.）；左旋韋林（Levovirin）（ICN Pharmaceuticals）；IDN-6556（Idun Pharmaceuticals）；IP-501（Indevus Pharmaceuticals）；阿克替姆（Actimmune）（InterMune Inc.）；乾複津 A（Infergen A）（InterMune Inc.）；ISIS 14803（ISIS Pharmaceuticals Inc.）；JTK-003（Japan Tobacco Inc.）；佩甲西/賽普林（Ceplene）（Maxim Pharmaceuticals）；賽普林(Maxim Pharmaceuticals）；希福韋（Civacir）（Nabi Biopharmaceuticals Inc.）；甘樂能（Intron A）/日達仙（Zadaxin）（RegeneRx）；左旋韋林（Ribapharm Inc.）；偉拉咪定（Viramidine）（Ribapharm Inc.）；海普他再（Heptazyme）（Ribozyme Pharmaceuticals）；甘樂能（Schering-Plough）；PEG-Intron（Schering-Plough）；利貝特龍（Rebetron）（Schering-Plough）；利巴韋林（Schering-Plough）；PEG-Intron/利巴韋林（Schering-Plough）；日達仙（SciClone）；樂比福（Rebif）（Serono）；IFN-β/EMZ701（Transition Therapeutics）；T67（Tularik Inc.）；VX-497（Vertex Pharmaceuticals Inc.）；VX-950/LY-570310（Vertex Pharmaceuticals Inc.）；歐姆福龍（Omniferon）（Viragen Inc.）；XTL-002（XTL Biopharmaceuticals）；SCH 503034（Schering-Plough）；伊

托利濱（isatoribine）及其前藥 ANA971 及 ANA975（Anadys）；R1479（Roche Biosciences）；瓦諾吡他濱（Valopicitabine）（Idenix）；NIM811（Novartis）；阿克替龍（Actilon）（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（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（azithromycin）、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（eflornithine）、巴龍黴素（paromomycin）、噴他脒（pentamidine）、必美達民（pyrimethamine）、螺旋黴素（spiramycin）、甲氧苄啶-磺

胺甲異噁唑、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（doxycycline）、普羅苦亞呢（proguanil）、克林達黴素、蘇拉明（suramin）、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（terbinafine）、洛伐他汀、斯替波葡糖酸鈉（sodium stibobgluconate）、N-甲基還原葡糖胺銻酸鹽、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

在一與自體免疫、過敏性及發炎性病狀有關之具體實例中，另一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）、苯惡洛芬（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）、噁丙咁（oxaprozin）、普拉洛芬（pramoprofen）、姆羅洛芬（muroprofen）、曲惡洛芬（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）及奧沙拉咁（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（tolmetin）、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）及其醫藥學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 與 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併入本文中。

當尤其關於過敏性病症時，另一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（諸如普賴松或琥鈉甲強龍（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呤）、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.用於投予療法之組合物及方法

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合物。在一特定具體實例中，組合物包含一或多種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥。在另一具體實例中，本發明之組合物包含一或多種除本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物、前藥之外的預防或治療劑。在另一具體實例中，本發明之組合物包含一或多種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、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。在另一具體實例中，組合物包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

在一較佳具體實例中，本發明之組合物為醫藥組合物或單一單位劑型。本發明之醫藥組合物及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合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。較佳之醫藥組合物及劑型包含式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所示之化合物或其醫藥學上可接受之前藥、鹽、溶劑合物、晶籠化合物、水合物或前藥，其視情況與一或多種額外活性劑組合。

醫藥組合物可用於療法中（例如）以治療具有感染之哺乳動物。在一具體實例中，醫藥組合物包括一或多種額外治療劑，諸如一或多種額外抗感染劑。

在另一具體實例中，本發明為具有本文所揭示之任一式之化合物用於製造用於治療具有感染之哺乳動物之藥物的用途。

在另一具體實例中，本發明為包含由本文所揭示之任一式表示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。醫藥組合物可用於療法中（例如）以治療具有發炎性或免疫病症之哺乳動物。在一具體實例中，醫藥組合物包括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。

在另一具體實例中，本發明為具有本文所揭示之任一式的化合物用於製造用於治療具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藥物的用途。

本發明之醫藥組合物經調配以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）、經口（例如吸入）、鼻內、經皮（局部）、經黏膜及經直腸投藥。在一特定具體實例中，根據常規程序將組合物調配為適於靜脈內、皮下、肌肉內、經口、鼻內或局部投予人類之醫藥組合物。在一較佳具體實例中，根據常規程序調配醫藥組合物以用於皮下投予人類。

本發明之單一單位劑型適合於經口、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；適於經口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；及可經復水以提供適於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）。

本發明之劑型的組成、形狀及類型將通常視其用途而

改變。舉例而言，適於經黏膜投藥之劑型與用於治療相同適應症之經口劑型相比可含有較少量之活性成分。本發明之此態樣將易於由熟習此項技術者瞭解。例如參見Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)第 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

典型醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。合適之賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知且本文中提供合適賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適合於併入醫藥組合物或劑型中視多種在此項技術中所熟知之因素而定，其包括（但不限於）將劑型投予患者之方式。舉例而言，經口劑型（諸如錠劑）可含有並不適用於非經腸劑型之賦形劑。

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（諸如乳糖）或當受潮時加速。包含一級胺或二級胺（例如 N-去甲基萬拉法新（N-desmethylvenlafaxine）及 N,N-二去甲基萬拉法新（N,N-didesmethylvenlafaxine））之活性成分尤其易於發生該加速分解。因此，本發明涵蓋含有少量（若有的話）乳糖之醫藥組合物及劑型。如本文中所用，術語“無乳糖”意謂所存在之乳糖的量（若有的話）不足以實質上增加活性成分之降解速率。本發明之無乳糖組合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，無乳糖組合物包含醫藥學上相容且醫藥學上可接受之量的活性成分、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。

因為水可促進一些化合物之降解，所以本發明進一步涵蓋包含活性成分之無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，在醫藥技術中普遍公認添加水（例如 5%）作為模擬長期儲存以測定諸如儲存期限或調配物隨時間之穩定性之特徵的方法。例如參見 Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice，第 2 版，Marcel Dekker, NY, NY, 379-80。實際上，水及熱均加速一些化合物之分解。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、運輸及使用期間通常遭遇水分及/或濕氣。

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本發明之無水醫藥組合物及劑型。若在製造、封裝及/或儲存期間實質上與水分及/或濕氣接觸，則期望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合物及劑型較佳為無水的。

無水醫藥組合物應以使得保持其無水性質之方式製備且儲存。因此，較佳使用已知防止受潮之材料封裝無水組合物以使得其可包括於合適之調配套組中。合適封裝之實例包括（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之速率之化合物的醫藥組合物及劑型。在本文中被稱為“穩定劑”之該等化合物包括（但不限於）抗氧化劑（諸如抗壞血

酸）、pH 緩衝劑或鹽緩衝劑。

1）經口劑型

適於經口投藥之本發明之醫藥組合物可以分離的劑型提供，諸如（但不限於）錠劑（例如嚼片）、囊片、膠囊及液體（例如調味糖漿劑）。該等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劑學方法製備。一般參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)第 18 版，Mack Publishing, Easton PA。

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本發明之典型經口劑型。賦形劑可視投藥所需之製劑形式而採用多種形式。舉例而言，適用於經口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。適用於固體經口劑型（例如散劑、錠劑、膠囊及囊片）之賦形劑之實例包括（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。

由於錠劑及膠囊易於投藥，故錠劑及膠囊代表最有利之經口單位劑型，在該情況下使用固體賦形劑。若需要，則可由標準含水或不含水技術塗覆錠劑。可由任何藥劑學方法製備該等劑型。一般而言，藉由將活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或兩種載劑均勻且緊密混合且（必要時）隨後將產品成型為所需外觀來製備醫藥組合物及劑型。

舉例而言,可藉由擠壓或模製來製備錠劑。可藉由將呈

自由流動形式（諸如散劑或顆粒劑）之活性成分（視情況與賦形劑混合）於合適機器中擠壓來製備壓製錠劑。可藉由將以惰性液體稀釋劑所濕潤之粉狀化合物之混合物於合適機器中模製來製備模製錠劑。

可用於本發明之經口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。適用於醫藥組合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。

合適形式之微晶纖維素包括（但不限於）作為 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（購自 FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）售賣之物質及其混合物。一種特定黏合劑為作為 AVICEL RC-581 售賣之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。合適之無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103J 及 Starch 1500 LM。

適用於本文中所揭示之醫藥組合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。本發明之醫藥組合物中之黏合劑或填充劑通常以醫藥組合物或劑型之約50至約99重量%存在。

在本發明之組合物中使用崩解劑以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，而彼等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，應使用足量之崩解劑（既非過多亦非過少而不利地改變活性成分之釋放）以形成本發明之固體經口劑型。所用崩解劑之量基於調配物類型而變化且易於由一般熟習此項技術者辨別。典型醫藥組合物包含約0.5至約15重量%之崩解劑、較佳約1至約5重量%之崩解劑。

可用於本發明之醫藥組合物及劑型之崩解劑包括（但不限於）瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素（croscarmellose）鈉、交聯聚乙烯吡咯酮（crospovidone）、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、膠及其混合物。

可用於本發明之醫藥組合物及劑型之潤滑劑包括（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。其他潤滑劑例如包括 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，則潤滑劑通常以小於其併入其中之醫藥組合物或劑型之約 1 重量%的量使用。

2）受控釋放劑型

本發明之活性成分可由一般技術者所熟知之受控釋放方法或傳遞裝置投予。實例包括（但不限於）美國專利第 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556 及 5,733,566 號中所述者，該等專利各自以引用的方式併入本文中。該等劑型可用於提供一或多種活性成分之緩慢或受控釋放，其使用（例如）羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可通透膜、滲透系統、多層塗層、微粒、脂質體、微球體或其組合以提供不同比例之所需釋放變量曲線。可輕易選擇一般技術者已知之合適受控釋放調配物（包括彼等敘述於本文中之調配物）以用於本發明之活性成分。本發明因此涵蓋適用於經口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。

所有受控釋放醫藥產品均具有與由其非受控型對應物所獲得之藥物療法相比改良藥物療法的共同目標。理想

地，經優化設計之受控釋放製劑於醫學治療中之用途的特徵在於在最少時間內使用最少之藥物治癒或控制病狀。受控釋放調配物之優點包括藥物活性延伸、劑量頻率降低及患者順應性增加。

大多數受控釋放調配物被設計以最初釋放一定量藥物（活性成分）使得立即產生所需治療效應，且逐步並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應。為在體內保持此恆定含量之藥物，藥物必須自劑型中以替換自身體代謝及排泄之藥物之量的速率釋放。活性成分之受控釋放可由多種條件激發，其包括（但不限於）pH值、溫度、酶、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在進一步包含微晶纖維素且視情況包含以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包含治療或預防有效量的式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、晶籠化合物或前藥。該延長釋放型調配物可根據美國專利第6,274,171 號來製備，該專利之全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明之特定受控釋放調配物包含約 6 重量%至約 40 重量%的式（I）-（XL）之化合物及表 1-5 中所示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、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；及視情況包含約 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合物塗覆。

3）非經腸劑型

可由多種途徑對患者投予非經腸劑型，該等途徑包括（但不限於）皮下、靜脈內（包括快速注射）、肌肉內及動脈內途徑。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無菌或能被滅菌。非經腸劑型之實例包括（但不限於）注射用溶液、欲溶解或懸浮於醫藥學上可接受之媒劑中以用於注射之無水產品、注射用懸浮液及乳液。

可用於提供本發明之非經腸劑型之合適媒劑為熟習此項技術者所熟知。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（Ringer's Injection）、右旋糖注射液、右旋糖及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。

增加本文中所揭示之活性成分中之一或多者的溶解性的化合物亦可併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 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990)第 16 及 18 版，Mack Publishing, Easton PA 及 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985)第 4 版，Lea & Febiger, Philadelphia。適用於治療於口腔內之黏膜組織的劑型可調配成漱口藥或經口凝膠。此外，經皮劑型包括“儲集型”或“基質型”貼片，其可施用於皮膚上且攜帶一段特定時間以允許所需量之活性成分滲入。

可用於提供由本發明所涵蓋之經皮、局部及經黏膜劑型的合適賦形劑（例如載劑及稀釋劑）及其他物質係為熟習醫藥技術者所熟知且視給定醫藥組合物或劑型將施用之特定組織而定。根據此事實，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，其無毒且醫藥學上可接受。若需要則亦將濕化劑或保濕劑添加至醫藥組合物及劑型中。該等其他成分之實例為此項技術中所熟知。例如參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (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。合適之滲透增強劑包括（但不限於）：丙酮；多種醇，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；科利當（Kollidon）級（帕維酮（Povidone）、聚維酮（Polyvidone））；脲；及多種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）。

亦可調節醫藥組合物或劑型之 pH 值或醫藥組合物或劑型所施用之組織之 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合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、水合物或溶劑合物進一步調節所得組合物之特性。

5）投藥之劑量及頻率

有效預防、治療、控制或改善增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀的本發明化合物或組合物之量將根據疾病或病狀之性質及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（例如治療或預防藥劑）、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而變化。可由自試管內或動物模型測試系統獲得之劑量反應曲線外推出有效劑量。熟習此項技術者可藉由考慮該等因素且遵循（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合適

之攝生法。

小分子之例示性劑量包括每公斤受藥者或樣本重量之小分子之毫克量或微克量（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處在每日約 0.01 mg 至約 1000 mg 之範圍內，其以每日一次單次劑量之形式給予且較佳以全天分次劑量之形式給予。在一具體實例中，每日劑量以均等分開之劑量形式每日投予兩次。特定言之，每日劑量範圍應為每日約 5 mg 至約 500 mg，更特定言之介於每日約 10 mg 與約 200 mg 之間。在控制患者時，應以較低劑量以單次劑量或分次劑量形式（視患者綜合反應而定）開始治療，該劑量或許為每日約 1 mg 至約 25 mg 且必要時增加至每日約 200 mg 至約 1000 mg。在某些情況下可能必需使用本文中所揭示之範圍以外之活性成分劑量，對於一般技術者而言其將顯而易見。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用於不同之增殖病症，其將易於由一般技術者所瞭解。類似地，足以預防、控制、治療或緩解該等增殖病症但不足以產生或足以減少與本發明之化合物相關之不利效應的量亦將由上述劑量之量及給藥頻率時程所涵蓋。此外，當投予患者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應，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。

在一特定具體實例中，為預防、治療、控制或改善患者之增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀而投予的本發明之組合物或本發明之化合物的劑量為 150 微克/公斤患者體重、較佳 250 微克/公斤患者體重、500 微克/公斤患者體重、1 毫克/公斤患者體重、5 毫克/公斤患者體重、10 毫克/公斤患者體重、25 毫克/公斤患者體重、50 毫克/公斤患者體重、75 毫克/公斤患者體重、100 毫克/公斤患者體重、125 毫克/公斤患者體重、150 毫克/公斤患者體重或 200 毫克/公斤患者體重或更高。在另一具體實例中，為預防、治療、控制或改善患者之增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀而投予的本發明之組合物或本發明之化合物的劑量為 0.1 mg 至 20 mg、0.1 mg 至 15 mg、0.1 mg 至 12 mg、0.1 mg 至 10 mg、0.1 mg 至 8 mg、0.1 mg 至 7 mg、0.1 mg 至 5 mg、0.1 至 2.5 mg、0.25 mg 至 20 mg、0.25 至 15 mg、0.25 至 12 mg、0.25 至 10 mg、0.25 至 8 mg、0.25 mg 至 7 mg、0.25 mg 至 5 mg、0.5 mg 至 2.5 mg、1 mg 至 20 mg、1 mg 至 15 mg、1 mg 至 12 mg、1 mg 至 10 mg、1 mg 至 8 mg、1 mg 至 7 mg、1 mg 至 5 mg 或 1 mg 至 2.5 mg 之單位劑量。

在本發明之組合療法中可使用已用於或當前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀的除本發明化合物以外之預防或治療劑之劑量。較佳地，在本發明之組合療法中使用低於已用於或當前正用

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。當前正用於預防、治療、控制或改善增殖病症（諸如癌症）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，該等參考文獻包括（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併入本文中。

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）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。在一具體實例中，在同一患者造訪期間內投予兩種或兩種以上療法（例如預防或治療劑）。

在某些具體實例中，循環投予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）。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）持續一段時間等，且重複此依序投藥（亦即循環）以減少產生對該等藥劑中一者之抗性、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等投藥可間隔至少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等投藥可間隔至少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。

在一特定具體實例中，本發明提供預防、治療、控制或改善增殖病症（諸如癌症）或其一或多種症狀之方法，該等方法包含投予需要其之受藥者至少150 μg/kg、較佳至少250 μg/kg、至少500 μg/kg、至少1 mg/kg、至少5 mg/kg、至少10 mg/kg、至少25 mg/kg、至少50 mg/kg、至少75 mg/kg、至少100 mg/kg、至少125 mg/kg、至少150 mg/kg或至少200 mg/kg或更高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，用於評估新穎藥物之作用機制、用於使用親和層析分離新穎藥物發現目標、用作 ELISA 或類 ELISA 檢定中之抗原或用作試管內或活體內檢定之標準物）。本發明之化合物及組合物之此等及其他用途及具體實例對於一般技術者將顯而易見。

藉由參考詳細描述本發明化合物之製備之以下實施例進一步界定本發明。對於熟習此項技術者將顯而易見，可對材料及方法實施多種修改而不悖離本發明之目的及權益。闡述以下實施例以幫助理解本發明且不應將其理解為對本文所述及所主張之發明構成特定限制。包括目前已知或將於以後開發出之所有均等物之替代（其處在熟習此項技術者之能力範圍內）及對調配物之改變或對實驗設計之微小改變的本發明之該等變化均視為處於併入本文中之本發明範疇內。

**實施例**

**實施例 1**：2-乙基-6-[5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇

$^1$H-NMR (MeOD): 7.47 (d, 1H); 7.37 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.03 (dd, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.43 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.61 (q, 2H); 0.95 (t, 3H)；MS：預期離子＝367.2；觀測離子＝368.1。

**2,6-二溴-3,5-二甲氧基吡啶**：向燒瓶中饋入 3,5-二甲氧基吡啶（13 g；93 mmol）、水（100 mL）及濃鹽酸（8 mL；

~1 eq.)。向另一燒瓶中添加溴化鉀(65 g.)、水(200 mL)及硫酸(69 g.)。向第三個燒瓶中添加溴酸鉀(18 g.)及水(1.2 公升)。攪拌所有燒瓶直至其變得均勻。向含有溴酸鉀之燒瓶中添加含有溴化鉀之溶液,隨後添加含有吡啶化合物之溶液。攪拌反應 10 分鐘,且添加亞硫酸鈉溶液直至橙色消失。以布氏漏斗(Buchner funnel)收集固體,用水洗滌,溶解於二氯甲烷中,經硫酸鈉乾燥且蒸發以得到 2,6-二溴-3,5-二甲氧基吡啶(23.3 g;78 mmol)。

**6-溴-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈**:向燒瓶中饋入 2,6-二溴-3,5-二甲氧基吡啶(6.0 g;20 mmol)、氰化銅(I)(2.3 g;1.3 eq.)及二甲基甲醯胺(30 mL)。將反應在 90℃下加熱 2 小時,且接著冷卻。用乙酸乙酯(200 mL)、二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物且用 2 莫耳氯化鈉水溶液(3×200 mL)洗滌。蒸發有機層且藉由管柱層析純化以得到起始物質與 6-溴-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈(1.01 g)之大約等莫耳混合物。

**6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈**:在氮下將不純的 6-溴-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈(462 mg;<1.9 mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)中,且向溶液中添加 1,3-雙(二苯膦基)丙烷氯化鎳(II)(105 mg;0.19 mmol)。將溶液冷卻至 0℃,且緩慢添加溴化乙基鎂溶液(THF 中 1.0 莫耳;2.7 mL;1.4 eq.)。將反應攪拌 5 分鐘,且用飽和氯化銨水溶液(10 mL)中止反應。向溶液中添加乙酸乙酯(40 mL)及水(40 mL)。分離有機層,經硫酸鈉乾燥,蒸發且藉由管柱層析純化以

得到 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈（114 mg；0.6 mmol）。

**6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸乙酯**：向加壓燒瓶中饋入 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-腈（114 mg；0.6 mmol）、無水乙醇（4 mL）及硫酸（8 滴；~1.1 eq.）。將反應在 130℃下加熱 6 天。接著蒸發反應物，且向殘餘物中添加 10%碳酸鈉水溶液（4 mL）及二氯甲烷（6 mL）。攪拌粗反應物直至所有固體均溶解，且分離有機層並藉由管柱層析純化以得到 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸乙酯（50 mg；0.21 mmol）。

**6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸醯肼**：向燒瓶中饋入 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸乙酯（50 mg.；0.21 mmol）、二噁烷（4 mL）及肼（64 mg；2 mmol）。在回流下加熱反應 1 小時，且藉由蒸發移除所有溶劑。向乾燥結塊中添加乙酸乙酯（10 mL）及 10%碳酸鈉水溶液（1 mL）。分離有機層，經硫酸鎂乾燥且蒸發以得到 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸醯肼（34 mg.；0.15 mmol）。

**5-異硫氰酸基-1-甲基-1H-吲哚**：向燒瓶中饋入 5-胺基-1-甲基-1H-吲哚（8.8 g；60 mmol）、硫羰基二咪唑（10.7 g；60 mmol）及乙酸乙酯（200 mL）。將反應在 50℃下加熱 5 分鐘，且在冷卻後蒸發溶劑。將粗物質溶解於二氯甲烷（100 mL）中且經由短矽膠塞過濾，將其用另一份二氯甲烷（100 mL）洗滌。蒸發有機溶離劑以得到 5-異硫氰酸基-1-甲基-1H-吲哚（8.9 g；47 mmol）。

**N-[6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-甲醯胺基]-N'-(1-甲基**

**-1H-吲哚-5-基)-硫脲**：向燒瓶中饋入 6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-羧酸醯肼（34 mg；0.15 mmol）、5-異硫氰**酸**基-1-甲基-1H-吲哚（28 mg；0.15 mmol）及乙醇（2 mL），且在回流下將混合物加熱 3 小時。接著冷卻反應，且將沉澱物過濾並乾燥以得到 N-[6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-甲醯胺基]-N'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-硫脲（44 mg；0.11 mmol）。

**5-(6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇**：向燒瓶中饋入 N-[6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-甲醯胺基]-N'-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-硫脲（41 mg；0.10 mmol）及一當量氫氧化鈉水溶液（2 mL），且在氮下將反應於回流下攪拌 3 小時。接著冷卻反應，用一當量鹽酸調節至 pH=7 且用二氯甲烷（2×6 mL）萃取沉澱物。將有機層用硫酸鈉乾燥且蒸發以得到定量產量之 5-(6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇。

**2-乙基-6-[5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇**：向燒瓶中饋入 5-(6-乙基-3,5-二甲氧基-吡啶-2-基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇（30 mg；0.08 mmol）及吡啶鹽酸鹽（2 g）。將反應置於氮氣氛下且加熱至 220℃歷時 45 分鐘，且接著冷卻。接著向燒瓶中添加水（10 mL）及乙酸乙酯（10 mL），且攪拌內容物直至所有固體均溶解。分離有機層，用水洗滌且伴以加熱在真空下蒸發所有溶劑以得到 2-乙基-6-[5-巯基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-

3,5-二醇。

**實施例 2**：4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-苯胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 1a）

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 7.70 (d, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.50 (m, 3H); 7.29 (m, 2H); 7.22 (dd, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.40 (s, 1H); 6.28 (s, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.83 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.44 (d, 3H)。MS：預期離子=439.2；觀測離子=440.4。

