200533352

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：93137541

※ 申請日期：93.12.3　　※IPC 分類：A61K 31/437 A61K 31/4164 A61K 31/075

一、發明名稱：（中文/英文）

碸取代咪唑環醚類

SULFONE SUBSTITUTED IMIDAZO RING ETHERS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商 3M 新設資產公司

3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY

代表人：（中文/英文）

卡洛林　A　貝提斯

BATES, CAROLYN A.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國明尼蘇答州聖保羅市 3M 中心

3M CENTER, SAINT PAUL, MINNESOTA 55144-1000, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　　U.S.A.

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 馬修　雷諾　藍得瑪
RADMER, MATTHEW RONALD

2. 瓊安　泰瑞沙　摩斯曼
MOSEMAN, JOAN THERESA

3. 威廉　哈洛德　摩瑟
MOSER, WILLIAM HAROLD

4. 約瑟夫　弗瑞德　迪拉瑞亞二世
DELLARIA, JOSEPH FRED JR.

國　籍：（中文/英文）

1.-4.均美國　U.S.A.

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003 年 12 月 04 日；60/526,772

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明揭示：在1-位置上具有一含有硫化物、亞磺醯基或磺醯基之醚取代基之咪唑環化合物(例如，咪唑幷喹啉、6,7,8,9-四氫咪唑幷喹啉、咪唑幷啉啶及6,7,8,9-四氫咪唑幷啉啶)；含有該等化合物之醫藥組合物；中間體；製造該等化合物之方法；及使用該等化合物作為免疫調節劑用於誘導動物中之細胞激素生物合成及治療包括病毒性及贅生性疾病在內之疾病之方法。

【先前技術】

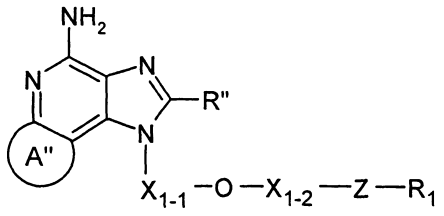
在二十世紀50年代，已研究出1H-咪唑幷[4,5]喹啉環系統，且合成出1-(6-甲氧基-8-喹啉基)-2-甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉，其可能用作抗瘧疾劑。隨後，報導了各種經取代之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉之合成。例如，合成1-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉作為可能之抗驚厥劑及心血管劑。亦已報導了若干2-氧咪唑幷[4,5-c]喹啉。

後來發現某些1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺及其1-及2-取代衍生物可用作抗病毒劑、支氣管擴張劑及免疫調節劑。隨後，合成了某些經取代之1H-咪唑幷[4,5-c]吡啶-4-胺、喹啉-4-胺、四氫喹啉-4-胺、啉啶-4-胺及四氫啉啶-4-胺化合物以及某些類似噻唑及噁唑化合物，且發現其可用作免疫反應改質劑，從而使其可用於治療各種病症。

繼續關注且需要具有藉由誘導細胞激素生物合成或其它機制來調節免疫反應之能力的化合物。

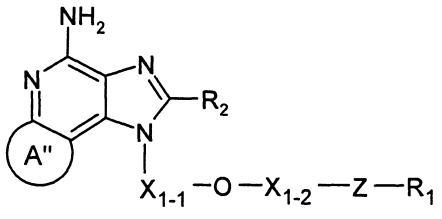
【發明內容】

本發明提供一類可用於誘導動物中之細胞激素生物合成之新穎化合物。此等化合物具有下式I：



I

且更特定言之，係下式Ia之化合物：



Ia

其中，A"、R"、R_1、R_2、X_{1-1}、X_{1-2}及Z如下文所定義。

由於其在投予動物時誘導細胞激素生物合成(例如，誘導至少一細胞激素之合成)且另外調節免疫反應之能力，所以式I及Ia之化合物可用作免疫反應改質劑。此使得該等化合物可用於治療可回應該等免疫反應變化之諸如病毒性疾病及腫瘤之各種症狀。

本發明進一步提供含有有效量的式I或式Ia之化合物之醫藥組合物及藉由向動物投予有效量的式I之化合物來誘導動物中之細胞激素生物合成、治療病毒性感染及/或治療動物之贅生性疾病之方法。

此外，本發明提供合成式I及式Ia之化合物的方法及可用於合成該等化合物之中間體。

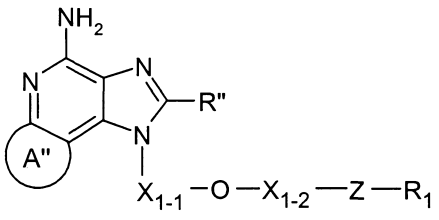
本文所使用之"一(a/an)"、"該/該等(the)"、"至少一"及"一或多個"可互換使用。

術語"包含"及其變體並非具有[實施方式]及[申請專利範圍]中呈現的該等術語之有限意義。

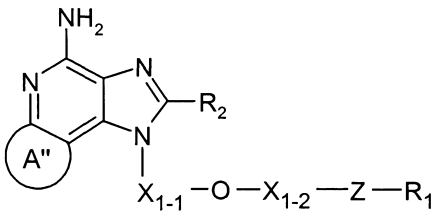
本發明之以上概要並非意欲描述本發明之每一所揭示之實施例或每一建構。下文之描述更特定地舉例說明幾個例示性實施例。在整個描述之若干位置，經由實例清單提供指導，該等實例可以各種組合使用。在每一實例中，所列舉之清單僅充當代表性組，且不應將其解釋為獨佔性清單。

【實施方式】

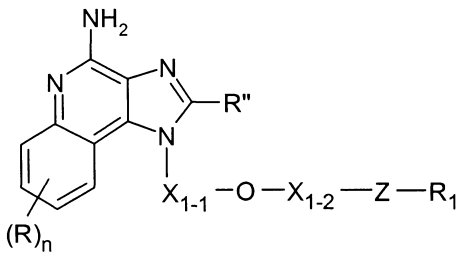
本發明提供下式I至式IVa之化合物：



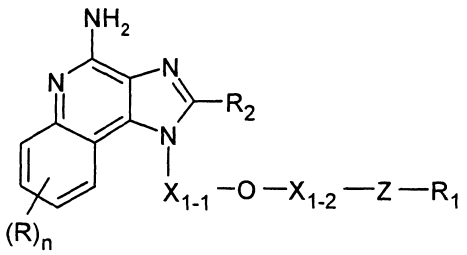
I



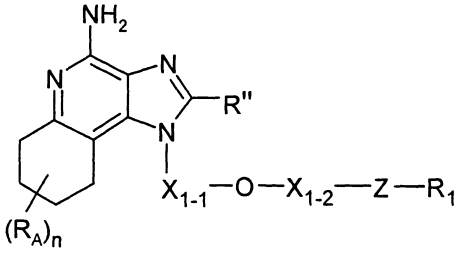
Ia



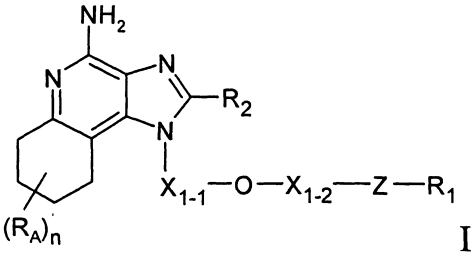
II



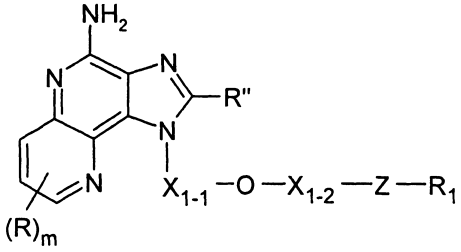
IIa



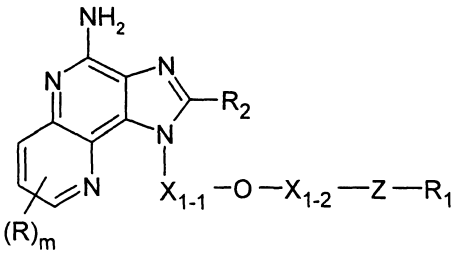
III



IIIa

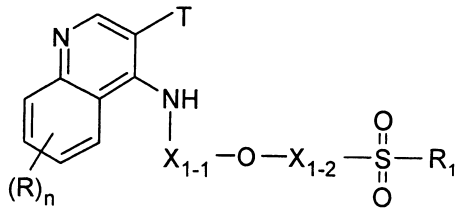


IV

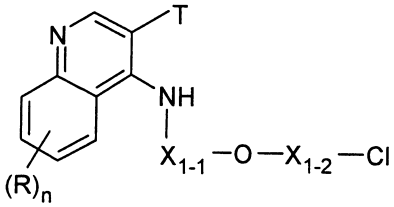


IVA

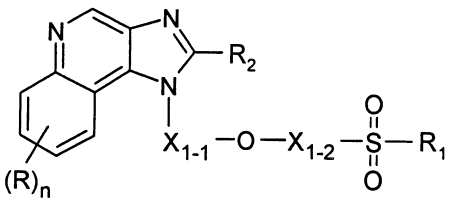
以及下式V、VI、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa及XXV之中間體：



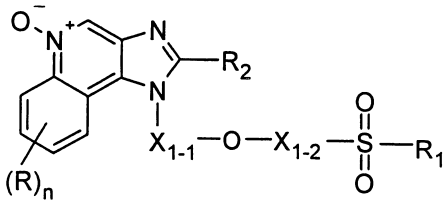
V



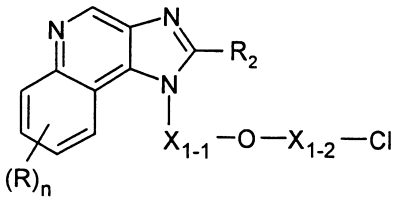
VI



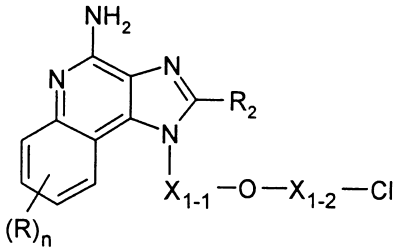
VIII



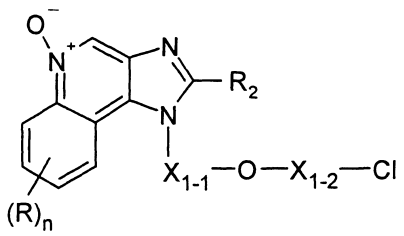
IX



XXIIIa



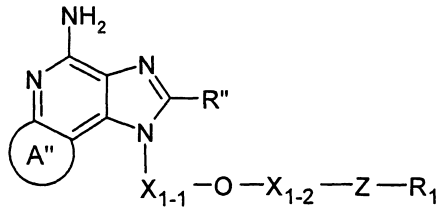
XXIVa



XXV

其中，A"、R"、R_1、R_2、R、R_A、T、X_{1-1}、X_{1-2}、Z、m及n如下文所定義。

在一實施例中，本發明提供一種式I之化合物：



I

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

A"為：一含有一選自由N及S組成之群的雜原子之稠合芳基環或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環未經取代或經一或多個R基團取代；或一稠合5至7員飽和環，其視情況含有一選自由N及S組成之群的雜原子，且未經取代或經一或多個R_A基團取代；

每一R均係獨立地選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氰基及三氟甲基；

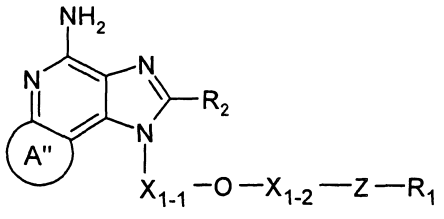
每一R_A均係獨立地選自由下列各基團組成之群：鹵素、羥基、烷基、烯基、鹵基烷基、烷氧基、烷硫基及$-N(R_9)_2$；

R_9係選自由氫及烷基組成之群；及

R"係氫或非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式Ia之化合物：



Ia

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

A"為：一含有一選自由N及S組成之群的雜原子之稠合芳基環或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環未經取代或經一或多個R基團取代；或一稠合5至7員飽和環，其視情況含有一選自由N及S組成之群的雜原子，且未經取代或經一或多個R_A基團取代；

每一R均係獨立地選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

每一R_A均係獨立地選自由下列各基團組成之群：鹵素、羥基、烷基、烯基、鹵基烷基、烷氧基、烷硫基及$-N(R_9)_2$；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

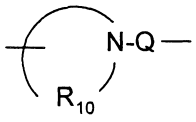
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

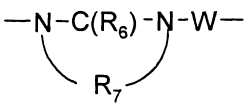
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

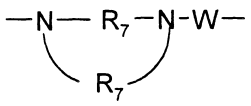
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



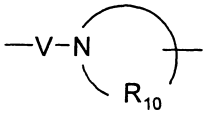
，



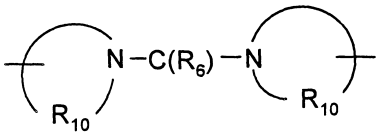
，



，



，及

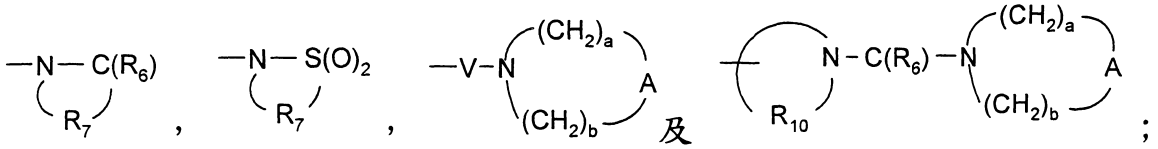


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、

烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}係C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

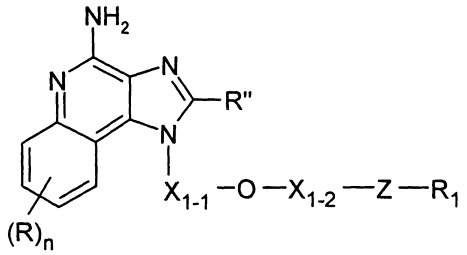
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式II之化合物：



II

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的

取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

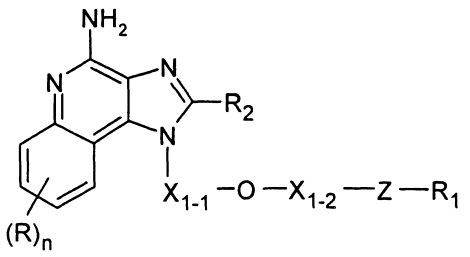
R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氰基及三氟甲基；

n為0至4；及

R"為氫或非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IIa之化合物：



IIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷

基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、

硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$、

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

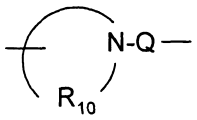
-O-C(O)-O-，

-N(R_8)-Q-，

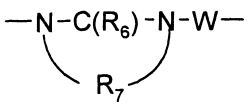
-C(R_6)-N(R_8)-，

-O-C(R_6)-N(R_8)-，

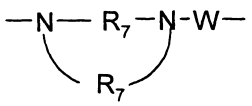
-C(R_6)-N(OR_9)-，



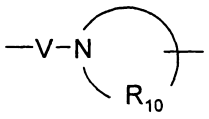
，



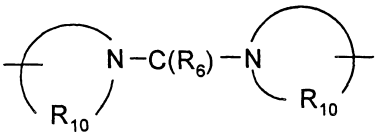
，



，



，及

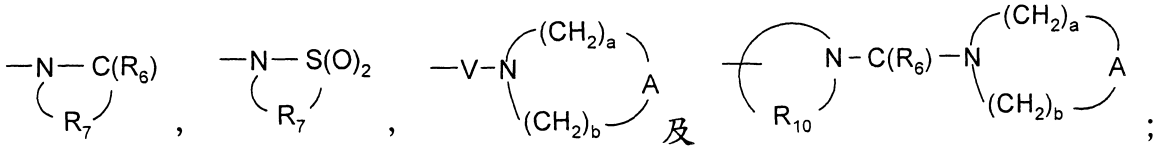


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜

芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

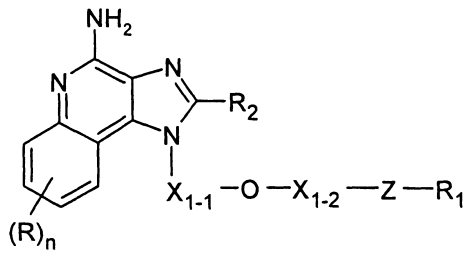
V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IIa之化合物：



IIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R選自由下列各基團組成之群：烷基，烷氧基，羥基，氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

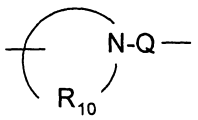
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

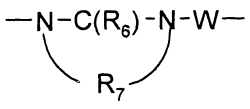
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

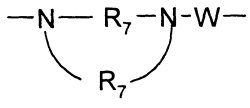
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



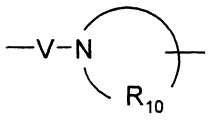
，



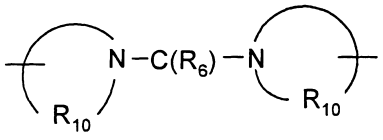
，



，



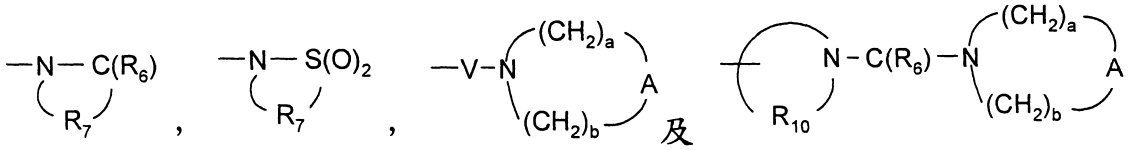
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸

烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

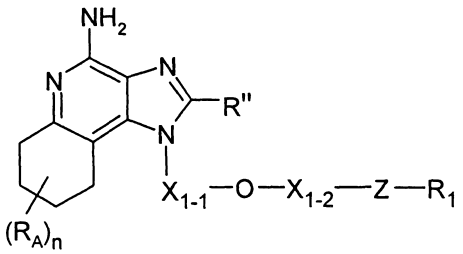
V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式III之化合物：



III

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)

胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

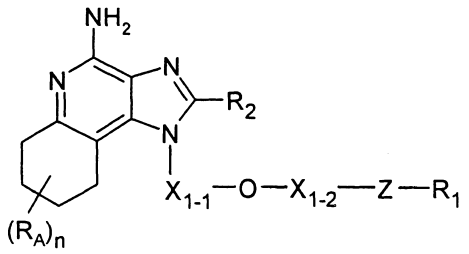
$-N(R_9)_2$；

n為0至4；及

R"為氫或非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IIIa之化合物：



IIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之

末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳

氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

$-N(R_9)_2$；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O- ，

-$S(O)_{0-2}$- ，

-$S(O)_2$-$N(R_8)$- ，

-$C(R_6)$- ，

-$C(R_6)$-O- ，

-O-$C(R_6)$- ，

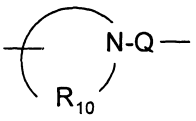
-O-C(O)-O- ，

-$N(R_8)$-Q- ，

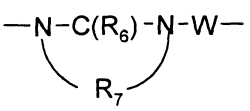
-$C(R_6)$-$N(R_8)$- ，

-O-$C(R_6)$-$N(R_8)$- ，

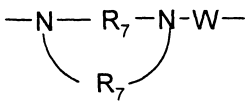
-$C(R_6)$-$N(OR_9)$- ，



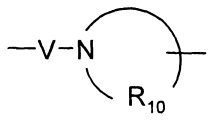
，



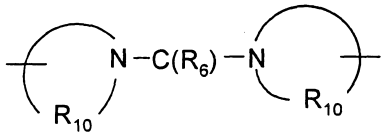
，



，



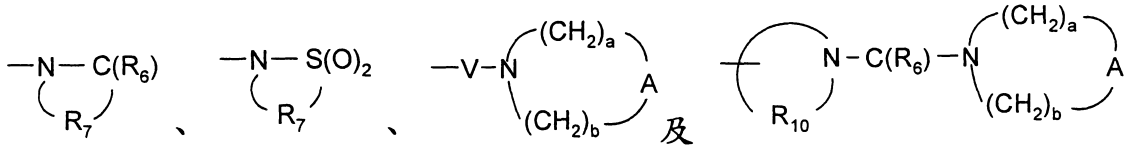
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

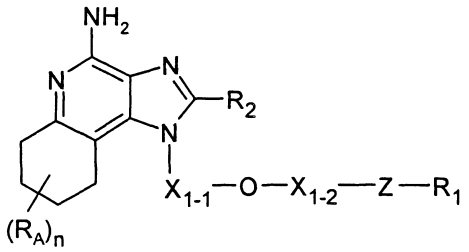
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IIIa之化合物：



IIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

$-N(R_9)_2$；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

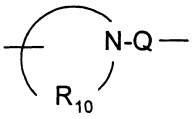
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

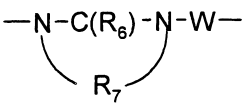
$-C(R_6)-N(R_8)-$、

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

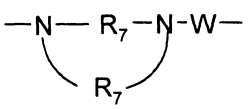
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



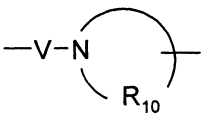
，



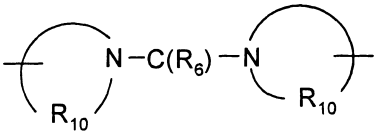
，



，



，及

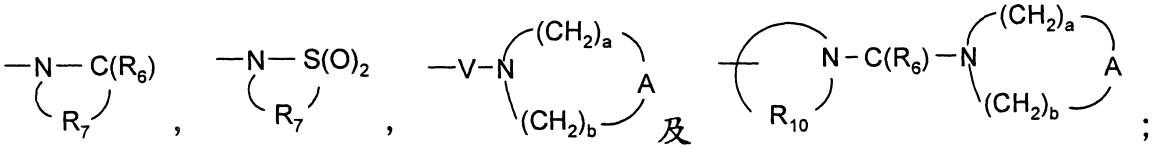


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、

芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

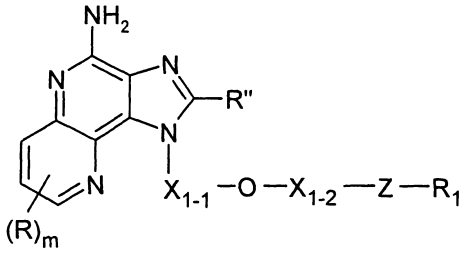
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IV之化合物：



IV

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

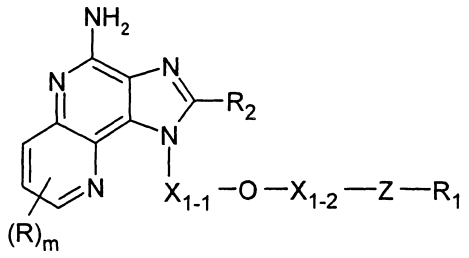
R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

m為0至3；

R"為氫或非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例，本發明提供一種式IVa之化合物：



IVa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的

取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

m為0至3；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

-X-R_5；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O- ，

-$S(O)_{0-2}$- ，

-$S(O)_2$-$N(R_8)$- ，

-$C(R_6)$- ，

-$C(R_6)$-O- ，

-O-$C(R_6)$- ，

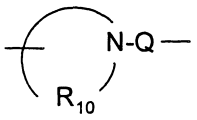
-O-C(O)-O- ，

-$N(R_8)$-Q- ，

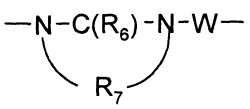
-$C(R_6)$-$N(R_8)$- ，

-O-$C(R_6)$-$N(R_8)$- ，

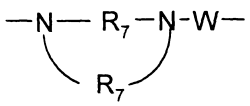
-$C(R_6)$-$N(OR_9)$- ，



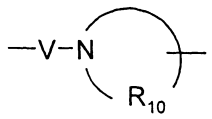
，



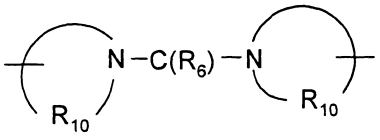
，



，



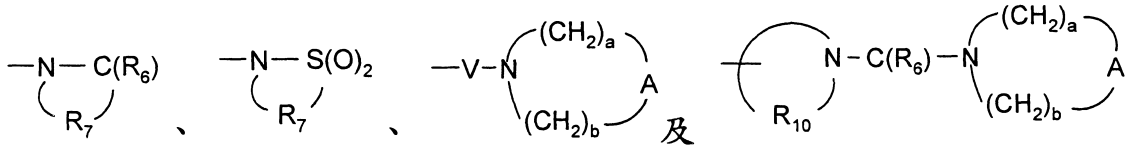
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、