**[5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺**：向燒瓶中饋入 5-異丙基-2,4-二甲氧基-N-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-硫苯甲醯胺（123 mg；0.33 mmol）、二噁烷（2 mL）及肼（0.5 mL）。將反應加熱至 100℃歷時 1 小時，且藉由蒸發移除溶劑。向固體結塊中添加乙酸乙酯（10 mL）及 10%碳酸鉀水溶液（1 mL），且將其震盪直至固體完全溶解。分離有機層且以硫酸鈉乾燥。向有機層中之粗中間物中添加二異丙基乙胺（86 mg, 0.66 mmol）及二氯化苯肼（88 mg；1.5 eq.）。將反應攪拌隔夜，且用飽和氯化銨水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且藉由管柱層析純化產物以得到[5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺（64 mg）。

**4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-苯胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇**：向燒瓶中饋入[5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺（27 mg；0.06 mmol）及氯化吡錠（2 g.）。

將反應物置於氮氣氛下且將反應加熱至 210℃歷時 25 分鐘。向經冷卻之反應混合物中添加二氯甲烷及飽和氯化銨溶液。分離有機部分，且藉由管柱層析純化產物以得到 4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苯胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（18 mg；0.04 mmol.）。

**實施例 3**：4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-甲胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 2a）

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 7.60 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.23 (d, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.41 (s, 1H); 6.30 (s, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.03 (d, 3H); 2.79 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.45 (d, 3H)。MS：預期離子=377.2；觀測離子=378.4。

以與化合物 1a 類似之方式合成化合物 2a。

**實施例 4**：4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苄胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇（化合物 3a）

$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 7.60 (d, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.34-7.22 (m, 6H); 7.16 (dd, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.41 (s, 1H); 6.29 (s, 1H); 4.60 (d, 2H); 3.87 (s, 3H); 2.78 (q, 1H); 0.57 (d, 3H); 0.46 (d, 3H)。MS：預期離子=453.2；觀測離子=454.4。

以與化合物 1a 類似之方式合成化合物 3a。

**實施例 5**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）

**[5-(5-異丙基-2,4-二苄氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺**：向燒瓶中饋入 5-異丙基-2,4-二苄氧基-N-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-硫苯甲醯胺

（10.4 g；20 mmol）、二㗁烷（50 mL）及水合肼（50 mL，1 mol）。將反應加熱至 100℃歷時 1 小時且藉由蒸發移除溶劑。向固體結塊中添加乙酸乙酯（200 mL）及 10%碳酸鉀水溶液（100 mL），且將其震盪直至固體完全溶解。分離有機層且經硫酸鈉乾燥並蒸發。將粗中間物溶解於四氫呋喃（200 mL）中，且向其中添加二異丙基乙胺（6 mL, 30 mmol）及溴化氰（2.33 g；1.1 eq.）。將反應攪拌隔夜，且用飽和氯化銨水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並藉由管柱層析純化產物以得到[5-(5-異丙基-2,4-二苄氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺（3.6 g）。

**N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺**：向燒瓶中饋入[5-(5-異丙基-2,4-二苄氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺（0.25 mmol, 136 mg.）、二甲基甲醯胺（2 mL）及乙醯基咪唑（2 eq., 90 mg.），且將反應在 75℃下加熱 16 小時。將溶液用乙酸乙酯（20 mL)稀釋且用水（3×10 mL）洗滌，乾燥並藉由管柱層析純化產物以得到 N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺。

**N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺**：向燒瓶中饋入 N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺、四氫呋喃（10 mL）、甲醇（10 mL）、10%披鈀碳（palladium on carbon）（50 mg.）（在一些情況

下使用氫氧化鈀)。將反應在氫氣氛下攪拌 16 小時，經由矽藻土過濾且蒸發以得到 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺。$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 8.60 (br, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.29 (br, 1H); 7.23 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 6.55 (d, 1H); 6.40 (s, 1H); 6.38 (s, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.82 (q, 1H); 2.20 (s, 3H); 0.47 (d, 6H)。MS：預期離子=406.2；觀測離子=406.3。

**實施例 6**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺（化合物 9a）：向燒瓶中饋入[5-(5-異丙基-2,4-二苄氧基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯基-胺（0.33 mmol，183 mg.）、二氯甲烷（10 mL）、二異丙基乙胺（3 eq.，0.2 mmol）及苯甲醯氯（2 eq.，70 mg.），且將反應攪拌 16 小時。用飽和氯化銨（2×5 mL）洗滌有機溶液，乾燥且藉由管柱層析純化產物以得到 N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺及 N-苯甲醯基-N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺。將 N-苯甲醯基-N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺溶解於甲醇（5 mL）中，且添加 10%碳酸鉀水溶液（1 mL），並將反應攪拌 16 小時。接著蒸發溶劑，且將固體溶解於乙酸乙酯（10 mL）中，用水（2×5 mL）洗滌，乾燥且蒸發以得到更多 N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基

-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺。以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺(化合物 4)類似之方式氫解 N-(5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺以得到 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺。MS:預期離子=467.2;觀測離子=467.3。

**實施例 7**:N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-甲基異[illegible]唑-3-甲醯胺(化合物 10a):以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲醯胺(化合物 9a)類似之方式合成此化合物。MS:預期離子=472.2;觀測離子=472.3。

**實施例 8**:N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)丁醯胺(化合物 12a):以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺(化合物 11a)類似之方式合成此化合物。MS:預期離子=434.2;觀測離子=434.3。

**實施例 9**:N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基乙醯胺(化合物 13a):以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺(化合物 11a)類似之方式合成此化合物。MS:預期離子=436.2;觀測離子=436.3。

**實施例 10**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)異丁醯胺（化合物 14a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=434.2；觀測離子=434.3。

**實施例 11**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)呋喃-2-甲醯胺（化合物 15a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=458.2；觀測離子=458.2。

**實施例 12**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-苯基乙醯胺（化合物 16a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=482.2；觀測離子=482.3。

**實施例 13**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氟苯甲醯胺（化合物 17a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=504.2；觀測離子=504.2。

**實施例 14**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺（化合物 18a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=460.2；觀測離子=460.2。

**實施例 15**：N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環戊烷甲醯胺（化合物 20a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=460.2；觀測離子=460.3。

**實施例 16**：2-(4-氯苯氧基)-N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 19a）：以與 N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺（化合物 11a）類似之方式合成此化合物。MS：預期離子=532.2；觀測離子=532.3。

**實施例 17**：4-(5-胺基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 4a）：

**5-(2,4-雙甲氧基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺**：以與 5-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺類似之方式合成此化合物。

（此為最終產物）$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 7.52 (d, 1H); 7.42 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.80 (s, 3H); 2.73 (q, 1H); 0.40 (m, 6H)。MS：預期離子=543.3；觀測離子=543.4。

**實施例 18**：4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 5a）：

**N-(5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)喹啉-6-胺**：向試管中饋入 5-(2,4-雙甲氧基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺（0.25 mmol，100 mg.）、6-溴喹啉（0.5 mmol, 100 mg.）、參(二亞苄基丙酮)二鈀(0)（10 mol%）、碳酸銫（1 mmol, 326 mg.）、Xantphos（20 mol%）及二㗁烷（2 mL）。將反應置於氮氣氛下且加熱至 95℃歷時 16 小時。使粗混合物直接通過矽膠管柱以進行純化，得到 N-(5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)喹啉-6-胺（114 mg.）。

**4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇**：向試管中饋入 N-(5-(5-異丙基-2,4-二甲氧基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)喹啉-6-胺（114 mg）及吡啶*HCl（4 g.），且將其置於氮氣氛下。將其加熱至 210℃歷時 50 分鐘，且接著冷卻。將固體溶解於乙酸乙酯（20 mL）中且用飽和氯化銨溶液（3×20 mL）洗滌。將有機層乾燥且蒸

發以得到 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二**醇**（42 mg）。在一些情況下必需管柱層析以進行純化。$^1$H-NMR ($CDCl_3$): 8.69 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H); 2.83 (q, 1H); 0.50 (m, 6H)。MS：預期離子=491.4；觀測離子=491。

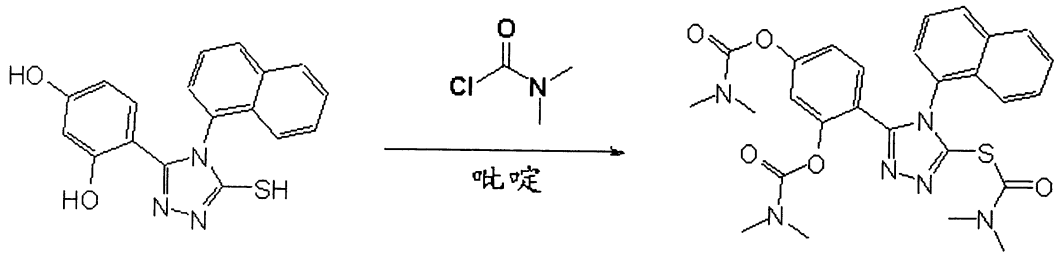
**實施例 19**：4-(5-(3-胺基苯基胺基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 6a）：以與 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇(化合物 5a）類似之方式製備此化合物。

**實施例 20**：4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇（化合物 7a）：以與 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇(化合物 5a）類似之方式製備此化合物。

**實施例 21**：4-異丙基-6-(5-(3-甲氧基苯基胺基)-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 8a）：以與 4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇(化合物 5a）類似之方式製備此化合物。

**實施例 22**：二甲基胺基甲酸 3-二甲基胺甲醯基氧基-

4-(5-二甲基胺甲醯基硫烷基-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯酯



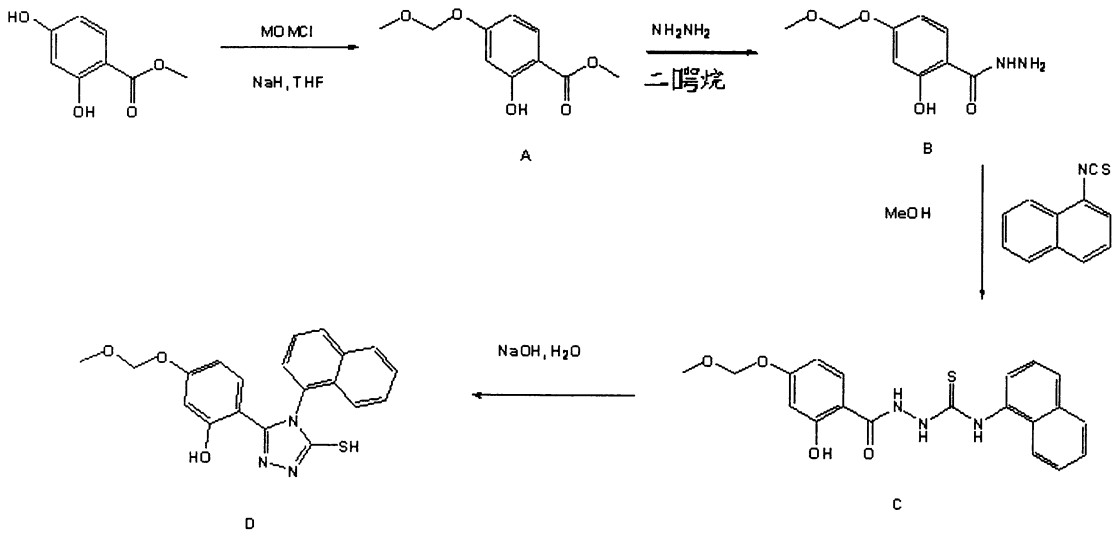

E　　F

將 E（336 mg，1 mmol）及二甲基胺甲醯氯（430 mg，4 mmol）於吡啶（2 mL）中之混合物在 80℃下加熱 2 小時。在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析（$CH_2Cl_2$/MeOH, 95:5）純化粗產物以得到 350 mg（63%）呈白色固體狀之 F。

$^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm), 7.83(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.48-7.34(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 6.99 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 6.80(d, *J*=8.7Hz, 1H), 6.62-6.58(m, 1H), 2.94(s, 3H), 2.89(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.75-2.69(m, 6H)；

$C_{27}H_{28}N_6O_5S$ 之 ESMS 計算值：548.18；實驗值：549.2 $(M+H)^+$。

**實施例 23**：2-(5-甾基-4-萘-1-基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-5-甲氧基甲氧基-苯酚




在 0℃ 下於氮下向 2,4-二羥基苯甲酸甲酯（840 mg，5.0 mmol)於 20 mL 無水 THF 中之經攪拌溶液中添加 NaH( 60% 於油中）（200 mg，5,0 mmol)。將懸浮液在 0℃ 下攪拌 0.5 小時且在 0℃ 下添加 MOMCl（0.4 mL，5.0 mmol)。在將混合物溫至室溫且攪拌 1 小時之後，用冰鹽水中止反應且用 EtOAc（100 mL）萃取。將有機相用鹽水洗滌，乾燥（$Na_2SO_4$)，過濾，在真空中蒸發且用己烷/EtOAc（9:1）洗滌固體以得到純產物 A（940 mg，89%產率）。

向 A（430 mg，2 mmol）於二㗁烷（5 mL）中之溶液中添加 1 mL 肼且在 85-90℃ 下攪拌 2 小時，接著在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且用水及鹽水洗滌。將有機萃取物經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，濃縮成低體積且使其結晶。收集到呈晶體狀之產物 B（400 mg，94%)。

向 1-異硫氰酸萘（290 mg，1.55 mmol）於 20 mL 甲醇中之經攪拌溶液中添加醯肼 B（330 mg，1.55 mmol)。接著將所得混合物在 70℃ 下加熱 1 小時，接著冷卻。在旋

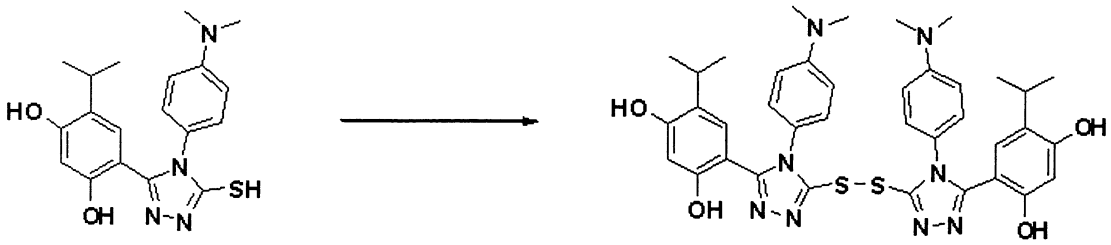
轉蒸發器上移除溶劑且用己烷/EtoAc（9:1）處理殘餘物。將如此獲得之白色沉澱物過濾，用乙醚洗滌以得到 C（520 mg，84%）。

向 NaOH（120mg，3 mmol）於 3 mL 水中之溶液中添加化合物 C（480 mg，1.2 mmol）。在固體溶解（1-2 分鐘）之後，用氮吹拂燒瓶且加熱至 110℃歷時 2 小時。冷卻反應混合物，再添加 20 mL 水且用濃 HCl 將整個混合物酸化至 pH 7。將如此獲得之白色沉澱物過濾，用水洗滌且乾燥。接著將粗產物再溶解於 10 mL 乙酸乙酯之混合物中，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且再使用 50 mL 乙酸乙酯作為溶離劑而通過短矽膠墊。濃縮濾液且在 3:1 己烷/乙酸乙酯中再沉澱粗產物以得到 380 mg（85%）呈白色固體狀之 D。

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 9.94(s, 1H), 7.98(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.6-7.45(m, 5H), 7.10(d, *J=4.2 Hz*, 1H),), 6.30-6.27 (m, 2H), 5.01(s, 2H), 3.26(s, 3H)；

$C_{20}H_{17}N_3O_3S$ 之 ESMS 計算值：379.10；實驗值：380.0 $(M+H)^+$。

**實施例 24**：6,6'-(5,5'-二硫烷二基雙(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))雙(4-異丙基苯-1,3-二醇)（化合物 7b）

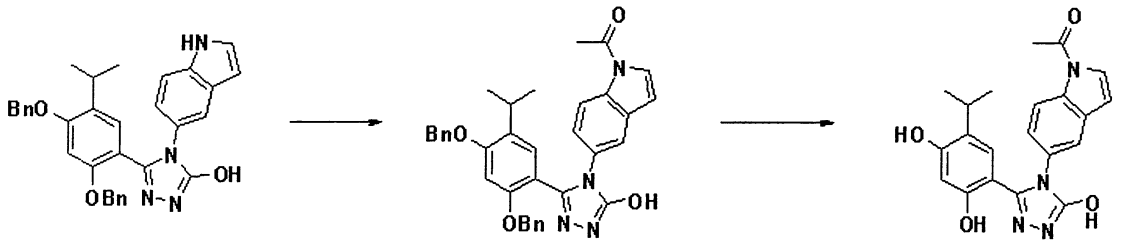


化合物 7b

將 250 mL 圓底燒瓶乾燥且向其中饋入化合物 12-0718（500 mg，1.4 mmol）、THF（200 mL）及催化量之碘。保持混合物回流 5 小時且濃縮直至剩餘 20 mL 溶劑。分離所得沉澱物且用 THF（10 mL）洗滌兩次以得到 350 mg 純產物 6,6'-(5,5'-二硫烷二基雙(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))雙(4-異丙基苯-1,3-二醇)（產率 70%）。

$^1$H NMR (DMSO): δ (ppm) 11.05 (s, 1H); 9.88 (s, 1H); 9.75 (d, *J*= 9 Hz, 2H); 6.62 (d, *J*= 9 Hz, 2H); 6.48 (s, 1H); 6.37 (s, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.75 (m, 6H); 0.76 (m, 6H)。($C_{38}H_{42}N_8O_4S_2$)之 ESMS 計算值：738.28；實驗值：738.2 $(M+H)^+$。

**實施例 25**：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)-1H-吲哚-1-基)乙酮（化合物 9b）



A　　B　　化合物 9b

將化合物 A（300 mg，0.56 mmol，根據吾人先前專利中之程序製備）、乙酸（0.06 mL，1.13 mmol）、EDC（320 mg，1.70 mmol）及 HOBt（84 mg，0.61 mmol）於二氯甲烷（10 mL）中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用水中止，以二氯甲烷萃取，乾燥且濃縮以得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析（20% EA/己烷）純化該殘餘物以得到標題化合物 B 1-(5-(3-(2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙酮（250 mg，78%產率）。

向來自先前步驟之化合物 B（250 mg, 0.44 mmol）於 1:1 EA/EtOH 中之溶液中添加 70 mg 披鈀碳（10% wt）。氫化反應耗時 2 小時以得到呈白色固體狀之最終產物（110 mg，62%產率）。

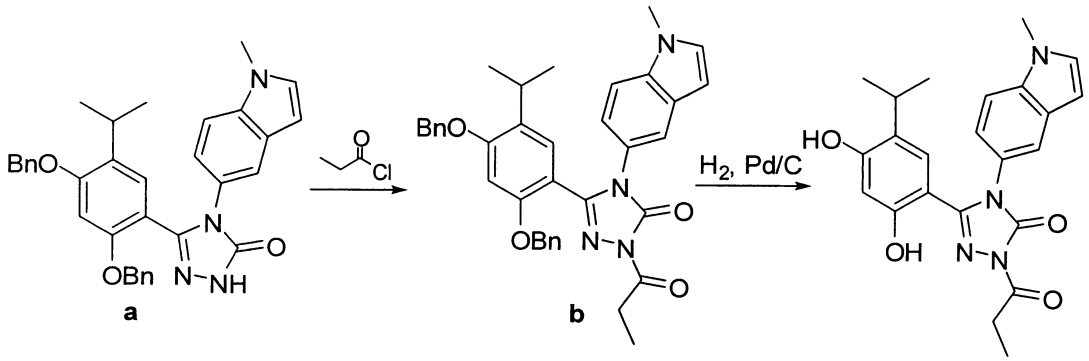
$^1$H NMR (DMSO): δ (ppm) 11.29 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); 7.45 – 7.36 (m, 3H); 6.94 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.21 (s, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.54 (s, 3H); 0.86 (m, 6H)。($C_{21}H_{20}N_4O_4$)之 ESMS 計算值：392.15；實驗值：392.1 $(M+H)^+$。

**實施例 26**：3-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯（化合物 10b）

$^1$H NMR (DMSO): δ (ppm) 11.29 (s, 1H); 9.68 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); 7.43 – 7.35 (m, 3H); 6.92 – 6.82 (m, 3H); 6.41 (s, 1H); 6.20 (s, 1H); 3.36 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.89 (m,

1H); 1.36 (m, 9H); 0.86 (m, 6H)。($C_{27}H_{31}N_5O_6$)之 ESMS 計算值：521.23；實驗值：521.2 $(M+H)^+$。

**實施例 27**：5-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-2-丙醯基-2,4-二氫-[1,2,4]三唑-3-酮（化合物 1b）




將 a（545 mg, 1 mmol）溶解於 $CH_2Cl_2$（10 mL）中。逐滴添加丙醯氯（0.13 mL，1.2 mmol），隨後添加 $Et_3N$（0.17 mL，1.2 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘並添加水。用 EtOAc（25 mL×3）萃取反應混合物，且用水及鹽水洗滌經合併之有機層並經 $Na_2SO_4$ 乾燥。藉由管柱層析（EtOAc:己烷=4:6）純化經濃縮之粗產物以提供呈淺黃色油狀之 b（395 mg，66%）。

在 1 atm 下於室溫下使用 Pd/C（10%，乾燥，50 mg）及 $H_2$ 氣球氫化 b（390 mg，0.65 mmol）。經由矽藻土墊濾除 Pd/C 且濃縮母液以得到呈白色固體狀之化合物 1（225 mg，82%）。

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 9.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J$ = 1.8 Hz, 1H); 7.43 (d, $J$ = 8.7 Hz,

1H); 7.40 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H); 6.98 (dd, $J$ = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H); 6.90 (s, 1H); 6.43 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.98 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H); 3.00-2.88 (m, 1H), 1.41 (t, 3H); 0.92 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H)。$C_{23}H_{24}N_4O_4$ 之 ESMS 計算值 420.2；實驗值：421.2 $(M+1)^+$。

**實施例 28**：2,2-二甲基-丙酸 3-(2,4-二羥基-5-異丙基-苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]三唑-1-基甲酯（化合物 2b）

以與化合物 1b 類似之方式合成化合物 2b。$C_{26}H_{30}N_4O_5$ 之 ESMS 計算值 478.2；實驗值：479.3 $(M+1)^+$。

**實施例 29**：3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-(3-甲氧基丙醯基)-1H-吲哚-5-基)-1H-1,2,4-三唑-5(4H)-酮（化合物 11b）

化學式：$C_{23}H_{24}N_4O_5$ 分子量：436.5H-NMR (DMSO-$\delta_6$): 11.3 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 9.6 (s, 1H),7.4 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.2 (s,1H), 3.7 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.2 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.8 (m, 1H), 0.86 (m, 6H)。

**實施例 30**：2-胺基-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯（化合物 12b）

化學式：$C_{26}H_{31}N_5O_5$ 分子量：493.6

H-NMR (DMSO- $\delta_6$): 9.6 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H), 7.4 (m, 3H), 6.9 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.2 (s,1H), 5.8 (q, J = 10.5

Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (br s, 2H), 0.95-0.82 (m, 12H)。

**實施例 31**：2-胺基-3-苯基丙酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯（化合物 13b）

化學式：$C_{30}H_{31}N_5O_5$ 分子量：541.6

H-NMR (DMSO- $\delta_6$): 9.6 (br s, 1H), 9.4 (br s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 5H), 6.9 (m, 2H), 6.4 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.2 (s,1H), 5.8 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.9 (m, 3H), 1.8 (br s, 2H), 0.94 (m, 6H)。