-CH_2-及-$N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

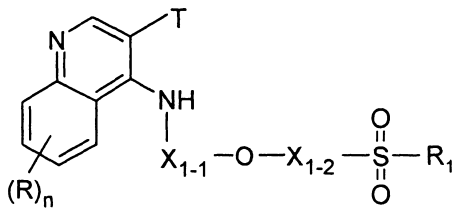
V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供中間體化合物，其可用於(例如)製備式I-IIIa之化合物。在一實施例中，本發明提供一種式V之化合物：



V

其中：

T為-NH_2或-NO_2;

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R_1為選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

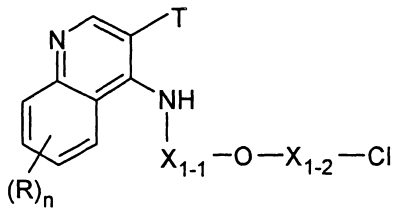
經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；及

n為0至4；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例，本發明提供一種式VI之化合物：



VI

其中：

T為$-NH_2$或$-NO_2$;

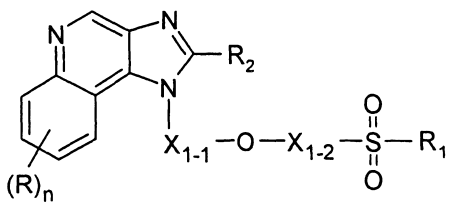
X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；及

n為0至4；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式VIII之化合物：



VIII

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、

硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氰基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

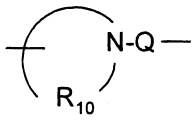
-O-C(O)-O-，

-N(R_8)-Q-，

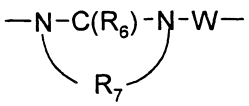
-C(R_6)-N(R_8)-，

-O-C(R_6)-N(R_8)-，

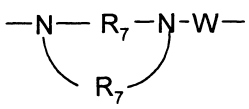
-C(R_6)-N(OR_9)-，



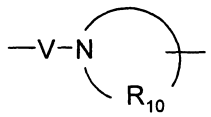
，



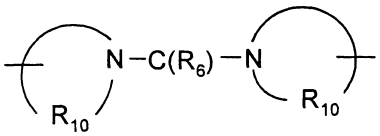
，



，



，及

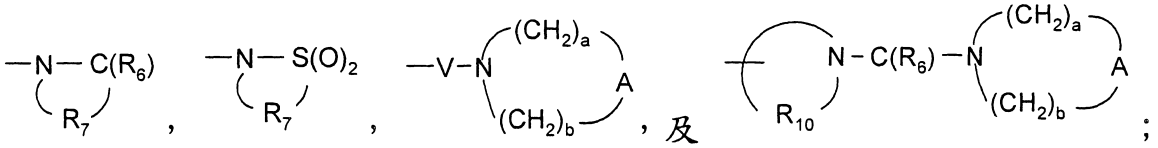


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜

芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

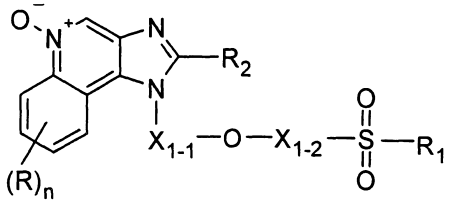
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及

$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式IX之化合物：



IX

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

-X-R_5；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中

斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$ ，

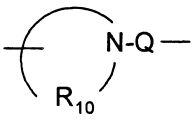
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

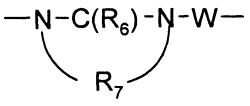
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

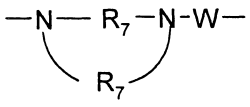
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



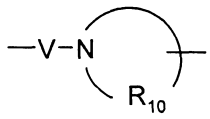
，



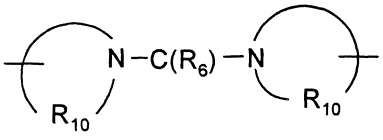
，



，



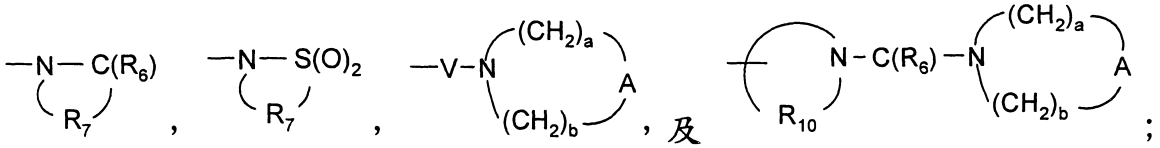
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

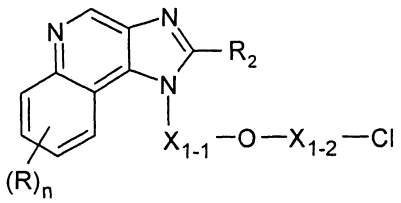
Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7。

在一實施例中，本發明提供一種式XXIIIa之化合物：



XXIIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

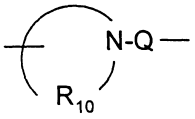
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

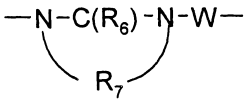
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

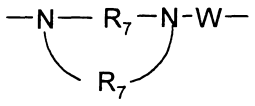
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，

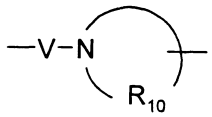


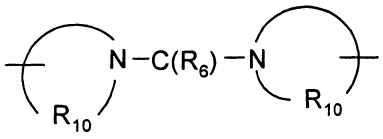
，



，

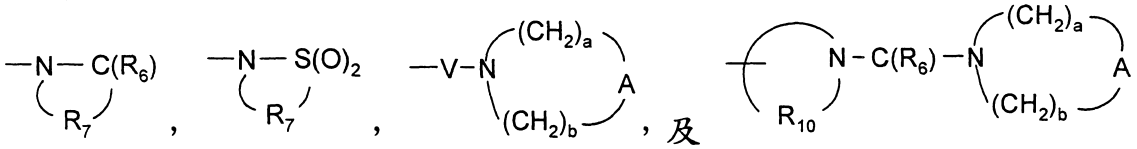

，


，及


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：


；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

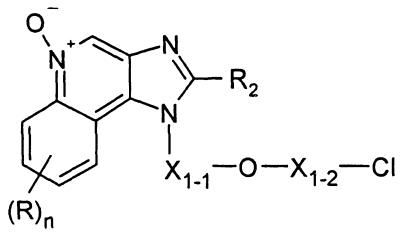
V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供一種式XXV之化合物：



XXV

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之

末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

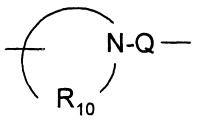
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

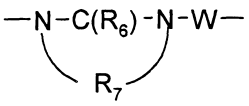
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

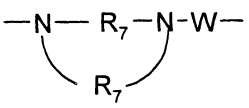
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



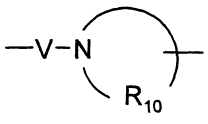
，



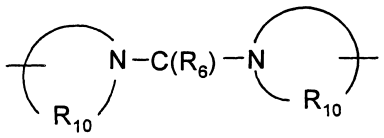
，



，



，及

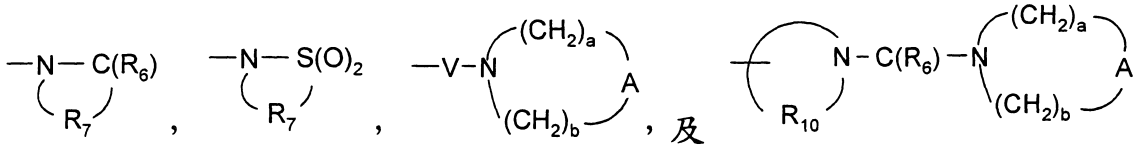


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、

雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：


；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

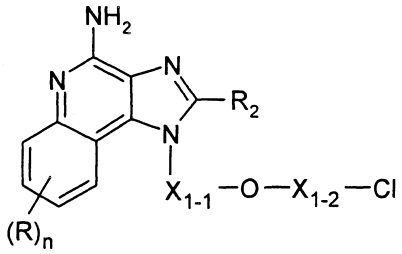
Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7。

在一實施例中，本發明提供一種式XXIVa之化合物：



XXIVa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

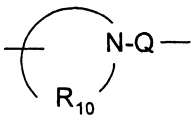
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

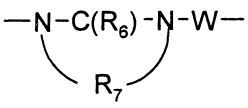
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

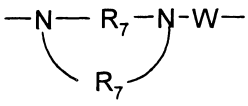
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



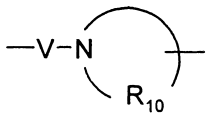
，



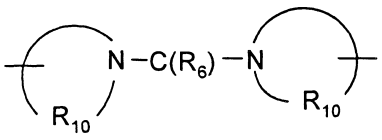
，



，



，及

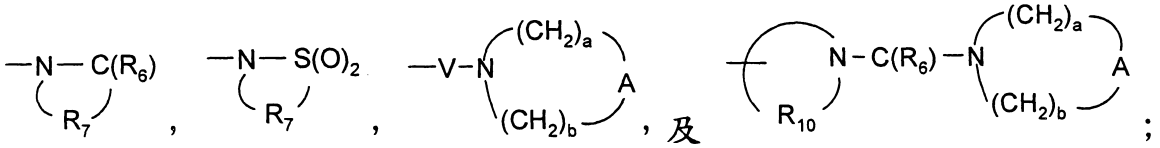


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜

芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(O)-$及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

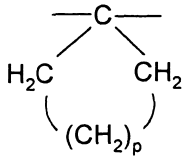
或其醫藥學上可接受之鹽。

本文中，"非干擾"意謂包括一非干擾取代基之化合物或鹽調節一或多種細胞激素之生物合成的能力未被該非干擾取代基破壞。對於某些實施例而言，R"為氫或非干擾取代基。例示性非干擾R"基團包括上文對R_2所描述之彼等基團。

本文所用之呈四面體之碳原子係鍵結至四個原子之碳原子，其中該等四個鍵中之每一鍵均為單鍵。

本文所用之術語"烷基"、"烯基"、"炔基"及字首"烷-(alk-)"包括直鏈及支鏈基團及環狀基團，即環烷基及環烯基，以及其組合。除非另外規定，否則該等基團含有1至20個碳原子，其中烯基含有2至20個碳原子，且炔基含有2至20個碳原子。在某些實施例中，該等基團具有總計高達10個碳原子、高達8個碳原子、高達6個碳原子或高達4個碳原子。環狀基團可為單環或多環，且較佳具有3至10個環碳原子。例示性環狀基團包括環丙基、環丙基甲基、環戊基、環己基、金剛烷基及經取代及未經取代之茨基、降茨基及降茨烯基。

術語"-環$(CH_2)_{3-6}$-"表示三至六個碳原子之環烷基的二價形式。在一實施例中，"-環$(CH_2)_{3-6}$-"為：



，其中p為0至3之整數。

除非另外規定，否則"伸烷基"、"伸烯基"及"伸炔基"為上文所定義之"烷基"、"烯基"及"炔基"基團之二價形式。當"伸烷基(alkylene)"、"伸烯基(alkenylene)"及"伸炔基(alkynylene)"分別經取代時，使用術語"伸烷基(alkylenyl)"、"伸烯基(alkenylenyl)"及"伸炔基(alkynylenyl)"。例如，芳基伸烷基包含連接芳基之伸烷基部分。

術語"鹵基烷基"包括經一或多個鹵素原子取代之基團，包括全氟化基團。此亦適用於包括字首"鹵基-"之其它基團。合適之鹵基烷基之實例為氯甲基、三氟甲基及類似基團。

本文所用之術語"芳基"包括碳環芳環或環系統。芳基之實例包括苯基、萘基、聯苯、芴基及茚基。

除非另外規定，否則術語"雜原子"係指原子O、S或N。

術語"雜芳基"包括含有至少一環雜原子(例如，O、S、N)之芳環或環系統。合適之雜芳基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、三唑基、吡咯基、四唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、苯幷呋喃基、苯幷噻吩基、咔唑基、苯幷噁唑基、嘧啶基、苯幷咪唑基、喹噁啉基、苯幷噻唑基、啶啶基、異噁唑基、異噻唑基、嘌呤基、喹唑啉基、吡嗪基、1-伸氧吡啶基、嗒嗪基、三嗪基、四嗪基、噁二唑基、噻二唑基等。

術語"雜環基"包括含有至少一環雜原子(例如，O、S、N)之非芳環或環系統，且包括上述雜芳基之所有完全飽和及部分不飽和衍生物。例示性雜環基團包括吡咯啶基、四氫呋喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、噻唑啶基、咪唑啶基、異噻唑啶基、四氫哌喃、奎寧環基、高六氫吡啶基(氮雜環庚烷基(azepanyl))、高六氫吡嗪基(二氮雜環庚烷基)、1,3-二氧戊環基、伸乙亞胺基、二氫異喹啉-(1H)-基、八氫異喹啉-(1H)-基、二氫喹啉-(2H)-基、八氫喹啉-(2H)-基、二氫-1H-咪唑基及類似基團。當"雜環基"含有一氮原子時，雜環基之連接點可為該氮原子。

術語"伸芳基"、"伸雜芳基"及"伸雜環基"係上文所定義之"芳基"、"雜芳基"及"雜環基"之二價形式。當"伸芳基(arylene)"、"伸雜芳基(heteroarylene)"及"伸雜環基(heterocyclylene)"分別經取代時，使用術語"伸芳基(arylenyl)"、"伸雜芳基(heteroarylenyl)"及"伸雜環基(heterocyclylenyl)"。例如，烷基伸芳基包含連接烷基之伸芳基部分。

術語"稠合芳基環"包括稠合碳環芳環或環系統。稠合芳基環之實例包括苯幷、萘幷、芴幷及茚幷。在某些實施例中，稠合芳基環為苯幷。

術語"稠合雜芳基環"包括含有一選自S及N之雜原子的5或6員芳環之稠合形式。在某些實施例中，稠合雜芳基環為吡啶幷或噻吩幷。在某些實施例中，稠合雜芳基環為吡啶

幷。在某些該等實施例中，吡啶幷環為  ，其中反白顯示之鍵表示該環之稠合位置。

術語"稠合5至7員飽和環"包括其中除了該環之稠合鍵外完全飽和之環。在某些實施例中，該環為環己烯環。在某些存在一雜原子(N或S)之實施例中，該環為四氫吡啶幷或二氫噻吩幷。在某些實施例中，該環為四氫吡啶幷。在某些該等實施例中，該環為  ，其中反白顯示之鍵表示該環之稠合位置。

當一基團(或取代基或變數)在本文所描述之任何式中出現多於一次時，不論是否明確地指明，均獨立地選擇每一基團(或取代基或變數)。例如，對於式$-N(R_9)_2$而言，獨立地選擇每一R_9基團。在另一實例中，當存在$-N(R_8)-C(R_6)-N(R_8)-$基團時，獨立地選擇每一R_8基團。

本發明包括其任何醫藥學上可接受形式之本文所描述之化合物，包括異構體(例如，非對映異構體及對映異構體)、鹽、溶劑合物、多晶型物及其類似物。特定言之，若一化合物具有旋光性，則本發明特定包括該化合物之每一對映異構體以及該等對映異構體之外消旋混合物。應瞭解，不論是否明確地指明(儘管有時明確指明為"鹽")，術語"化合物"包括任何或所有此等形式。

熟習此項技術者瞭解，對於本文所出現之任何化合物而言，在其任何實施例中之每一下列變數(例如，A"、R"、R_1、R_2、R、R_A、X_{1-1}、X_{1-2}、Z、Q、T、m及n等等)均可與其任

何實施例中之任一或多個其它變數組合，且與本文所描述之任何一式相關。變數之每一所得組合皆為本發明之一實施例。

在某些實施例中，A"係：一含有一選自由N及S組成之群的雜原子之稠合芳基環或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環未經取代或經一或多個R基團取代；或一稠合5至7員飽和環，其視情況含有一選自由N及S組成之群之雜原子，且未經取代或經一或多個R_A基團取代。

在某些實施例中，A"為一未經取代或經一或多個R基團取代之稠合芳基環。在某些實施例中，該稠合芳基環未經取代。

在某些實施例中，A"為一含有一選自由N及S組成之群之雜原子且未經取代或經一或多個R基團取代之稠合雜芳基環。在某些實施例中，該稠合雜芳基環未經取代。

在某些實施例中，A"為一未經取代或經一或多個R_A基團取代之稠合5至7員飽和環。在某些實施例中，該5至7員環未經取代。

在某些實施例中，A"為一含有一選自由N及S組成之群之雜原子且未經取代或經一或多個R_A基團取代之稠合5至7員飽和環。在某些實施例中，該含有一雜原子之5至7員飽和環未經取代。

在某些實施例中，每一R均係獨立地選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基。

在某些實施例中，每一R_A均係獨立地選自由下列各基團

組成之群：鹵素、羥基、烷基、烯基、鹵基烷基、烷氧基、烷硫基及-$N(R_9)_2$。

在某些實施例中，R_1係獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基、雜環基-C_{1-10}伸烷基及經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z。

在某些實施例中，R_1為直鏈或支鏈C_{1-4}烷基、芳基或含有一或兩個雜原子之5至10員雜芳基，其中該等烷基、芳基或雜芳基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、

C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由碳原子連接至Z。

在某些實施例中，R_1為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、苯基、4-氯苯基或4-氟苯基。

在某些實施例中，R_1為甲基、乙基、2-丙基、2-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或苯基。

在某些實施例中，R"為氫或非干擾取代基。

在某些實施例中，R"選自由下列各基團組成之群：$-R_4$、$-X-R_4$、$-X-Y-R_4$及$-X-R_5$。

在某些實施例中，R"為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

在某些實施例中，R"為氫、C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}伸烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}伸烷基。

在某些實施例中，R"為烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

在某些實施例中，R"為C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}伸烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}伸烷基。

在某些實施例中，R"為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，R"為甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，R_2選自由下列各基團組成之群：$-R_4$、$-X-R_4$、$-X-Y-R_4$及$-X-R_5$。

在某些實施例中，R_2為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

在某些實施例中，R_2為氫、C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}伸烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}伸烷基。

在某些實施例中，R_2為烷基或烷氧基伸烷基。

在某些實施例中，R_2為C_{1-4}烷基、羥基C_{1-4}伸烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}伸烷基。

在某些實施例中，R_2為C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷氧基C_{1-4}伸烷基。

在某些實施例中，R_2為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

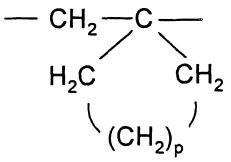
在某些實施例中，R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自C_{2-7}伸烷基。

在某些實施例中，X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自C_{2-4}伸烷基。

在某些實施例中，X_{1-1}為$-(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$或$-CH_2-$環$(CH_2)_{3-6}-$。

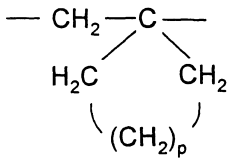
在某些實施例中，$-CH_2-$環$(CH_2)_{3-6}-$為



，其中p為0至3之整數。

在某些實施例中，X_{1-1}為$-(CH_2)_{2-4}-$或$-CH_2-C(CH_3)_2-$。

在某些實施例中，X_{1-1}為



，其中p為0至3之整數。

在某些實施例中，X_{1-2}為$-(CH_2)_2-$或$-(CH_2)_3-$。

在某些實施例中，Z選自由下列各基團組成之群：-S-、$-S(O)-$及$-S(O)_2-$。

在某些實施例中，Z為$-S(O)_2-$。

在某些實施例中，Z為$-S(O)-$。

在某些實施例中，Z為-S-。

在某些實施例中，m為0至3之整數。

在某些實施例中，m為0。

在某些實施例中，n為0至4之整數。

在某些實施例中，n為0。

在某些實施例中，A選自由下列各基團組成之群：-O-、$-C(O)-$、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$。

在某些實施例中，A為-O-。

在某些實施例中，Q選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$。

在某些實施例中，Q為$-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$或$-C(R_6)-N(R_8)-W-$。

在某些實施例中，T為$-NH_2$或$-NO_2$。在某些實施例中，T為$-NH_2$。在某些實施例中，T為$-NO_2$。

在某些實施例中，V選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$。

在某些實施例中，W選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-。

在某些實施例中，W為鍵。

在某些實施例中，a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7。

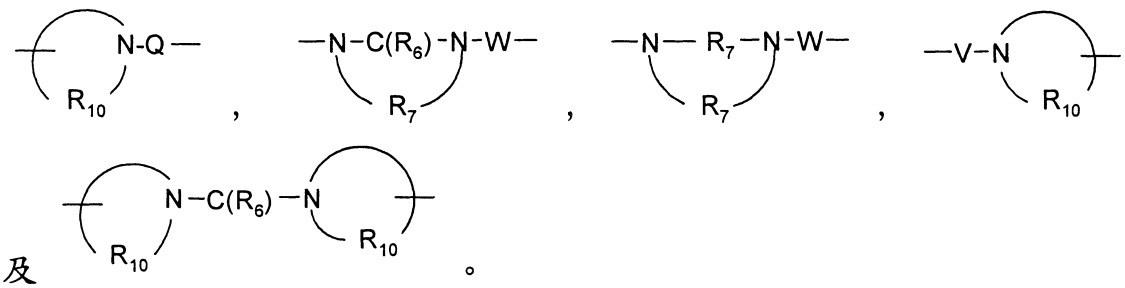
在某些實施例中，a及b各自為整數2。

在某些實施例中，X選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷。

在某些實施例中，X為伸烷基。

在某些實施例中，X為-$(CH_2)_{1-3}$-。

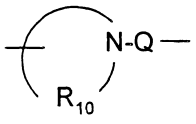
在某些實施例中，Y選自由下列各基團組成之群：-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-O-、-O-$C(R_6)$-、-O-C(O)-O-、-$N(R_8)$-Q-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-、-O-$C(R_6)$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-、

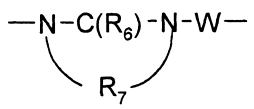


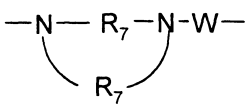
及 。

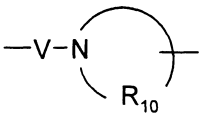
在某些實施例中，Y選自由下列各基團組成之群：-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-O-、-O-$C(R_6)$-、

-O-C(O)-O-、-N(R_8)-Q-、-C(R_6)-N(R_8)-、-O-C(R_6)-N(R_8)-、-C(R_6)-N(OR_9)-、

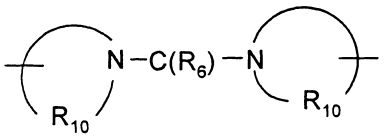


，


，


，


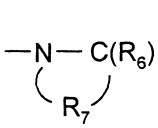
，

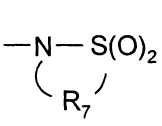
及


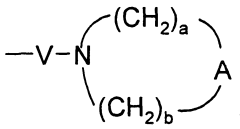
。

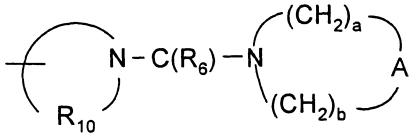
在某些實施例中，R_4選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基。