實施例 32：製備化合物 6d

如以上流程 XI 中所示製備化合物。

將於 50 ml $CH_2Cl_2$ 中之 $N^2$,$N^2$-二甲基吡啶-2,5-二胺（2.75 g，20 mmol）添加至 N,N'-羰基二咪唑（CDI）（4.0 g，25 mmol）於 100 ml $CH_2Cl_2$ 中之溶液中，且將溶液在室溫（RT）下混合 1 小時。在旋轉蒸發器上移除溶劑且將殘餘物溶解於 50 ml 二噁烷中並用肼（6.5 ml，200 mmol，10 eq）在室溫至 45℃下處理 1 小時。使反應混合物經受 EtOAc/水處理以移除過量肼。用 $CH_2Cl_2$ 萃取水溶液。將有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，真空蒸發以得到呈淡褐色固體狀之 A。

向醯肼 A（1.95 g，10 mmol）於 60 mL MeOH 中之經攪拌溶液中添加 2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯甲醛 B（3.61 g，10 mmol）。接著將所得混合物在 70℃下加熱 1 小時，接著冷卻。將如此獲得之白色沉澱物過濾，以乙醚（2×50

mL）洗滌且真空乾燥以得到 4.84 g（90%）呈白色固體狀之 C。

向化合物 C（3.5 g，6.5 mmol）於 100 mL EtOH 中之溶液中添加 10.7g( 32.5 mmol)$K_3Fe(CN)_6$ 及 1.6 g( 40 mmol) NaOH。在固體溶解（1-2 分鐘）之後，用氮吹拂燒瓶且加熱至 110℃歷時 8 小時。將反應混合物冷卻，接著經矽藻土過濾，用 EtOH 洗滌且蒸發至乾燥。向油性殘餘物中添加 50 ml 水且用濃 HCl 將混合物酸化至 pH 7-8。將如此獲得之白色沉澱物過濾，用水洗滌且乾燥。接著將粗產物再溶解於 25 mL 乙酸乙酯與甲醇之混合物（9:1）中，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且再使用 150 mL 乙酸乙酯作為溶離劑而通過短矽膠墊。濃縮濾液且使粗產物再沉澱以得到呈灰白色固體狀之 D（2.60 g，74.7%）。

使化合物 D( 2.14 g，4.0 mmol)於 200 mL 含有 5% w/w Pd-C（10%）之 MeOH/EtOAc（1:1）中之溶液經受氫化（1 atm，氣球，3 小時）。使燒瓶之內容物通過短矽藻土墊且用 EtOAc 洗滌。在減壓下蒸發濾液以得到 1.3 g（91.5%）化合物 6d。

$^1$H-NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm), 11.83(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.90(d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.01(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

根據實施例 32 中所述之程序製備實施例 33-41 及 50 中所製備之化合物。

**實施例 33**：化合物 1d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.87(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.43(s, 1H), 7.81(d, *J*=2.7Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 3.65(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.43(t, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.20(s, 3H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.96(s, 3H), 0.99(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{20}H_{25}N_5O_4$ 之 ESMS 計算值：399.19；實驗值：400.1 $(M+H)^+$。

**實施例 34**：化合物 3d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 12.08(s, 1H), 9.80(bs, 2H), 7.89-7.92(m, 2H), 7.58(d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.2-3.2(m, 4H), 3.55(s, 3H), 3.10-3.0(m, 1H), 2.92(s, 3H), 1.09(d, *J*=6.6 Hz, 6H)；

$C_{20}H_{25}N_5O_5$ 之 ESMS 計算值：415.19；實驗值：416.1 $(M+H)^+$。

**實施例 35**：化合物 6d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.83(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.39(s, 1H), 7.90(d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.59(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.23(s, 1H), 3.0-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.01(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{18}H_{21}N_5O_3$ 之 ESMS 計算值：355.16；實驗值：356.1 $(M+H)^+$。

**實施例 36**：化合物 5d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.85(s, 1H), 9.59(s, 1H),

9.44 (s, 1H), 7.82(d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.56(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 3.57(t, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.35(t, *J*=6.6 Hz, 2H), 2.15(s, 6H), 1.01(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{21}H_{28}N_6O_3$ 之 ESMS 計算值：412.22；實驗值：413.1 $(M+H)^+$。

**實施例 37**：化合物 4d

$C_{19}H_{21}N_5O_5$ 之 ESMS 計算值：399.15；實驗值：400.1 $(M+H)^+$。

**實施例 38**：化合物 2d

$C_{21}H_{27}N_5O_5$ 之 ESMS 計算值：429.20；實驗值：430.1 $(M+H)^+$。

**實施例 39**：化合物 7d

$C_{18}H_{23}Cl_2N_5O_3$ 之 ESMS 計算值：427.12；實驗值：356.1 $(M+H)^+$。

**實施例 40**：化合物 8d

$C_{21}H_{26}N_6O_3$ 之 ESMS 計算值：410.21；實驗值：411.1 $(M+H)^+$。

**實施例 41**：化合物 9d

$C_{21}H_{28}Cl_2N_6O_3$ 之 ESMS 計算值：482.16；實驗值：411.1 $(M+H)^+$。

**實施例 42**：程序：化合物 11d

如以上流程 XII 中所示製備化合物。

在 0℃下向 2-甲基-5-硝基苯磺醯氯（4.8 g，20 mmol）

於 50 mL THF 中之溶液中緩慢添加二甲胺（20 mL，40 mmol）（THF 中之 2.0 M 溶液）。將混合物在 0℃下攪拌 1 小時接著溫至室溫。將溶液用 50 mL 水處理且以乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且蒸發至乾燥以得到 4.78 g（98%）胺 A。

使化合物 A（3.66 g，15 mmol）於含有 5% w/w Pd-C（10%）之 MeOH/EtOAc（1:1）（250 mL）中之溶液經受氫化（1 atm，氣球）隔夜。使燒瓶之內容物通過短矽藻土墊且用 EtOAc 洗滌。在減壓下蒸發濾液以得到 3.0 g（93%）化合物 B。

將於 50 ml $CH_2Cl_2$ 中之化合物 B（2.15 g，10 mmol）添加至 N,N'-羰基二咪唑（CDI）（2.0 g，12.5 mmol）於 100 ml $CH_2Cl_2$ 中之溶液中，且將溶液在室溫下混合 1 小時。在旋轉蒸發器上移除溶劑且將殘餘物溶解於 50 ml 二噁烷中並用肼（3.25 mL，100 mmol，10 eq）在室溫至 45℃下處理 1 小時。使反應混合物經受 EtOAc/水處理以移除過量肼。用 $CH_2Cl_2$ 萃取水溶液。將有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，在真空中蒸發以得到呈灰白色固體狀之化合物 C（2.06 g，76%）。

向醯肼 C（1.36 g，5 mmol）於 50 mL MeOH 中之經攪拌溶液中添加 2,4-雙(苄氧基)-5-異丙基苯甲醛 D（1.8 g，5 mmol）。接著將所得混合物在 70℃下加熱 1 小時，接著冷卻。將如此獲得之白色沉澱物過濾，用乙醚（2×50 mL）洗滌且真空乾燥以得到 2.76 g（90%）呈白色固體狀之 E。

向化合物 E（2.46 g，4.0 mmol）於 100 mL EtOH 中之溶液中添加 7.9 g(24.0 mmol)$K_3Fe(CN)_6$ 及 1.2 g(30 mmol) NaOH。在固體溶解（1-2 分鐘）之後，用氮吹拂燒瓶且加熱至 110℃歷時 8 小時。將反應混合物冷卻，且接著經矽藻土過濾，用 EtOH 洗滌且蒸發至乾燥。向油性殘餘物中添加 50 ml 水且用濃 HCl 將混合物酸化至 pH 7-8。將如此獲得之白色沉澱物過濾，用水洗滌且乾燥。接著將粗產物再溶解於 25 mL 乙酸乙酯與甲醇之混合物（9:1）中，經無水 $Na_2SO_4$ 乾燥且再使用 150 mL 乙酸乙酯作為溶離劑而通過短矽膠墊。濃縮濾液且使粗產物再沉澱以得到呈灰白色固體狀之 F（1.76 g，72%）。

使化合物 F(1.30 g，2.12 mmol)於 150 mL 含有 5% w/w Pd-C（10%）之 MeOH/EtOAc（1:1）中之溶液經受氫化（1 atm，氣球，3 h）。使燒瓶之內容物通過短矽藻土墊且用 EtOAc 洗滌。在減壓下蒸發濾液以得到 0.87 g（95%）化合物 11d。

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.5-7.37(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.52-2.49(m, 9H), 1.07 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{20}H_{24}N_4O_5S$ 之 ESMS 計算值：432.15；實驗值：433.2 $(M+1)^+$。

根據實施例 42 中所述之程序製備實施例 43-49 中所製備之化合物。

**實施例 43**：化合物 12d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 12.06(s, 1H), 9.65(s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.75(d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.31(d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.12(s, 2H)), 6.83(s, 1H), 6.28(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.66(s, 6H), 0.99(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{19}H_{23}N_5O_5S$ 之 ESMS 計算值：433.14；實驗值：434.2 $(M+1)^+$。

**實施例 44**：化合物 11d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.59(s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.5-7.37(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.02-2.90(m, 1H), 2.52-2.49(m, 9H), 1.07 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{20}H_{24}N_4O_5S$ 之 ESMS 計算值：432.15；實驗值：433.2 $(M+1)^+$。

**實施例 45**：化合物 18d

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.99(s, 1H), 9.61(s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.5-7.34(m, 3H), 7.01(s, 1H)), 6.21(s, 1H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.17(s, 1H), 3.08-3.00(m, 3H),2.59(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.08(d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{22}H_{28}N_4O_6S$ 之 ESMS 計算值：476.17；實驗值：477.2 $(M+1)^+$。

**實施例 46**：化合物 14d

$C_{17}H_{18}N_4O_4S$ 之 ESMS 計算值：406.08；實驗值：407.1 $(M+1)^+$。

**實施例 47**：化合物 15d

$C_{21}H_{24}N_4O_6S$ 之 ESMS 計算值：460.14；實驗值：461.2 $(M+1)^+$。

**實施例 48**：化合物 10d

$C_{22}H_{29}N_5O_5S$ 之 ESMS 計算值：475.19；實驗值：476.2 $(M+1)^+$。

**實施例 49**：化合物 17d

$C_{19}H_{22}N_4O_5S$ 之 ESMS 計算值：418.13；實驗值：419.2 $(M+1)^+$。

**實施例 50**：4-(5-羥基-4-(6-嗎啉基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 19d）

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.89(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.35(d,d *J*=2.7, *J*=9.0 Hz, 1H)), 6.92 (s, 1H), 6.81(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.43-3.40(m, 4H), 3.08-2.95(m, 1H), 1.04 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{20}H_{23}N_5O_4$ 之 ESMS 計算值：397.18；實驗值：398.3 $(M+1)^+$。

**實施例 51**：4-(5-羥基-4-(6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基苯-1,3-二醇（化合物 20d）

$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ (ppm), 11.96(s, 1H), 9.64(s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.53 (d,d *J*=2.7, *J*=9.0 Hz, 1H)), 6.94 (s, 1H), 6.84(d, *J*=9.0 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.40-

4.32(m,2H),3.60-3.52 (m, 4H), 3.08-2.95(m, 1H), 2.68-2.60(m,2H), 2.48-2.38(m, 4H), 1.05 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)；

$C_{22}H_{27}N_5O_5$ 之 ESMS 計算值：441.20；實驗值：442.4 $(M+1)^+$。

實施例 A：抑制 Hsp90

Hsp90 蛋白係自 Stressgen（目錄號 SPP-770）獲得。檢定緩衝液：100 mM Tris-HCl（pH 7.4）、20 mM KCl、6 mM $MgCl_2$。自 Sigma 獲得孔雀綠（Malachite green）（0.0812% w/v）（M9636）及聚乙烯醇 USP（2.32% w/v）（P1097）。使用孔雀綠檢定（關於方法細節請參見 Methods Mol Med, 2003, 85:149）檢測 Hsp90 蛋白之 ATP 酶活性。簡言之，在 96 孔盤中將於檢定緩衝液（100 mM Tris-HCl（pH 7.4）、20 mM KCl、6 mM $MgCl_2$）中之 Hsp90 蛋白與 ATP（陰性對照組）單獨混合或在格爾德黴素（陽性對照組）或本發明化合物存在下與 ATP 混合。將孔雀綠試劑添加至反應中。將混合物在 37℃ 下培育 4 小時且向反應中添加檸檬酸鈉緩衝液（34% w/v 檸檬酸鈉）。使用 ELISA 讀取器以 620 nm 下之吸光率對平板進行讀數。

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

使來自美國菌種保存中心（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-麩胺醯胺及抗生素（100 IU/ml 青黴素及 100 μg/ml 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，計數且每 3 天定期以 $0.5\times10^6$ 個細胞/毫升之細胞密度接種。所有實驗均在細胞傳代後第 1 天進行。

B.在用本發明之化合物處理後細胞內 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 本發明之化合物將 BT-474 細胞處理隔夜。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 $1\times10^6$ 個細胞製備各細胞質樣本。用樣本緩衝液溶解用作細胞溶質部分之所得上清液以用於進行 SDS-PAGE 且在 SDS-PAGE 凝膠上跑膠，藉由使用半乾轉漬器轉漬至硝化纖維素膜上。在室溫下用於含有 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，接著使用抗 Her2/ErB2 mAb（兔 IgG，#2242，Cell Signaling）及抗微管蛋白（T9026，Sigma）作為家務對照組蛋白進行偵測。使用經 HRP 接合之山羊抗兔 IgG（H+L）及經 HRP 接合之馬抗小鼠 IgG(H+L)作為二級 Ab(#7074，#7076，Cell Signaling）且使用 LumiGLO 試劑，20 x 過氧化物（#7003，Cell Signaling）顯影。

預期當用本發明之化合物處理細胞時 Her2(一種 Hsp90

客戶蛋白）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。用細胞計數套組 8（Dojindo Laboratories，目錄號 CK04）量測細胞存活率。

本發明化合物所引起之 Her2 降解之 $IC_{50}$ 範圍列在以下表 6-9 中。

表 6-9：本發明化合物抑制 Hsp90 之 $IC_{50}$ 範圍

表 6

| $IC_{50}$（μM） | 化合物編號 |
|---|---|
| 4.75 | 1 |

表 7

| $IC_{50}$（μM） | 化合物編號 |
|---|---|
| 1.4 | 1a |
| 3.5 | 2a |
| 35.0 | 3a |
| 0.68 | 5a |
| 2.9 | 6a |
| > 5.0 | 7a |
| 1.8 | 8a |
| 2.6 | 9a |

| | |
|---|---|
| 7.86 | 10a |
| 0.382 | 11a |
| 1.4 | 12a |
| 1.8 | 13a |
| 1.56 | 14a |
| 1.04 | 15a |
| 1.46 | 16a |
| 1.68 | 17a |
| 3.0 | 18a |
| 2.74 | 19a |
| 5.92 | 20a |

表 8

| $IC_{50}$ | 化合物編號 |
|---|---|
| > 2 μM | 3b |
| > 2 μM | 4b |
| 30 μM | 5b |
| > 100 μM | 6b |
| 0.058 μM | 7b |
| 0.04 μM | 9b |
| < 0.11 μM | 10b |
| < 0.1 μM | 11b |
| 0.029 μM | 12b |
| 0.027 μM | 13b |
| 0.038 μM | 14b |
| 0.079 μM | 15b |
| 0.056 μM | 16b |

| | |
|---|---|
| 0.046 μM | 17b |
| < 0.1 μM | 18b |

表 9

| $IC_{50}$範圍 | 化合物編號 |
|---|---|
| 30 nM | 1d |
| 107 nM | 2d |
| 180 nM | 3d |
| 330 nM | 4d |
| 220 nM | 5d |
| 58 nM | 6d |
| 47 nM | 7d |
| 243 nM | 8d |
| 220 nM | 9d |
| > 330 nM | 10d |
| 93 nM | 11d |
| 336 nM | 12d |
| 207 nM | 13d |
| 336 nM | 14d |
| 330 nM | 15d |
| 85 nM | 17d |
| 49 nM | 19d |
| 114 nM | 20d |

C.對經本發明化合物處理之細胞表面上之 Her2 螢光染色

在以本發明之化合物處理之後，將細胞用

1×PBS/1%FBS 洗滌兩次，且接著用抗 Her2-FITC( #340553，BD）在 4℃下染色 30 分鐘。接著在 FACS 緩衝液中將細胞洗滌三次，隨後在 0.5 ml 1%三聚甲醛中固定。在 FACSCalibur 系統上獲得資料。使用相同同型的對照組產生樣本之非特異性染色且設定螢光標記。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

在以本發明之化合物處理之後，將細胞用 1×PBS/1%FBS 洗滌一次，且接著在 4℃下於含有經 FITC 接合之 Annexin V 及碘化丙啶（PI）（均自 BD Biosciences 獲得）之結合緩衝液中染色 30 分鐘。以 FACSCalibur（BD Biosciences）進行流式細胞學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。在減去對照組螢光之後計算相對螢光。

E.在用本發明之化合物處理之後細胞中 c-Kit 之降解

使用兩種白血病細胞株 HEL92.1.7 及 Kasumi-1 測試由本發明之 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 $3\times10^5$ 個）約 18 小時。收集細胞且在 1200 rpm 下離心（SORVALL RT 6000D）5 分鐘。丟棄上清液，且將細胞用 1×PBS 洗滌一次。在離心之後，在 4℃下於 100 ml 1×PBS 中用經 FITC 接合之 c-kit 抗體（MBL International，目錄號 K0105-4）將細胞染色 1 小時。用 FACSCalibur 流式細胞儀（Becton

Dicknson）對樣本讀數且分析。

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以劑量依賴性方式誘發 c-kit 降解。預期本發明之化合物可有效治療 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。

可以西方墨點分析（Western blot analysis）證實 FACS 分析之結果。

F.在用本發明之化合物處理之後細胞中 c-Met 之降解

可檢測本發明之 Hsp90 抑制劑誘發 c-Met（一種在數種類型之非小細胞肺癌中以高含量表現之 Hsp90 客戶蛋白）降解之能力。在 6 孔板中以 $5\times10^5$ 個細胞/孔接種 NCI-H1993（ATCC，目錄號 CRL-5909）。以 17AAG（100 nM 或 400 nM）或本發明之化合物（100 nM 或 400 nM）處理細胞，且在處理之後 24 小時製備細胞溶解產物。將等量蛋白質用於西方墨點分析。預期本發明之化合物有效地誘發此細胞株中 c-Met 之降解，此係歸因於對 Hsp90 之抑制。

實施例 C：針對裸小鼠異種移植模型中人類腫瘤細胞株 MDA-MB-435S 之抗腫瘤活性

人類腫瘤細胞株 MDA-MB-435S（ATCC#HTB-129；G. Ellison 等人，Mol. Pathol. 55:294-299, 2002）係自美國菌種保存中心（Manassus, Virginia, USA）獲得。將細胞株在由 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）獲得且所有其他試劑均自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將在液氮中凍存之大約 4-5×10(6)個細胞在 37℃下迅速解凍且轉移至含有 50 mL 生長培養基之 175 $cm^2$ 組織培養燒瓶中，且接著在 37℃下於 5% $CO_2$ 恆溫箱中培育。每 2-3 天更換生長培養基直至燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內發生。為使細胞株傳代及擴增，用 10 ml 室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶且藉由添加 5 ml 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並在 37℃下培育使細胞分離直至細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 ml 生長培養基，且接著離心燒瓶之內容物以使細胞顆粒化。吸出上清液且將細胞小塊再懸浮於 10 ml 生長培養基中並使用血球計數器測定細胞數量。將每燒瓶大約 1-3×10(6)個細胞接種至含有 50 ml 生長培養基之 175 $cm^2$ 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至獲得足夠植入小鼠中之細胞。

自查理斯河實驗室（Charles River Laboratories）（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得 6 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠。在微型隔離室中每籠 4-5 隻圈養動物（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週且以正常實驗室飲食餵食且讓動物可

隨意取得食物。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，如上所述使細胞受胰蛋白酶消化，於 PBS 中洗滌且以 50×10(6)個細胞/毫升之濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 號針頭及 1 cc 注射器將 0.1 ml 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。允許腫瘤活體內發育直至其體積達到大約 150 $mm^3$，此在植入後典型需要 2-3 週。藉由測徑規量測腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：V=0.5326×(L×W×T)。將動物隨機分成治療組以便使各組之平均腫瘤體積在給藥開始時類似。

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）中來製備測試化合物之儲備溶液。在研究開始時製備儲備溶液，在-20℃下儲存且在各給藥日新鮮稀釋。亦藉由首先在 50-60℃下加熱 100% Cremophore RH40 直至液化及澄清，以 100% D5W 稀釋 1:5，再次加熱直至澄清且接著充分混合來製備 20% Cremophore RH40(聚氧基 40 氫化蓖麻油；BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany）於 80% D5W（水中之 5%右旋糖；Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液。此溶液在使用之前可在室溫下儲存至多 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%右旋糖及 68.4%水及適量測試物品。以每週 5 天之時程（週一至週五，週六及週日不給藥）用每公斤體重 10 ml 之此溶液對動物腹膜內（IP）注射 3 週。

相較於 100 毫克/公斤體重之劑量之 Hsp90 抑制劑 17-AAG，預期本發明之化合物使得裸小鼠中 MDA-MB-435S 細胞之生長速率較大程度地降低。

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株 RERF-LC-AI（RCB0444；S. Kyoizumi 等人，Cancer. Res. 45:3274-3281, 1985）。將細胞株在由 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 係自美國菌種保存中心（Manassas, Virginia, USA）獲得且所有其他試劑均自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將在液氮中凍存之大約 4-5×10(6) 個細胞在 37℃下迅速解凍且轉移至含有 50 mL 生長培養基之 175 $cm^2$ 組織培養燒瓶中，且接著在 37℃下於 5% $CO_2$ 恆溫箱中培育。

每 2-3 天更換生長培養基直至燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內發生。為使細胞株傳代及擴增，用 10 ml

室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶且藉由添加 5 ml 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並在 37℃下培育使細胞分離直至細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 ml 生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞顆粒化。吸出上清液且將細胞小塊再懸浮於 10 ml 生長培養基中並使用血球計數器測定細胞數量。將每燒瓶大約 1-3×10(6)個細胞接種至含有 50 ml 生長培養基之 175 $cm^2$ 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至獲得足夠植入小鼠之細胞。

自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得 7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠。在微型隔離室中每籠 4-5 隻圈養動物（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週且以正常實驗室飲食餵食且讓動物可隨意取得食物。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，如上所述使細胞受胰蛋白酶消化，在 PBS 中洗滌且以 50×10(6)個細胞/毫升之濃度再懸浮於 50%未經補充的 RPMI 培養基 1640 及 50% Matrigel 基底膜基質（#354234；BD Biosciences；Bedford, Massachusetts, USA）中。使用 27 號針頭及 1 cc 注射器將 0.1 ml 細胞懸浮液皮下注入各裸小鼠之側腹。藉由測徑規量測腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：$V=0.5236\times(L\times W\times T)$。

分離活體內傳代之 RERF-LC-AI 腫瘤細胞（RERF-LC-AI$^{IVP}$）以相對於裸小鼠中之親本細胞株提高腫瘤植入率。允許 RERF-LC-AI 腫瘤活體內發育直至其體積達到大約 250 $mm^3$，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且在無菌操作台中以 70%乙醇對其外部進行滅菌。使用無菌技術，將腫瘤切出且使用解剖刀在 50 ml PBS 中將其切成小塊。使用 55 ml 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。使懸浮液濾過 70 μM 耐綸細胞過濾器且接著離心以使細胞顆粒化。將所得小塊再懸浮於 0.1 M $NH_4Cl$ 中以溶胞污染之紅血球且接著立即離心以使細胞顆粒化。將細胞小塊再懸浮於生長培養基中且以 1-3 個腫瘤/燒瓶或大約 10×10(6)個細胞/燒瓶之密度接種於含有 50 ml 生長培養基之 175 $cm^2$ 燒瓶中。在 37℃下於 $CO_2$ 恆溫箱中培育隔夜之後，藉由用 PBS 沖洗兩次來移除非黏附性細胞且接著將新鮮生長培養基饋入培養物中。當燒瓶達到 90%匯合時，重複以上傳代過程直至獲得足夠植入小鼠之細胞。

接著如上所述植入 RERF-LC-AI$^{IVP}$ 細胞且允許腫瘤活體內發育直至大部分腫瘤之體積達到 100-200 $mm^3$ 之平均值，此在植入後典型需要 2-3 週。拋棄具有橢圓形或極小或極大腫瘤之動物，且僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物用於研究。將動物隨機分成治療組以便使各組之

平均腫瘤體積在給藥開始時類似。

HSP90 抑制劑 17-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素（17-AAG）可用作陽性對照組（Albany Molecular Research, Albany, New York, USA）。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）中來製備測試物品之儲備溶液。每週製備儲備溶液，在-20℃下儲存且在各給藥日新鮮稀釋。亦藉由首先在50-60℃下加熱100% Cremophore RH40直至液化及澄清，以100% D5W稀釋1:5，再次加熱直至澄清且接著充分混合來製備20% Cremophore RH40（聚乙二醇40氫化蓖麻油；BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany）於80% D5W（水中之5%右旋糖；Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液。此溶液在使用之前可在室溫下儲存至多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%水及適量測試物品。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）用每公斤體重10 ml之此溶液對動物腹膜內（i.p.）注射，總共給藥15次。

預期用本發明之化合物治療使得裸小鼠中 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

自美國菌種保存中心（ATCC；Manassas, Virginia,

USA）獲得小鼠乳腺癌細胞株 EMT6（ATCC#CRL-2755）。將細胞株在由 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 獲得且所有其他試劑均自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將在液氮中凍存之大約 4-5×10(6)個細胞在 37℃下迅速解凍且轉移至含有 50 mL 生長培養基之 175 $cm^2$ 組織培養燒瓶中，且接著在 37℃下於 5% $CO_2$ 恆溫箱中培育。每 2-3 天更換生長培養基直至燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內發生。為使細胞株傳代及擴增，用 10 ml 室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶且藉由添加 5 ml 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並在 37℃下培育使細胞分離直至細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 ml 生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞顆粒化。吸出上清液且將細胞小塊再懸浮於 10 ml 生長培養基中並使用血球計數器測定細胞數量。將每燒瓶大約 1-3×10(6)個細胞接種至含有 50 ml 生長培養基之 175 $cm^2$ 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至獲得足夠植入小鼠之細胞。

自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得 7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠。在微型隔離室中每籠 4-5 隻圈養動物（使用 12 小時/12 小時光/

暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週且以正常實驗室飲食餵食且讓動物可隨意取得食物。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 號針頭及 1 cc 注射器將 0.1 ml 細胞懸浮液皮下注入各裸小鼠之側腹。

接著允許腫瘤活體內發育直至大部分腫瘤之體積達到 75-125 $mm^3$，此在植入後典型需要 1 週。拋棄具有橢圓形或極小或極大腫瘤之動物，且僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物用於研究。藉由測徑規量測腫瘤之寬度（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使各組在給藥開始時均具有~100 $mm^3$ 之腫瘤體積中位值。

為在 DRD 中調配本發明之化合物，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）中來製備測試物品之儲備溶液。亦藉由首先在 50-60℃下加熱 100% Cremophore RH40 直至液化及澄清，以 100% D5W 稀釋 1:5，再次加熱直至澄清且接著充分混合來製備 20% Cremophore RH40（聚乙二醇 40 氫化蓖麻油；BASF Corp., Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Germany）於水中之 5% 右旋糖（Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA）中之溶液。此溶液在使用之前可在室溫下儲存至多 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%水及適量測試物品。

對攜帶腫瘤之動物單次靜脈內（i.v.）快速注射 DRD 媒劑或在 DRD 中調配之本發明化合物，其均為每公斤體重 10 mL。接著，在藥物治療之後 4-24 小時，切出腫瘤，切成兩半且在 10%中性緩衝福馬林中固定隔夜。將各腫瘤埋入石蠟中，其中在模塊中切面朝下，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）進行染色。使用光顯微鏡以 10×10 方格網標線人工評估載片。藉由記錄含有壞死之網格之總數及含有存活腫瘤細胞之網格之總數，在 200×放大率下定量腫瘤中的壞死百分數。

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經媒劑處理之腫瘤中所觀測到的基線壞死有所增加。如對血管靶定作用機制所預期到，壞死之快速發作與流向腫瘤之血流之損失相一致，該血流損失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

自美國菌種保存中心（ATCC；Manassas, Virginia, USA）獲得小鼠乳腺癌細胞株 EMT6（ATCC#CRL-2755）。將細胞株在由 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 獲得且所有其他試劑均自 Invitrogen Corp.（Carlsbad, California, USA）獲得。將在液氮中凍存之大約 4-5×$10^6$ 個細胞在 37℃下迅速解凍且轉移至含有 50 mL 生長培養基之 175 $cm^2$ 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至燒瓶變得 90%匯合，此通常在 5-7 天內發生。為使細胞株傳代及擴增，用 10 ml 室溫磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）洗滌 90%匯合燒瓶且藉由添加 5 ml 1×胰蛋白酶-EDTA（Invitrogen）並在 37℃下培育使細胞分離直至細胞自燒瓶表面脫落。為使胰蛋白酶失活，添加 5 ml 生長培養基，接著離心燒瓶之內容物以使細胞顆粒化。吸出上清液且將細胞小塊再懸浮於 10 ml 生長培養基中並使用血球計數器測定細胞數量。將每燒瓶大約 1-3×$10^6$ 個細胞接種至含有 50 ml 生長培養基之 175 $cm^2$ 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至獲得足夠植入小鼠之細胞。

自查理斯河實驗室（Wilmington, Massachusetts, USA）獲得 7 至 8 週齡之雌性 Crl:CD-1-nuBR（裸）小鼠。在微型隔離室中每籠 4-5 隻圈養動物（使用 12 小時/12 小時光/暗週期），在使用之前使其適應至少 1 週且以正常實驗室飲食餵食且讓動物可隨意取得食物。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，如上所述使細胞受胰蛋白酶消化，於 PBS 中

洗滌且以 $10\times10^6$ 個細胞/毫升之濃度再懸浮於 PBS 中。使用 27 號針頭及 1 cc 注射器將 0.1 ml 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），允許腫瘤活體內發育直至大部分腫瘤之體積達到 40-90 $mm^3$（以使腫瘤壞死程度降至最小），此在植入後典型需要 4-6 天。拋棄具有明顯壞死性、橢圓形、極小或極大腫瘤之動物，且僅選擇具有顯示一致生長速率之腫瘤之動物以供使用。藉由測徑規量測腫瘤之寬度（W）、長度（L）及厚度（T），使用下式來計算腫瘤體積（V）：$V=0.5236\times(L\times W\times T)$。將動物隨機分成治療組以便使各組在給藥開始時均具有~125 $mm^3$ 或~55 $mm^3$ 之腫瘤體積中位值以用於艾凡斯藍染料檢定。

為調配本發明之化合物以用於給藥，將適量化合物溶解於水中之 5%右旋糖（D5W；Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois, USA）中。以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品對攜帶腫瘤之動物給藥，接著在+1 小時時靜脈內注射 100 μL 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 小時時切出腫瘤，稱重且藉由在 60℃下於 50 μL 1 N KOH 中培育 16 小時來分離組織。為萃取染料，添加 125 μL 0.6 N 磷酸及 325 μL 丙酮，且劇烈渦旋震盪樣本並接著在 3000

RPM下微量離心15分鐘以使細胞碎片顆粒化。接著在Triad分光光度計（Dynex Technologies, Chantilly, Virginia, USA）中於620 nM下量測200 μL上清液之光學吸光率。減去來自未注射染料之經媒劑處理之動物或經測試物品處理之動物的類似大小群組的背景 $OD_{620}$ 值以作為背景。接著針對腫瘤重量標準化 $OD_{620}$ 值且計算相對於經媒劑治療之腫瘤之染料吸收率。

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量測手段。（Graff等人，Eur J Cancer 36:1433-1440, 2000）。艾凡斯藍染料藉由染料之磺酸基團與白蛋白中離胺酸殘基之末端陽離子氮的靜電相互作用而與血清白蛋白形成複合物。染料主要藉由擴散至血管外組織中同時仍與白蛋白結合而非常緩慢地離開循環。腫瘤所吸收之白蛋白-染料複合物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。腫瘤中所存在之染料之量為腫瘤血容量及微血管滲透性之量度。預期本發明之化合物使得腫瘤染料吸收率相對於經媒劑治療之動物實質上降低。染料滲透進入腫瘤之該降低與流向腫瘤之血流損失相一致，此係歸因於腫瘤血管系統之阻斷，其與血管破壞作用機制相一致。

實施例G：抑制人類PBMC中發炎性細胞因子之產生

使用Ficoll 400及泛影葡胺鈉（diatrizoate sodium）（密度 1.077 g/ml）溶液分離人類PBMC且以RosetteSep（StemCell Technologies）純化。將PBMC以人類INF-γ（800

U/ml，Pierce Biotechnology#B-IFNG-50）激發，以 $0.5\times10^6$/100 微升/孔接種於含有培養基（RPMI 1640、10% FBS、1% Pen/Strep）之 96 孔 U 形底盤中且在 37℃下培育隔夜。接著以 1 μg/ml 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，且在最終 DMSO 濃度小於 0.5%之情況下以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）進行量測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廣泛抑制促發炎性細胞因子之產生。

實施例 H：抑制大鼠及人類 PBMC 中之糖皮質激素受體含量

細胞製備：

收集來自健康人類志願者及雄性 SD 大鼠之全血樣本且立即如下分離 PBMC。以等體積之無菌 1×PBS 稀釋 5 ml 全血。在不會擾動含有 5 ml Ficoll-paque plus 密度梯度溶液之底層之情況下將經稀釋之血液小心覆蓋至無菌離心管中。在室溫下使分層血液於 1500×g 下離心 30 分鐘。小心移除含有 PBMC 之中間薄層，轉移至另一無菌離心管中且以 PBS 洗滌兩次以移除 Percoll。在 10%胎牛血清/DMEM 中培養經分離之大鼠及人類 PBMC。

處理：

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 將大鼠及人類 PBMC 處理 16 小時。接著收集細胞且在冰冷 PBS 中沖洗並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 mmol/L HEPES、42 mmol/L KCl、5 mmol/L $MgCl_2$、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1% Triton X-100，新鮮補充來自 Pierce, Rockford, IL 之 1×蛋白酶抑制劑混合液）中製備 PBMC。藉由二喹啉甲酸檢定（Pierce）定量溶胞產物蛋白質濃度且將其標準化。將等量蛋白質裝載至 10% NuPAGE Bis-Tris 凝膠（Invitrogen）上且隨後轉移至聚二氟亞乙烯膜上。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在震盪下於室溫下培育 1 小時。在 TBST 中大範圍洗滌印跡，隨後添加二級抗體以在 4℃下於平緩震盪下培育隔夜。再次大範圍洗滌印跡且以 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量測總 GR 之含量。

實施例 I：抑制人類 PBMC 及腎臟細胞中以及數種人類癌細胞株中之糖皮質激素受體含量

細胞製備：

分別自 Cambrex Bioproducts 及美國菌種保存中心獲得

正常人類腎臟近端小管上皮細胞及 MV-4-11、Kasumi-1 及 Hela 腫瘤細胞株。以 10%胎牛血清/DMEM 培養細胞。

收集來自健康人類志願者之全血樣本且立即如實施例 I 中所述分離 PBMC。在 10%胎牛血清/DMEM 中培養所分離之人類 PBMC。

處理：

以 DMSO（對照組）、0、5、25 或 100 nM（於 DMSO 中）濃度之本發明之化合物、17-DMAG 處理人類 PBMC、kasumi-1、Mv-4-11、Hela 及人類腎臟近端小管上皮細胞。接著收集細胞且在冰冷 PBS 中沖洗並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 mmol/L HEPES、42 mmol/L KCl、5 mmol/L $MgCl_2$、0.1 mmol/L EDTA、0.1 mmol/L EGTA、1 mmol/L DTT、1% Triton X-100，新鮮補充來自 Pierce, Rockford, IL 之 1×蛋白酶抑制劑混合液）中製備 PBMC、腎臟細胞及腫瘤細胞小塊。藉由二喹啉甲酸檢定（Pierce）定量溶胞產物蛋白質濃度且將其標準化。將等量蛋白質裝載至 10% NuPAGE Bis-Tris 凝膠（Invitrogen）上且隨後轉移至聚二氟亞乙烯膜上。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在震盪下於室溫下培育 1 小時。在 TBST 中大範圍洗滌印跡，隨後添加二級抗體以在 4℃下於平緩震盪下培育隔夜。再次大範圍洗滌印跡且以

SuperSignal West Femto 受質（Pierce）顯影。預期本發明之化合物抑制癌細胞中以及正常 PBMC 及腎臟細胞中糖皮質激素受體之表現。

實施例 J：抑制活體內之糖皮質激素受體含量

將雄性成年 Sprague-Dawley（SD）大鼠隨機分成 5 個測試組，每組 5 隻，其接受如表 10 所示之處理：

表 10

| 處理組 | 處理 |
|---|---|
| G1 | 5 mL/kg 媒劑（5% DMSO/ 13.5%Cr-RH40/D5W） |
| G2 | 6 mg/kg 17-DMAG |
| G3 | 5 mg/kg 太平洋紫杉醇 |
| G4 | 80 mg/kg 本發明之化合物 |
| G5 | 50 mg/kg 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。在研究第 5 天犧牲所有大鼠。每隻動物收集約 1-2 mL 血樣。接著將血樣集中在一起以作為用於 PBMC 分離之群組。如實施例 I 及 J 中所述分離 PBMC 且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：抑制拓撲異構酶 II

以 kDNA 解連環檢定（TopoGEN, Inc. Port Orange, FL）檢測本發明之化合物抑制拓撲異構酶 II 活性之能力。將受質 kDNA 與化合物（10、100 或 500 μM）混合且在 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 μl 反應物裝載至 1%瓊脂糖凝膠上。以 Kodak Image

Station 440 獲得化合物使 kDNA 去連環之影像。

本文引用的所有公開案、專利申請案、專利及其他文獻均以全文引用的方式併入。在存在衝突之情況下，將以包括定義在內之本說明書為準。此外，該等材料、方法及實例僅具有說明性且並不意欲構成限制。

雖然已參考本發明之較佳具體實例特定展示及描述本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可對本發明進行形式及細節上的各種修改而不悖離附加申請專利範圍所涵蓋之本發明之範疇。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

## 五、中文發明摘要：

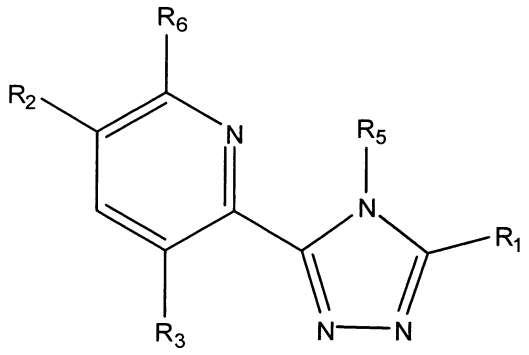
本發明係關於經取代之三唑化合物及包含經取代之三唑化合物之組合物。本發明進一步係關於抑制需要其之受藥者中 Hsp 90 活性的方法及預防或治療需要其之受藥者中諸如癌症之過度增殖病症的方法，其包含投與該受藥者本發明之經取代之三唑化合物或包含該化合物之組合物。

## 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：

1.一種由以下結構式表示之化合物：



(I)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$R_1$、$R_2$及$R_3$各自獨立地為-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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_5$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R_6$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、

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

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

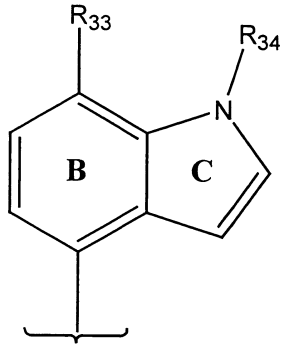
$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{26}$ 為低碳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4。

2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_5$ 係由下式表示：




，

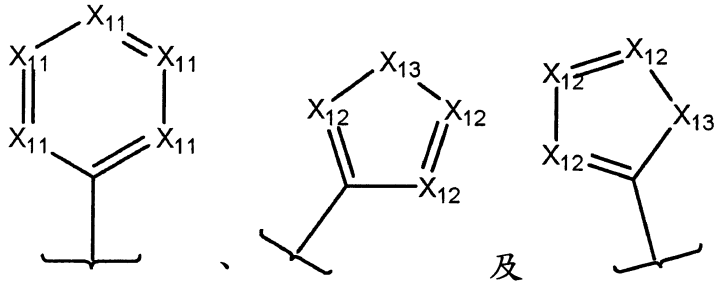
其中：

$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環 B 及環 C 視情況經一或多個取代基取代。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_5$係選自由以下各基團組成之群：




、 及 ，

其中：

$X_{11}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少兩個 $X_{11}$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

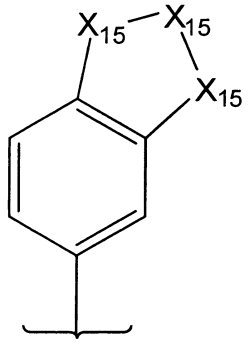
$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

4.如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 $R_5$ 係由下式表示：

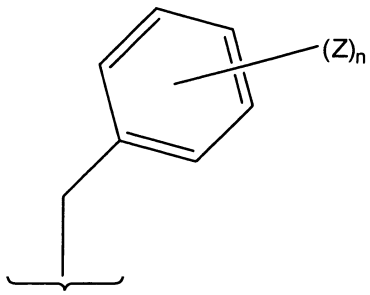



，

其中：

$X_{15}$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_7$ 或 $NR_7$。

5.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_5$ 係由下式表示：




，

其中：

Z 為取代基；且

n 為 0、1、2、3、4 或 5。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 n 為 1。

7.如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 Z 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基。

8.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

9.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_6$ 為 -L-$R_x$，其中

L 為視情況經取代之 1 至 6 個原子的連接基團，其中各連接基團原子係獨立地選自由 C、O、S 或 N 組成之群；且

$R_x$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基。

10.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 $R_x$ 為視情況經取代之苯基、視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之苯幷咪唑基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之3H-吲唑基、視情況經取代之吲嗪基、視情況經取代之喹啉基、視情況經取代之異喹啉基、視情況經取代之苯幷噁唑基、視情況經取代之苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯基、視情況經取代之苯幷呋喃基、視情況經取代之苯幷噻唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噁唑基、視情況經取代之苯幷[d]異噻唑基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噻唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-c]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之噁唑幷[5,4-b]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷吡啶基、視情況經取代之苯幷噻二唑基、苯幷噁二唑基、視情況經取代之苯幷三唑基、視情況經取代之四氫吲哚基、視情況經取代之氮雜吲哚基、視情況經取代之喹唑啉基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之咪唑幷[4,5-a]吡啶基、視情況經取代之咪唑幷[1,2-a]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-b]吡啶基、視情況經取代之 1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之 3H-咪唑幷[4,5-c]吡啶基、視情況經取代之吡啶幷噠嗪基（pyridopyrdazinyl）、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之吡啶幷嘧啶基、視情況經取代之吡

咯幷[2,3]嘧啶基、視情況經取代之吡唑幷[3,4]嘧啶基、視情況經取代之環戊咪唑基、視情況經取代之環戊三唑基、視情況經取代之吡咯幷吡唑基、視情況經取代之吡咯幷咪唑基、視情況經取代之吡咯幷三唑基或視情況經取代之苯幷(b)噻吩基。

11.如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 $R_x$ 為視情況經取代之苯基。

12.如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 L 為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基。

13.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $R_1$、$R_2$ 及 $R_3$ 各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

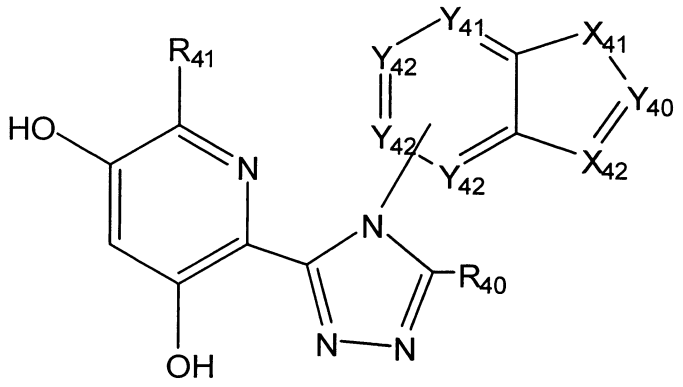
14.如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 $R_2$ 及 $R_3$ 各自為-OH。

15.如申請專利範圍第 2 至 7 項中任一項之化合物，其中

$R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基；且

$R_1$、$R_2$ 及 $R_3$ 各自獨立地為-OH 或-SH。

16.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係由以下結構表示：




,

(II)

其中：

$X_{41}$ 為 O、S 或 $NR_{42}$；

$X_{42}$ 為 $CR_{44}$ 或 N；

$Y_{40}$ 為 N 或 $CR_{43}$；

$Y_{41}$ 為 N 或 $CR_{45}$；

$Y_{42}$ 在每次出現時獨立地為 N、C 或 $CR_{46}$；

$R_{40}$ 為 OH、SH 或 $NHR_7$；

$R_{41}$ 為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、

烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

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

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之

群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

17.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

18.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 N。

19.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

20.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

21.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、$-C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 組成之群，其中各 $R_{27}$ 獨立地為-H 或低碳烷基。

22.如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $R_{42}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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$(CH_3)_2$。

23.如申請專利範圍第16項之化合物，其中$R_{43}$及$R_{44}$係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

24.如申請專利範圍第16項之化合物，其中$X_{42}$為$CR_{44}$；$Y_{40}$為$CR_{43}$；且$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

25.如申請專利範圍第24項之化合物，其中$R_{43}$及$R_{44}$與其所連接之碳原子共同形成$C_5$-$C_8$環烯基或$C_5$-$C_8$芳基。

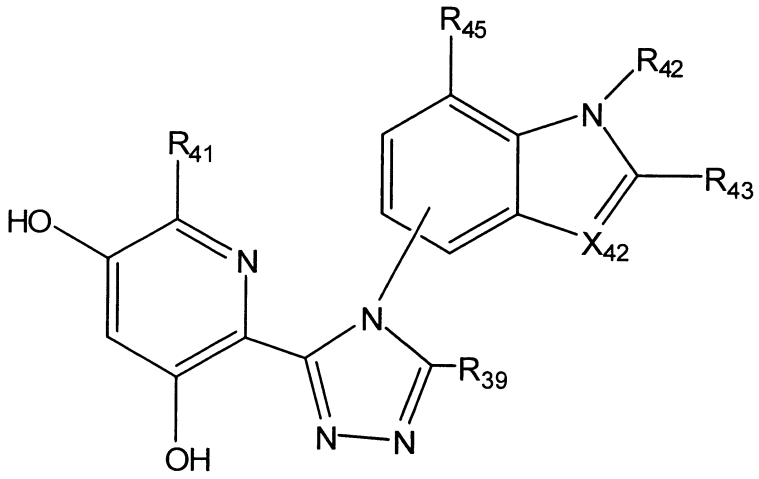
26.如申請專利範圍第24項之化合物，其中$R_{45}$或$CR_{45}$係選自由以下各基團組成之群：-H、OH、-SH、-$NH_2$、低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