在某些實施例中，R_5選自由下列各基團組成之群：



，


，


，及


。

在某些實施例中，R_6選自由下列各基團組成之群：=O及=S。

在某些實施例中，R_6為=O。

在某些實施例中，R_7為C_{2-7}伸烷基。

在某些實施例中，R_8選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基。

在某些實施例中，R_8為氫或甲基。

在某些實施例中，R_8為氫。

在某些實施例中，R_9選自由下列各基團組成之群：氫及烷基。

在某些實施例中，R_{10}為C_{3-8}伸烷基。

在某些實施例中，尤其是在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、VI、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa或XXV之實施例中，X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自C_{2-7}伸烷基；且在某些實施例中，X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自C_{2-4}伸烷基。在某些實施例中，X_{1-1}為$-(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$或$-CH_2-$環$(CH_2)_{3-6}-$。在某些該等實施例中，X_{1-1}為$-(CH_2)_{2-4}-$或$-CH_2-C(CH_3)_2-$。在某些該等實施例中，X_{1-2}為$-(CH_2)_2-$或$-(CH_2)_3-$。

在某些實施例中，尤其是在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之實施例中，Z為$-S(O)_2-$。

在某些實施例中，尤其是在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之實施例中，Z為$-S(O)-$。

在某些實施例中，尤其是在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa之實施例中，Z為-S-。

在某些實施例中，尤其是在式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、VIII或IX之實施例中，R_1為直鏈或支鏈C_{1-4}烷基、芳基或含有一或兩個雜原子之5至10員雜芳基，其中

該等烷基、芳基或雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。在某些實施例中，R_1為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、苯基、4-氯苯基或4-氟苯基。在某些實施例中，R_1為甲基、乙基、2-丙基、2-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或苯基。

在某些實施例中，尤其是在式Ia、IIa、IIIa、IVa、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa或XXV之實施例中，X為$-(CH_2)_{1-3}-$。

在某些實施例中，尤其是在式I、II、III或IV之實施例中，R"為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

在某些實施例中，尤其是在式I、II、III或IV之實施例中，R"為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，尤其是在式Ia、IIa、IIIa、IVa、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa或XXV之實施例中，R_2為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。在某些實施例中，R_2為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，尤其是在式Ia、IIa、IIIa、IVa、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa或XXV之實施例中，R_2為烷基或烷氧基伸烷基。在某些實施例中，R_2為甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基或乙氧基甲基。

在某些實施例中，尤其是在式II、IIa、III、IIIa、V、VI、VIII、IX、XXIIIa、XXIVa或XXV之實施例中，n為0。

在某些實施例中，尤其是在式IV或IVa之實施例中，m為0。

在某些實施例中，尤其是在式I、II、III或IV之實施例中，該化合物或鹽誘導一或多種細胞激素之生物合成。

化合物之製備

可根據反應流程I製備本發明之化合物，其中R、R_1、R_2、X_{1-1}、X_{1-2}及n如上文所定義。在步驟(1)中，使式XXVII之4-氯-3-硝基喹啉與式R_1-$S(O)_2$-X_{1-2}-O-X_{1-1}-NH_2之胺或其鹽反應以提供式XXVIII之3-硝基喹啉-4-胺。可藉由於諸如三乙胺之鹼存在下將4-氯-3-硝基喹啉添加至式R_1-$S(O)_2$-X_{1-2}-O-X_{1-1}-NH_2之胺或其鹽於諸如無水二氯甲烷之合適溶劑中之溶液中來進行該反應。該反應可於周圍溫度下進行。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。許多式XXVII之4-氯-3-硝基喹啉已知，或可使用已知合成方法來製備，例如參看美國專利第4,689,338號、第5,175,296號、第5,367,076號及第5,389,640號及其中所引用之參考文獻。

式R_1-$S(O)_2$-X_{1-2}-O-X_{1-1}-NH_2之胺或其鹽可使用已知合成方法來製備。例如，CH_3-$S(O)_2$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH_2之鹽酸鹽之製備可藉由：使硫甲氧化鈉與2-{2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}甲磺酸乙酯反應，接著氧化硫原子，且移除第三丁氧基羰基，如下文實例1之部分A-C中所描述。

在反應流程I之步驟(2)中，使式XXVIII之3-硝基喹啉-4-胺還原以提供式VII之喹啉-3,4-二胺。可使用諸如炭上鉑或炭上鈀之習知多相氫化觸媒來進行該還原。可方便地於Parr容器中於諸如乙腈、甲苯及/或異丙醇之合適溶劑中進行該

反應。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程I之步驟(3)中，使式VII之喹啉-3,4-二胺與羧酸或其均等物反應以提供式VIII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。羧酸之合適均等物包括原酸酯及1,1-二烷氧基烷基烷酸酯。選擇羧酸或均等物以使其提供式VIII之化合物中所要之R_2取代基。例如，原甲酸三乙酯將提供在2-位上具有氫之化合物，且原戊酸三甲酯將提供在2-位上具有丁基之化合物。該反應可於不存在溶劑之情況下或在諸如甲苯之惰性溶劑中進行。該反應在充分加熱下進行以驅除作為反應副產物所形成之任何醇或水。視情況，可包括諸如鹽酸吡啶之觸媒。

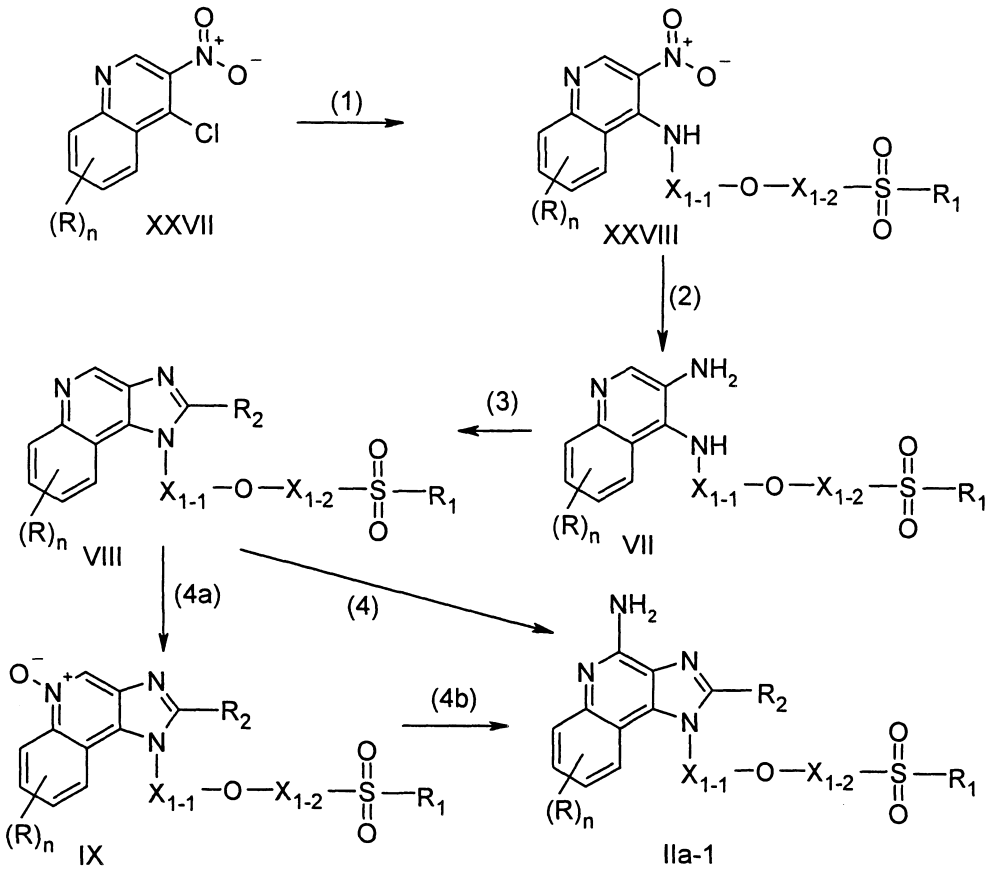
或者，步驟(3)之進行可藉由：(i)使式VII之化合物與式R_2-C(O)Cl或R_2-C(O)Br之醯基鹵反應，然後(ii)環化。在部分(i)中，將醯基鹵添加至式VII之化合物於諸如乙腈、吡啶或二氯甲烷之惰性溶劑中之溶液中。可在周圍溫度下進行該反應。在部分(ii)中，於吡啶中或替代地於具有第三胺(諸如三乙胺)之醇(諸如乙醇)中加熱部分(i)之產物。該等兩個步驟可於諸如吡啶、二氯甲烷及二氯乙烷之溶劑中組合為一單一步驟。

在反應流程I之步驟(4a)中，使用能夠形成N-氧化物之習知氧化劑使式VIII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉氧化以提供式IX之N-氧化物。可藉由在周圍溫度下用3-氯過氧苯甲酸處理式VIII之化合物於諸如氯仿或二氯甲烷之合適溶劑中之溶液而方便地進行該反應。

在步驟(4b)中，使式IX之N-氧化物胺化以提供式IIa-1之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、II、IIa及IIb之子類。該反應分兩部分進行。在部分(i)中，使式IX之化合物與醯化劑反應。合適之醯化劑包括烷基-或芳基磺醯基氯(例如，苯磺醯基氯、甲磺醯基氯或對甲苯磺醯基氯)。在部分(ii)中，使部分(i)之產物與過量胺化劑反應。合適之胺化劑包括氨(例如，氫氧化銨之形式)及銨鹽(例如，碳酸銨、碳酸氫銨、磷酸銨)。該反應之進行可藉由：將式IX之化合物溶解於諸如二氯甲烷或氯仿之合適溶劑中，將氫氧化銨添加至該溶液中，然後添加對甲苯磺醯基氯。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

或者，在步驟(4)中，可在不分離氧化產物之情況下進行步驟(4a)之氧化及步驟(4b)之胺化以提供式IIa-1之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。在步驟(4)中，在式VIII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉因如步驟(4a)中所描述與3-氯過氧苯甲酸反應而消耗了之後，將胺化劑及醯化劑添加至如上文步驟(4b)中所描述之反應混合物中。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程I



可根據反應流程II製備本發明之化合物，其中R、R_1、R_2、X_{1-1}及n如上文所定義。在步驟(1)中，將式X之3-硝基喹啉-4-胺還原以提供式之喹啉-3,4-二胺。可如反應流程I之步驟(2)進行該反應。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。許多式X之3-硝基喹啉-4-胺已知，或可使用已知合成方法來製備，例如參看美國專利第4,689,338號、第5,175,296號及第5,389,640號及其中所引用之參考文獻。

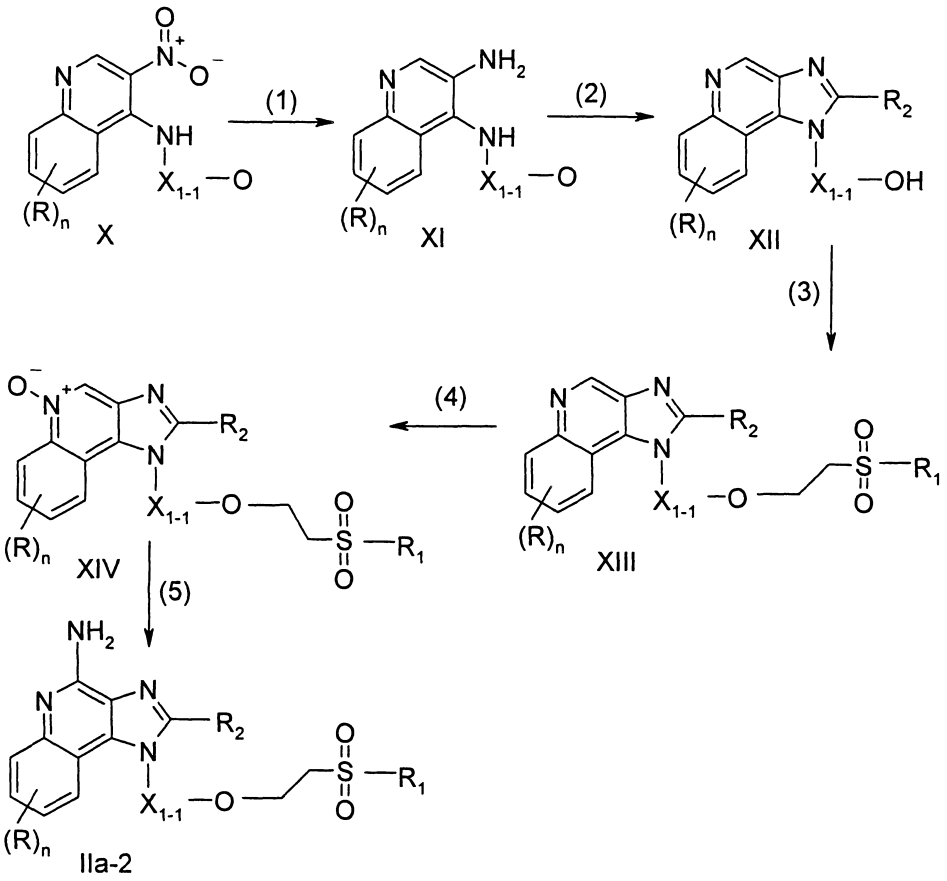
在反應流程II之步驟(2)中，使式XI之喹啉-3,4-二胺與羧酸或其均等物反應以提供式XII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。可如反應流程I之步驟(3)所述方便地進行該反應。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程II之步驟(3)中，使式XII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉與氫化鈉反應以形成醇鹽，使其與式CH_2=CH-S(O)$_2$-R_1之乙烯基碸反應以提供式XIII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。可藉由將分散於礦物油中之亞化學計量的量之氫化鈉添加至式XII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉及式CH_2=CH-S(O)$_2$-R_1之乙烯基碸於諸如DMF或四氫呋喃之合適溶劑中之溶液中來進行該反應。該反應可於周圍溫度下進行。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。許多乙烯基碸市面上有售，或可使用已知合成方法來製備。

在反應流程II之步驟(4)中，使式XIII之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉氧化以提供式XIV之N-氧化物。可如反應流程I之步驟(4a)方便地進行該反應。

在反應流程II之步驟(5)中，使式XIV之N-氧化物胺化以提供式IIa-2之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、II、IIa及IIb之子類。如反應流程I之步驟(4b)進行該反應。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程II

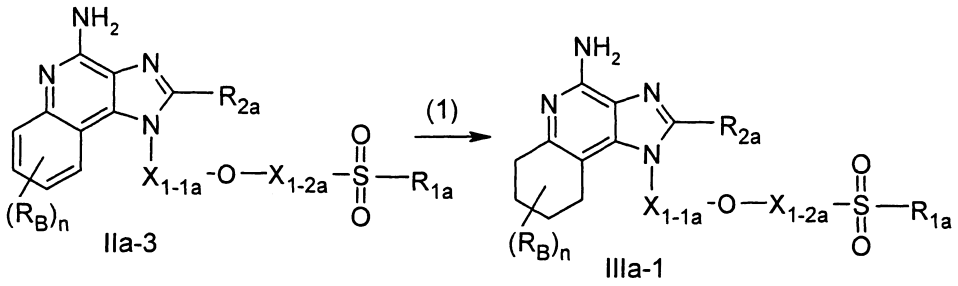


可根據反應流程III製備本發明之化合物，其中，n如上文所定義；X_{1-1a}及X_{1-2a}獨立地為C_{1-10}伸烷基；每一R_B獨立地選自由下列各基團組成之群：羥基、烷基、烷氧基及$-N(R_9)_2$；且R_{1a}及R_{2a}分別為如上文所定義之R_1及R_2之子集，其不包括熟習此項技術者認為易於在步驟(1)中之弱酸性條件下還原或分解之彼等基團。例如，此等易受影響之基團包括烯基、炔基及芳基，以及帶有硝基及-S-取代基之基團。

在反應流程III之步驟(1)中，使式IIa-3之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺還原以提供式IIIa-1之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、III、IIIa及IIIb之子類。可藉由將式IIa-3之化合物懸浮或溶解於三氟乙酸中、添加催

化量之炭上鉑及氫化而方便地進行該反應。該反應可於Parr裝置中進行。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程III



可根據反應流程IV製備本發明之化合物，其中，R、R_1、R_2、X_{1-1}及n如上文所定義；P為保護基，例如第三丁氧基羰基；且Hal為氯、溴或碘。在步驟(1)中，用諸如烷氧基羰基(例如，第三丁氧基羰基)之可移除保護基保護式XV之胺基醇之胺基以提供式XVI之受保護胺。可藉由將諸如含水氫氧化鈉之鹼添加至式XV之羥基胺於諸如四氫呋喃之合適溶劑中之溶液中且然後添加二碳酸第三丁基酯而方便地進行該反應。可藉由習知方法分離產物。

在反應流程IV之步驟(2)中，用烯丙基鹵使式XVI之受保護胺之羥基烷基化以提供式XVII之烯丙氧基化合物。可藉由在諸如氯化苯甲基三甲基銨之相轉移觸媒存在下於諸如二氯甲烷之惰性溶劑中之含水50%氫氧化鈉之兩相混合物中將式XVI之受保護胺與烯丙基溴化合而方便地進行該反應。該反應可於周圍溫度下進行。可藉由習知方法分離產物。

在反應流程IV之步驟(3)中，使式XVII之烯丙氧基化合物硼氫化且氧化以提供式XVIII之羥基丙氧基化合物。該反應之進行係藉由：首先，將溶解於諸如四氫呋喃之合適溶劑中之9-硼二環[3.3.1]壬烷添加至式XVII之烯丙氧基化合物中，然後添加水，接著添加含水氫氧化鈉，然後添加過量過氧化氫。在反應完成後，過量的過氧化物可由含水偏亞硫酸氫鈉來中和。可藉由習知方法分離產物。

在反應流程IV之步驟(4)中，將式XVIII之羥基丙氧基化合物上之胺保護基移除以提供式XIX之羥基丙氧基胺。第三丁氧基羰基保護基之移除可藉由將諸如二噁烷之溶劑中的鹽酸添加至式XVIII之羥基丙氧基化合物中而方便地進行。

在反應流程IV之步驟(5)中，使式XIX之羥基丙氧基胺或其鹽與式XXVII之4-氯-3-硝基喹啉反應以提供式XX之3-硝基喹啉-4-胺。可藉由在諸如三乙胺之鹼存在下將4-氯-3-硝基喹啉添加至式XIX之羥基丙氧基胺或其鹽於諸如無水二氯甲烷之合適溶劑中之溶液中來進行該反應。該反應可於周圍溫度進行。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程IV之步驟(6)中，用鹵素置換式XX之3-硝基喹啉-4-胺之羥基以提供式XXI之3-硝基喹啉-4-胺。可藉由將亞硫醯基氯添加至於諸如二氯甲烷之合適溶劑中之式XX之3-硝基喹啉-4-胺中來進行該反應。該反應可於高溫(例如，回流)下進行。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程IV之步驟(7)中，使式XXI之3-硝基喹啉-4-胺還原以提供式XXII之喹啉-3,4-二胺。可如反應流程I之步驟(2)進行該還原。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程IV之步驟(8)中，使式XXII之喹啉-3,4-二胺與羧酸或其均等物反應以提供式XXIII之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。可如反應流程I之步驟(3)進行該反應。可藉由習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

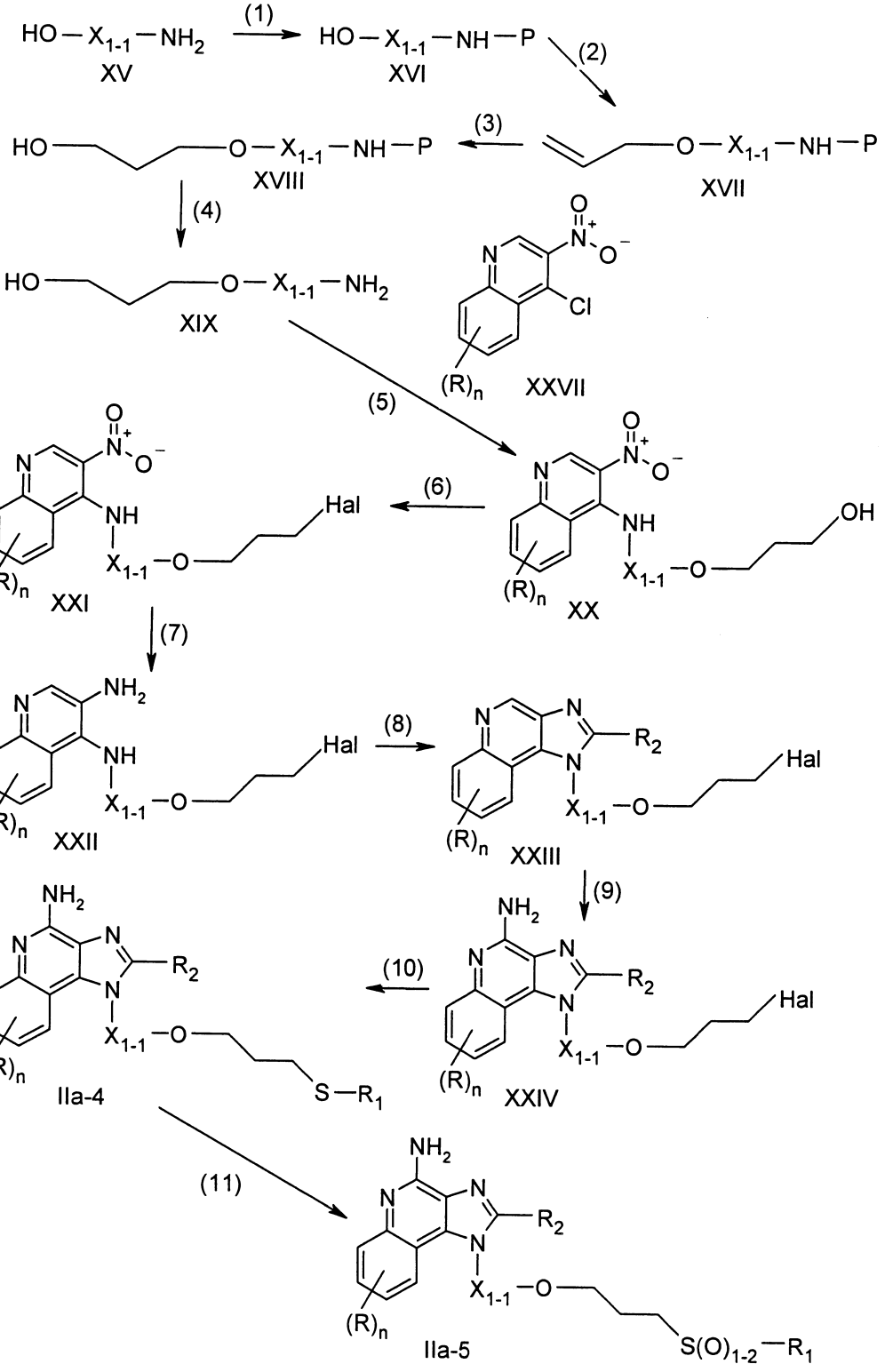
在反應流程IV之步驟(9)中，使式XXIII之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉氧化為5-N-氧化物，然後使其胺化以提供式XXIV之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。可如反應流程I之步驟(4)或步驟(4a)及(4b)方便地進行該反應。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程IV之步驟(10)中，使式XXIV之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺與式Na^+S^--R_1之硫醇鈉反應以提供式IIa-4之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、II、IIa及IIb之子類。可藉由將式XXIV之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺添加至於諸如DMF之合適溶劑中之式Na^+S^--R_1之硫醇鈉中而進行該反應。該反應可於周圍溫度下進行。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。式Na^+S^--R_1之硫醇鈉市面上有售，或可藉由將式HS-R_1之硫醇添加至氫化鈉於諸如DMF之合適溶劑中之懸浮液中來容易地製備。

在反應流程IV之步驟(11)中，可使式IIa-4之1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺之硫化物部分氧化為亞硫醯基或磺醯基部

分以提供式IIa-5之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、II、IIa及IIb之子類。可藉由於周圍溫度下用3-氯過氧苯甲酸處理IIa-4之1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺於諸如二氯甲烷或氯仿之合適溶劑中之溶液中而進行該反應。氧化程度係藉由調整反應中所使用之3-氯過氧苯甲酸的量來控制。使用約一當量將提供亞硫醯基部分，且使用兩當量將提供磺醯基部分。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程IV



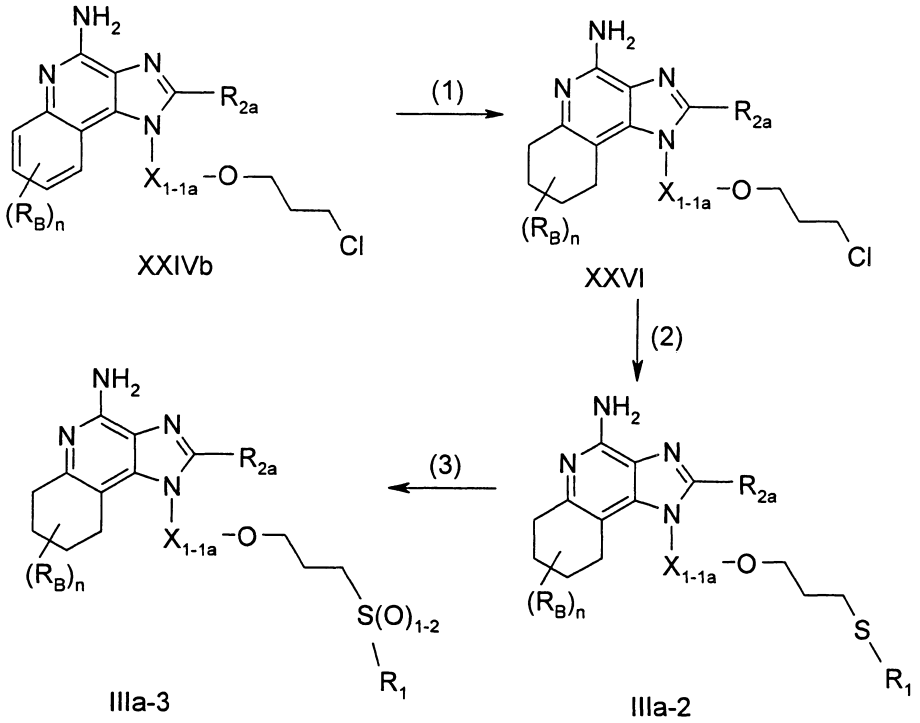
可根據反應流程V製備本發明之化合物，其中R_1、R_{2a}、R_B、n及X_{1-1a}如上文所定義。在步驟(1)中，使式XXIVb之1H-

咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺還原以提供式XXVI之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。可如反應流程III之步驟(1)進行該反應。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

在反應流程V之步驟(2)中，使式XXVI之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺與式$Na^{+}S^{-}$-R_1之硫醇鈉反應以提供式IIIa-2之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、III、IIIa及IIIb之子類。可如反應流程IV之步驟(10)中所描述進行該反應且獲得硫醇鈉。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

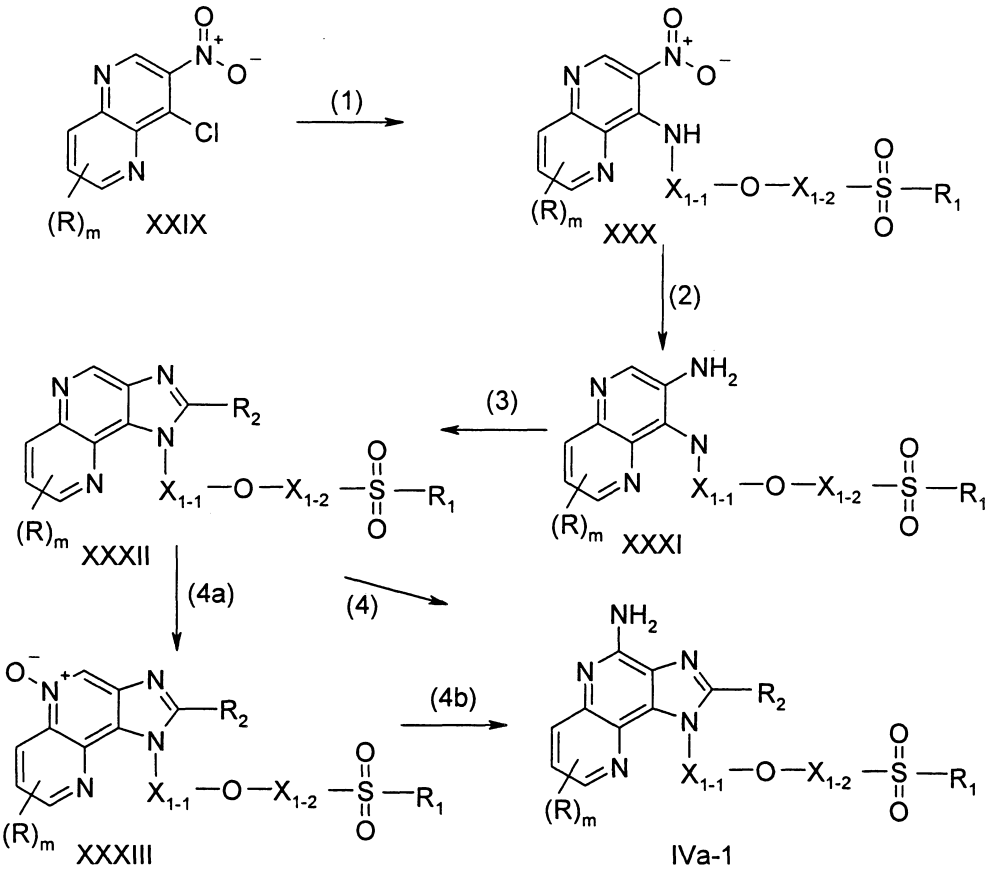
在反應流程V之步驟(3)中，使式IIIa-2之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺氧化以提供式IIIa-3之6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，其係式I、Ia、III、IIIa及IIIb之子類。可如反應流程IV之步驟(11)所描述進行該反應。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程V



可根據反應流程VI製備本發明之化合物，其中R、R_1、R_2、X_{1-1}、X_{1-2}及m如上文所定義。反應流程VI自式XXIX之4-氯-3-硝基[1,5]萘啶開始。式XXIX之化合物及其製備已知，例如參看美國專利第6,194,425號及其中所引用之參考文獻。可如反應流程I之對應步驟(1)至(4)所描述進行反應流程VI之步驟(1)至(4)以提供式IVa-1之1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶，其係式I、Ia、IV及IVa之子類。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程VI



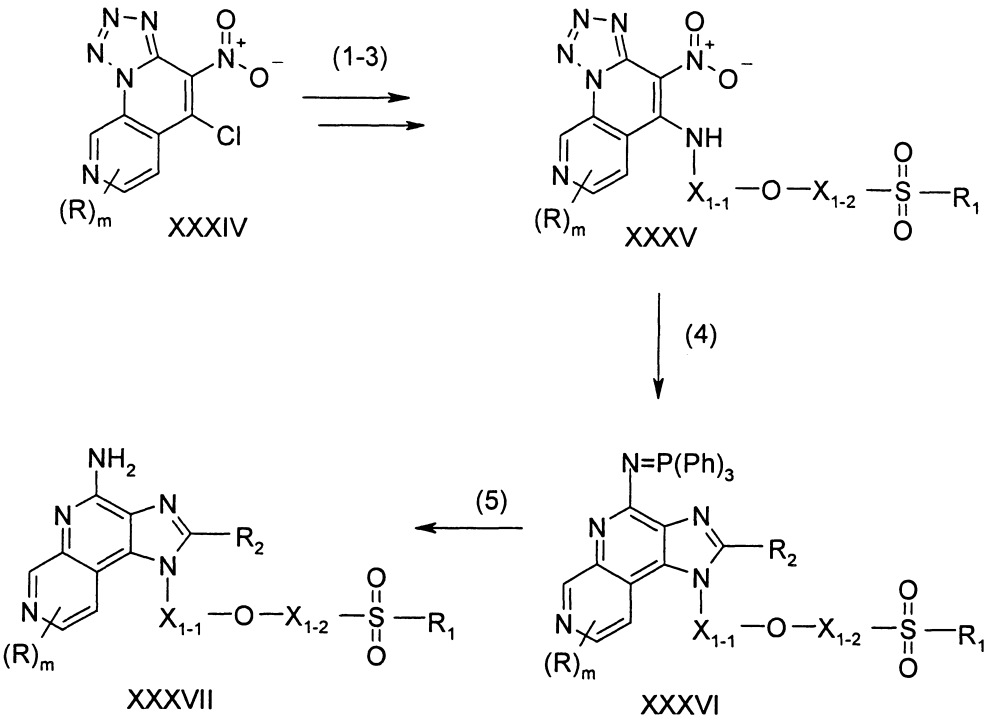
可根據反應流程VII製備本發明之化合物，其中R、R_1、R_2、X_{1-1}、X_{1-2}及m如上文所定義，且Ph為苯基。反應流程VII自式XXXIV之5-氯-4-硝基四唑幷[1,5-α][1,7]萘啶開始。可使用美國專利第6,194,425號及其中所引用之參考文獻中所描述之合成方法來製備式XXXIV之化合物。可如反應流程I之對應步驟(1)至(3)所述進行反應流程VII之步驟(1)至(3)以提供式XXXV之1H-四唑幷[1,5-α]咪唑幷[4,5-c] [1,7]萘啶。

在反應流程VII之步驟(4)中，使式XXXV之1H-四唑幷[1,5-α]咪唑幷[4,5-c] [1,7]萘啶與三苯膦反應以形成式XXXVI之N-三苯膦基中間體。可藉由在氮氣氣氛下於諸如

甲苯或1,2-二氯苯之合適溶劑中使式XXXV之化合物與三苯膦組化合且回流加熱來進行該反應。

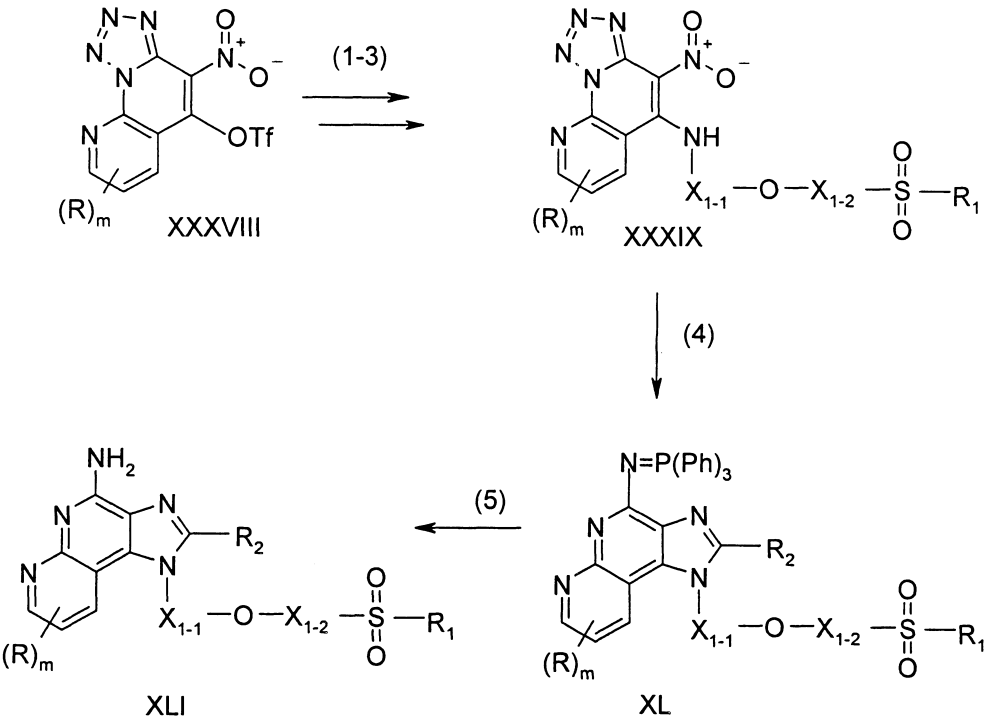
在反應流程VII之步驟(5)中，使式XXXVI之N-三苯膦基中間體水解以提供式XXXVII之1H-咪唑幷[4,5-c][1,7]啶啶，其係式I及Ia之子類。可藉由熟習此項技術者熟知之一般方法進行水解，例如藉由於酸存在下在低碳數烷醇中進行加熱。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程VII



可根據反應流程VIII製備本發明之化合物，其中，R、R_1、R_2、X_{1-1}、X_{1-2}及m如上文所定義，Ph為苯基，且-Otf係三氟甲磺酸酯基團。反應流程VIII自式XXXVIII之4-硝基四唑幷[1,5-α][1,8]萘啶開始。可使用美國專利第6,194,425號及其中所引用之參考文獻中所描述之合成方法來製備式XXXVIII之化合物。可如反應流程VII之對應步驟(1)至(5)所述進行反應流程VIII之步驟(1)至(5)以提供式XLI之1H-咪唑幷[4,5-c][1,8]萘啶，其係式I及Ia之子類。可使用習知方法分離產物或其醫藥學上可接受之鹽。

反應流程VIII



亦可使用反應流程I至VIII中所展示之合成路徑之變體來製備本發明之化合物。例如，用於製備四氫喹啉之反應流程II中所描述之還原方法亦可用以製備四氫啥啶，且藉由使用4-氯-3-硝基[1,5]啥啶代替4-氯-3-硝基喹啉，用於製備喹啉之反應流程IV中所展示之合成路徑亦可用以製備[1,5]啥啶。亦可使用下列實例中所描述之合成路徑來製備本發明之化合物。

醫藥組合物及生物活性

本發明之醫藥組合物含有治療有效量的如上文所述之本發明之化合物或鹽與醫藥學上可接受之載劑之組合。

術語"治療有效量"及"有效量"意指足以誘導治療或預防效果(例如，細胞激素誘導、免疫調節、抗腫瘤活性及/或抗

病毒活性)之化合物或鹽的量。儘管本發明之醫藥組合物中所使用之活性化合物或鹽之精確量將根據熟習此項技術者已知之因素(例如，該化合物或鹽之物理及化學特性、載劑之特性及所欲用藥療法)而變化，但預期本發明之組合物將含有足以向受測者提供約100毫微克每公斤(ng/kg)至約50毫克每公斤(mg/kg)、較佳約10微克每公斤(μg/kg)至約5 mg/kg劑量之化合物或鹽之活性成分。可使用各種劑型，諸如錠劑、口含劑、膠囊、非經腸調配物、糖漿、膏劑、軟膏劑、氣溶膠調配物、經皮貼片、經黏膜貼片及其類似物。

在治療療法中，可將本發明之化合物或鹽作為單一治療劑進行投予，或可彼此或與其它活性劑組合投予本發明之化合物或鹽，該等活性劑包括額外的免疫反應改質劑、抗病毒劑、抗生素、抗體、蛋白質、肽、寡核苷酸等。

在根據下述測試所執行之實驗中，已顯示本發明之化合物或鹽可誘導某些細胞激素之產生。該等結果表明，該等化合物或鹽可用作免疫反應改質劑，其可以多種不同方式調節免疫反應，從而使其可用於治療多種病症。

可藉由投予本發明之化合物或鹽而誘導其產生之細胞激素大致包括干擾素-α(IFN-α)及/或腫瘤壞死因子(TNF-α)以及某些介白素(IL)。可藉由本發明之化合物或鹽誘導其生物合成之細胞激素包括IFN-α、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-10及IL-12及各種其它細胞激素。在其它效應中，該等及其它細胞激素可抑制病毒產生及腫瘤細胞生長，此使得該等化合物或鹽可用於治療病毒性疾病及贅生性疾病。因此，本發

明提供一種誘導動物中細胞激素生物合成之方法，其包含向該動物投予有效量的本發明之化合物或鹽或組合物。被投予該化合物或鹽或組合物用以誘導細胞激素生物合成之動物可患有下文所述之疾病，例如病毒性疾病或贅生性疾病，且該化合物或鹽之投予可提供治療性處理。或者，可在動物患病之前向該動物投予該化合物或鹽以使化合物或鹽之投予提供預防性處理。

除了誘導細胞激素之產生的能力外，本發明之化合物或鹽可影響先天免疫反應之其它方面。例如，可刺激自然殺傷細胞活性，此係可歸因於細胞激素誘導之效應。該等化合物或鹽亦可活化巨噬細胞，而其又刺激一氧化氮之分泌及額外細胞激素之產生。此外，該等化合物或鹽可導致B-淋巴細胞之增殖及分化。

本發明之化合物或鹽亦可影響後天免疫反應。例如，一旦投予該等化合物及鹽，即可直接誘導T輔助型1(T_H1)細胞激素IFN-γ之產生，且抑制T輔助型2(T_H2)細胞激素IL-4、IL-5及IL-13之產生。

不論是用於疾病之預防性或治療性處理，且不論是用於影響先天或後天免疫性，該化合物或鹽或組合物可單獨投予，或與一或多種活性組分組合投予，如(例如)疫苗佐劑。當與其它組分一起投予時，該化合物或鹽及其它一或多種組分可分開投予；可共同但無關地投予，例如於溶液中；或共同且彼此相關地投予，例如在膠狀懸浮液中(a)共價鍵或(b)非共價鍵相關聯。

本文所識別之化合物或鹽可用作其處理之症狀包括(但不限於)：

(a)病毒性疾病，例如由下列病毒所引起之疾病：腺病毒、疱疹病毒(例如，HSV-I、HSV-II、CMV或VZV)、痘病毒(例如，諸如天花或牛痘之正痘病毒或觸染性軟疣)、細小核糖核酸病毒(例如，鼻病毒或腸道病毒)、正黏病毒(例如，流感病毒)、副黏病毒(例如，副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒及呼吸道合胞病毒(RSV))、冠狀病毒(例如，SARS)、乳多泡病毒(例如，乳頭狀瘤病毒，諸如彼等引起生殖器疣、尋常疣或足疣之病毒)、肝炎病毒(例如，肝炎B病毒)、黃病毒(例如，肝炎C病毒或登革熱病毒)或逆轉錄酶病毒(例如，慢病毒，諸如HIV)；

(b)細菌性疾病，例如由諸如下列屬之細菌感染所引起的疾病：埃希氏桿菌屬(Escherichia)、腸桿菌屬(Enterobacter)、沙門氏菌屬(Salmonella)、葡萄球菌屬(Staphylococcus)、志賀氏菌屬(Shigella)、李斯特菌屬(Listeria)、氣桿菌屬(Aerobacter)、螺旋桿菌屬(Helicobacter)、克雷伯氏桿菌屬(Klebsiella)、變形桿菌屬(Proteus)、假單胞菌屬(Pseudomonas)、鏈球菌屬(Streptococcus)、衣原體屬(Chlamydia)、支原體屬(Mycoplasma)、肺炎球菌屬(Pneumococcus)、奈瑟氏菌屬(Neisseria)、梭狀芽孢桿菌屬(Clostridium)、芽孢桿菌屬(Bacillus)、棒狀桿菌屬(Corynebacterium)、分枝桿菌屬(Mycobacterium)、彎曲桿菌屬(Campylobacter)、弧菌屬

(Vibrio)、沙雷氏菌屬(Serratia)、普羅威登斯屬(Providencia)、色素桿菌屬(Chromobacterium)、布魯氏菌屬(Brucella)、耶爾森氏菌屬(Yersinia)、嗜血桿菌屬(Haemophilus)或博德氏桿菌屬(Bordetella)；

(c)其它傳染性疾病，例如：衣原體、真菌疾病，包括(但不限於)念珠菌病(candidiasis)、麴黴病(aspergillosis)、組織胞漿菌病(histoplasmosis)、隱球菌腦膜炎(cryptococcal meningitis)；或寄生性疾病，包括(但不限於)瘧疾(malaria)、卡氏肺囊蟲性肺炎(pneumocystis carnii pneumonia)、利什曼病(leishmaniasis)、隱孢子蟲症(cryptosporidiosis)、弓形體病(toxoplasmosis)及錐原蟲感染(trypanosome infection)；

(d)贅生性疾病，諸如上皮內瘤形成(intraepithelial neoplasias)、子宮頸非典型增生(cervical dysplasia)、光化性角化病、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、腎細胞癌、卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、黑素瘤、白血病(包括(但不限於)骨髓性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、多發性骨髓癌、非何傑金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T-細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤及毛細胞性白血病)及其它癌症；

(e)T_H2-介導之特應性疾病，諸如特應性皮炎或濕疹、嗜曙紅細胞增高症、哮喘、過敏症、過敏性鼻炎及歐門氏徵候群(Ommen's syndrome)；

(f)某些自身免疫疾病，諸如全身性紅斑狼瘡、原發性血小板增多症、多發性硬化症、盤形狼瘡、斑禿；及

(g)與傷口修復相關之疾病，例如抑制瘢痕瘤形成及其它類型之瘢疤形成(例如，增強傷口癒合，包括慢性傷口)。

此外，本發明之化合物或鹽可用作疫苗佐劑以與提升體液及/或細胞介導之免疫反應之任何物質結合使用，例如活病毒、細菌或寄生性免疫原；滅活病毒、腫瘤衍生性、原生動物性、有機體衍生性、真菌性或細菌性免疫原、類毒素、毒素；自體抗原；多醣類；蛋白質；糖蛋白；肽；細胞疫苗；DNA疫苗；自體疫苗；重組蛋白；及其類似物，以用於諸如下列之相關病毒或疾病：BCG、霍亂、瘟疫、傷寒、肝炎A、肝炎B、肝炎C、流感A、流感B、副流感、小兒麻痺症、狂犬病、麻疹、腮腺炎、風疹、黃熱病、破傷風、白喉、b型嗜血桿菌流感、肺結核、腦膜炎球菌及肺炎球菌疫苗、腺病毒、HIV、水痘、細胞巨化病毒、登革熱、貓白血病、禽疫、HSV-1及HSV-2、豬瘟、日本腦炎、呼吸道合胞病毒、輪狀病毒、乳頭瘤病毒、黃熱病及阿茲海默氏症。

本發明之化合物或鹽對具有受損免疫功能之個體尤其有幫助。例如，化合物或鹽可用於治療壓製(例如)移植患者、癌症患者及HIV患者之細胞介導免疫後所發生的機會性感染及腫瘤。

因此，需要其之動物(患病)的一或多種上述疾病或上述類型之疾病(例如，病毒性疾病或贅生性疾病)可藉由向該動物投予治療有效量之本發明之化合物或鹽來進行治療。

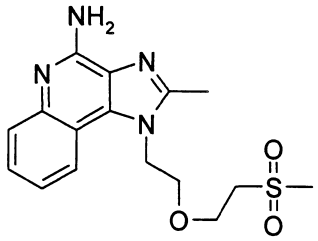
可有效誘導細胞激素生物合成之化合物或鹽的量係足以

使一或多種細胞類型(例如，單核細胞、巨噬細胞、樹狀細胞及B-細胞)產生比背景含量有所增加(誘導)的量之一或多種細胞激素(例如，IFN-α、TNF-α、IL-1、IL-6、IL-10及IL-12)的量。精確的量將根據熟習此項技術者已知之因素而變化，但預期為約100 ng/kg至約50 mg/kg、較佳約10 μg/kg至約5 mg/kg之劑量。本發明亦提供一種治療動物之病毒性感染之方法及一種治療動物之贅生性疾病之方法，該等方法包含向該動物投予有效量之本發明之化合物或鹽或組合物。可有效治療或抑制病毒性感染之量係相較於未經處理之對照動物將引起一或多種病毒感染表現(例如，病毒性損傷、病毒負載、病毒產生速率及死亡率)減少的量。對此治療有效的精確量將根據熟習此項技術者已知之因素而變化，但預期為約100 ng/kg至約50 mg/kg、較佳約10 μg/kg至約5 mg/kg之劑量。可有效治療贅生性症狀之化合物或鹽的量係將引起腫瘤大小或腫瘤病竈數目減小之量。同樣地，精確量將根據熟習此項技術者已知之因素而變化，但預期為約100 ng/kg至約50 mg/kg、較佳約10 μg/kg至約5 mg/kg之劑量。

以下實例進一步說明本發明之目的及優點，但不應將該等實例中所論述之特定物質及其量以及其它條件及細節解釋為不當地限制本發明。

實例1

2-甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將2-{2-[(第三丁氧基羰基)胺基]乙氧基}甲磺酸乙酯(28 g，99 mmol)及硫甲氧化鈉(8.3 g，119 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(DMF，200 mL)之懸浮液加熱至80℃，且保持於彼溫度直至藉由薄層層析法(TLC)分析表明起始物質已消耗完。使反應混合物冷卻至周圍溫度，然後用水(200 mL)中止。用二乙醚(2×200 mL)萃取反應混合物。相繼用飽和含水碳酸氫鈉(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌組合萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供22.5 g淡黃色油狀第三丁基2-[2-(甲基硫)乙氧基]胺基甲酸乙酯。