27.如申請專利範圍第26項之化合物，其中$R_{45}$係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

28.如申請專利範圍第24項之化合物，其中$X_{41}$為O。

29.如申請專利範圍第16項之化合物，其中$R_{40}$為-OH或-SH。

30.如申請專利範圍第16項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




(III)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中 $R_{39}$ 為-OH 或-SH。

31.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

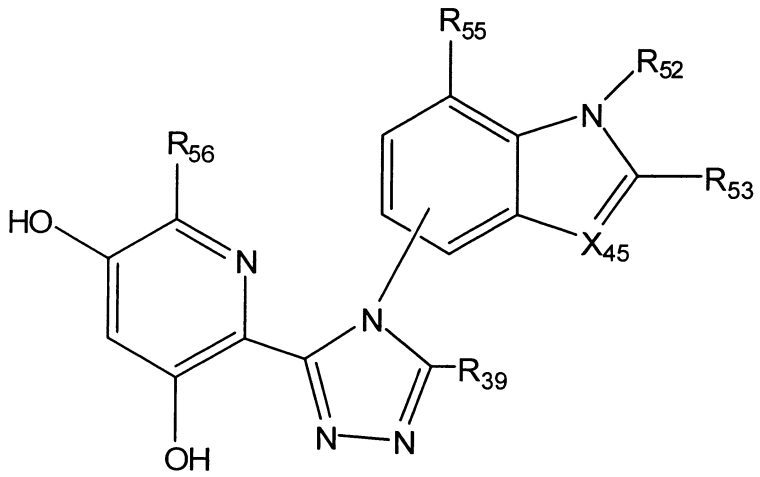
32.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

33.如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

34.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

35.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 N。

36.如申請專利範圍第 30 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




(IV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{39}$ 為 -OH 或 -SH；

$R_{56}$ 係選自由 -H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成之群；

$R_{52}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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 $-C(O)N(CH_3)_2$；

$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 各自獨立地為 -H、甲基、乙基或異丙基；或 $R_{53}$ 及 $R_{54}$ 與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

$R_{55}$ 係選自由 -H、-OH、$-OCH_3$ 及 $-OCH_2CH_3$ 組成之群。

37.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

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

2-[5-羥基-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-[4-(4-二甲基胺基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-異丙基-6-[5-巯基-4-(2-甲氧基-二氫茚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇；

2-[5-巯基-4-(4-甲氧基甲基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇；

2-[4-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-苯乙基-吡啶-3,5-二醇；

2-乙基-6-[5-羥基-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇；

2-環丙基-6-[4-(4-二甲基胺基-苄基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-吡啶-3,5-二醇；

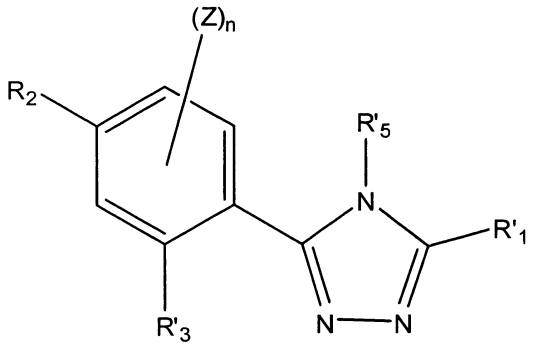
2-[5-羥基-4-(1-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

2-{5-羥基-4-[2-(2-甲氧基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；或

2-{5-羥基-4-[2-(2-羥基-乙氧基)-二氫茚-5-基]-4H-[1,2,4]三唑-3-基}-6-異丙基-吡啶-3,5-二醇；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

38.一種由以下結構式表示之化合物：



(V)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$R'_1$ 為 $-NHR_7$、$-NHC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NHC(O)R_7$、$-NHC(O)OR_7$、$-NHCH_2C(O)R_7$、$-NHCH_2C(O)OR_7$、$-NHCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NHS(O)_pR_7$、$-NHS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NHS(O)_pOR_7$、$-NHC(S)R_7$、$-NHC(S)OR_7$、$-NHC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NHC(NR_8)R_7$、$-NHC(NR_8)OR_7$ 或 $-NHC(NR_8)NR_{10}R_{11}$；

$R_2$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR_{26}$、$-SR_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-

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

$R'_3$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；

$R'_5$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{26}$ 為低碳烷基；

Z 為取代基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；

t 為 0、1、2 或 3；且

其限制條件為該化合物不為

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-甲氧基-苯基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-胺基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-苯基-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(2,3-二氟苯基)-5-脲基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-異丙基-吲哚-4-基)-5-脲基-[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-(2,4-二羥基-苯基)-4-(1-甲基-2-氯-吲哚-4-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-[3,5-二-(三氟甲基)-苯基]-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑、

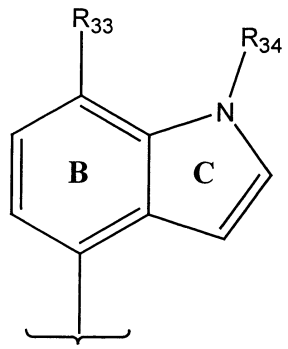
3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑、

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-(胺磺醯基胺基)-[1,2,4]三唑或

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(3-異丙基苯基)-5-(硫羧基胺基)-[1,2,4]三唑。

39.如申請專利範圍第38項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：



，

其中：

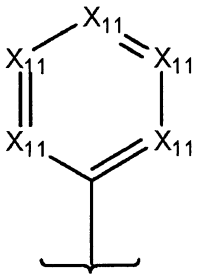
$R_{33}$ 為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

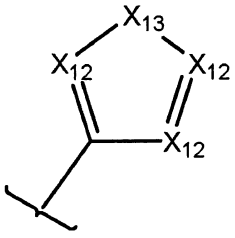
$R_{34}$ 為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

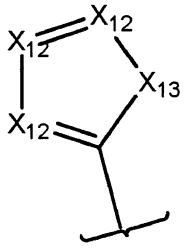
環 B 及環 C 視情況經一或多個取代基取代。

40.如申請專利範圍第38項之化合物，其中 $R'_5$ 係選自

由以下各基團組成之群：



、


及


，

其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

41.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 $R'_1$ 為 $-NHR_7$。

42.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 $R_2$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

43.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 $R'_3$ 為 -OH 或 -SH。

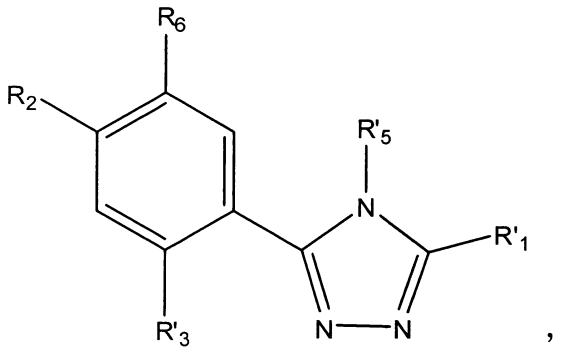
44.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 Z 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、-

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

45.如申請專利範圍第 44 項之化合物，其中 t 為 1。

46.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中 t 為 0。

47.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中該化合物係由以下結構表示：

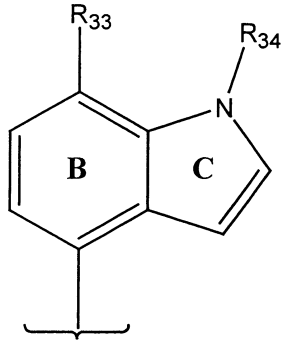



(VI)

其中 $R_6$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、

$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

48.如申請專利範圍第47項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：




，

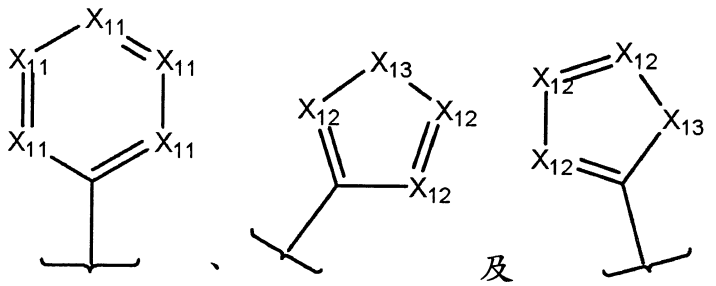
其中：

$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環B及環C視情況經一或多個取代基取代。

49.如申請專利範圍第47項之化合物，其中$R'_5$係選自由以下各基團組成之群：



其中：

$X_{11}$在每次出現時獨立地為CH、$CR_9$、N、N(O)或$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個$X_{11}$為N、N(O)或$N^+(R_{17})$且至少兩個$X_{11}$基團係獨立地選自CH及$CR_9$；

$X_{12}$在每次出現時獨立地為CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個$X_{12}$基團係獨立地選自CH及$CR_9$；

$X_{13}$在每次出現時獨立地為O、S、$S(O)_p$、$NR_7$或$NR_{17}$；

$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經

取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

50.如申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 $R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

51.如申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 $R'_1$ 為 $-NHR_7$。

52.如申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 $R_2$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$。

53.如申請專利範圍第 47 項之化合物，其中 $R'_3$ 為 -OH 或 -SH。

54.如申請專利範圍第 48 或 49 項之化合物，其中

$R'_1$ 為 $-NHR_7$；

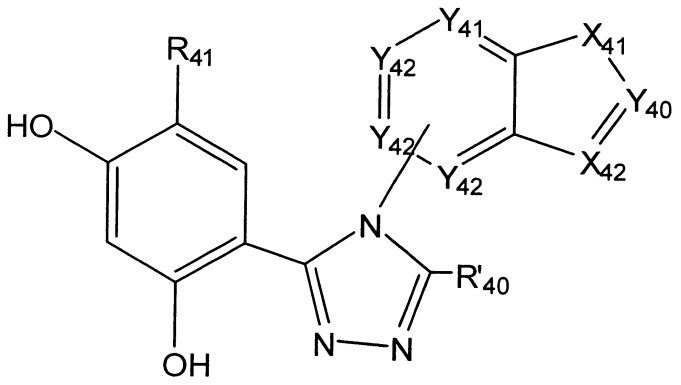
$R_2$ 為 -OH、-SH 或 $-NHR_7$；

$R'_3$ 為 -OH 或 -SH；且

$R_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$

鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$烷基硫烷基或$C_3$-$C_6$環烷基。

55.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中該化合物係由以下結構表示：




，

(VII)

其中：

$X_{41}$為 O、S 或 $NR_{42}$；

$X_{42}$為 $CR_{44}$或 N；

$Y_{40}$為 N 或 $CR_{43}$；

$Y_{41}$為 N 或 $CR_{45}$；

$Y_{42}$在每次出現時獨立地為 N、C 或 $CR_{46}$；

$R'_{40}$為 $NHR_7$；

$R_{41}$為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、

視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

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

$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 或 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；且

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

56.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

57.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 N。

58.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

59.如申請專利範圍第 55 項之化合物，$R_{41}$ 係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

60.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、-

$C(O)N(R_{27})_2$ 及 -C(O)OH 組成之群，其中各 $R_{27}$ 獨立地為-H或低碳烷基。

61.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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 $-C(O)N(CH_3)_2$。

62.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

63.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$；$Y_{40}$ 為 $CR_{43}$；且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

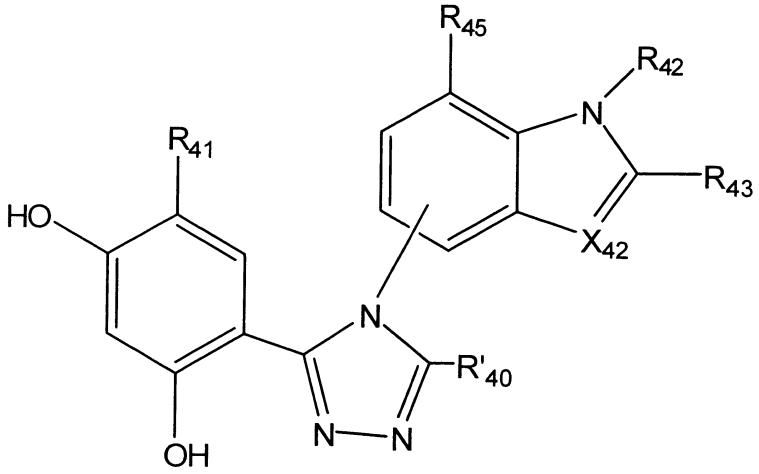
64.如申請專利範圍第 63 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

65.如申請專利範圍第 63 項之化合物，其中 $R_{45}$ 或 $CR_{45}$ 係選自由以下各基團組成之群：-H、OH、-SH、$-NH_2$、低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

66.如申請專利範圍第 65 項之化合物，其中 $R_{45}$ 係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

67.如申請專利範圍第 63 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 O。

68.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




(VIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

69.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

70.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

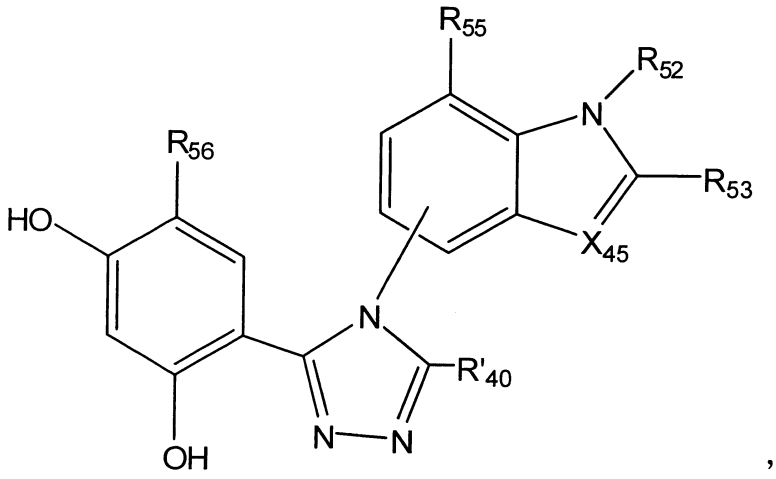
71.如申請專利範圍第 70 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

72.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

73.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 N。

74.如申請專利範圍第 68 項之化合物，其中該化合物

係由以下結構式表示：




，

(IX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{56}$ 係選自由-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成之群；

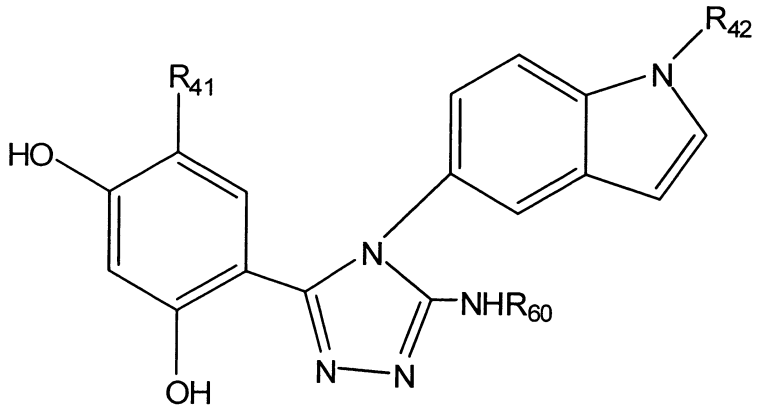
$R_{52}$ 係選自由以下各基團組成之群：-H、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、正戊基、正己基、$-(CH_2)_2OCH_3$、$-CH_2C(O)OH$ 及 $-C(O)N(CH_3)_2$；

$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 各自獨立地為-H、甲基、乙基或異丙基；或

$R_{53}$ 及 $R_{54}$ 與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

$R_{55}$ 係選自由-H、-OH、$-OCH_3$ 及 $OCH_2CH_3$ 組成之群。

75.如申請專利範圍第 55 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




(X)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中

$R_{60}$ 為-H、視情況經取代之烷基或視情況經取代之芳基。

76.如申請專利範圍第 75 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷氧基組成之群。

77.如申請專利範圍第 76 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

78.如申請專利範圍第 77 項之化合物，其中 $R_{42}$ 為-H或視情況經取代之低碳烷基。

79.如申請專利範圍第 38 項之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苯基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-甲基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-苄基胺基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯-1,3-二醇；

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

4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(喹啉-6-基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

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

4-異丙基-6-(4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-(3-(三氟甲基)苯基胺基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

4-異丙基-6-(5-(3-甲氧基苯基胺基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯-1,3-二醇；

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺；

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

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2-甲氧基乙醯胺；

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

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

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

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3,4-二氟苯甲醯胺；

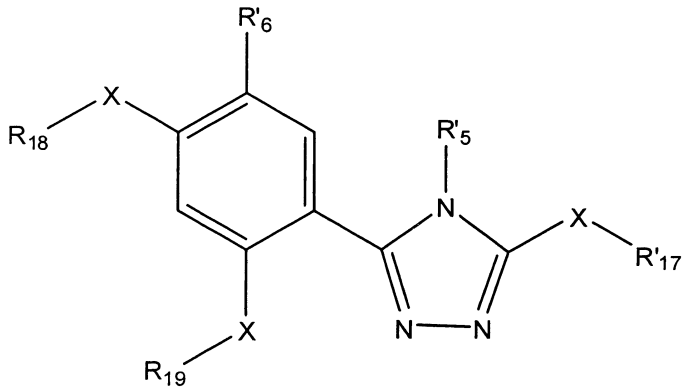
N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

2-(4-氯苯氧基)-N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙醯胺；或

N-(5-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)環戊烷甲醯胺；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

80.一種由以下結構式表示之化合物：




，

(XI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

X 為 -O- 或 -S-；

$R'_5$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R'_6$ 為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、

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

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{17}$、$R_{18}$ 及 $R_{19}$ 各自獨立地為-H、$-C(O)R_{22}$ 或(alk)O(alk)；其限制條件為 $R'_{17}$、$R_{18}$ 或 $R_{19}$ 中之至少一者不為-H；

$R_{22}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、-O(alk)、胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

alk 為低碳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；

其限制條件為該化合物不為

3-(2-羥基-4-甲氧基甲氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-

[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(萘-1-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(二甲基胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙氧基羰基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙氧基羰基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二-異丁醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(異丁醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-[2,4-二-(二甲基-胺甲醯基氧基)-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-(二甲基-胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙醯氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二乙基胺甲醯基氧基-苯基)-4-(萘-1-基)-5-(乙基胺甲醯基硫烷基)-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-吲哚-4-基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2,4-二羥基-5-甲氧基-苯基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-

基)-5-胺甲醯基氧基-[1,2,4]三唑；

3-(2-羥基-4-乙氧基羰氧基-5-甲氧基-苯基)-4-(1-異丙基-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-(2-羥基-4-乙氧基羰氧基-5-乙基-苯基)-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

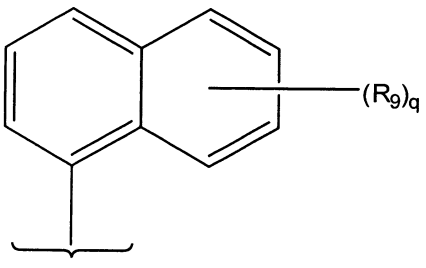
3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-(萘-2-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-氯-苯基]-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；

3-[2-羥基-4-(二甲基-胺甲醯基氧基)-5-乙基-苯基]-4-(2,3-二氟-苯基)-5-巯基-[1,2,4]三唑；或

3-[2-羥基-4-異丁醯基氧基-5-乙基-苯基]-4-(1-甲基-苯幷-咪唑-4-基)-5-羥基-[1,2,4]三唑。

81.如申請專利範圍第80項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：




，

其中：

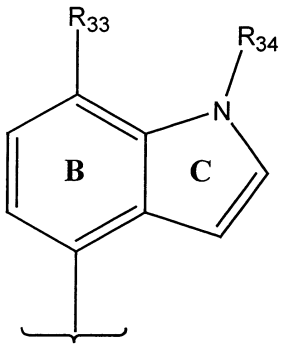
$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經

取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

q 為零或 1 至 7 之整數。

82.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：



，

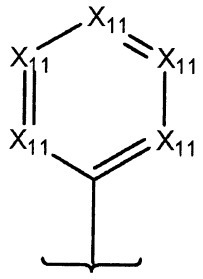
其中：

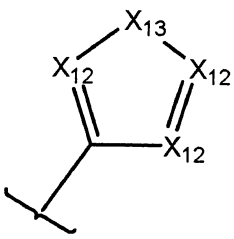
$R_{33}$ 為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

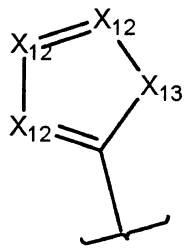
$R_{34}$ 為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環 B 及環 C 視情況經一或多個取代基取代。

83.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中 $R'_5$ 係選自由以下各基團組成之群：



、


及


，

其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

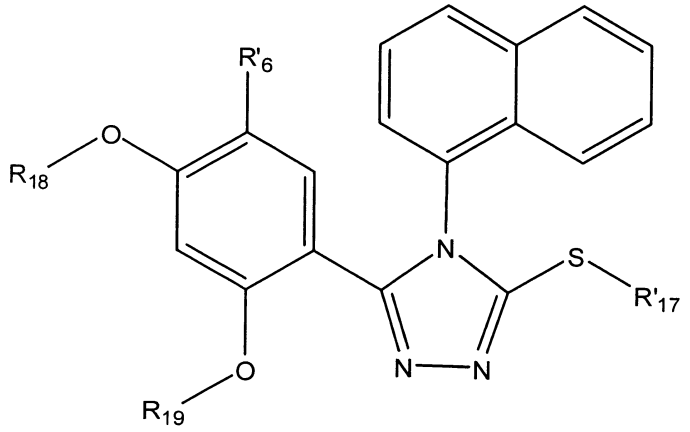
$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且 $R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

84.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

85.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中 $R'_6$ 為-H。

86.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中該化合物係由下式表示：



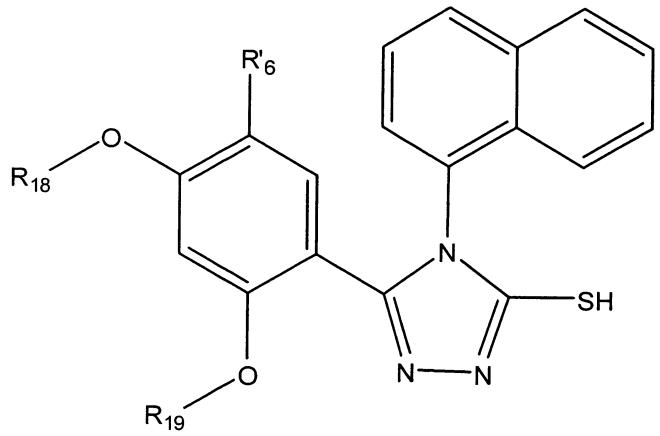

。

(XII)

87.如申請專利範圍第 86 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

88.如申請專利範圍第 86 項之化合物，其中 $R'_6$ 為-H。

89.如申請專利範圍第 86 項之化合物，其中該化合物係由下式表示：




(XIII)