部分B

將來自部分A之物質於氯仿(478 mL)中之溶液置於冷水浴中。經20分鐘的時間逐份添加固體3-氯過氧苯甲酸(45 g，~60%)。將反應混合物在氯仿(50 mL)與飽和含水碳酸鈉(100 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供澄清油狀粗產物。藉由管柱層析法(相繼用1/1乙酸乙酯/己烷及乙酸乙酯進行矽膠溶離)純化該油以提供20.2 g淡黃色油狀第三丁基2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]胺基甲酸乙酯。

部分C

將來自部分B之物質於甲醇(22 mL)中之溶液在冰/水浴中冷卻。經22分鐘的時間逐滴添加鹽酸(94 mL，於二噁烷中之4 M溶液)。將冰浴移除，且於周圍溫度下攪拌該反應混合物45分鐘，然後在減壓下濃縮。將殘餘物兩次溶解於甲醇中，然後再濃縮以提供澄清油狀鹽酸2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙烷胺。

部分D

將固體4-氯-3-硝基喹啉(14.2 g，68.0 mmol)添加至來自部分C之物質(~75.6 mmol)於二氯甲烷(226 mL)及三乙胺(28 mL)中之溶液中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌30分鐘，然後添加額外的4-氯-3-硝基喹啉(2 g)。在周圍溫度下攪拌30分鐘後，在減壓下濃縮反應混合物以提供嫩黃色固體。將此物質懸浮於水(400 mL)中，然後添加固體碳酸鈉直至pH值達到~10。攪拌該懸浮液1小時。藉由過濾分離固體，然後用水洗滌以提供17.9 g嫩黃色粉末狀N-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-3-硝基喹啉-4-胺。

部分E

將固體Pt/C(0.9 g，5%)添加至Parr容器中的N-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-3-硝基喹啉-4-胺(9 g，26.5 mmol)於乙腈(133 mL)中之懸浮液中。將容器置於震盪器上，然後用氫加壓至50 psi(3.4×10^5 Pa)。3小時後，用氮淨化反應混合物，然後經由一層CELITE過濾劑過濾。用乙腈(200 mL)洗滌濾餅直至洗滌液澄清。在減壓下濃縮濾出物以提供黃

色油狀N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺。

部分F

將原乙酸三甲酯(1 g，8.1 mmol)添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(~2.3 g，~7.4 mmol)及甲苯(45 mL)之混合物中。添加鹽酸吡啶(0.25 g)，且將反應混合物加熱至回流，同時將揮發物收集於Dean Stark捕集器中。添加吡啶以幫助使起始物質溶液化。2小時後，在減壓下濃縮反應混合物以提供黑色油。藉由管柱層析法(相繼用95/5二氯甲烷/甲醇及9/1二氯甲烷/甲醇進行矽膠溶離)純化此物質以提供1.75 g白色泡沫狀2-甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分G

經8分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(1.5 g，~60%，5.3 mmol)逐份添加至來自部分F之物質(5.3 mmol)於氯仿(53 mL)中之溶液中。在周圍溫度下攪拌反應混合物20分鐘，在此期間形成沉澱物。用氯仿(100 mL)及飽和含水碳酸鈉(50 mL)稀釋該懸浮液，然後過濾以提供白色固體2-甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物。使該濕的粗物質進入下一步驟。

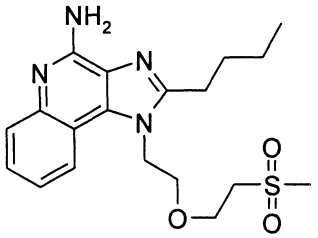
部分H

將來自部分G之物質懸浮於二氯甲烷(26 mL)中。添加氫氧化銨(9 mL，於水中的28%溶液)。添加對甲苯磺醯基氯(1.0 g，5.3 mmol)。在周圍溫度下攪拌30分鐘後，過濾反應混合物。對所分離之固體之分析(H NMR)顯示所要產物與N-氧

化物之2:1混合物。使用相同的反應條件使粗物質經受額外胺化。藉由過濾分離產物，用水洗滌，且於65℃下乾燥2小時以提供0.7 g白色粉末狀2-甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 214-217℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.46(bs，2H), 4.73 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.91 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.29 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (APCI) m/z 349 $(M+H)^+$；$C_{16}H_{20}N_4O_3S$之分析計算值：C, 55.16; H, 5.79; N, 16.08。實驗值：C, 54.89; H, 5.69; N, 15.85。

實例2

2-丁基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原戊酸三甲基酯(1.3 g，8.1 mmol)添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(~2.3 g，~7.4 mmol)於乙腈(37 mL)中之溶液中。添加鹽酸吡啶(~100 mg)，且將反應混合物加熱至回流，同時將揮發物收集於Dean Stark捕集器中。15分鐘後，藉由TLC之分析表明起始資料消耗

完。將反應混合物冷卻，然後於減壓下濃縮以提供~2.8 g呈黃綠色粉末狀之2-丁基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分B

經3分鐘的時間將固體3-氯過氧苯甲酸(2.1 g，~60%)逐份添加至2-丁基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉(2.7 g，7.2 mmol)於氯仿(72 mL)中之溶液中。於周圍溫度下攪拌反應混合物30分鐘，然後添加額外的3-氯過氧苯甲酸(0.4 g)。於周圍溫度下攪拌反應混合物15分鐘，然後在二氯甲烷(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供橙色泡沫狀2-丁基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物。

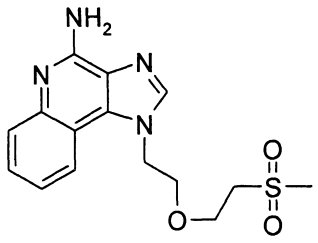
部分C

將含水氫氧化銨(12 mL，於水中的30%溶液)添加至來自部分B之物質於二氯甲烷(36 mL)中之快速攪拌溶液中。添加對甲苯磺醯基氯(1.4 g，7.2 mmol)。周圍溫度下攪拌反應混合物直至藉由TLC分析顯示起始物質已消耗完。將反應混合物在氯仿(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供黃色固體。藉由管柱層析法(相繼用95/5二氯甲烷/甲醇及9/1二氯甲烷/甲醇進行矽膠溶離)純化此物質以提供1.6 g白

色粉末。將粉末自乙腈重結晶。藉由過濾分離桃紅色針狀晶體，用乙腈洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供1.3 g的2-丁基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 168-170℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.42 (bs, 2H), 4.74 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.80 (五重峰, J=7.6 Hz, 2H), 1.45 (六重峰, J=7.6 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 391 $(M+H)^+$；$C_{19}H_{26}N_4O_3S$之分析計算值：C, 58.44; H, 6.71; N, 14.35。實驗值：C, 58.43; H, 6.84; N, 14.31.

實例3

1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原甲酸三乙酯(2 mL，12 mmol)添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(3.1 g，10 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中。添加鹽酸吡啶(0.3 g)，且將反應混合物加熱至回流，同時將揮發物收集於Dean Stark捕集器

中。20分鐘後，藉由TLC分析表明起始物質消耗完。在減壓下濃縮反應混合物以提供黏性油。用乙酸乙酯濕磨該油。藉由過濾分離所得固體，且用乙酸乙酯洗滌以提供2.17 g灰白色粉末狀1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

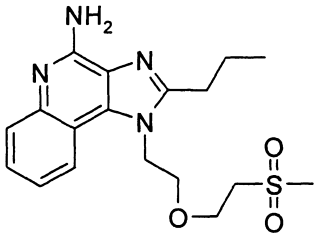
部分B

經10分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(2.15 g，60%，7.47 mmol)添加至來自部分A之物質(6.79 mmol)於氯仿(34 mL)中之懸浮液中。20分鐘後，藉由TLC分析表明起始物質已消耗完。添加氫氧化銨(34 mL，於水中之28%溶液)。藉由攪拌若干分鐘使所得兩相混合物均勻。以單一部分添加對甲苯磺醯基氯(1.4 g，7.5 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物15分鐘。將反應混合物倒入分液漏斗中，且使層分離。用氯仿萃取水層。用鹽水(50 mL)洗滌組合有機物、經無水硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供橙色油。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇進行矽膠溶離)純化該油以提供泡沫。將此物質與乙酸乙酯組合，在回流下加熱，且在周圍溫度下攪拌14小時。藉由過濾分離所得晶體狀白色固體，用乙酸乙酯洗滌，且在真空中於65℃下乾燥一夜以提供0.4 g之1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 145-148℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (bs, 2H), 4.82 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.0 Hz, 2H),

3.77 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H); MS (APCI) m/z 335 $(M+H)^+$；$C_{15}H_{18}N_4O_3S \cdot 0.25\ H_2O$之分析計算值：C, 53.16; H, 5.50; N, 16.53。實驗值：C, 52.83; H, 5.36; N, 16.67.

實例4

1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原甲酸三乙酯(2.2 mL，14 mmol)添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(3.6 g，12 mmol)於乙腈(60 mL)中之攪拌溶液中。添加鹽酸吡啶(0.3 g)，且將反應混合物加熱至回流，同時將揮發物收集於Dean Stark捕集器中。40分鐘之後，藉由TLC分析表明起始物質消耗完。在減壓下濃縮反應混合物以提供3.7 g白色固體1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分B

經8分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(3.24 g，60%，11.3 mmol)逐份添加至來自部分A之物質(10.2 mmol)於氯仿(51 mL)中之溶液中。20分鐘之後，藉由TLC分析表明起始物質消耗完。將反應混合物在氯仿(100 mL)與飽和含水碳酸鈉

(100 mL)之間分溶。用氯仿(50 mL)萃取水層。用鹽水(50 mL)洗滌組合有機物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供橙色泡沫狀1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物。

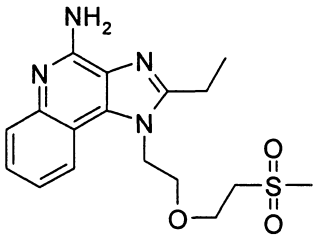
部分C

將氫氧化銨(17 mL，於水中之28%溶液)添加至來自部分B之物質於二氯甲烷(51 mL)中之溶液中。有力地攪拌所得兩相混合物，同時經3分鐘的時間逐份添加對甲苯磺醯基氯(1.94 g，10.2 mmol)。10分鐘後，藉由TLC分析表明起始物質已消耗完。將反應混合物在氯仿(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供橙色泡沫狀粗產物。將此物質相繼自乙腈及甲醇重結晶，然後藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化以提供1.8 g白色固體。將此物質自乙醇重結晶。藉由過濾分離所得白色針狀晶體，且用乙醇洗滌以提供1.6 g白色晶體狀固體。將此物質懸浮於水中(15 mL)中。添加鹽酸(0.7 mL的於水中之12 M溶液)。該固體進入溶液，但隨後自溶液沉澱出。藉由添加氫氧化鈉(於水中之20%溶液)將pH值調整為12。藉由過濾分離固體，用水洗滌且在真空中於65℃下乾燥一夜以提供1.0 g之1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 150-152℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23

(t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.74 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.84 (六重峰, J=7.6 Hz, 2H), 1.03 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 377 $(M+H)^+$；$C_{18}H_{24}N_4O_3S$之分析計算值：C, 57.43; H, 6.43; N, 14.88。實驗值：C, 57.37; H, 6.50; N, 14.85。

實例5

2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原丙酸三乙酯(2.5 mL，12 mmol)添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(3.2 g，10 mmol)於乙腈(50 mL)中之攪拌溶液中。添加鹽酸吡啶(0.3 g)，且將反應混合物加熱至回流，同時將揮發物收集於Dean Stark捕集器中。40分鐘之後，藉由TLC分析表明起始物質消耗完。在減壓下濃縮反應混合物以提供3.2 g緩慢固化之油狀2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分B

使用實例4部分B之方法，使來自部分A之物質氧化以提

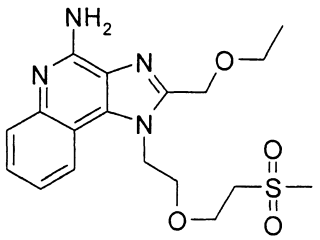
供橙色固體2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物。

部分C

使用實例4部分C之方法，使來自部分B之物質胺化且純化以提供0.8 g白色粉末狀2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 160-163℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.97 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H) 1.36 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 363 $(M+H)^+$；$C_{17}H_{22}N_4O_3S$之分析計算值：C, 56.33; H; 1.12; N, 15.46。實驗值：C, 56.16; H, 5.99; N, 15.37。

實例6

2-(乙氧基甲基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將乙氧基乙醯基氯(1.26 g，10.6 mmol)逐滴添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(3.0 g，9.7 mmol)於乙腈(48 mL)中之攪拌溶液中。添加完成後形成

沉澱物。在周圍溫度下經週末攪拌該反應。藉由過濾分離沉澱物，且用乙腈洗滌以提供3.4 g白色粉末狀2-乙氧基-N-[4-({2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}胺基)喹啉-3-基]乙醯胺之鹽酸鹽。

部分B

將來自部分A之物質(3.33 g，8.42 mmol)於乙醇(42 mL)及三乙胺(3.5 mL，25.3 mmol)中之溶液於回流下加熱2小時。藉由TLC分析顯示起始物質已消耗完。使反應混合物冷卻，然後在減壓下濃縮。將殘餘物與水(50 mL)組合，然後用二氯甲烷萃取(2×100 mL)。用鹽水(50 mL)洗滌組合萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供淡黃色油。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質以提供2.6 g緩慢固化之油狀2-(乙氧基甲基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

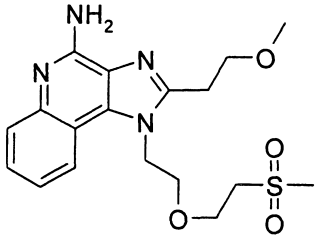
部分C

經8分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(2.2 g，60%，7.6 mmol)逐份添加至來自部分B之物質(6.9 mmol)於氯仿(34 mL)中之溶液中。20分鐘之後，藉由TLC分析表明起始物質消耗完。添加氫氧化銨(34 mL，於水中之30%溶液)。攪拌所得兩相混合物直至兩相均澄清且變紅。分數份添加固體對甲苯磺醯基氯(1.3 g，6.6 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物。10分鐘後藉由TLC分析表明起始物質消耗完。將反應混合物在二氯甲烷(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間

分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供粗產物。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化該粗產物以提供淡褐色泡沫。將此物質溶解於熱甲醇(50 mL)中。用活性炭(1 g DARCO)處理該溶液，然後經由一層CELITE助濾劑過濾。用溫甲醇漂洗濾餅，且在減壓下濃縮濾出液以提供白色泡沫。將此物質自乙醇再結晶。藉由過濾分離所得固體，用乙醇洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供0.75 g晶體片之2-(乙氧基甲基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 158-160℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.60 (bs, 2H), 4.85 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.92 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.75 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.56 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.77 (s, 3H) 1.17 (t, J=6.9 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 393 $(M+H)^+$；$C_{18}H_{24}N_4O_4S$之分析計算值：C, 55.09; H, 6.16; N, 14.28。實驗值：C, 54.91; H, 6.04; N, 14.15。

實例7

2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

使用實例6部分A之方法，使N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(2.9 g，9.3 mmol)與3-甲氧基丙醯基氯(1.26 g，10.3 mmol)反應以提供3.5 g的3-甲氧基-N-[4-({2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}胺基)喹啉-3-基]丙醯胺之鹽酸鹽。

部分B

除了將反應混合物在回流下加熱10小時外，使用實例6部分B之方法，使來自部分A之物質環化以提供2.0 g緩慢固化之油狀2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

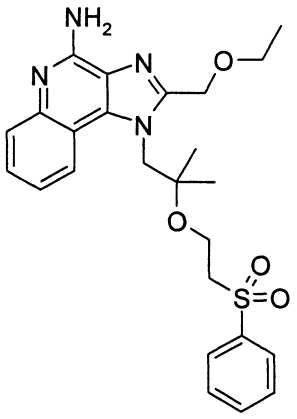
部分C

使用實例6部分C之方法，使來自部分B之物質氧化且隨後胺化。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化粗物質，然後自乙醇重結晶。藉由過濾分離所得固體，用乙醇洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供0.5 g橙色針狀晶體2-(2-甲氧基乙基)-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 142-144℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 (bs, 2H), 4.78 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.1 Hz, 2H),

3.83 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 5H)，3.21 (t, J=6.9 Hz, 2H) 2.76 (s, 3H); MS (APCI) m/z 393 $(M+H)^+$；$C_{18}H_{24}N_4O_4S$之分析計算值：C, 55.09; H, 6.16; N, 14.28。實驗值：C, 54.96; H, 6.44; N, 14.10。

實例8

2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(苯基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將固體Pt/C(0.7 g，5%)添加至Parr容器中的N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-硝基喹啉-4-胺(7 g，26.8 mmol)於乙腈(134 mL)中之懸浮液中。將容器置於震盪器上，然後用氫加壓至50 psi(3.4×10^5 Pa)。17小時之後，用氮淨化反應混合物，然後經由一層CELITE過濾劑過濾。用乙腈(200 mL)洗滌濾餅直至洗滌液澄清。在減壓下濃縮濾出物以提供黃色油狀粗物質。

部分B

將乙氧基乙醯基氯(4 g，30 mmol)逐滴添加至來自部分A

之物質於乙腈(134 mL)中之攪拌溶液中。添加完成之後形成沉澱物。在周圍溫度下攪拌反應1小時。藉由過濾分離沉澱物，且用乙腈洗滌以提供含有起始物質及2-乙氧基-N-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]喹啉-3-基}乙醯胺之粗產物。該粗混合物未經額外淨化即進入下一步驟。

部分C

將氫氧化鈉(1.3 g)於水(10 mL)中之溫溶液逐滴添加至來自部分B之物質於乙醇(29 mL)中之懸浮液中。添加完成後，將反應混合物加熱至回流。45分鐘後藉由TLC分析表明醯胺中間體已消耗完。將反應混合物冷卻，然後在減壓下濃縮。用水(100 mL)稀釋殘餘物，然後用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。組合萃取物，以鹽水(100 mL)洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供褐色油狀粗產物。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質以提供4.5 g緩慢固化之無色油狀1-(2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇。

部分D

將固體氫化鈉(30 mg，於礦物油中之~60%分散液，0.72 mmol)添加至1-[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇(2.15 g，7.2 mmol)及苯基乙烯基碸(2.42 g，14.4 mmol)於無水四氫呋喃(29 mL)中之攪拌溶液中。於周圍溫度下將反應混合物攪拌約1小時，然後用水(50 mL)中止，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經組合之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮

以提供油狀粗產物。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質以提供0.95 g無色泡沫狀2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(苯基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分E

使用實例4部分B之方法，使來自部分D之物質氧化以提供橙色泡沫狀2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(苯基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物。

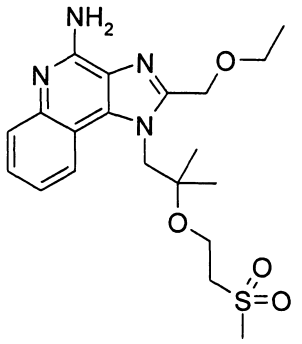
部分F

使用實例4部分C之方法，使自部分E之物質胺化。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化該粗產物，接著自乙酸乙酯重結晶。藉由過濾分離白色晶體片，用乙酸乙酯洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供0.55 g之2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(苯基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 187-189℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.69-7.53 (m, 4H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.57 (bs, 2H), 4.77 (bs, 2H), 4.65 (bs, 2H), 3.53-3.47 (m, 4H), 3.34 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07 (bs, 6H); MS (APCI) m/z 483 $(M+H)^+$；$C_{25}H_{30}N_4O_4S$之分析計算值：C, 62.22; H, 6.27; N, 11.61。實驗值：C, 62.18; H, 6.55; N, 11.50。

實例9

2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙

基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

使用實例8部分D之方法，使1-[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇(2.0 g，6.7 mmol)與甲基乙烯基碸(1.42 g，13.4 mmol)反應。用水(50 mL)中止反應混合物，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌經組合之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供油狀粗產物。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質以提供1.75 g無色泡沫狀1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分B

使用實例4部分B之方法，使來自部分A之物質氧化以提供橙色泡沫狀1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-2-乙氧基甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物。

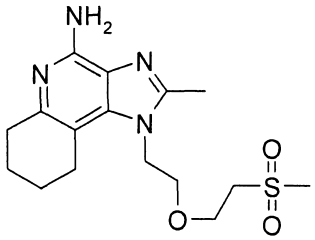
部分C

使用實例4部分C之方法，使來自部分B之物質胺化。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化該粗產

物，接著自乙酸乙酯重結晶。藉由過濾分離無色片晶，用乙酸乙酯洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供1.1 g之2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 183-185℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.57 (bs, 2H), 4.80 (bs, 4H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.53 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H) 1.23 (bs, 6H), 1.13 (t, J=6.9 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 421 $(M+H)^+$; $C_{20}H_{28}N_4O_4S$之分析計算值：C, 57.12; H, 6.71; N, 13.32。實驗值：C, 57.14; H, 6.56; N, 13.19。

實例10

1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-甲基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺

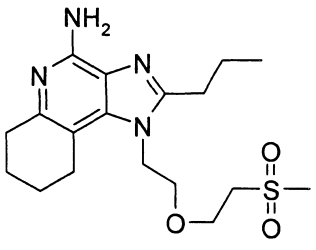


將固體氧化鉑(0.5)添加至Parr容器中的1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-甲基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(0.9 g，2.6 mmol)於三氟乙酸(7 mL)中之溶液中。將容器置於震盪器上，然後用氫加壓至50 psi(3.4×10^5 Pa)。定期添加氫以保持該壓力。55小時之後，用氮淨化反應混合物，然後經由一層CELITE過濾劑過濾。用二氯甲烷(~200 mL)洗滌濾

餅。在減壓下濃縮濾出物以提供油。將該油溶解於水(50 mL)中。藉由添加含水50%氫氧化鈉將溶液之pH值調整為12，然後用二氯甲烷(2×100 mL)萃取該溶液。用鹽水(100 mL)洗滌經組合之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供白色泡沫狀粗產物。自乙酸乙酯重結晶此物質。藉由過濾分離所得灰白色片晶，用乙酸乙酯洗滌，且在真空中於65℃下乾燥4小時以提供0.7 g之1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-甲基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 173-175℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.65 (bs, 2H), 4.40 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 3H) 2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.75 (m, 4H); MS (APCI) m/z 353 $(M+H)^+$; $C_{16}H_{24}N_4O_3S$之分析計算值：C, 54.52; H, 6.86; N, 15.90。實驗值：C, 54.41; H, 6.77; N, 15.70。

實例11

1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

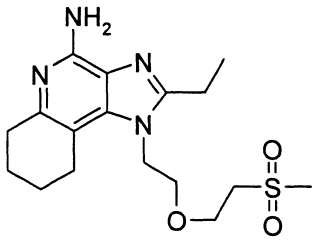


使用實例10之方法，將1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.1 g)還原且純化以提供0.75 g白色粉末狀1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙

基}-2-丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 153-155℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.63 (bs, 2H), 4.41 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.74-3.71 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 5H)，2.65 (m, 2H) 1.81-1.75 (m, 6H), 0.99 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 381 $(M+H)^+$; $C_{18}H_{28}N_4O_3S$之分析計算值：C, 56.82; H, 7.42; N, 14.72。實驗值：C, 56.60; H, 7.33; N, 14.67。

實例12

2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺

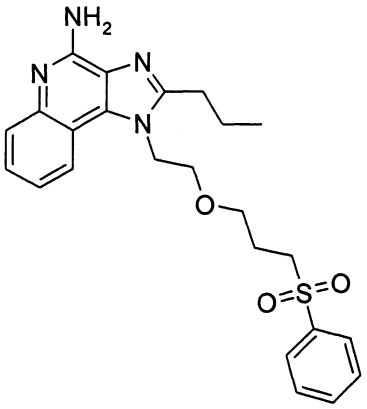


除了在自乙酸乙酯重結晶之前藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化粗物質外，使用實例10之方法，使2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(1.25 g)還原且純化，以提供0.5 g白色粒狀固體2-乙基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 146-148℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.62 (bs, 2H), 4.40 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.83 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H) 2.65 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.5 Hz, 3H)；

MS (APCI) m/z 367 $(M+H)^+$；$C_{17}H_{26}N_4O_3S$之分析計算值：C, 55.72; H, 7.15; N, 15.29。實驗值：C, 55.77; H, 7.14; N, 14.95。

實例13

1-{2-[3-(苯基磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將氫氧化鈉(800 mL，水中，2 M)添加至乙醇胺(100 g，1.64莫耳)於四氫呋喃(850 mL)中之溶液中。將反應混合物置於25℃水浴中且快速攪拌。經1小時的時間逐滴添加二碳酸第三丁基酯(358 g，1.64莫耳)於四氫呋喃(800 mL)中之溶液。攪拌該反應混合物總計4小時，在此期間藉由TLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。在減壓下移除四氫呋喃以提供含水漿料。將該漿料在冰浴中冷卻。藉由添加硫酸(1 L，水中，1 M)將pH值調整為pH 2。用乙酸乙酯(4×500 mL)萃取所得溶液。相繼用水(3×500 mL)及鹽水(2×500 mL)洗滌經組合之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下

濃縮以獲得第一批粗產物。對含水及鹽水洗滌液之分析表明其含有產物，因此用乙酸乙酯進行萃取。組合萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供第二批粗產物。將該等兩批粗產物組合以提供263.8 g無色油狀(2-羥基乙基)胺基甲酸第三-丁基酯。

部分B

將氫氧化鈉(1.50 L，50%水溶液)添加至243.8 g(1.514莫耳)來自部分A之物質於二氯甲烷(3 L)中之溶液中。添加氯化苯甲基三甲基銨(28.1 g，0.151莫耳)。將反應混合物置於水浴(25℃)中且用力攪拌。以單一部分添加烯丙基溴(144 mL，1.66莫耳)。攪拌反應混合物總計19小時，在此期間藉由TLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。將反應混合物分為兩部分，且每一部分以下列方式進行處理。用冰水(1 L)稀釋反應混合物。使各相分離。用二氯甲烷(3×1 L)萃取水相。相繼用水(3×1 L)及鹽水(2×1 L)洗滌組合有機物，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮。將兩部分組合以提供269.6 g無色油狀[2-(烯丙氧基)乙基]胺基甲酸第三-丁基酯。

部分C

在氮氣氛下，於9℃下經1小時的時間將9-硼雙環[3.3.1]壬烷(1.192 L，於四氫呋喃中，0.5 M，0.596莫耳)逐滴添加至100.0 g(0.497莫耳)來自部分B之物質中。4小時後，將反應混合物冷卻至~5℃，接著相繼添加水(100 mL)及氫氧化鈉(3 N, 250 mL)。經1小時的時間添加過氧化氫(142 mL，

30%，1.39 mol)。在15小時之總反應時間之後，藉由TLC分析表明反應完全。添加偏亞硫酸氫鈉以中和過量之過氧化物，接著添加水(500 mL)。用己烷(1 L)洗滌反應混合物，然後在減壓下濃縮以提供油。在真空中於周圍溫度下經週末乾燥該油以提供白色半固體狀粗[2-(3-羥基丙氧基)乙基]胺基甲酸第三-丁基酯。

部分D

將來自部分C之粗產物與鹽酸(1.242 L，4 M，於二噁烷)組合，然後於氮氣氛下攪拌~42小時。在減壓下濃縮反應混合物，用二氯甲烷/甲醇濕磨，然後在減壓下濃縮以提供油。用二乙醚濕磨該油四次，然後在真空中乾燥以提供粗3-(2-胺基乙氧基)丙-1-醇鹽酸鹽。

部分E

將三乙胺(188 mL，1.37莫耳)添加至來自部分D之物質於二氯甲烷(1.3 L)中之漿料中。在氮氣氛下，將4-氯-3-硝基喹啉(81.6 g，391 mmol)添加至反應混合物中。1小時後，藉由高效能液相層析法(HPLC)分析表明起始喹啉已消耗完。相繼用含水碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌反應混合物，經硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供黏稠黃色固體。藉由管柱層析法(1.5 Kg用98/2二氯甲烷/甲醇之矽膠溶離)純化此物質以提供98.1 g黃色固體之3-{2-[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]乙氧基}丙-1-醇。

部分F

在氮氣氛下，將亞硫醯基氯(3.7 mL，51 mmol)添加至10

g(34 mmol)來自部分E之物質於二氯甲烷(100 mL)中之漿料中。將反應混合物在回流下加熱2.5小時，然後於周圍溫度下攪拌隔夜。藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。在減壓下濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水(200 mL)中。用固體碳酸鉀使溶液鹼化(pH~10-11)，然後在冰浴中冷卻40分鐘。藉由過濾分離所得沉澱物，用冰冷水漂洗，然後在真空中於70℃下乾燥數小時。將此物質溶解於二氯甲烷/甲醇中，然後在減壓下濃縮。用二氯甲烷/甲醇且然後用二乙醚重複此程序兩次以提供11.2 g呈髒黃色固體之N-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-3-硝基喹啉-4-胺。

部分G

將來自部分F之物質於甲苯(75 mL)中之漿料添加至含有5%鉑/碳(0.50 g)及甲苯(25 mL)之Parr容器中。將容器置於震盪器上，然後用氫加壓至50 psi(3.4×10^5 Pa)。16小時後藉由TLC分析表明反應未完全。添加額外觸媒(0.50 g)，且用氫將反應加壓至50 psi(3.4×10^5 Pa)。4小時之後藉由TLC分析表明所有起始物質均已消耗完。用氮淨化反應混合物，然後過濾。用甲苯及乙醇之混合物漂洗濾餅。在減壓下濃縮濾出液以提供9.24 g膠質固體N^4-[2-(3-氯丙氧基)乙基]喹啉-3,4-二胺。

部分H

將原丁酸三甲酯(7.9 mL，50 mmol)及鹽酸吡啶(0.076 g，0.66 mmol)添加至來自部分G之物質於甲苯(100 mL)中之溶液中。於氮氣氛下，使反應回流19小時，在此期間藉由HPLC

之分析表明所有起始物質均已消耗完。在減壓下濃縮反應混合物以提供10.5 g黑色油狀粗1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分I

以單一部分將3-氯過氧苯甲酸(12.74 g，75%，55.4 mmol)添加至來自部分H之物質於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中。於周圍溫度下攪拌反應混合物30分鐘，在此期間藉由HPLC之分析表明所有起始物質已消耗完。添加氫氧化胺(27%，50 mL)，接著緩慢添加甲苯磺醯基氯(6.64 g，34.8 mmol)。完成添加之後，於周圍溫度下攪拌反應混合物30分鐘，在此期間藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。用二氯甲烷稀釋反應混合物，相繼用含水碳酸鉀、水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供8.5 g灰色固體粗產物。藉由管柱層析法(93 g用乙酸乙酯之矽膠溶離)純化此物質以提供4.5 g產物。自乙腈(20 mL)重結晶此物質以提供1.8 g白色晶體粉末1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 131.0-132.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3，1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.72 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.42 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.78-1.89 (m, 4H), 1.04 (t, J=7.4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 347 $(M+H)^+$；

$C_{18}H_{23}ClN_4O$之分析計算值：C, 62.33; H, 6.68; N, 16.15。

實驗值：C, 62.39; H, 6.58; N, 16.23。

部分J

於氮氣氛下，將苯硫酚(0.9 mL，8.6 mmol)添加至氫化鈉(0.19 g，7.9 mmol)於DMF(25 mL)中之懸浮液中。在氫放出停止後，添加1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(2.50 g，7.2 mmol，藉由部分A-I之方法製備)。於周圍溫度下攪拌反應混合物1.5小時，在此期間藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。將反應混合物倒入水(250 mL)中同時快速攪拌。添加碳酸鈉(~0.5 g)以中和任何過量之硫醇鹽，且用50%氫氧化鈉將pH值調整為~14。藉由過濾分離所得棕褐色沉澱物，然後自乙腈重結晶以提供1.95 g棕褐色晶體固體1-{2-[3-(苯基硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。

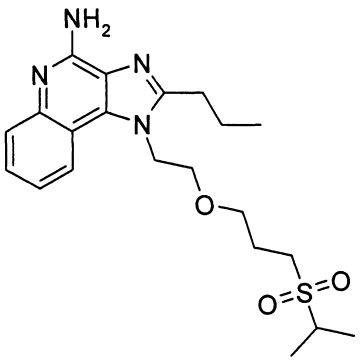
部分K

將3-氯過氧苯甲酸(2.35 g，75%，10.2 mmol)添加至來自部分J之物質(1.9 g，4.6 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中。15分鐘後藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物，相繼用含水飽和碳酸鉀、水(3×50 mL)及鹽水(3×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供1.44 g褐色膠質固體。用醚濕磨此物質以提供固體，將此固體與0.82 g來自另一流程之物質組合，且藉由管柱層析法(50 g用98/2二氯甲烷/甲醇之矽膠溶離)純化以提供1.1 g白色粉末狀1-{2-[3-(苯基磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp

160.0-161.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.68 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.08-3.13 (m, 2H), 2.86 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.81(apparent hextet，J=7.6，7.4，7.3 Hz, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 453 $(M+H)^+$; $C_{24}H_{28}N_4O_3S$之分析計算值：C, 63.69; H, 6.24; N, 12.38。實驗值：C, 63.51; H, 6.32; N, 12.28。

實例14

1-(2-{3-[(1-甲基乙基)磺醯基]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將氮起泡通過1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(2.50 g，7.21 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液歷時5分鐘。添加2-丙烷硫醇鈉(0.85 g，8.65 mmol)，且在周圍溫度於氮氣氛下攪拌反應混合物。16小時後藉由HPLC之分析表明50%之起始物質已消耗。添加額外的2-丙

硫醇鈉(0.6 g)，接著在2.5小時後進行第二次添加(0.25 g)。總計21小時後，將反應混合物倒入水(250 mL)中同時迅速攪拌。藉由過濾分離所得棕褐色沉澱物以提供2.34 g之1-(2-{3-[(1-甲基乙基)硫]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。

部分B

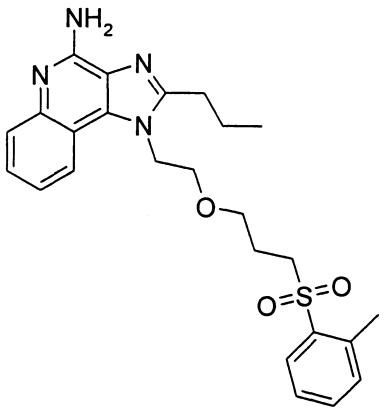
將3-氯過氧苯甲酸(2.79 g，75%，12.1 mmol)添加至來自部分A之物質(2.34 g，6.06 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。15分鐘後藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物，相繼用含水飽和碳酸鉀、水(3×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供褐色油狀粗產物。藉由管柱層析法(300 g用98/2二氯甲烷/甲醇之矽膠溶離)純化此物質，接著自乙腈重結晶以提供1.53 g白色晶體固體1-(2-{3-[(1-甲基乙基)磺醯基]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 176.0-177.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.07 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3，1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.10 (p, J=6.8，6.8 Hz, 1H), 2.81-2.94 (m, 4H), 1.76-1.89 (m, 4H), 1.13 (d, J=6.8，6H), 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 419 $(M+H)^+$；

$C_{21}H_{30}N_4O_3S$之分析計算值：C, 60.26; H, 7.22; N, 13.39。

實驗值：C, 60.13; H, 7.57; N, 13.39。

實例15

1-(2-{3-[(2-甲基苯基)磺醯基]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

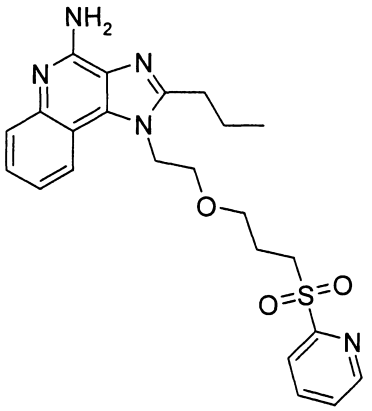
於氮氣氛下，將氫化鈉(0.19 g，7.9 mmol)添加至鄰甲苯硫酚於DMF(25 mL)中之溶液中。在氫氣放出停止後，添加1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(2.50 g，7.2 mmol)。2小時後藉由HPLC之分析表明起始物質有剩餘。添加鄰甲苯硫酚(0.5 mL)及氫化鈉(0.10 g)。攪拌反應混合物1.7天，在此期間藉由HPLC之分析表明所有起始物質已消耗完。將反應混合物倒入水(250 mL)中同時快速攪拌，且用二氯甲烷(50 mL)萃取所得混合物。相繼用含水飽和碳酸鉀及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供3.68 g褐色膠質固體狀粗1-(2-{3-[(2-甲基苯基)硫]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。

部分B

將3-氯過氧苯甲酸(3.32 g，75%，14.4 mmol)添加至來自部分A之物質於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中。分別在藉由HPLC之分析表明起始物質有剩餘的1小時及2小時添加額外的3-氯過氧苯甲酸(0.80 g及0.20 g)。第二次添加15分鐘後，用1 N氫氧化鉀(50 mL)稀釋反應混合物。分離有機層，然後相繼用水(2×75 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供3.44 g褐色油。藉由管柱層析法(200 g用98/2二氯甲烷/甲醇之矽膠溶離)純化此物質以提供1.20 g產物。自乙腈(15 mL)重結晶此物質，然後用二氯甲烷/甲醇濕磨以提供0.58 g白色粉末狀1-(2-{3-[(2-甲基苯基)磺醯基]丙氧基}乙基)-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 159.0-160.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.89 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=7.80 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 4.64 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.04 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.84-1.96 (m, 4H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 467 $(M+H)^+$; $C_{25}H_{30}N_4O_3S \cdot 0.1\ H_2O$之分析計算值：C, 64.11; H, 6.50; N, 11.96。實驗值：C, 63.93; H, 6.51; N, 11.91。

實例16

2-丙基-1-(2-{3-[(吡啶-2-基)磺醯基]丙氧基}乙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

於氮氣氛下，將2-巰基吡啶(1.23 g，11.1 mmol)添加至氫化鈉(0.41 g，60%，10 mmol)於DMF(30 mL)中之懸浮液中。在氫放出停止後，添加1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(3.20 g，9.23 mmol)。2小時後藉由HPLC之分析表明起始物質有剩餘。添加2-巰基吡啶(0.30 g)及氫化鈉(0.10 g)。3.5小時後，將反應混合物倒入水中同時快速攪拌。藉由過濾分離所得褐色固體，接著用二乙醚濕磨以提供3.71 g固體狀2-丙基-1-(2-{3-[(吡啶-2-基)硫]丙氧基}乙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。

部分B

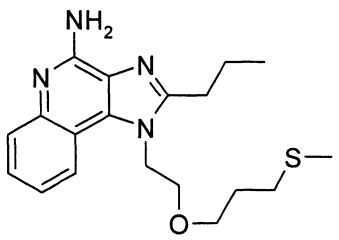
將3-氯過氧苯甲酸(4.10 g，75%，17.6 mmol)添加至來自部分A之物質於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中。15分鐘後藉由HPLC之分析表明所有起始物質均已消耗完。用1 N氫氧化鉀(100 mL)及二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物，且攪拌10分鐘。分離有機層，然後相繼用1N氫氧化鉀(2×50 mL)、水(1×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌該有機層，經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供3.61 g褐色固體。用含有少

量二氯甲烷之乙酸乙酯濕磨此物質以提供2.1 g褐色固體。藉由管柱層析法(相繼用乙酸乙酯、95/5乙酸乙酯/甲醇及9/1乙酸乙酯/甲醇矽膠溶離)純化此物質以提供1.2 g白色粉末狀2-丙基-1-(2-{3-[(吡啶-2-基)磺醯基]丙氧基}乙基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 150.0-151.0℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) 8.72 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.13 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.67 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.76 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.28-3.38 (m, 4H), 2.86 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.82 (apparent hextet, J=7.6，7.4，7.3 Hz, 2H), 1.69-1.71 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 454 $(M+H)^+$;

$C_{23}H_{27}N_5O_3S$之分析計算值：C, 60.91; H, 6.00; N, 15.44。實驗值：C, 60.59; H, 5.91; N, 15.32。

實例17

1-{2-[3-(甲基硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



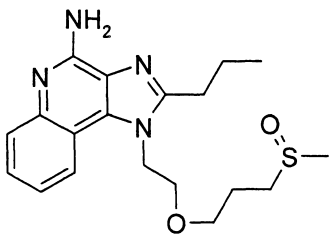
將硫甲氧化鈉(0.94 g，95%，13 mmol)及1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(3.7 g，11 mmol)於DMF(53 mL)中之懸浮液於80℃下加熱2小時。將反

應混合物倒入水(400 mL)中同時快速攪拌。於周圍溫度下攪拌混合物1小時，然後在冰/水浴中冷卻1小時。藉由過濾分離所得沉澱物，用冷水洗滌，且空氣乾燥以提供~3.5 g之產物。自乙酸乙酯重結晶一部分(0.85 g)以提供白色粉末狀1-{2-[3-(甲基硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 99-101℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.42 (bs, 2H), 4.71 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H) 1.86 (六重峰, J=7.5 Hz, 2H)1.60 (五重峰, J=7.5 Hz, 2H) 1.03 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 359 $(M+H)^+$;

$C_{19}H_{26}N_4OS \cdot ½\ H_2O$之分析計算值：C, 62.10; H, 7.40; N, 15.24。實驗值：C, 61.93; H, 7.16; N, 15.14。

實例18

1-{2-[3-(甲基亞硫醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺

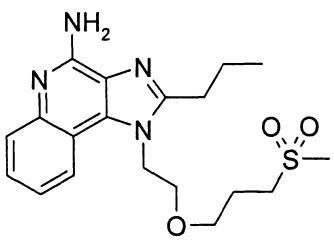


經5分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(0.62 g，~77%， 2.8 mmol)逐份添加至1-{2-[3-(甲基硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(1.0 g，2.8 mmol)於氯仿(14 mL)

中之溶液中。20分鐘後藉由TLC之分析顯示所有起始物質均已消耗完。將反應混合物在二氯甲烷(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供白色泡沫。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質，接著自乙酸乙酯(60 mL)重結晶以提供0.44 g晶體片之1-{2-[3-(甲基亞硫醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 148-151℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.43 (bs, 2H), 4.72 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 3H) 1.86 (六重峰, J=7.6 Hz, 2H) 1.71 (五重峰, J=7.6 Hz, 2H) 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 375 $(M+H)^+$; $C_{19}H_{26}N_4O_2S$之分析計算值：C, 60.94; H, 7.00; N, 14.96。實驗值：C, 60.73; H, 6.82; N, 14.85。

實例19

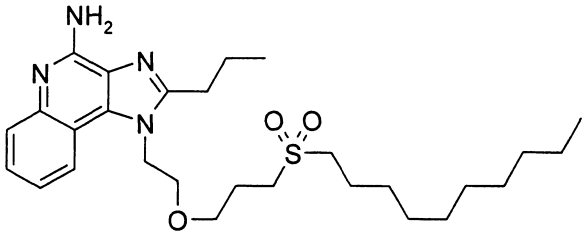
1-{2-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



經9分鐘的時間將3-氯過氧苯甲酸(2.2 g，~77%，7.6 mmol)逐份添加至1-{2-[3-(甲基硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(1.37 g，3.8 mmol)於氯仿(19 mL)中之溶液中。15分鐘後藉由TLC之分析顯示所有起始物質均已消耗完。將反應混合物在二氯甲烷(100 mL)與飽和含水碳酸鈉(50 mL)之間分溶。相繼用飽和含水碳酸鈉(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供紅色油。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化此物質，接著自乙酸乙酯(60 mL)重結晶以提供0.7 g淺褐色粉末狀1-{2-[3-(甲基磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 149-151℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.96-2.89 (m, 4H), 2.86 (s, 3H) 1.90-1.77 (m, 4H) 1.04 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 391 $(M+H)^+$; $C_{19}H_{26}N_4O_3S$之分析計算值：C, 58.44; H, 6.71; N, 14.35。實驗值：C, 58.40; H, 7.02; N, 14.31。

實例20

1-{2-[3-(癸烷-1-磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將氫化鈉(0.28 g，~60%，6.92 mmol)逐份添加至1-癸硫醇(1.2 g，6.9 mmol)於DMF(29 mL)中之溶液中。於周圍溫度下攪拌反應混合物，然後逐份添加1-[2-(3-氯丙氧基)乙基]-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(2.0 g，5.8 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物90小時，然後將其倒入水(200 mL)中同時快速攪拌。用二氯甲烷(2×100mL)萃取所得混合物。在減壓下濃縮經組合之萃取物以提供黃色油狀粗產物。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化該油以提供1.55 g澄清油狀1-{2-[3-(癸烷-1-硫)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。

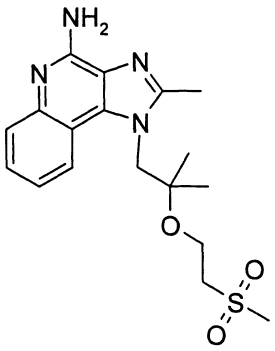
部分B

使用實例19之方法使來自部分B之物質氧化。藉由管柱層析法(用95/5二氯甲烷/甲醇矽膠溶離)純化粗產物以提供1.3 g暗褐色油。將該油溶解於甲醇(100 mL)中。溫和地加熱溶液，然後將其與活性炭(1 g DARCO)組合且攪拌10分鐘。經由一層CELITE助濾劑過濾混合物，且用甲醇洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾出液以提供無色油。用二乙醚濕磨該油以提供固體。藉由過濾分離該固體，用二乙醚洗滌，且在真空中於周圍溫度下乾燥以提供0.7 g白色粉末狀1-{2-[3-(癸烷-1-磺醯基)丙氧基]乙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-

胺，mp 84-86℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 (bs, 2H), 4.73 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.96-2.89 (m, 6H), 1.90-1.75 (m, 4H) 1.59-1.54 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 14H), 1.03 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.88-0.83 (m, 3H); MS (APCI) m/z 517 $(M+H)^+$; $C_{28}H_{44}N_4O_3S \cdot ½H_2O$之分析計算值：C, 63.97; H, 8.63; N, 10.66。實驗值：C, 64.04; H, 8.64; N, 10.57。

實例21

2-甲基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，41 mg，1.04 mmol)添加至1-(4-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇(如美國專利第5,266,575號之對照實例C1所述進行製備，3.00 g，10.4 mmol)及甲基乙烯基碸(2.20 g，20.7 mmol)於四氫呋喃(41 mL)中之攪拌溶液中。於室溫下攪拌反應混

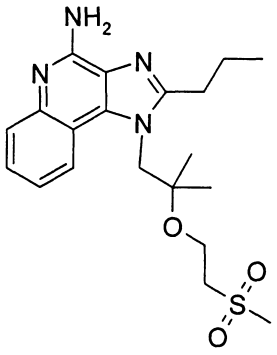
合物17小時。添加水(100 mL)，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。組合有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供油，藉由急驟層析法(矽膠，用乙酸乙酯溶離)純化該油以得到1.8 g白色固體狀4-氯-2-甲基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分B

在高壓容器內將4-氯-2-甲基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉(1.80 g，4.55 mmol)於氨於甲醇(7 M，18 mL)中溶液中之懸浮液於150℃下加熱14小時。使容器冷卻至室溫。藉由過濾分離固體，用甲醇洗滌，且藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之10%甲醇溶離)純化以提供白色固體。將固體於水(100 mL)中攪拌1小時，藉由過濾分離，用水洗滌且乾燥以得到0.84 g白色粉末狀2-甲基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 253-255℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.66 (bs, 2H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.25 (bs, 6H); MS (APCI) m/z 377 $(M+H)^+$; $C_{18}H_{24}N_4O_3S$之分析計算值：C, 57.43; H, 6.43; N, 14.88。實驗值：C, 57.32; H, 6.47; N, 14.75。