90.如申請專利範圍第 89 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

91.如申請專利範圍第 89 項之化合物，其中 $R'_6$ 為-H。

92.如申請專利範圍第 86 或 89 項之化合物，其中 $R_{19}$ 為-H。

93.如申請專利範圍第 80 項之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

雙(2,2-二甲基丙酸)4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯；

二苯甲酸 4-乙基-6-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯；

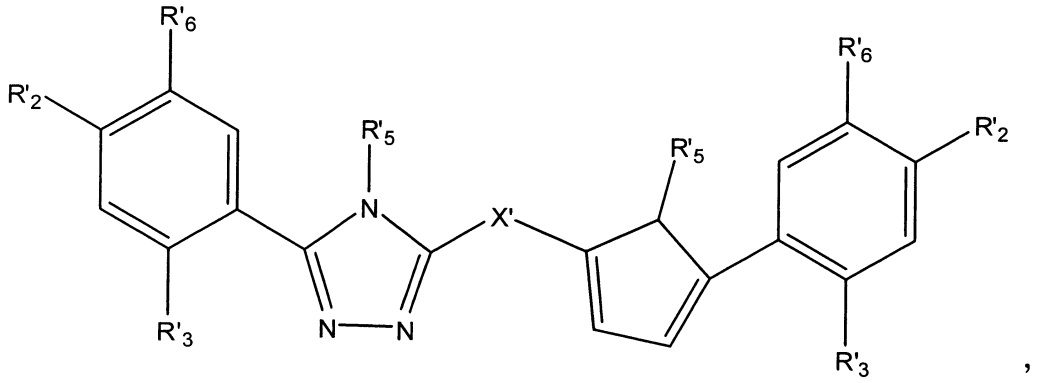
2-(5-巯基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)苯酚；

雙(二甲基胺基甲酸)4-(5-(乙基胺甲醯基硫基)-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-伸苯酯；或

3-甲氧基丙酸 5-羥基-2-異丙基-4-(5-(3-甲氧基丙醯基氧基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯酯；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

94.一種由以下結構式表示之化合物：




，

(XIV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

X'為-O-O-或-S-S-；

$R'_2$及$R'_3$獨立地為-OH、-SH或$-NHR_7$；

$R'_5$為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R'_6$為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-

$OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取

代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

95.如申請專利範圍第 94 項之化合物，其中 $R'_5$ 為視情況經取代之苯基。

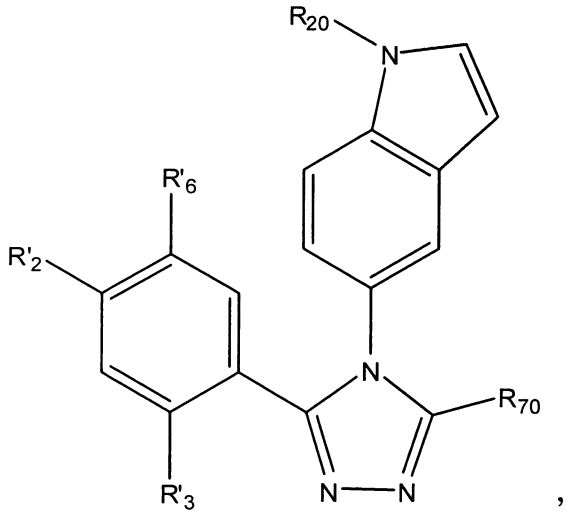
96.如申請專利範圍第 94 項之化合物，其中 $R'_2$ 及 $R'_3$ 各自為 OH。

97.如申請專利範圍第 94 項之化合物，其中 X'為-S-S-。

98.如申請專利範圍第 94 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

99.如申請專利範圍第 94 項之化合物，其中該化合物為 6,6'-(5,5'-二硫烷二基雙(4-(4-(二甲基胺基)苯基)-4H-1,2,4-三唑-5,3-二基))雙(4-異丙基苯-1,3-二醇)或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

100.一種由以下結構式表示之化合物：




(XV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$R_{70}$、$R'_2$及$R'_3$獨立地為-OH、-SH或-$NHR_7$；

$R'_5$為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R'_6$為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、-$OR_7$、-$SR_7$、-$NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)NR_{10}R_{11}$、-$SC(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OC(O)R_7$、-$SC(O)R_7$、-$NR_7C(O)R_7$、-$OC(O)OR_7$、-$SC(O)OR_7$、-$NR_7C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)R_7$、-$SCH_2C(O)R_7$、-$NR_7CH_2C(O)R_7$、-$OCH_2C(O)OR_7$、-$SCH_2C(O)OR_7$、-$NR_7CH_2C(O)OR_7$、-$OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、-$OS(O)_pR_7$、-$SS(O)_pR_7$、-$NR_7S(O)_pR_7$、-$OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-$NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、-

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

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{20}$ 為 $C(O)R_y$；

$R_y$ 為視情況經取代之烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

101.如申請專利範圍第 100 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

102.如申請專利範圍第 100 項之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

2-胺基-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)-1H-吲哚-1-基)乙酮；

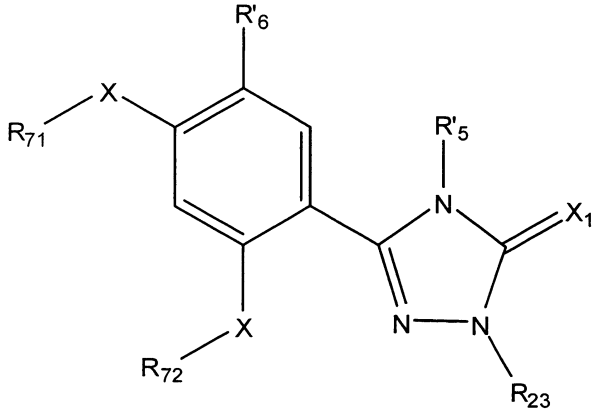
1-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)乙酮；

3-(5-(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-5-羥基-4H-1,2,4-三唑-4-基)-1H-吲哚-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯；或

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)-1H-吲哚-1-基)-3-甲氧基丙-1-酮；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

103.一種由以下結構式表示之化合物：




，

(XVI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

X 為-O-或-S-；

$X_1$ 為 O 或 S；

$R'_5$ 為視情況經取代之雜芳基或視情況經取代之芳基；

$R'_6$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、

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

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{71}$ 及 $R_{72}$ 各自獨立地為-H、$-C(O)R_{22}$ 或(alk)O(alk)；

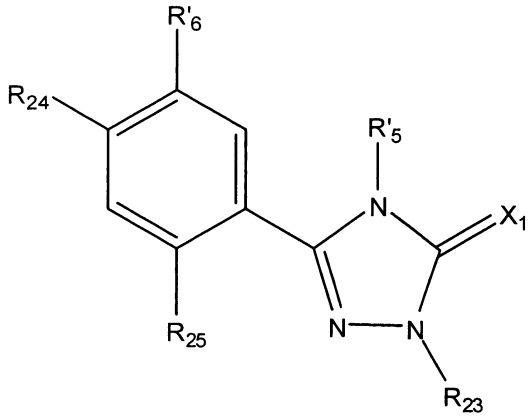
$R_{22}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、-O(alk)、胺基、烷基胺基或二烷基胺基；

$R_{23}$ 為 $-C(O)R_{22}$ 或 $-alk-O-C(O)R_{22}$；

alk 為低碳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2。

104.如申請專利範圍第 103 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：

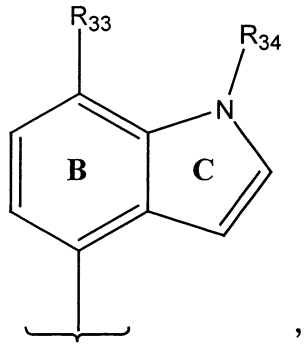



(XVII)

其中：

$R_{24}$及$R_{25}$各自獨立地為-OH或-SH。

105.如申請專利範圍第104項之化合物，其中$R'_5$係由下式表示：



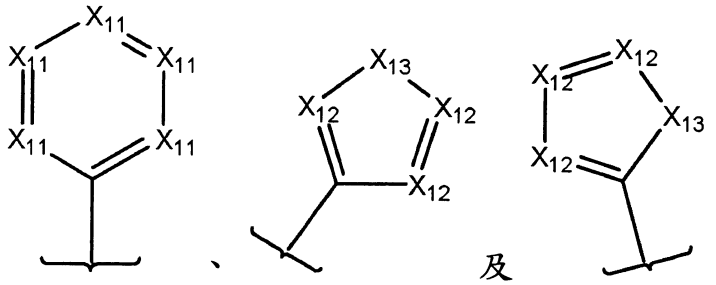

其中：

$R_{33}$為鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環B及環C視情況經一或多個取代基取代。

106.如申請專利範圍第 104 項之化合物，其中 $R'_5$ 係選自由以下各基團組成之群：



其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 -

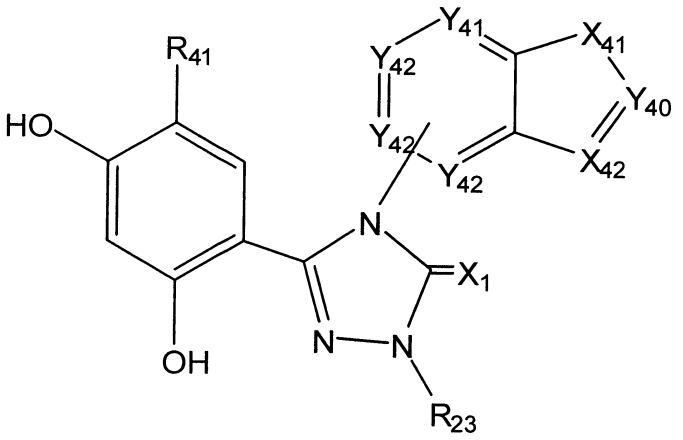
$S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

107.如申請專利範圍第 104 項之化合物，其中 $R'_6$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

108.如申請專利範圍第 104 項之化合物，其中該化合物係由以下結構表示：




，

(XVIII)

其中：

$X_{41}$ 為 O、S 或 $NR_{42}$；

$X_{42}$ 為 $CR_{44}$ 或 N；

$Y_{40}$ 為 N 或 $CR_{43}$；

$Y_{41}$ 為 N 或 $CR_{45}$；

$Y_{42}$ 在每次出現時獨立地為 N、C 或 $CR_{46}$；

$R_{41}$ 為-H、-OH、-SH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_{42}$ 為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取

代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R_{43}$ 及 $R_{44}$ 獨立地為-H、-OH、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R_{45}$ 為-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 $-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$；且

$R_{46}$ 在每次出現時係獨立地選自由以下各基團組成之群：H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$。

109.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

110.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$ 且 $X_{42}$ 為 N。

111.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由 -H、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳環烷基及低碳環烷

氧基組成之群。

112.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $R_{41}$ 係選自由-H、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及環丙氧基組成之群。

113.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由-H、低碳烷基、低碳環烷基、-$C(O)N(R_{27})_2$ 及-C(O)OH 組成之群，其中各 $R_{27}$ 獨立地為-H 或低碳烷基。

114.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 $NR_{42}$，且 $R_{42}$ 係選自由以下各基團組成之群：-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-$C(O)N(CH_3)_2$。

115.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

116.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$；$Y_{40}$ 為 $CR_{43}$；且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

117.如申請專利範圍第 116 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

118.如申請專利範圍第 116 項之化合物，其中 $R_{45}$ 或 $CR_{45}$ 係選自由以下各基團組成之群：-H、-OH、-SH、-$NH_2$、

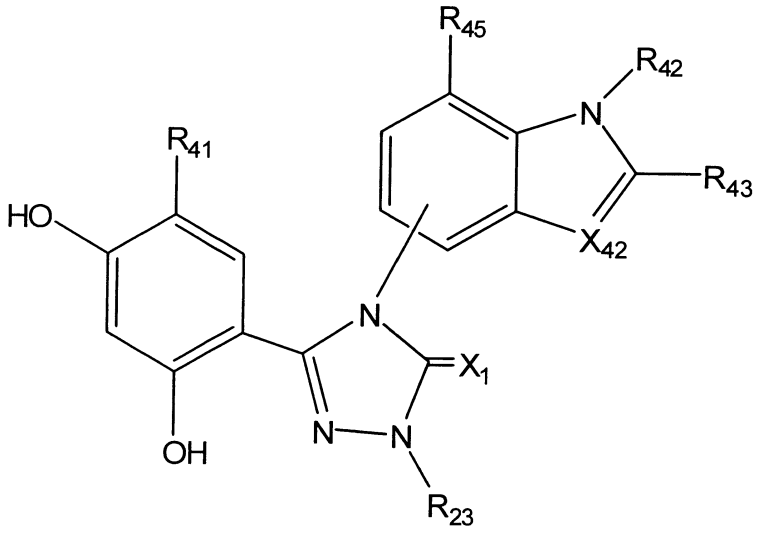
低碳烷氧基、低碳烷基胺基及低碳二烷基胺基。

119.如申請專利範圍第 118 項之化合物，其中 $R_{45}$ 係選自由-H、-OH、甲氧基及乙氧基組成之群。

120.如申請專利範圍第 116 項之化合物，其中 $X_{41}$ 為 O。

121.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中 $R_{40}$ 為-OH 或-SH。

122.如申請專利範圍第 108 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




，

(XIX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

123.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 係獨立地選自由以下各基團組成之群：-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。

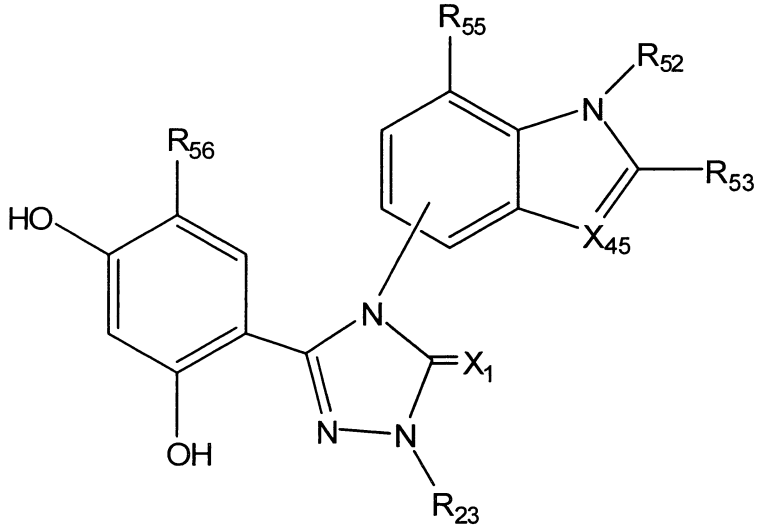
124.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$，且 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成環烯基、芳基、雜環基或雜芳基環。

125.如申請專利範圍第 124 項之化合物，其中 $R_{43}$ 及 $R_{44}$ 與其所連接之碳原子共同形成 $C_5$-$C_8$ 環烯基或 $C_5$-$C_8$ 芳基。

126.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 $CR_{44}$。

127.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中 $X_{42}$ 為 N。

128.如申請專利範圍第 122 項之化合物，其中該化合物係由以下結構式表示：




，

(XX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{45}$ 為 $CR_{54}$ 或 N；

$R_{56}$ 係選自由-H、甲基、乙基、異丙基及環丙基組成

之群；

$R_{52}$係選自由以下各基團組成之群：-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$-C(O)N(CH_3)_2$；

$R_{53}$及$R_{54}$各自獨立地為-H、甲基、乙基或異丙基；或

$R_{53}$及$R_{54}$與其所連接之碳原子共同形成苯基、環己烯基或環辛烯基環；且

$R_{55}$係選自由-H、-OH、$-OCH_3$及$OCH_2CH_3$組成之群。

129.如申請專利範圍第 123 項之化合物，其中該化合物係選自由以下各物組成之群：

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

特戊酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2-胺基-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2-胺基-3-苯基丙酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

2,2-雙(第三丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸(3-(2,4-二羥基-5-異丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酯；

雙(2-胺基乙酸)4-(1-(2-胺基乙醯基)-4-(1-甲基-1H-吲

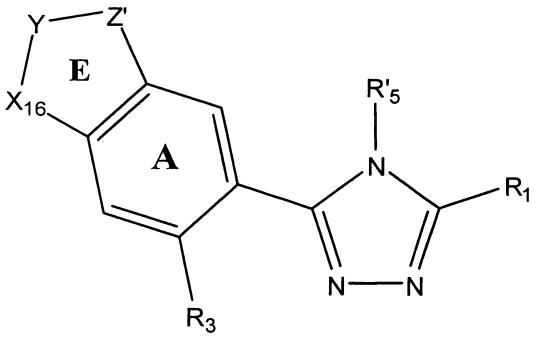
哚-5-基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；

雙(2-胺基丙酸)4-(1-(2-胺基丙醯基)-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)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；或

雙(2-胺基-3-苯基丙酸)4-(1-(2-胺基-3-苯基丙醯基)-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)-6-異丙基-1,3-伸苯酯三鹽酸鹽；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

130.一種由結構式（XXI）表示之化合物：




，

(XXI)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

環 A 視情況除 $R_3$ 之外還經一或兩個獨立地選擇之取代基進一步取代；

環 E 為芳族或非芳族基；

$X_{16}$ 為-O-、-$NR_7$-或-S-；

Y 為 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$、-C(O)-、-C(S)-、$-C(NR_8)-$、$-CR_7=$、-O-、$-NR_7-$、-N=或-S-；

Z'為 $-(CR_{38}R'_{39})_k-$、$=CR_7-$、-O-、-S-、$-NR_7-$、=N-或-$CR'_{40}=CR'_{41}-$；

$R_{100}$及 $R_3$各自獨立地為-OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、-OC(S)$R_7$、-SC(S)$R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

$R'_5$為視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；

$R_7$及 $R_8$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情

況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$及$R_{11}$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或$R_{10}$及$R_{11}$與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{26}$在每次出現時獨立地為$C_1$-$C_6$烷基；

$R_{38}$及$R'_{39}$在每次出現時獨立地為H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；或 $R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 與其所連接之碳或碳原子共同形成三至八員環烷基或三至八員環烯基；

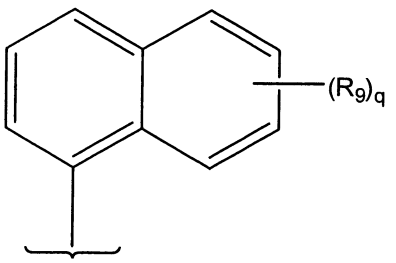
$R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 與其所連接之碳原子共同形成三至八員環烯基；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；且

k 為 1 或 2；其限制條件為當 $R'_5$ 為對氯苯基時，環 A 及 E 共同不為苯幷呋喃基。

131.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：



，

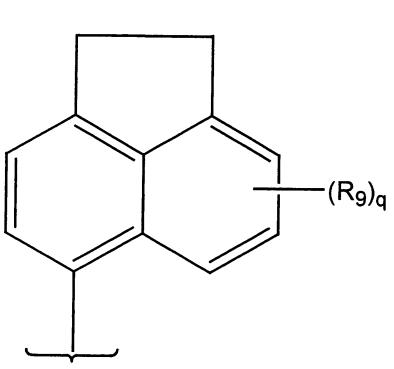
其中：

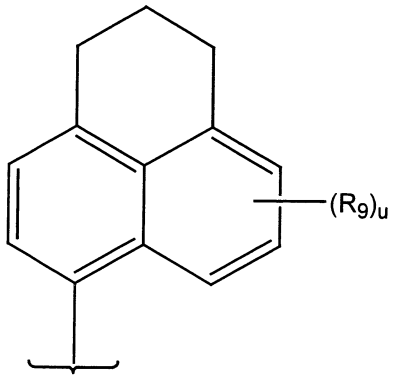
$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

q 為零或 1 至 7 之整數。

132.如申請專利範圍第 131 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式中之一者表示：



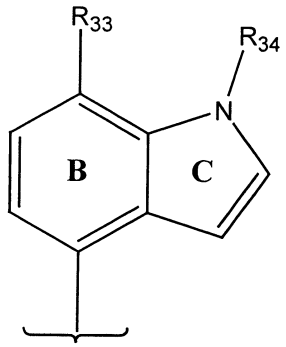

，

其中：

q為零或1至5之整數；且

u為零或1至5之整數。

133.如申請專利範圍第130項之化合物，其中$R'_5$係由以下結構式表示：




，

其中：

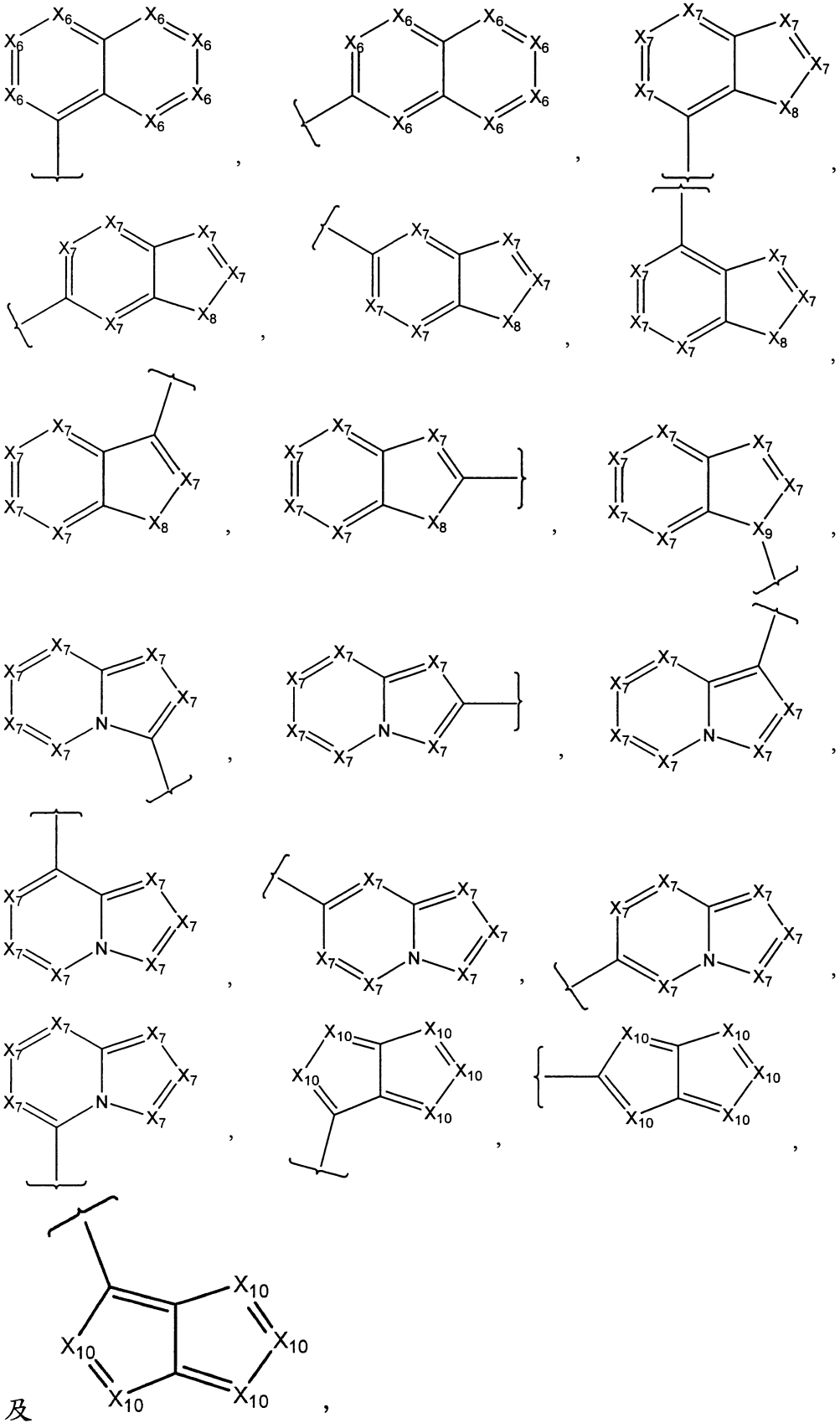
$R_{33}$為H、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環B及環C視情況經一或多個獨立地選擇之取代基取代。

134.如申請專利範圍第130項之化合物，其中$R'_5$係選

自由以下各基團組成之群：



及

其中：

$X_6$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_6$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_7$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少三個 $X_7$基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_8$在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$C(R_9)_2$、O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$X_9$在每次出現時獨立地為 N 或 CH；