實例22

1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原丁酸三甲酯(1.90 g，12.7 mmol)及鹽酸吡啶(0.13 g，1.2 mmol)添加至1-[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]-2-甲基丙-2-醇(如實例8之部分A中所述進行製備，約2.7 g，11.5 mmol)於乙腈(60 mL)中之懸浮液中。在具有Dean Stark捕集器的情況下將反應混合物於回流下加熱45分鐘，然後使其冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。使粗產物經受急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)以得到經組合之多種化合物之混合物且使其重新經受反應條件。使混合物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮以產生白色粉末狀1-(2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇，其未經純化即用於下一步驟。

部分B

將金屬鈉(0.03 g，1.3 mmol)添加至來自部分A之物質(1.7 g，6.0 mmol)於四氫呋喃(24 mL)中之溶液中。超音波處理反應混合物1小時，然後於回流下加熱2小時。使反應混合

物冷卻至室溫，且逐滴添加甲基乙烯基碸(1.3 g，12 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物17小時，然後添加水(50 mL)。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。組合有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經由硫酸鈉乾燥、過濾且濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物以得到1.3 g灰白色粉末狀1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分C

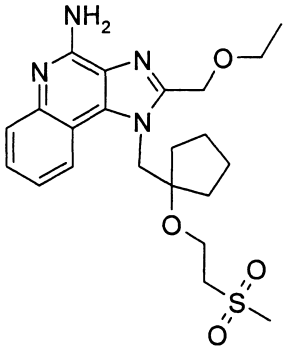
使用實例4部分B之方法，使來自部分B之物質氧化以提供淺橙色油狀1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物。

部分D

使用實例4部分C之方法，使來自部分C之物質胺化。自乙腈重結晶粗產物。藉由過濾分離棕褐色晶體，用乙腈洗滌，且在真空中於65℃乾燥以提供1.0 g棕褐色晶體片之1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 203-206℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.39 (bs, 2H), 4.76-4.55 (bs, 2H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.82 (六重峰, J=7.5 Hz, 2H), 1.23 (bs, 6H), 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3H);MS (APCI) m/z 405 $(M+H)^+$; $C_{20}H_{28}N_4O_3S$之分析計算值：C, 59.38; H, 6.98; N, 13.85。實驗值：C, 59.38; H, 6.91; N, 13.82。

實例23

2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環戊基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將乙氧鈉於乙醇(2.67 M，8.5 mL，23 mmol)中之溶液添加至環戊酮(40.0 mL，452 mmol)於硝基甲烷(36 mL)及乙醇(14 mL)中之溶液中。於室溫下攪拌溶液5天。添加水(400 mL)，且用乙酸乙酯(2×350 mL)萃取混合物。用水(2×200)及鹽水(200 mL)洗滌經組合之有機萃取物，經$MgSO_4$乾燥、過濾且濃縮。藉由在減壓下蒸餾自產物移除起始物質及溶劑以提供8.3 g黃色液體1-(硝基甲基)環戊醇。

部分B

在Parr裝置上於35 psi(2.4×10^5 Pa)氫壓力下使1-(硝基甲基)環戊醇(8.3 g，57.2 mmol)及20%炭上氫氧化鈀(0.6 g)於乙醇(150 mL)中之混合物氫化歷時1天。檢查後，反應不完全，藉由新鮮觸媒使其再次經受反應條件歷時8天。經由CELITE過濾劑過濾混合物，且濃縮濾出液以提供含有13:1比率之所要胺產物1-(胺甲基)環戊醇與對應羥胺之油。自甲

苯濃縮該油以移除乙醇，且該油未經進一步純化即用於下一實驗。

部分C

將三乙胺(7.76 mL，55.7 mmol)及4-氯-3-硝基喹啉(9.22 g，44.3 mmol)添加至1-(胺甲基)環戊醇(約55.2 mmol，如上文所述製備)於二氯甲烷(280 mL)中之溶液中。使混合物於室溫下靜置週末的時間。形成了固體，藉由過濾分離該固體。自母液分離多於兩堆固體。在水中攪拌黃色固體，且過濾。用水洗滌該固體多次，且在真空中加熱乾燥以得到8.29 g黃色晶體狀1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺]胺基}環戊醇。

部分D

在Parr裝置上使1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環戊醇(8.26 g，28.8 mmol)與5%鉑/碳(0.9 g)於乙醇(200 mL)中之混合物氫化一夜。經由CELITE過濾劑過濾混合物，且濃縮濾出液。自甲苯及二氯甲烷濃縮產物1-{[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]甲基}-1-環戊醇以移除殘留乙醇，然後立即將其用於下一步驟。

部分E

於0℃下，將三乙胺(4.41 mL，31.6 mmol)及乙氧基乙醯基氯(88%純度，3.96 g，30.2 mmol)添加至1-{[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]甲基}環戊醇(約28.8 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中。於室溫下3小時後，濃縮該溶液，且添加乙醇(260 mL)及三乙胺(14 mL)。將所得溶液於回流下加熱18小時，然後在減壓下濃縮。將殘餘物在二氯甲烷及水之間分

溶。用鹽水洗滌有機層兩次，經$MgSO_4$乾燥、過濾且濃縮以提供油，當添加乙腈時該油形成白色固體。簡短地超音波處理混合物，且過濾。在真空中乾燥白色粉末以提供4.55 g之1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環戊醇。

部分F

將氫化鈉(於油中之60%分散液，36 mg，0.8 mmol)添加至1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環戊醇(1.45 g，4.50 mmol)及甲基乙烯基碸(0.95 g，8.9 mmol)於四氫呋喃(18 mL)中之攪拌溶液中。於室溫下將反應混合物攪拌1小時，且添加額外的甲基乙烯基碸(0.47 g)。添加水(50 mL)，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到油，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該油以提供1.2 g無色油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環戊基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分G

使用實例4部分B之方法，使來自部F之物質氧化以提供淺橙色油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環戊基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，其未經純化即用於下一步驟。

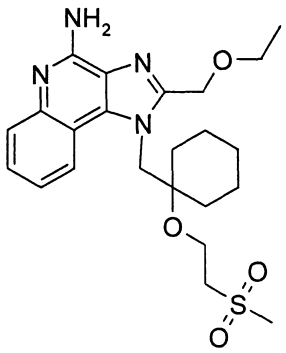
部分H

使用實例4部分C之方法，使來自部分G之物質胺化。藉

由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗產物以提供泡沫，自乙酸乙酯結晶該泡沫以提供0.60 g白色晶體片之2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環戊基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 163-165℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.60 (bs, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.54 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.14 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H) 1.85 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 6H), 1.15 (t, J=6.9 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 447 $(M+H)^+$; $C_{22}H_{30}N_4O_4S$之分析計算值：C, 59.17; H, 6.77; N, 12.55。實驗值：C, 59.07; H, 6.84; N, 12.32。

實例24

2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環己基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

於0℃下，將三乙胺(0.1 mL)添加至4-氯-3-硝基喹啉(6.30 g，30.2 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物中。向所得

溶液添加1-胺基甲基-1-環己醇鹽酸鹽(5.00 g，30.2 mmol)，然後添加三乙胺(4.1 mL)及四氫呋喃(20 mL)。使混合物溫至室溫，且添加更多三乙胺(4.2 mL)。將黃色混合物攪拌一夜，然後濃縮至約一半體積，且於回流下加熱1小時。在減壓下濃縮混合物，且將所得固體在1 M含水NaOH(100 mL)與CH_2Cl_2(200 mL)之間分溶。用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥、過濾及濃縮以提供黃色固體，自熱異丙醇結晶該黃色固體以得到黃色晶體(9.04 g)。黃色晶體之^{1}H NMR分析顯示其為異丙醇與1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環己醇之1:1.4之混合物。基於該^{1}H NMR結果，計算混合物中1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環己醇之質量(7.88 g)。未經進一步純化即將該產物(87%純度)用於下一步驟。

部分B

在Parr裝置上於20-30 psi(1.4×10^5 Pa至2.1×10^5 Pa)下使以上所製備之1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環己醇(87%純度，7.00 g，20.3 mmol)及5%鉑/碳(0.60 g)於甲苯(160 mL)及乙醇(20 mL)中之混合物氫化歷時2小時。經由CELITE過濾劑過濾混合物，並用甲苯漂洗。將濾出液濃縮為油，且自甲苯濃縮該油兩次。向該油添加CH_2Cl_2(200 mL)。在冰浴中冷卻所得溶液，且添加三乙胺(3.11 mL，22.3 mmol)，接著逐滴添加乙氧基乙醯基氯(88%純度，2.96 g，21.3 mmol)。使溶液溫至室溫，且攪拌1小時，在此期間形成沉澱物。將反應混合物濃縮為黃色泡沫，向其中添加乙醇(200

mL)及三乙胺(11 mL)。將所得溶液於回流下加熱13小時。將該溶液濃縮為黃色固體，將該固體溶解於CH_2Cl_2(150 mL)中，且用水(50 mL)及鹽水(75 mL)洗滌。經$MgSO_4$乾燥有機層，過濾且濃縮為固體，自$CHCl_3/CH_2Cl_2$結晶該固體以在乾燥後獲得1.94 g淺橙色晶體狀1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環己醇。

部分C

向1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環己醇(2.1 g，6.2 mmol)於四氫呋喃(25 mL)中之攪拌溶液添加氫化鈉(於油中之60%分散液，25 mg，0.62 mmol)，接著添加甲基乙烯基碸(1.30 g，12.4 mmol)。將反應混合物於回流下加熱2小時，且添加額外的甲基乙烯基碸(1當量)及氫化鈉(於油中之60%分散液，滿刮勺尖)。使混合物於室溫下攪拌一夜。添加水(50 mL)，且形成沉澱物，藉由過濾移除該沉澱物。用二氯甲烷(2×50 mL)萃取濾出液。組合各有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到油，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該油以提供0.45 g無色油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環己基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分D

使用實例4部分B之方法，使來自部分C之物質氧化以提供橙色油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環己基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，未經純化即

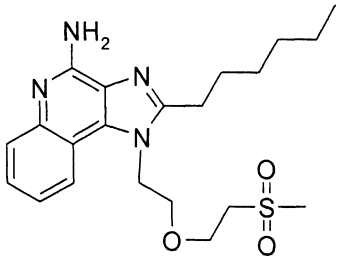
將其用於下一步驟。

部分E

使用實例4部分C之方法，使來自部分D之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗產物以提供泡沫，自乙酸乙酯結晶該泡沫以提供0.25 g無色晶片2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環己基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 159-161℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.61 (bs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.55 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.18 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H) 1.77-1.74 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 7H)，1.16 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.10 (m, 1H); MS (APCI) m/z 461 $(M+H)^+$; $C_{23}H_{32}N_4O_4S$之分析計算值：C, 59.98; H, 7.00; N, 12.16。實驗值：C, 59.98; H, 7.07; N, 12.07。

實例25

2-己基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將庚醯基氯(1 mL，6.5 mmol)逐滴添加至N^4-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}喹啉-3,4-二胺(如實例1之部分A-E所述製備，約1.8 g，約5.9 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中。使反應混合物於室溫下攪拌1小時，然後在減壓下濃縮以得到橙色泡沫狀N-[4-({2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}胺基)喹啉-3-基]庚醯胺鹽酸鹽，其未經純化即使用。

部分B

將來自部分A之物質與乙醇(20 mL)及三乙胺(2.5 mL)組合以得到溶液，將該溶液於回流下加熱10小時。使該溶液冷卻至室溫，然後在減壓下濃縮以提供褐色固體。藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷中之5%甲醇)純化該固體以提供2.15 g灰白色固體2-己基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分C

使用實例4部分B之方法，使來自部分B之物質氧化以提供橙色固體2-己基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物，未經純化即將其用於下一步驟。

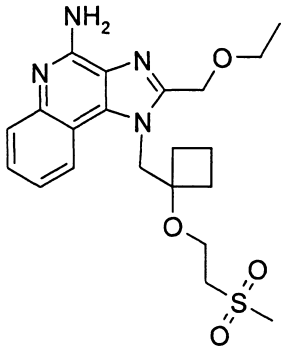
部分D

使用實例4部分C之方法，使來自部分C之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗產物以提供粉末，自乙腈結晶該粉末以提供1.3 g晶體片之2-己基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]乙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 158-160℃。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04

(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.43 (bs, 2H), 4.73 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.81 (五重峰, J=7.5 Hz, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS (APCI) m/z 419 $(M+H)^+$; $C_{21}H_{30}N_4O_3S$之分析計算值：C, 60.26; H, 7.22; N, 13.39。實驗值：C, 60.33; H, 7.19; N, 13.38。

實例26

2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將於乙醇中之乙氧鈉(2.67 M，2.7 mL，7.2 mmol)添加至環丁酮(10.0 g，143 mmol)及硝基甲烷(12 mL)於乙醇(10 mL)中之溶液中。於室溫下將混合物攪拌6天。添加水，且用乙酸乙酯(3×)萃取混合物。組合各有機相，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。藉由在真空下蒸餾移除揮發物以提供8.51 g黃色液體1-(硝基甲基)環丁醇。

部分B

在Parr裝置上於40 psi(2.8×10^5 Pa)下使1-(硝基甲基)環丁醇(8.2 g，62.5 mmol)及20%炭上氫氧化鈀(1.0 g)於乙醇(200 mL)中之混合物氫化歷時6天。添加更多的20%炭上氫氧化鈀(1.2 g)，且於40 psi(2.8×10^5 Pa)下使該混合物氫化歷時額外的5天。經由CELITE過濾劑過濾混合物，並用乙醇漂洗。將濾出液濃縮為油，自二氯甲烷及氯仿濃縮該油以移除殘餘乙醇。獲得灰白色固體1-(胺基甲基)環丁醇(6.15 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

部分C

將三乙胺(8.71 mL，62.5 mmol)及4-氯-3-硝基喹啉(13.04 g，62.5 mmol)添加至1-(胺基甲基)環丁醇(62.5 mmol)於二氯甲烷(312 mL)中之溶液中。幾乎立即添加更多的三乙胺(3 mL)。在N_2中於室溫下攪拌反應10天，然後用二氯甲烷稀釋，且用1M含水NaOH洗滌。形成固體，且藉由過濾分離。用水及鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到固體，自2-丙醇結晶該固體。將所得晶體與自萃取物所分離之固體組合，且用熱的2-丙醇濕磨混合物。藉由過濾分離固體，用二乙醚洗滌，且經空氣乾燥以得到12.83 g黃色晶體1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丁醇。

部分D

在Parr裝置上於40 psi(2.8×10^5 Pa)下使1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丁醇(6.32 g，23.1 mmol)與20%炭上氫氧化鈀(0.60 g)於乙醇(100 mL)中之混合物氫化一夜。經由

CELITE過濾劑過濾混合物，用乙醇漂洗數次，且濃縮濾出液以提供5.66 g淺黃色固體1-{[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]甲基}-1-環丁醇。在直接用於下一反應之前，自甲苯及氯仿濃縮該固體以移除乙醇。

部分E

於0℃下，將氯仿(100 mL)添加至1-{[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丁醇(23.1 mmol，如部分D中所述製備)於二氯甲烷(154 mL)及三乙胺(3.54 mL，25.4 mmol)中之混合物中。使混合物溫至室溫，約三分之二之起始物質溶解。將乙氧基乙醯基氯(88%純度，3.1 g，24.3 mmol)緩慢添加至混合物中。於周圍溫度下攪拌溶液2小時。添加更多的三乙胺(2 mL)及乙氧基乙醯基氯(88%純度，1.0 g)。額外的16小時之後，在減壓下濃縮反應溶液。向殘餘物添加乙醇(190 mL)及三乙胺(13 mL)。將所得溶液於回流下加熱至20小時，然後在減壓下濃縮以提供黃色固體。將固體在二氯甲烷(400 mL)及水(100 mL)之間分溶。用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌有機層，經$MgSO_4$乾燥、過濾且在減壓下濃縮。自乙腈結晶粗產物，且藉由過濾分離晶體以提供4.52 g的1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環丁醇。

部分F

向1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環丁醇(2.30 g，7.39 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液添加1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.10 mL，0.74

mmol)，接著添加甲基乙烯基碸(1.60 g，14.8 mmol)。於室溫下將反應混合物攪拌1小時，且添加少量氫化鈉(於礦物油中之60%分散液)。添加水(50 mL)，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到油，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該油以提供2.0 g油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分G

使用實例4部分B之方法，使來自部分F之物質氧化以提供淺橙色固體狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，未經純化即將其用於下一步驟。

部分H

使用實例4部分C之方法，使來自部分G之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗產物以提供泡沫，自乙腈/乙醇結晶該泡沫以提供1.2 g灰白色晶體片2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 221-223℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.58 (bs, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.77 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.53 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H) 2.31-2.24 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.77-1.70 (m,

2H), 1.14 (t, J=6.9 Hz, 3H)；

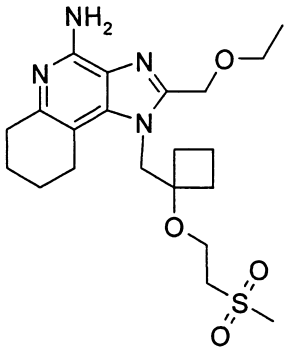
MS (APCI) m/z 433 $(M+H)^+$；

$C_{21}H_{28}N_4O_4S$之分析計算值：C, 58.31; H, 6.52; N, 12.95。

實驗值：C, 58.13; H, 6.84; N, 12.85。

實例27

2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



在Parr裝置上於50 psi(3.5×10^5 Pa)氫壓力下使2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例26中所述製備，0.500 g，1.16 mmol)及氧化鉑(IV)(0.5 g)於三氟乙酸(5 mL)中之混合物氫化歷時1天。經由CELITE過濾劑過濾混合物，然後用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾出液以得到油，將該油懸浮於水(20 mL)中，且用50%含水氫氧化鈉將其調整至pH 13。形成白色固體，藉由過濾分離該白色固體，用水洗滌，且自乙腈重結晶。分離晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到0.35 g白色粉末狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丁基}甲基)-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-

胺，mp 186-188℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.84 (bs, 2H), 4.72 (bs, 2H), 4.56 (bs, 2H), 3.72 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.48 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.29 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (s, 3H) 2.67 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.11 (t, J=6.9 Hz, 3H)；

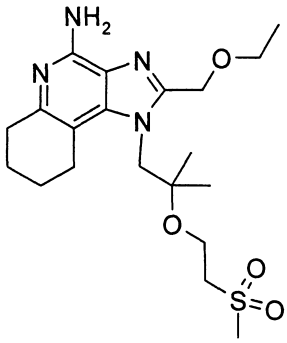
MS (APCI) m/z 437 $(M+H)^+$；

$C_{21}H_{32}N_4O_4S$之分析計算值：C, 57.77; H, 7.39; N, 12.83。

實驗值：C, 57.65; H, 7.56; N, 13.06。

實例28

2-(乙氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



在Parr裝置上於50 psi(3.5×10^5 Pa)氫壓力下使2-(乙氧基甲基)-1-{2-[2-甲基-2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例9中所述製備，1.70 g，4.04 mmol)及氧化鉑(IV)(1.0 g)於三氟乙酸(20 mL)中之混合物氫化歷時40小時。經由CELITE過濾劑過濾混合物，然後用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾出液以得到油，將該油懸浮於水

中(20 mL)，且用50%含水氫氧化鈉將其調整至pH 13。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供白色固體。自甲苯重結晶該固體以得到1.3 g白色鬆軟粉末狀2-(乙氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基} -6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 150-153℃。

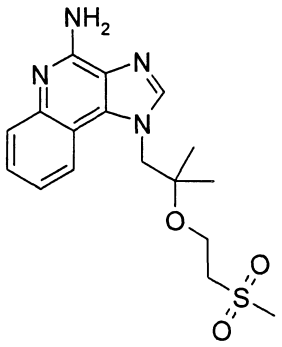
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.80 (bs, 2H), 4.75 (bs, 2H), 4.42 (bs, 2H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.45 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.68 (m, 5H)，1.75 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 9H);

MS (APCI) m/z 425 $(M+H)^+$；

$C_{20}H_{32}N_4O_4S \cdot 0.25\ H_2O$之分析計算值：C, 55.99; H, 7.63; N, 13.06。實驗值：C, 56.04; H, 7.86; N, 13.07。

實例29

1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將氫化鈉(於礦物油中之60%分散液，58 mg，1.45 mmol)

添加至1-(4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇(如美國專利第4,689,338號之實例189部分D中所述，4.00 g，14.5 mmol)於四氫呋喃(58 mL)中之攪拌溶液中。5分鐘之後，逐滴添加甲基乙烯基碸(3.10 g，29.0 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物17小時。在減壓下移除揮發物，且藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化所得油以提供4.3 g泡沫狀4-氯-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分B

於高壓容器中將4-氯-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉(4.30 g，11.3 mmol)於胺於甲醇(7 M，43 mL)中之溶液中之懸浮液於150℃下加熱歷時12小時。使容器冷卻至室溫。在減壓下濃縮該混合物以得到固體，將該固體於水(50 mL)、飽和含水碳酸鈉及甲醇中製成漿料。藉由過濾分離該固體，用水洗滌，且藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之10%甲醇溶離)純化以提供白色固體。於甲醇(200 mL)中回流加熱固體，藉由過濾分離，用甲醇洗滌，且經乾燥以提供2.2 g白色粉末狀1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 261-264℃。

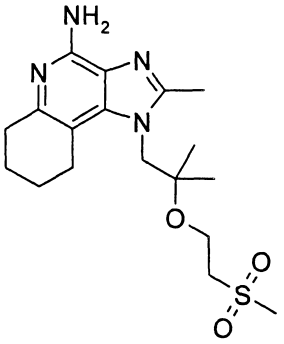
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.54 (bs, 2H), 4.68 (bs, 2H), 3.71 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.22 (bs, 6H);

MS (APCI) m/z 363 $(M+H)^+$；

$C_{17}H_{22}N_4O_3S \cdot 0.25H_2O$之分析計算值J：C, 55.64; H, 6.18; N, 15.27。實驗值：C, 55.69; H, 6.20; N, 15.04。

實例30

2-(甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



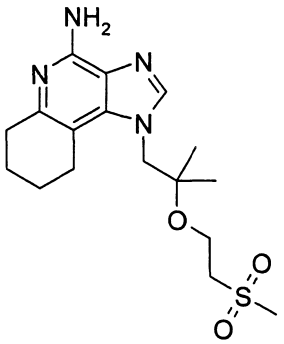
在Parr裝置上於50 psi(3.5×10^5 Pa)氫壓力下使2-甲基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例21中所述製備，1.70 g，4.52 mmol)及氧化鉑(IV)(1.0 g)於三氟乙酸(23 mL)中之混合物氫化歷時20小時。經由CELITE過濾劑過濾混合物，然後用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾出液以得到油，將該油懸浮於水(50 mL)中，且用50%含水氫氧化鈉將其調整至pH 12。形成白色固體，藉由過濾分離該白色固體，用水洗滌且自乙醇重結晶。分離該等晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到1.10 g白色晶體狀2-(甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 226-229℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.64 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.18 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.13 (bs, 6H); MS (APCI) m/z 381 $(M+H)^+$；

$C_{18}H_{28}N_4O_3S$之分析計算值：C, 56.82; H, 7.42; N, 14.72。實驗值：C, 56.81; H, 7.63; N, 14.69。

實例31

1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



在Parr裝置上於50 psi(3.5×10^5 Pa)氫壓力下使1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例29中所述製備，1.00 g，2.76 mmol)及氧化鉑(IV)(0.5 g)於三氟乙酸(14 mL)中之混合物氫化歷時20小時。經由CELITE過濾劑過濾該合物，然後用二氯甲烷洗滌。在減壓下濃縮濾出液以得到油，將該油懸浮於水(50 mL)中，且用50%含水氫氧化鈉將其調整至pH 13。形成白色固體，藉由過濾分離該白色固體，用水洗滌，且在真空中於65℃下乾燥以得到1.10 g呈白色粉末狀1-{2-甲基-2-[2-(甲

基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 219-223℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 5.76 (bs, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.12 (bs, 6H)；