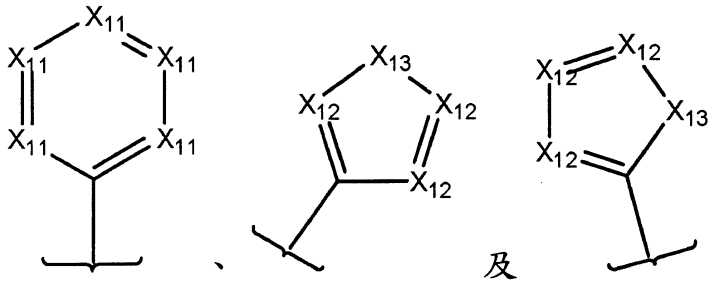
$X_{10}$在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{10}$係選自 CH 及 $CR_9$；

$R_9$在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$在每次出現時獨立地為 -H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$。

135.如申請專利範圍第130項之化合物，其中 $R'_5$ 係選自由以下各基團組成之群：



其中：

$X_{11}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)或 $N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{11}$ 為 N、N(O)或 $N^+(R_{17})$ 且至少兩個 $X_{11}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{12}$ 在每次出現時獨立地為 CH、$CR_9$、N、N(O)、$N^+(R_{17})$，其限制條件為至少一個 $X_{12}$ 基團係獨立地選自 CH 及 $CR_9$；

$X_{13}$ 在每次出現時獨立地為 O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-SP(O)(OR_7)_2$；

或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；且

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為烷基或芳烷基。

136.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中 $R'_5$ 為視情況經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$、鹵基、$-OR'_{30}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(S)R'_{30}$、$-C(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{28}R'_{29}$、$-C(O)OR'_{30}$、$-C(S)OR'_{30}$、$-C(NR'_{32})OR'_{30}$、$-OC(O)R'_{30}$、$-OC(S)R'_{30}$、$-OC(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$、$-S(O)_hR'_{30}$、$-OS(O)_pR'_{30}$、$-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$、$-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$、$-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 或 $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$，其中：

$R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經

取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{30}$ 及 $R'_{31}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R'_{32}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-S(O)_pR'_{30}$ 或 $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

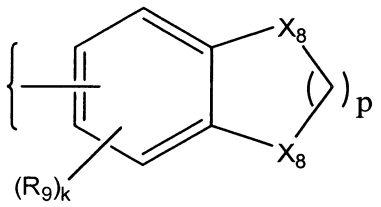
h 為 0、1 或 2。

137.如申請專利範圍第 136 項之化合物，其中 $R'_5$ 為經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：烷基、烷氧基、鹵烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、環烷氧基、鹵基、羧基、$-C(O)R_{35}$、$-OC(O)R'_{26}$、$-C(O)OR'_{26}$、$-NR_{35}C(O)R'_{26}$、$-C(O)NR_{35}R_{36}$、$-NR_{35}C(O)NR_{36}R_{37}$、$-NR_{35}C(NR_8)NR_{36}R_{37}$、$-S(O)_2R'_{26}$、-

$S(O)_2NR_{35}R_{36}$、$-NR_{35}S(O)_2R'_{26}$、烷氧基烷基、二烷基胺基、烷氧基烷氧基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、烷基胺基烷氧基、二烷基胺基烷氧基、烷氧基烷基胺基烷氧基、烷氧基二烷基胺基烷氧基、雜環基、經雜環基取代之烷基、經雜環基取代之烷氧基或雜芳烷基，其中該雜環及該雜芳基視情況經低碳烷基取代；且

其中 $R_{35}$、$R_{36}$ 及 $R_{37}$ 在每次出現時各自獨立地為 H 或烷基。

138.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由下式表示：



，

其中：

$X_8$ 在每次出現時獨立地為 $CH_2$、$CHR_9$、$C(R_9)_2$、O、S、$S(O)_p$、$NR_7$ 或 $NR_{17}$；

$R_9$ 在每次出現時獨立地為選自由以下各基團組成之群之取代基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、羥烷基、烷氧基烷基、鹵基、

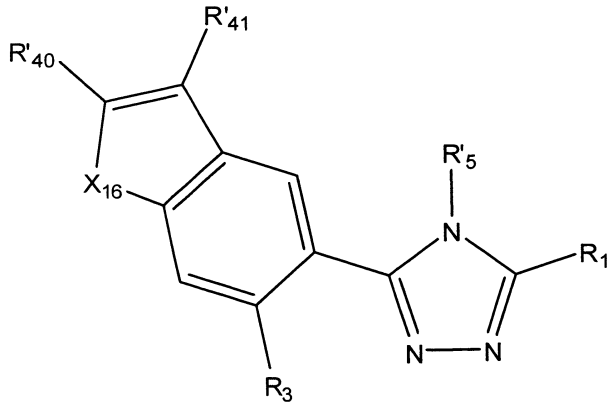
氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_8S(O)_pR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；或兩個 $R_9$ 基團與其所連接之碳原子共同形成稠環；

$R_{17}$ 在每次出現時獨立地為 -H、烷基、芳烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$ 或 $-C(O)NR_{10}R_{11}$；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

k 為 0、1 或 2。

139.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXII）表示：




，

(XXII)

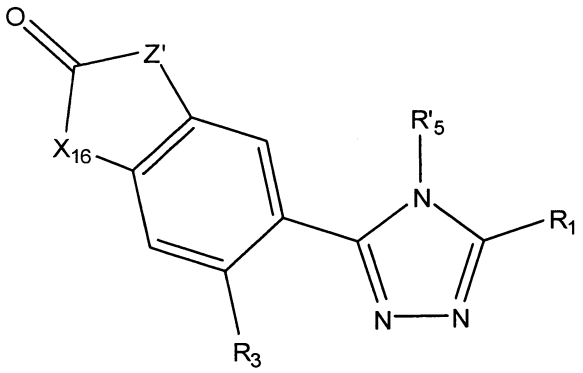
或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

140.如申請專利範圍第 139 項之化合物，其中 $X_{16}$ 為 $NR_{35}$ 且 $R_{35}$ 為 H 或低碳烷基。

141.如申請專利範圍第 140 項之化合物，其中 $R'_{40}$ 或 $R'_{41}$ 中之一者為 H 且另一者為低碳烷基、低碳烷氧基或三至六員環烷基。

142.如申請專利範圍第 141 項之化合物，其中 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 為 H。

143.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXIII）表示：




，

(XXIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{16}$ 為 -O-、$-NR_{35}-$ 或 -S-；

Z' 為 -O-、-S-、$-NR_{35}-$ 或 $CR_{35}R_{36}$；且

$R_{35}$ 及 $R_{36}$ 在每次出現時獨立地為 H 或低碳烷基。

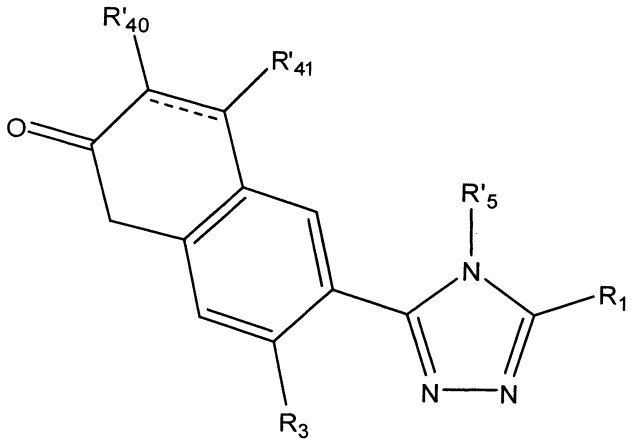
144.如申請專利範圍第 143 項之化合物，其中 $X_{16}$ 為 -NH- 且 Z' 為 $-NR_{35}-$。

145.如申請專利範圍第 143 項之化合物，其中 $X_{16}$ 及 Z' 為 -O-。

146.如申請專利範圍第 143 項之化合物，其中 Z'為 $CR_{35}R_{36}$。

147.如申請專利範圍第 146 項之化合物，其中 $X_{16}$ 為 NH。

148.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXIV）表示：




(XXIV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中該虛線為單鍵或雙鍵。

149.如申請專利範圍第 148 項之化合物，其中 $R'_{40}$ 為 H 且 $R'_{41}$ 為低碳烷基、低碳烷氧基或 3 至 6 員環烷基。

150.如申請專利範圍第 148 項之化合物，其中 $R'_{41}$ 為 H 且 $R'_{40}$ 為低碳烷基、低碳烷氧基或 3 至 6 員環烷基。

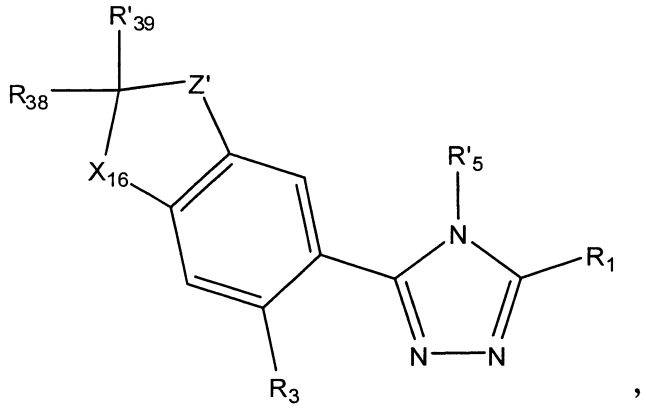
151.如申請專利範圍第 148 項之化合物，其中 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 為 H。

152.如申請專利範圍第 148 項之化合物，其中該虛線

為雙鍵。

153.如申請專利範圍第 152 項之化合物，其中 $R'_{40}$ 及 $R'_{41}$ 與其所連接之碳共同形成五或六員環烯基。

154.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXV）表示：




，

(XXV)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{16}$ 為 -NH-、-O-或-S-；

Z'為 $-NR_{35}-$、-O-、-S-或 $-CR_{35}R_{36}-$；

$R_{35}$ 及 $R_{36}$ 在每次出現時獨立地為 H 或低碳烷基。

155.如申請專利範圍第 154 項之化合物，其中：

$R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 各自獨立地為 H 或低碳烷基；

$X_{16}$ 為 -NH-；且

Z'為 $-NR_{35}-$或-O-。

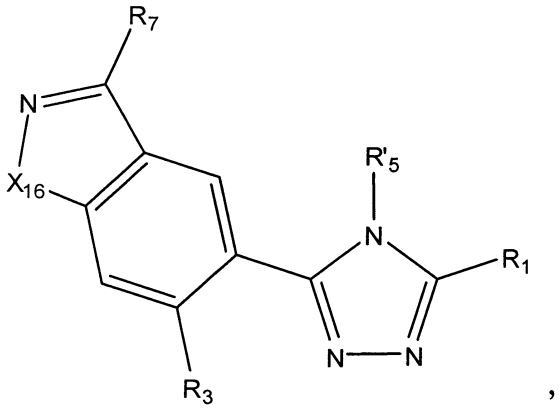
156.如申請專利範圍第 154 項之化合物，其中：

$R_{38}$ 及 $R'_{39}$ 各自獨立地為 H 或低碳烷基；

$X_{16}$ 為 -O- ；且

Z' 為 $-NR_{35}-$ 或 -O- 。

157.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXVI）表示：



(XXVI)

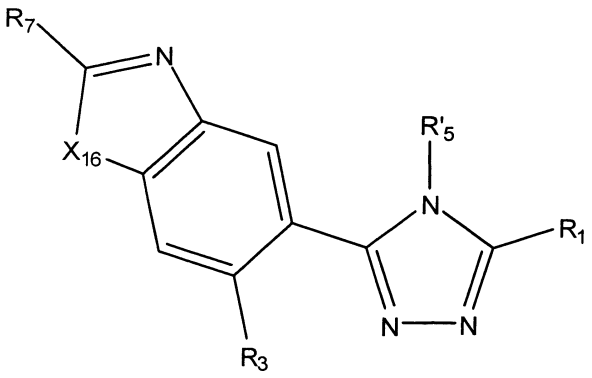
或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{16}$ 為 -O-、-NH- 或 -S- 。

158.如申請專利範圍第 157 項之化合物，其中 $R_7$ 為 H 或低碳烷基。

159.如申請專利範圍第 158 項之化合物，其中 $X_{16}$ 為 -NH- 。

160.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXVII）表示：



(XXVII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

$X_{16}$ 為 -O-、-NH- 或 -S-。

161.如申請專利範圍第 157 項之化合物，其中 $R_7$ 為 H 或低碳烷基。

162.如申請專利範圍第 158 項之化合物，其中 $X_{16}$ 為 -NH-。

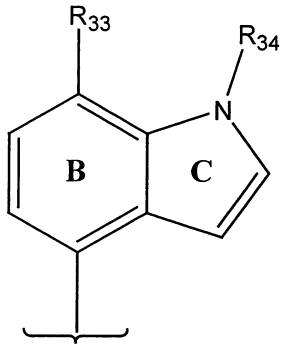
163.如申請專利範圍第 139、143、148、154、157 或 158 項之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_3$ 各自獨立地為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$。

164.如申請專利範圍第 163 項之化合物，其中：

$R_1$ 為 -OH 或 -SH；且

$R_3$ 為 -OH。

165.如申請專利範圍第 163 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由以下結構式表示：




，

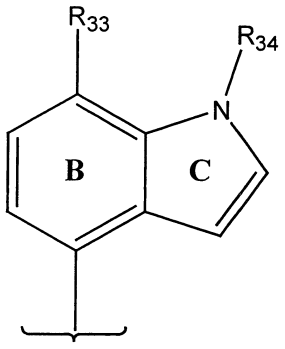
其中：

$R_{33}$ 為 H、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$ 為 H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環 B 及環 C 視情況經一或多個獨立地選擇之取代基取代。

166.如申請專利範圍第 164 項之化合物，其中 $R'_5$ 係由以下結構式表示：




，

其中：

$R_{33}$為H、鹵基、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳鹵烷基、低碳鹵烷氧基及低碳烷基硫烷基；

$R_{34}$為H、低碳烷基或低碳烷基羰基；且

環B及環C視情況經一或多個獨立地選擇之取代基取代。

167.如申請專利範圍第163項之化合物，其中$R'_5$為視情況經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$、鹵基、$-OR'_{30}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(S)R'_{30}$、$-C(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{28}R'_{29}$、$-C(O)OR'_{30}$、$-C(S)OR'_{30}$、$-C(NR'_{32})OR'_{30}$、$-OC(O)R'_{30}$、$-OC(S)R'_{30}$、$-OC(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$、$-S(O)_hR'_{30}$、$-OS(O)_pR'_{30}$、$-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$、$-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$、$-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$或$-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$，其中$R'_{28}$及$R'_{29}$

在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{30}$ 及 $R'_{31}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R'_{32}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-S(O)_pR'_{30}$ 或 $-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

h 為 0、1 或 2。

168.如申請專利範圍第 164 項之化合物，其中 $R'_5$ 為視情況經一至五個獨立地選自由以下各基團組成之群之取代基取代的苯基：視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯

基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)R'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})R'_{31}$、鹵基、$-OR'_{30}$、氰基、硝基、鹵烷氧基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(S)R'_{30}$、$-C(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{28}R'_{29}$、$-C(O)OR'_{30}$、$-C(S)OR'_{30}$、$-C(NR'_{32})OR'_{30}$、$-OC(O)R'_{30}$、$-OC(S)R'_{30}$、$-OC(NR'_{32})R'_{30}$、$-NR'_{30}C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(S)NR'_{28}R'_{29}$、$-OC(NR'_{32})NR'_{28}R'_{29}$、$-NR'_{30}C(O)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(S)OR'_{31}$、$-NR'_{30}C(NR'_{32})OR'_{31}$、$-S(O)_hR'_{30}$、$-OS(O)_pR'_{30}$、、$-NR'_{30}S(O)_pR'_{30}$、$-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$、$-OS(O)_pNR'_{28}R'_{29}$ 或 $-NR'_{30}S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$，其中 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R'_{28}$ 及 $R'_{29}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{30}$ 及 $R'_{31}$ 在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視

情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；且

$R'_{32}$在每次出現時獨立地為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-C(O)R'_{30}$、$-C(O)NR'_{28}R'_{29}$、$-S(O)_pR'_{30}$或$-S(O)_pNR'_{28}R'_{29}$；

p 在每次出現時獨立地為 1 或 2；且

h 為 0、1 或 2。

169.如申請專利範圍第 130 項之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

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

3-[6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2,3-二氫苯幷[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(4-甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-

4-(4-甲氧基-苯基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3,5-二甲基-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(二氫苊-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(2,3-二氯-苯基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(喹啉-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(2,3-二甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-甲基-6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(4-羧基-萘-1-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(4-二甲基胺甲醯基-萘-1-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-4-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(2,3-二甲基-4-甲氧基-苯基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-乙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吲哚-4-基]-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二乙基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-二甲基胺甲醯基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(1,2,3-三甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[1-二甲基胺甲醯基-6-二甲基胺甲醯基氧基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-1H-吲哚-4-基)-5-二甲基胺甲醯基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-乙氧基羰基氧基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(萘-5-基)-5-乙氧基羰基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-環丙基-6-乙醯氧基-1H-吲唑-5-基)-4-(萘-1-基)-5-乙醯氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3,3-二甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(萘-1-基)-5-(2-羥基-乙基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-甲基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(苯幷噻唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-[2-(1H-四唑-5-基)-苯基]-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(9H-嘌呤-6-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-苯基-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-異丙基-1H-吲哚

-4-基)-5-脲基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[3-甲氧基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(萘-1-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(8-甲氧基-喹啉-5-基)-5-胺甲醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(3-異丙基-6-羥基-1H-吲唑-5-基)-4-(1-甲基-2-氯-1H-吲哚-4-基)-5-羧基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-丙基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(3-三氟甲基-苯基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-7-羥基-1H-喹啉-6-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-胺磺醯基胺基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-胺磺醯基氧基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1-異丙基-1H-苯幷咪唑-4-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-3-甲基-6-羥基-1,3-二氫-吲哚-5-基)-4-(1-異丙基-7-甲氧基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-乙基-2-甲基-1H-苯幷咪唑-5-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-三氟甲基-6-羥基-1H-苯幷咪唑-5-基)-4-(1-環丙基甲基-1H-吲哚-4-基)-5-巯基-4H-[1,2,4]三唑；

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

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

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-異丙基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯幷呋喃-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(2-甲基-苯幷噁唑-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-2,2-二甲基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(1,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)-5-羥基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(2-側氧基-1,3-二氫-3-甲基-6-羥基-苯幷咪唑-5-基)-4-(2-甲基-7-甲氧基-苯幷呋喃-4-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

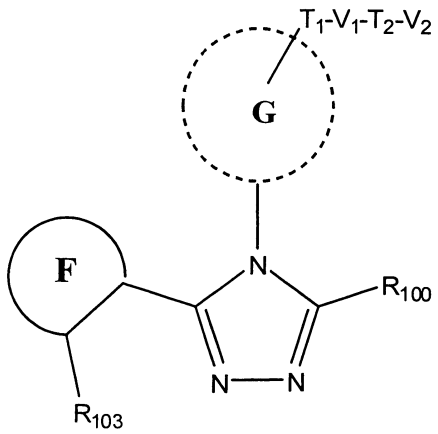
3-[3-甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-(6-羥基-苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-4-(苯幷[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

3-[2,3-二甲基-6-羥基-1H-吲哚-5-基]-4-(4-丙基-3,4-二氫-2H-苯幷[1,4]噁嗪-6-基)-5-巰基-4H-[1,2,4]三唑；

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

170.一種由結構式（XXVIII）表示之化合物：




(XXVIII)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

環 F 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除 $R_3$ 之外還經一或多個取代基進一步取代；

環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ 之外還經一或多個取代基進一步取代；

$R_{100}$ 為 -OH、-SH、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、-

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

$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)OH$、$-C(O)NHR_8$、$-C(O)SH$、-

$S(O)OH$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)NHR_8$、$-S(O)_2NHR_8$、$-OP(O)(OR_7)_2$或$-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_7$及$R_8$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$及$R_{11}$在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或$R_{10}$及$R_{11}$與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{26}$為$C_1$-$C_6$烷基；

$T_1$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基；

$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$不存在且$V_2$為$-NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^{**}$、$-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$或$-C(O)NR^aR^b$；或

$T_2$不存在或為$C_1$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S-、$-N(R^*)$-或$-C(O)N(R^*)$-且$V_2$為$-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$或$-C(O)NR^aR^b$；或

$T_2$為$C_2$-$C_4$伸烷基，$V_1$為-O-、-S、$-N(R^*)$-、-C(O)O-、$C(O)N(R^*)$-且$V_2$為$-NR^aR^b$或$-NR^aS(O)_2R^{**}$；

各 $R^*$ 獨立地為 -H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

各 $R^{**}$ 獨立地為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

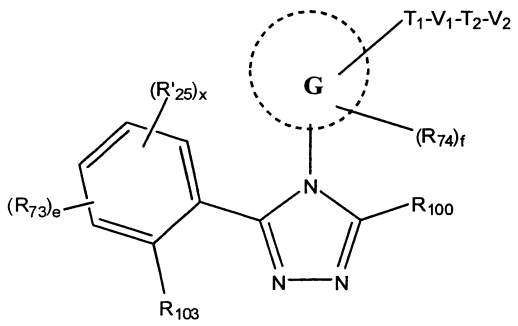
$R^a$ 及 $R^b$ 在每次出現時獨立地為 -H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或雜芳基或視情況經取代之芳烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜芳基或雜環基；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4；

其中當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 時，則環 G 不為苯基，且當 $T_1$、$T_2$ 及 $V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-C(O)NR^aR^b$ 時，則環 G 不為萘基或吲哚基。

171.如申請專利範圍第 170 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXXIII）表示：




，

(XXXIII)

其中：

$R_{73}$ 及 $R_{74}$ 在每次出現時獨立地為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、氰基、硝基、胍基、鹵烷基、雜烷基、烷氧基、鹵烷氧基、$-NR_{10}R_{11}$、$-OR_7$、$-SR_7$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)SR_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-OC(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-OC(S)OR_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(O)R_7$、$-SC(O)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-SC(S)OR_7$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SR_7$、$-S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pR_7$、$-OS(O)_pOR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-S(O)_pOR_7$、$-$

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

$R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、-OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$；

b 為 1、2、3 或 4；

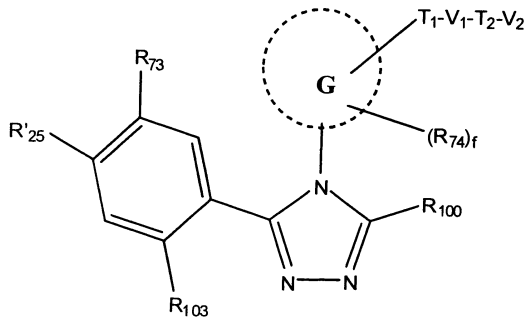
e 及 f 在每次出現時獨立地為 0 至 4 之整數；且

x 為 0 或 1，其限制條件為 e+x 小於或等於 4。

172.如申請專利範圍第 171 項之化合物，其中：

$R'_{25}$ 為 -OH、-SH、$-NHR_7$、$-(CH_2)_bOH$、$-(CH_2)_bSH$、$-(CH_2)_bNR_7H$、$-OCH_3$、$-SCH_3$、$-NHCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、$-OCH_2CH_2SH$、$-OCH_2CH_2NR_7H$、$-SCH_2CH_2OH$、$-SCH_2CH_2SH$、$-SCH_2CH_2NR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 或 $-S(O)_pR_7$。

173.如申請專利範圍第 172 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXXIV）表示：




。

(XXXIV)

174.如申請專利範圍第 173 項之化合物，其中 $R_{100}$、$R_{103}$ 及 $R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為 -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 $-SP(O)(OR_7)_2$。

175.如申請專利範圍第 174 項之化合物，其中 $R_{74}$ 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、

$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$；且

f為0或1。

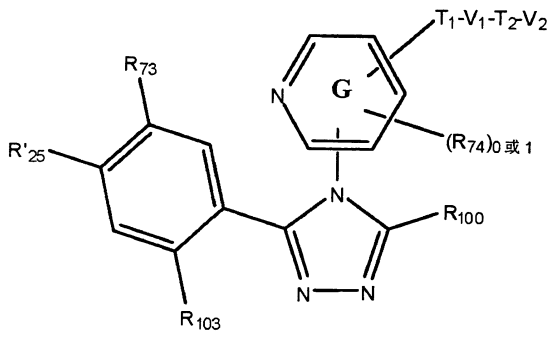
176.如申請專利範圍第175項之化合物，其中$R_{73}$為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、氰基、鹵基、硝基、視情況經取代之環烷基、鹵烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、$-OR_7$、$-SR_7$、$-NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、

$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)SR_7$、$-C(S)R_7$、$-C(S)OR_7$、$-C(S)NR_{10}R_{11}$、$-C(S)SR_7$、$-C(NR_8)OR_7$、$-C(NR_8)R_7$、$-C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(NR_8)SR_7$、$-S(O)_pOR_7$、$-S(O)_pNR_{10}R_{11}$或$-S(O)_pR_7$。

177.如申請專利範圍第 176 項之化合物，其中環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{30}$ 基團進一步取代之六員含氮雜芳基。

178.如申請專利範圍第 177 項之化合物，其中 $R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

179.如申請專利範圍第 178 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXXV）表示：




(XXXV)

180.如申請專利範圍第 179 項之化合物，其中 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

181.如申請專利範圍第 180 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基；

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基；且

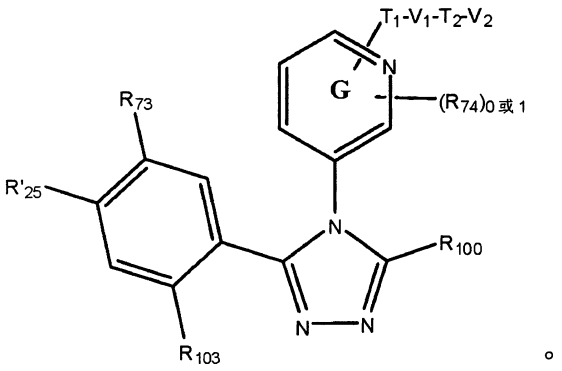
$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$ 或-$S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。

182.如申請專利範圍第 181 項之化合物，其中該化合

物係由結構式（XXXVI）表示：

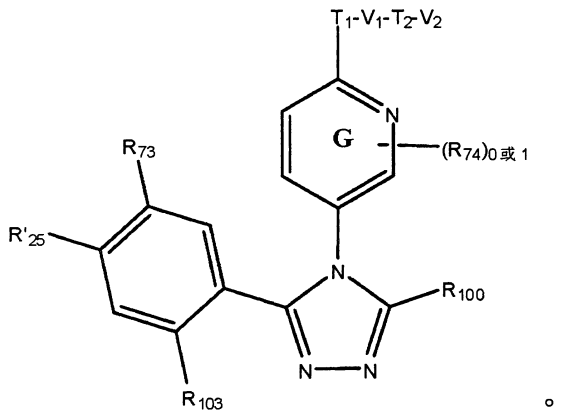



(XXXVI)

183.如申請專利範圍第 182 項之化合物，其中 $R_{74}$ 為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

184.如申請專利範圍第 183 項之化合物，其中 $R_{100}$、$R_{103}$ 及 $R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為-SH 或-OH，且 $R_6$ 為環丙基或異丙基。

185.如申請專利範圍第 184 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXXVII）表示：

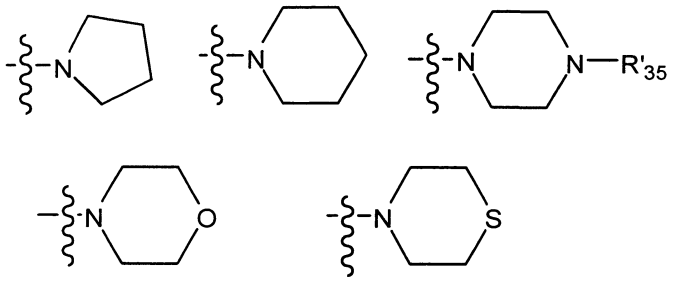



(XXXVII)

186.如申請專利範圍第 185 項之化合物，其中 $R_{74}$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

187.如申請專利範圍第 186 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



；

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基；

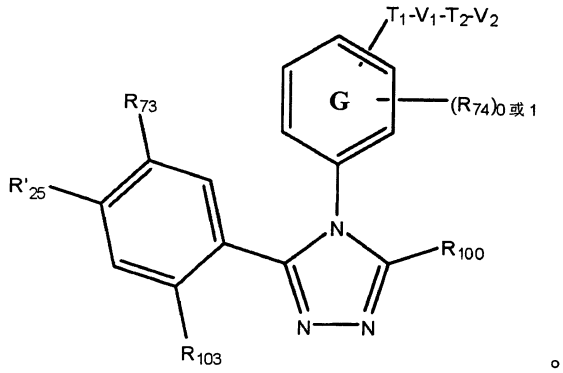
$T_1$ 不存在；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。

188.如申請專利範圍第 176 項之化合物，其中環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。

189.如申請專利範圍第 188 項之化合物，其中 $R_{73}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基、$C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基或 $C_3$-$C_6$ 環烷基。

190.如申請專利範圍第 189 項之化合物，其中該化合物係由結構式（XXXVIII）表示：




(XXXVIII)

191.如申請專利範圍第 190 項之化合物，其中 $R_{100}$ 及 $R_{103}$ 各自獨立地為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

192.如申請專利範圍第 191 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基；

$R^{**}$獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-

$S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$；或

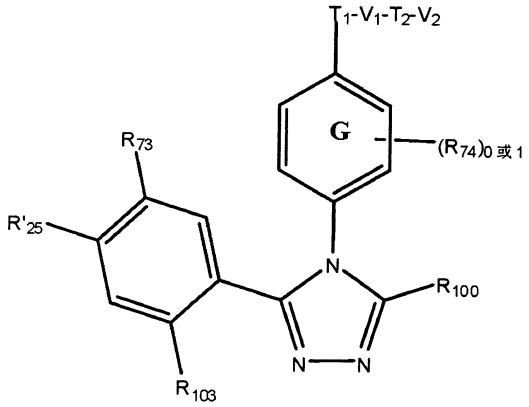
$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 $-N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 $-N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$。

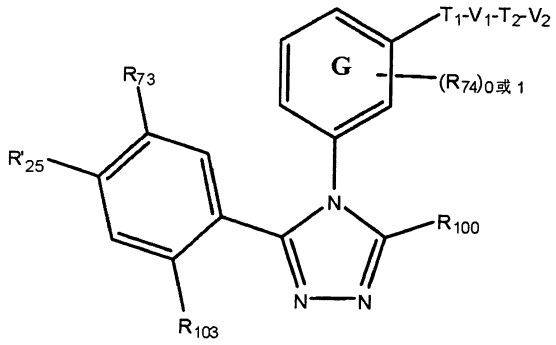
193.如申請專利範圍第 192 項之化合物，其中 $R_{74}$ 為 -OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

194.如申請專利範圍第 193 項之化合物，其中 $R_{100}$、$R_{103}$ 及 $R'_{25}$ 在每次出現時獨立地為 -SH 或 -OH，且 $R_6$ 為環丙基或異丙基。

195.如申請專利範圍第 194 項之化合物，其中該化合物係由選自以下各式之結構式表示：




(XXXIX)或



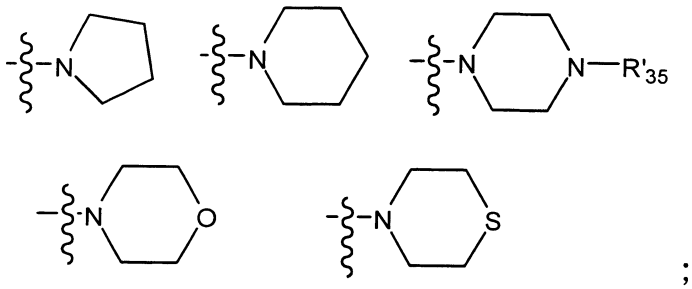

。

(XL)

196.如申請專利範圍第 195 項之化合物，其中 $R_{74}$ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基或乙氧基。

197.如申請專利範圍第 196 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：




；

$R'_{35}$ 為 -H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基；

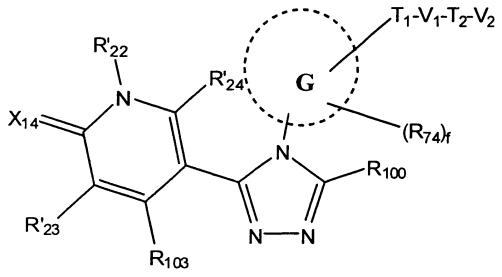
$R^{**}$ 獨立地為 -H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；

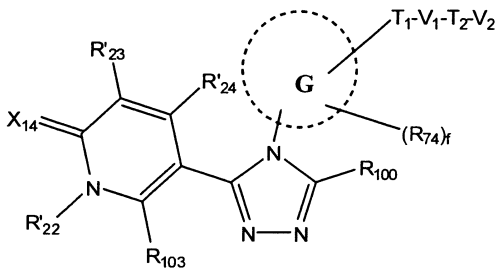
$T_1$ 不存在；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 -

$S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$。

198.一種由選自以下各式之結構式表示之化合物：




，

(XXIX)或(XXX)

或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥，其中：

環 G 為芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基視情況除 $-T_1-V_1-T_2-V_2$ 之外還經一或多個取代基進一步取代；

$X_{14}$ 為 O、S 或 $NR_7$；

$R_{100}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-$

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

$R_{103}$ 為 $-OH$、$-SH$、$-NR_7H$、$-OR'_{26}$、$-SR'_{26}$、$-NHR'_{26}$、$-O(CH_2)_mOH$、$-O(CH_2)_mSH$、$-O(CH_2)_mNR_7H$、$-S(CH_2)_mOH$、$-S(CH_2)_mSH$、$-S(CH_2)_mNR_7H$、$-OC(O)NR_{10}R_{11}$、$-SC(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OC(O)R_7$、$-SC(O)R_7$、$-NR_7C(O)R_7$、$-OC(O)OR_7$、$-SC(O)OR_7$、$-NR_7C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)R_7$、$-SCH_2C(O)R_7$、$-NR_7CH_2C(O)R_7$、$-OCH_2C(O)OR_7$、$-SCH_2C(O)OR_7$、$-NR_7CH_2C(O)OR_7$、$-OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pR_7$、$-SS(O)_pR_7$、$-NR_7S(O)_pR_7$、$-OS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-SS(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$、$-OS(O)_pOR_7$、$-SS(O)_pOR_7$、$-NR_7S(O)_pOR_7$、$-OC(S)R_7$、$-SC(S)R_7$、$-NR_7C(S)R_7$、$-OC(S)OR_7$、$-SC(S)OR_7$、$-NR_7C(S)OR_7$、$-OC(S)NR_{10}R_{11}$、$-SC(S)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$、$-OC(NR_8)R_7$、$-SC(NR_8)R_7$、$-NR_7C(NR_8)R_7$、$-OC(NR_8)OR_7$、$-SC(NR_8)OR_7$、$-NR_7C(NR_8)OR_7$、$-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$、$-C(O)OH$、$-C(O)NHR_8$、$-C(O)SH$、$-S(O)OH$、$-S(O)_2OH$、-

$S(O)NHR_8$、$-S(O)_2NHR_8$、$-S(O)_pOR_7$、$-OP(O)(OR_7)_2$ 或 $-SP(O)(OR_7)_2$；

$R_7$ 及 $R_8$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；或 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜環基或視情況經取代之雜芳基；

$R'_{22}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基、鹵烷基、$-C(O)R_7$、$-C(O)OR_7$、$-OC(O)R_7$、$-C(O)NR_{10}R_{11}$、$-NR_8C(O)R_7$、$-S(O)_pR_7$、$-S(O)_pOR_7$ 或 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；且

$R'_{23}$ 及 $R'_{24}$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經

取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜芳烷基、鹵基、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 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$；

$R'_{26}$ 為 $C_1$-$C_6$ 烷基；

$R^a$ 及 $R^b$ 在每次出現時獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或雜芳基、視情況經取代之芳烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成視情況經取代之雜芳基或雜環基；

$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基；

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$、$-NR^aS(O)_2R^{**}$、$-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$；或

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-、$-N(R^*)-$ 或 $-C(O)N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-S(O)NR^aR^b$、$-S(O)_2NR^aR^b$ 或 $-C(O)NR^aR^b$；或

$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S、$-N(R^*)-$、$-C(O)O-$、$C(O)N(R^*)-$ 且 $V_2$ 為 $-NR^aR^b$ 或 $-NR^aS(O)_2R^{**}$；

各 $R^*$ 獨立地為-H 或 $C_1$-$C_3$ 烷基；

各 $R^{**}$ 獨立地為-H、視情況經取代之烷基、視情況經

取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之芳烷基或視情況經取代之雜芳烷基；

p 在每次出現時獨立地為 0、1 或 2；且

m 在每次出現時獨立地為 1、2、3 或 4。

199.如申請專利範圍第 198 項之化合物，其中環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之六員含氮雜芳基。

200.如申請專利範圍第 199 項之化合物，其中 $R_{100}$ 為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

201.如申請專利範圍第 200 項之化合物，其中環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之吡啶基。

202.如申請專利範圍第 201 項之化合物，其中 $R'_{22}$ 為-H、烷基、芳烷基、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$ 或-$C(O)NR_{10}R_{11}$。

203.如申請專利範圍第 202 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基；

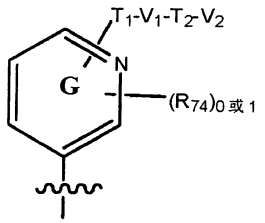
$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$ 或 -$S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 -$N(R^*)$-且 $V_2$ 為 -$S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為 -O-、-S-或 -$N(R^*)$-且 $V_2$ 為 -$NR^aR^b$。

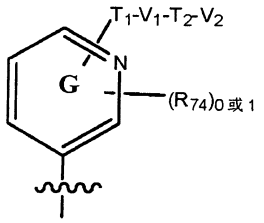
204.如申請專利範圍第 203 項之化合物，其中該環 G 係由以下結構式表示：




。

205.如申請專利範圍第 204 項之化合物，其中 $R_{74}$ 在每次出現時獨立地為 -OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

206.如申請專利範圍第 205 項之化合物，其中該環 G 係由以下結構式表示：

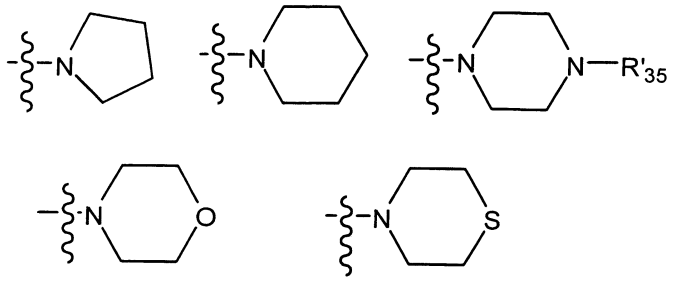



。

207.如申請專利範圍第 206 項之化合物，其中 $X_{14}$ 為 O。

208.如申請專利範圍第 207 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、$C_{2-6}$ 縮醛、$C_{2-6}$ 縮酮、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



；

$R'_{35}$ 為-H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基；

$T_1$ 不存在；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$NR^aR^b$。

209.如申請專利範圍第 198 項之化合物，其中環 G 為經 $T_1$-$V_1$-$T_2$-$V_2$ 取代且視情況經一或多個 $R_{74}$ 基團進一步取代之苯基。

210.如申請專利範圍第 209 項之化合物，其中 $R_{100}$ 為-OH、-SH 或-$NHR_7$。

211.如申請專利範圍第 210 項之化合物，其中 $R'_{22}$ 為-H、烷基、芳烷基、-$C(O)R_7$、-$C(O)OR_7$ 或-$C(O)NR_{10}R_{11}$。

212.如申請專利範圍第 211 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基硫烷基、烷基胺基、二烷基胺基及環烷基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成經取代或未經取代之非芳族含氮雜環基；

$R^{**}$ 獨立地為-H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-CN、-SH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；

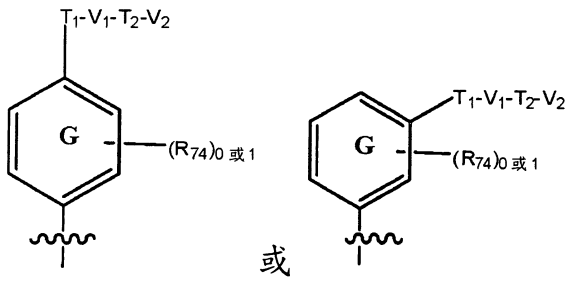
$T_1$ 不存在或為 $C_1$-$C_2$ 伸烷基；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$ 或-$NR^aS(O)_2R^{**}$；或

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$S(O)_2NR^aR^b$；或

$T_2$ 為 $C_2$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 為-O-、-S-或-$N(R^*)$-且 $V_2$ 為-$NR^aS(O)_2R^{**}$。

213.如申請專利範圍第 212 項之化合物，其中環 G 係由選自以下各式之結構式表示：




。

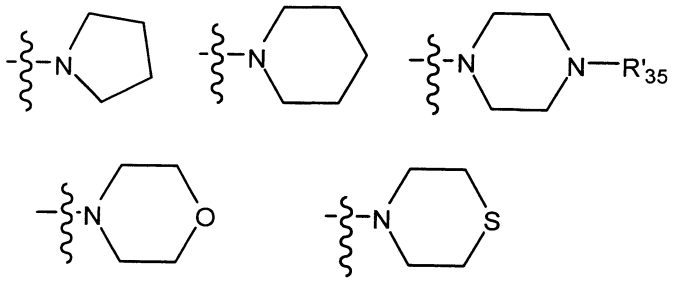
214.如申請專利範圍第 213 項之化合物，其中 $R_{74}$ 在每次出現時獨立地為-OH、-SH、鹵素、氰基、$C_1$-$C_6$ 烷基、

$C_1$-$C_6$ 鹵烷基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、$C_1$-$C_6$ 鹵烷氧基或 $C_1$-$C_6$ 烷基硫烷基。

215.如申請專利範圍第 214 項之化合物，其中 $X_{14}$ 為 O。

216.如申請專利範圍第 215 項之化合物，其中：

$R^a$ 及 $R^b$ 各自獨立地為氫、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、-COOH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；或 $R^a$ 及 $R^b$ 與其所連接之氮共同形成：



；

$R'_{35}$ 為 -H、$C_1$-$C_4$ 烷基或 $C_1$-$C_4$ 醯基；

$R^{**}$ 獨立地為 -H、視情況經一或多個選自由以下各基團組成之群之基團取代的 $C_1$-$C_6$ 直鏈或支鏈烷基：-OH、胺基、$C_1$-$C_6$ 烷氧基、烷基胺基及二烷基胺基；

$T_1$ 不存在；且

$T_2$ 不存在或為 $C_1$-$C_4$ 伸烷基，$V_1$ 不存在且 $V_2$ 為 -$S(O)_2NR^aR^b$ 或 -$NR^aS(O)_2R^{**}$。

217.一種抑制細胞中 Hsp90 之方法，其包含投與該細胞有效量之如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物。

218.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療或預防哺乳動物中增殖病症之藥物。

219.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療哺乳動物中癌症之藥物。

220.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以誘發 c-kit 蛋白降解之藥物。

221.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療哺乳動物中 c-kit 相關癌症之藥物。

222.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以誘發 Bcr-Abl 蛋白降解之藥物。

223.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療哺乳動物中 Bcr-Abl 相關癌症之藥物。

224.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以誘發 FLT3 蛋白降解之藥物。

225.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療哺乳動物中 FLT3 相關癌症之藥物。

226.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以誘發 EGFR 蛋白降解之藥物。

227.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療哺乳動物中 EGFR 相關癌症之藥物。

228.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以治療或抑制需要其之受藥者中血管生成之藥物。

229.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物的用途，其用於製備用以阻斷、阻塞或以其他方式中斷新生血管系統中血流之藥物。

230.如申請專利範圍第 229 項之用途，其中該新生血管系統係在受藥者中且該受藥者中該新生血管系統中之血流係由該化合物阻斷、阻塞或以其他方式中斷。

231.如申請專利範圍第 230 項之用途，其中該受藥者為人類。

232.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）之藥物。

233.如申請專利範圍第 232 項之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

234.如申請專利範圍第 233 項之用途，其中該 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由以下各病組成之群：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（Waldenstrom macroglobulinemia）。

235.如申請專利範圍第 232 項之用途，其中該非霍奇金氏淋巴瘤為 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤。

236.如申請專利範圍第 235 項之用途，其中該 T 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係選自由以下各病組成之群：退化性大細胞淋巴瘤、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性 T 細胞淋巴瘤。

237.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中感染之藥物。

238.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中真菌感染之藥物。

239.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中細菌感染之藥物。

240.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、

晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中病毒性感染之藥物。

241.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中寄生蟲感染之藥物。

242.如申請專利範圍第 237 至 241 項中任一項之用途，其中該藥物進一步包含其他治療劑。

243.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以抑制受藥者中拓撲異構酶 II 之藥物。

244.一種調節細胞中糖皮質激素受體活性之方法，其包含投與該細胞有效量之如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥。

245.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中發炎性病症之藥物。

246.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以治療或預防受藥者中免疫病症之藥物。

247.一種如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物或其互變異構體、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、晶籠化合物或前藥的用途，其用於製備用以抑制需要其之受藥者中免疫系統之藥物。

248.一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如申請專利範圍第 1 至 216 項中任一項之化合物。

249.如申請專利範圍第 248 項之醫藥組合物，其進一步包含一或多種其他治療劑。

## 十一、圖式：

無

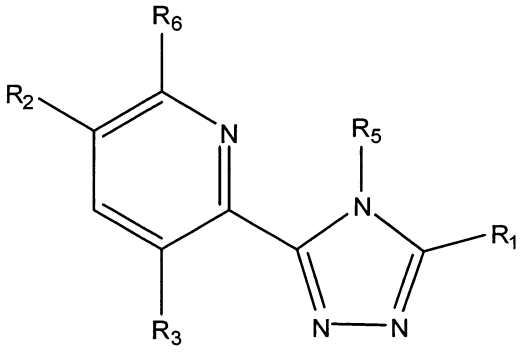
## 七、指定代表圖：

(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：



96118673

96年9月19日 修正補充

9. 哈沃德　P　諾 / NG, HOWARD P.

10. 凱文　佛利 / FOLEY, KEVIN

11. 薩雀利　丹寇 / DEMKO, ZACHARY

12. 孫利軍 / SUN, LIJUN

13. 周　丹 / ZHOU, DAN

14. 秦樹臻 / QIN, SHUZHEN

**國　籍：**（中文/英文）

1. 中國大陸 / CHINA

2. 波蘭 / POLAND

3. 韓國 / KOREA

4. 中國大陸 / CHINA

5. 中國大陸 / CHINA

6. 美國 / U.S.A.

7. 澳大利亞 / AUSTRALIA

8. 印度 / INDIA

9. 美國 / U.S.A.

10. 美國 / U.S.A.

11. 美國 / U.S.A.

12. 中國大陸 / CHINA

13. 美國 / U.S.A.

14. 中國大陸 / CHINA