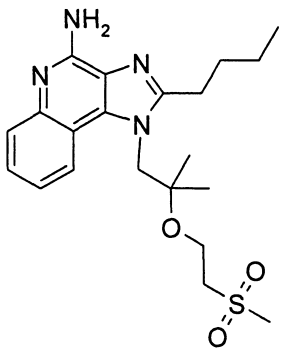
MS (APCI) m/z 367 $(M+H)^+$；

$C_{17}H_{26}N_4O_3S$之分析計算值：C, 55.72; H, 7.15; N, 15.29。

實驗值：C, 55.49; H, 7.32; N, 15.16。

實例32

2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將原戊酸三甲酯(3.6 mL，21 mmol)及鹽酸吡啶(0.22 g，1.9 mmol)添加至1-[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]-2-甲基丙-2-醇(如實例8之部分A中所述製備，約4.4 g，19 mmol)於乙腈(96 mL)中之溶液中。將反應混合物於回流下加熱1小時，然後使其冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(矽

膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物以提供4.1 g白色泡沫狀1-(2-丁基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇。

部分B

將氫化鈉(於油中之60%分散液，55 mg，1.38 mmol)添加至1-(2-丁基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4.10 g，13.8 mmol)於四氫呋喃(55 mL)中之攪拌溶液中。5分鐘後，逐滴添加甲基乙烯基碸(2.90 g，27.6 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水(50 mL)及少量鹽水，且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到固體，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該固體以提供2.7 g白色固體之2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分C

使用實例4部分B之方法，使來自部分B之物質氧化以提供橙色固體之2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，未經純化即將其用於下一步驟。

部分D

使用實例4部分C之方法，使來自部分C之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物以提供2.2 g白色泡沫狀2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺。自乙腈

重結晶一部分物質(1.2 g)以提供棕褐色針狀晶體2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 196-198℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.40 (bs, 2H), 4.68 (bs, 4H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 4H), 2.56 (s, 3H) 1.79 (五重峰, J=7.5 Hz, 2H), 1.43 (六重峰, J=7.5 Hz, 2H), 1.23 (bs, 6H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H)；

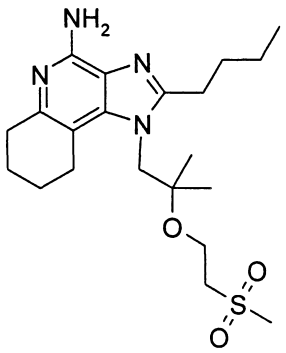
MS (APCI) m/z 419 $(M+H)^+$；

$C_{21}H_{30}N_4O_3S$之分析計算值：C, 60.26; H, 7.22; N, 13.39。

實驗值：C, 60.04; H, 7.48; N, 13.45。

實例33

2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



使用實例31中所描述之方法使2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例32中所述製備，1.05 g，2.51 mmol)氫化。處理之

後，自乙酸乙酯重結晶白色固體。藉由過濾分離該等晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到0.5 g白色粉末狀2-丁基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 146-148℃。

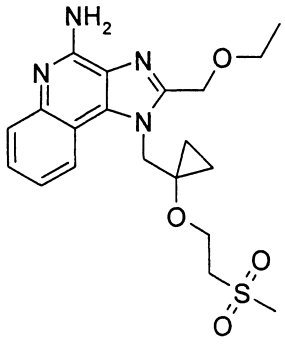
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.65 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.60 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.66 (m, 2H) 2.58 (s, 2H), 1.74-1.68 (m, 6H), 1.37 (六重峰, J=7.5 Hz, 2H), 1.11 (bs, 6H), 0.91 (t, J=7.5 Hz, 3H)；

MS (APCI) m/z 423 $(M+H)^+$；

$C_{21}H_{34}N_4O_3S$之分析計算值：C, 59.69; H, 8.11; N, 13.26。實驗值：C, 59.53; H, 8.30; N, 13.05。

實例34

2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丙基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將4-氯-3-硝基喹啉(7.28 g，34.9 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液添加至1-(胺基甲基)環丙醇(約36.7 mmol，如

Lysenko, I. L.及Kulinkovich, O. G.之Russ. J. Org. Chem. 2001, 17, 1238-1243中所述製備)及三乙胺(6.30 mL，45.4 mmol)於二氯甲烷(120 mL)中之0℃混合物中。於室溫下攪拌該懸浮液週末的時間。在減壓下移除二氯甲烷，且將殘餘物懸浮於水(150 mL)中，且於室溫下攪拌3小時。藉由過濾分離固體，且在真空爐中乾燥以得到8.99 g黃色固體1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丙醇。

部分B

在Parr裝置上於35 psi(2.4×10^5 Pa)下使1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丙醇(3.50 g，13.5 mmol)及5%鉑/碳(350 mg)於乙酸乙酯(70 mL)及甲醇(7 mL)中之混合物氫化歷時3小時。經由CELITE過濾劑過濾混合物，然後用乙酸乙酯漂洗。在減壓下濃縮濾出液以提供橙色油狀1-{[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丙醇1-{[(3-硝基喹啉-4-基)胺基]甲基}環丙醇，其立即用於下一步驟。

部分C

於0℃下，將乙氧基乙醯基氯(1.5 mL，14.9 mmol)添加至來自部分B之物質於二氯甲烷(60 mL)中之溶液中。於0℃下攪拌反應混合物1小時，然後在減壓下濃縮。未經純化即將所得2-乙氧基-N-(4-{[(1-羥基環丙基)甲基]胺基}喹啉-3-基)乙醯胺用於下一步驟。

部分D

將來自部分C之物質溶解於乙醇(50 mL)中，且添加三乙胺(5.5 mL)。於60℃下攪拌反應混合物5小時。使反應混合

物冷卻至室溫，且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(70 mL)中，且用飽和含水碳酸氫鈉(50 mL)洗滌。用二氯甲烷(25 mL)反萃取水層。經硫酸鎂乾燥經組合之有機層，過濾且在減壓下濃縮以提供油。用乙腈濕磨該油。形成固體，藉由過濾分離該固體以得到2.54 g棕褐色固體之1-{[2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環丙醇。

部分E

將1-{[2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基]甲基}環丙醇(0.76 g，2.6 mmol)及甲基乙烯基碸(0.54 g，5.11 mmol)於DMF(10 mL)中之多相混合物加熱直至形成溶液。添加氫化鈉(於油中之60%分散液，10 mg，0.26 mmol)，且於室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水(50 mL)及少量鹽水，且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到油，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該油以提供0.75 g棕褐色油狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丙基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分F

使用實例4部分B之方法，使來自部分E之物質氧化以提供橙色固體2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丙基}甲基)-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，其未經純化即用於下一步驟。

部分G

使用實例4部分C之方法，使來自部分F之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物以提供0.66 g白色泡沫狀2-(乙氧基甲基)-1-({1-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]環丙基}甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，使其自乙酸乙酯結晶以得到0.36 g棕褐色晶體，mp 169-171℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.63 (bs, 2H), 5.10 (bs, 2H), 4.79 (bs, 2H), 3.86 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.59 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.30 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.18 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)；

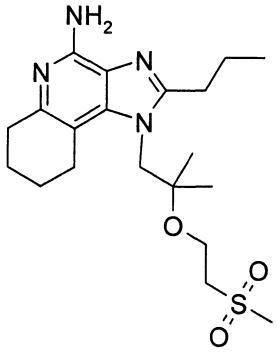
MS (APCI) m/z 419 $(M+H)^+$；

$C_{20}H_{26}N_4O_4S$之分析計算值：C, 57.40; H, 6.26; N, 13.39。

實驗值：C, 57.26; H, 6.32; N, 13.32。

實例35

1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



使用實例31所描述之方法使1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例22中所述製備，0.8 g，1.98 mmol)氫化。處理之後，自乙腈重結晶白色固體。藉由過濾分離該等晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到0.4 g灰白色結晶狀1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-2-丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 188-190℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.60 (bs, 2H), 4.31 (bs, 2H), 3.60 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.14 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H) 2.59 (s, 2H), 1.78-1.70 (m, 6H), 1.11 (bs, 6H), 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H)；

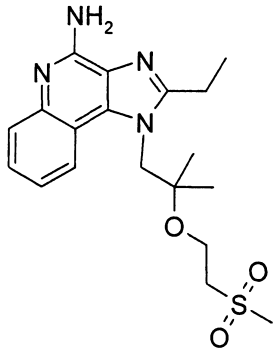
MS (APCI) m/z 409 $(M+H)^+$；

$C_{20}H_{32}N_4O_3S$之分析計算值：C, 58.80; H, 7.89; N, 13.71。

實驗值：C, 58.67; H, 7.86; N, 13.74。

實例36

2-乙基1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

使用實例32之部分A中所述之通用方法製備白色粉末狀1-(2-乙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4.5 g)，其中使用原丙酸三乙酯替代原戊酸三甲酯。在反應過程中使用Dean Stark裝置收集約25 mL溶劑。

部分B

將氫化鈉(於油中之60%分散液，30 mg，0.74 mmol)添加至1-(2-乙基-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇(2.00 g，7.43 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之攪拌溶液中。5分鐘後，逐滴添加甲基乙烯基碸(1.60 g，14.9 mmol)。於室溫下攪拌反應混合物1.5小時，且形成固體。向混合物添加幾滴水，然後在減壓下濃縮該混合物以提供固體，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該固體以提供1.90 g白色固體之2-乙基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉。

部分C

使用實例4部分B之方法，使來自部分B之物質氧化以提供灰白色泡沫狀2-乙基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉5-氧化物，其未經純化即用

於下一步驟。

部分D

使用實例4部分C之方法，使來自部分C之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化粗產物以提供2.3 g白色泡沫狀2-乙基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。使一部分物質(1.2 g)自乙腈結晶以提供棕褐色晶體片2-乙基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 206-209℃。

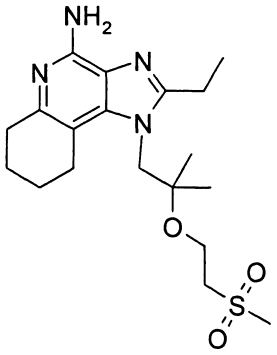
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.40 (bs, 2H), 4.67 (bs, 2H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.23 (bs, 6H)；

MS (APCI) m/z 391 $(M+H)^+$；

$C_{19}H_{26}N_4O_3S$之分析計算值：C, 58.44; H, 6.71; N, 14.35。實驗值：C, 58.30; H, 6.47; N, 14.48。

實例37

2-乙基1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



使用實例31所描述之方法使2-乙基1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例36中所述製備，1.10 g，2.81 mmol)氫化。處理之後，使白色固體自乙腈重結晶。藉由過濾分離該等晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到0.6 g白色針狀晶體2-乙基-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 225-227℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.60 (bs, 2H), 4.30 (bs, 2H), 3.61 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.12 (bs, 6H)；

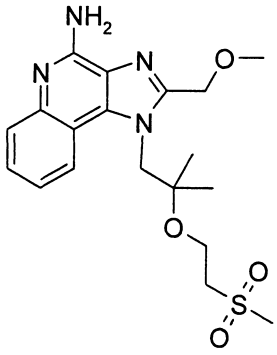
MS (APCI) m/z 395 $(M+H)^+$；

$C_{19}H_{30}N_4O_3S$之分析計算值：C, 57.84; H, 7.66; N, 14.20。

實驗值：C, 57.67; H, 7.78; N, 14.24。

實例38

2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c]喹啉-4-胺



部分A

將甲氧基乙醯基氯(2.5 g，23 mmol)逐滴添加至1-[(3-胺基喹啉-4-基)胺基]-2-甲基丙-2-醇(如實例8之部分A所述製備，約4.4 g，19 mmol)於乙腈(96 mL)中之溶液中。於室溫下攪拌反應混合物1小時。形成固體，藉由過濾分離該固體，用乙腈洗滌，且經乾燥以提供5.5 g黃色粉末狀N-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]喹啉-3-基}-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽。

部分B

將碳酸鉀(3.4 g，24.3 mmol)於水(9 mL)中之溶液添加至N-{4-[(2-羥基-2-甲基丙基)胺基]喹啉-3-基}-2-甲氧基乙醯胺鹽酸鹽(5.5 g，16.2 mmol)於乙醇(23 mL)中之攪拌懸浮液中。將反應混合物於回流下加熱1.5小時，然後使其冷卻至室溫。在減壓下濃縮混合物以獲得含水漿料，用水(50 mL)及少量鹽水稀釋該含水漿料。用二氯甲烷(2×50 mL)萃取混合物。組合各有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析法(矽膠，於二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗油以獲得4.2 g緩慢固化之油狀1-[2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇。

部分C

將氫化鈉(於油中之60%分散液，59 mg，1.47 mmol)添加至1-[2-(甲氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇(4.20 g，14.7 mmol)於四氫呋喃(59 mL)中之攪拌溶液中。5分鐘後，逐滴添加甲基乙烯基碸(3.10 g，29.4 mmol)。於室溫下將反應混合物攪拌17小時。添加水(5 mL)，且在減壓下濃縮混合物以得到油，藉由急驟層析法(矽膠，用二氯甲烷中之5%甲醇溶離)純化該油以提供3.7 g白色固體2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉。

部分D

使用實例4部分B之方法，使來自部分C之物質氧化以提供灰白色泡沫狀2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉5-氧化物，其未經純化即用於下一步驟。

部分E

使用實例4部分C之方法，使來自部分D之物質胺化。藉由急驟層析法(矽膠，於二氯甲烷中之5%甲醇)純化粗產物以提供2.8 g白色泡沫狀2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺。使一部分物質(1.4 g)自乙腈結晶以提供棕褐色晶體片2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 186-189℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60

(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.56 (bs, 2H), 4.78 (bs, 4H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.23 (bs, 6H)；

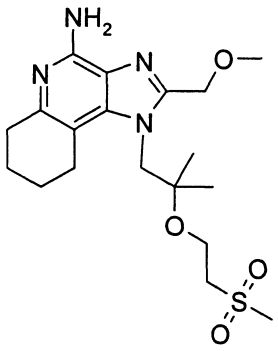
MS (APCI) m/z 407 $(M+H)^+$；

$C_{19}H_{26}N_4O_4S$之分析計算值：C, 56.14; H, 6.45; N, 13.78。

實驗值：C, 56.04; H, 6.40; N, 13.96。

實例39

2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺



使用實例31所述之方法使2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺(如實例38所述製備，1.40 g，3.44 mmol)氫化。處理之後，使白色固體自乙腈重結晶。藉由過濾分離該等晶體，且在真空中於65℃下乾燥以得到0.9 g白色粉末狀2-(甲氧基甲基)-1-{2-甲基-2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]丙基}-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-4-胺，mp 195-197℃。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5.81 (bs, 2H), 4.71 (bs, 2H),

4.40 (bs, 2H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.22 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.68 (m, 5H)，1.75 (m, 4H), 1.11 (bs, 6H)；

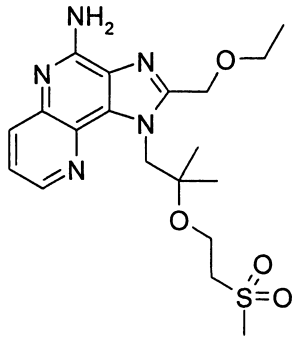
MS (APCI) m/z 411 $(M+H)^+$；

$C_{19}H_{30}N_4O_4S$之分析計算值：C, 55.59； H, 7.37; N, 13.65。

實驗值：C, 55.38; H, 7.48; N, 13.87。

實例40

2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}1H-咪唑并[4,5-c][1,5]萘啶-4-胺



部分A

在氮氣氛下，經30分鐘的時間將2-胺基-1-甲基丙-1-醇(25.5 g，0.28 mol)添加至4-氯-3-硝基[1,5]萘啶(54.5 g，0.26 mol)及三乙胺(39.5 g，0.39 mol)於二氯甲烷(1 L)中之冷卻(15℃)溶液中。添加期間將反應混合物之溫度維持在低於約30℃。添加完成之後，於周圍溫度下攪拌反應混合物一夜。藉由過濾分離所得沉澱物，用水製成漿料，且再次藉由過濾分離以提供40.53 g黃色固體N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-硝基[1,5]萘啶-4-胺。

部分B

在Parr容器中使N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-硝基[1,5]萘啶-4-胺(44.12 g，0.17 mol)、5%鉑/碳(4.4 g)及異丙醇(890 mL)組合在一起，且使其在氫壓力(35 psi，2.4×10^5 Pa)下置放一夜。經由一層過濾劑過濾反應混合物。用異丙醇仔細漂洗過濾劑層。在減壓下濃縮濾出液以提供濃稠油狀N^4-(2-羥基-2-甲基丙基)[1,5]萘啶-3,4-二胺。

部分C

在氮氣氛下，經12分鐘的時間將乙氧基乙醯基氯(19.1 g，0.156 mol)添加至N^4-(2-羥基-2-甲基丙基)[1,5]萘啶-3,4-二胺(28.95 g，0.125 mol)與吡啶(300 mL)之混合物中。於周圍溫度下攪拌反應混合物4小時，然後將其於回流下加熱4小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度一夜，然後在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於5%含水碳酸鉀(200 mL)中，然後用二氯甲烷(200 mL)萃取。過濾萃取物以移除某些不溶性物質，經硫酸鎂乾燥、過濾且然後在高度真空下濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷(150 mL)中，且使其穿過短的中性氧化鋁管柱。濃縮溶離液以提供31.9 g的1-(2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇。

部分D

將1-(2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(29.94 g，0.083 mol)及二氯甲烷(300 mL)置於箔覆蓋之燒瓶中。經50分鐘的時間添加3-氯過氧苯甲酸(約50%，28.65 g，0.083 mol)，同時使反應混合物維持在

16-20℃。40分鐘後藉由薄層層析法之分析表明反應完全。用5%含水碳酸鉀稀釋反應混合物且攪拌。分離各層。用鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥、過濾且然後濃縮以提供約15 g黃色糊狀物。用二乙醚(100 mL)攪拌此物質一夜。藉由過濾分離所得固體，且在真空中乾燥以提供11.84 g的2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]啥啶-5N-氧化物。部分蒸發水層，將其與額外的碳酸鉀組合，然後用二氯甲烷萃取。經硫酸鎂乾燥萃取物，過濾且然後濃縮以提供15.2 g深色油。用二乙醚(100 mL)攪拌此物質一夜。藉由過濾分離所得固體，且在真空中乾燥以提供11.51 g的2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]啥啶-5N-氧化物。

部分E

將濃氫氧化銨(241 mL，3.7 mol)添加至2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]啥啶-5N-氧化物(23.35 g，0.074 mol)於二氯甲烷(300 mL)中之溶液中。經25分鐘的時間添加對甲苯磺醯基氯(15.52 g，0.081 mol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液，同時有力攪拌。使反應混合物於周圍溫度下攪拌一夜。添加額外的對甲苯磺醯基氯(2 g，溶解於10 mL二氯甲烷中)及濃氫氧化銨(25 mL)，且攪拌反應混合物額外的5小時。分離有機相，然後用碳酸鉀(16 g)於水(300 mL)中之溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供30.17 g半固體狀殘餘物。使該殘餘物與乙腈(300 mL)組合，在攪拌下加熱至回流，然後使其

在攪拌下冷卻至周圍溫度。藉由過濾分離所得固體，且在真空中於75℃下乾燥以提供14.4 g固體。使此物質自乙酸乙酯(17.5 mL/g)重結晶，然後在真空中於75℃下乾燥22小時以提供12.29 g灰白色固體1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇，mp 157-159℃。$C_{16}H_{21}N_5O_2$之分析計算值：%C, 60.94; %H, 6.71; %N, 22.21；實驗值：%C, 61.06; %H, 6.67; %N, 22.37。

部分F

將1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(2.87 g，9.10 mmol)、二碳酸二第三丁基酯(5 g，22.75 mmol)、三乙胺(2.3 g，22.75 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(111 mg，0.91 mmol)及乙腈(91 mL)之懸浮液加熱至回流，此時獲得溶液。將此溶液於回流下加熱2小時，然後在減壓下濃縮。將所得油在二氯甲烷(200 mL)與飽和含水氯化銨(100 mL)之間分溶。分離有機層，用飽和碳酸氫鈉水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾且然後在減壓下濃縮以提供橙色油。藉由管柱層析法(用7/3乙酸乙酯/己烷矽膠溶離)純化該油以提供桃紅色油狀N,N-(雙第三-丁氧基羰基)-1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇，在真空中使其固化。

部分G

在氮氣氛下，將氫化鈉(31 mg，於礦物油中之60%分散液)添加至N,N-(雙第三丁氧基羰基)-1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇(4g，7.7

mmol)於無水四氫呋喃(31 mL)中之溶液中。5分鐘後，添加甲基乙烯基碸(1.6 g，15.5 mmol)，且於周圍溫度下攪拌反應混合物30分鐘。相繼添加兩份額外的氫化鈉(每一份均為60 mg)，同時藉由薄層層析法監控反應進程。用水(數滴)中止反應混合物，然後在減壓下濃縮。藉由管柱層析法(用6/4乙酸乙酯/己烷矽膠溶離)純化所得油以提供2.1 g起始物質(N,N-(雙第三丁氧基羰基)-1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇)及1.6 g的所要產物(N,N-(雙第三丁氧基羰基)-2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-4-胺)及單-BOC起始物質(N-第三丁氧基羰基-1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇)之混合物。

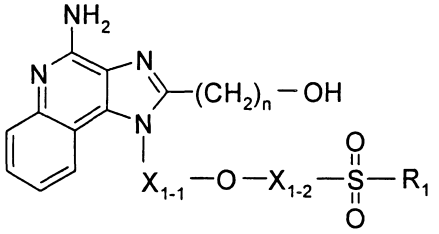
部分H

於周圍溫度下，將來自部分G之混合物(1.6 g)、鹽酸(3.2 mL，於二噁烷中之4 M溶液)及甲醇(5 mL)之溶液攪拌1小時，然後將其加熱至回流且維持於彼溫度歷時30分鐘。使反應混合物冷卻，然後在減壓下濃縮。使所得油與水(20 mL)組合，且形成沉澱物。由添加含水氫氧化鈉(50%)將懸浮液調整為pH 12，且攪拌30分鐘。藉由過濾分離固體，且用水漂洗以提供0.5 g白色粉末。藉由^{1}H NMR分析顯示此物質為所要產物與1-(4-胺基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇之約1:1之混合物。經由多次注射藉由HPLC純化分離此混合物。HPLC條件：溶劑A：0.5%甲

酸/99.5乙腈；溶劑B：0.5%甲酸/99.5%水。梯度：經7分鐘5%溶劑B至15%溶劑B，然後在1分鐘內15%溶劑B至95%溶劑B，保持於95%溶劑B歷時1分鐘，經1分鐘返回初始條件。使各乾淨溶離份組合，且在減壓下濃縮以提供約0.15 g油。將該油溶解於水(3 mL)中。藉由添加含水氫氧化鈉(50%)將溶液調整為pH 12。形成白色沉澱物。攪拌該固體1小時，藉由過濾分離，用水洗滌，然後在真空中於65℃下乾燥18小時以提供120 mg白色粉末狀2-乙氧基甲基-1-{2-[2-(甲基磺醯基)乙氧基]-2-甲基丙基}1H-咪唑幷[4,5-c][1,5]啉啶-4-胺，mp 189-191℃。$C_{19}H_{27}N_5O_4S \cdot 0.25\ H_2O$之分析計算值：%C, 53.57；%H, 6.51；%N, 16.44；實驗值：%C, 53.24; %H, 6,83; %N, 16.27。

實例41-48

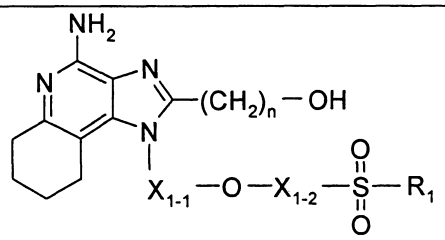
下表中之實例可藉由用三溴化硼處理所指出之起始物質來製備。該反應可藉由於0℃下將三溴化硼之溶液(2.5當量，於二氯甲烷中之1 M)添加至起始物質(1當量)於二氯甲烷中之懸浮液或溶液中來進行。將反應混合物維持於0℃直至反應完全，然後用甲醇中止。可使用習知方法分離產物。



實例	起始物質	n	X_{1-1}	X_{1-2}	R_1
41	實例6	1	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
42	實例7	2	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
43	實例8	1	$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	苯基
44	實例9	1	$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
45	實例23	1	$-CH_2-$環$(CH_2)_5-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
46	實例24	1	$-CH_2-$環$(CH_2)_6-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
47	實例26	1	$-CH_2-$環$(CH_2)_4-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
48	實例34	1	$-CH_2-$環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$

實例49-50

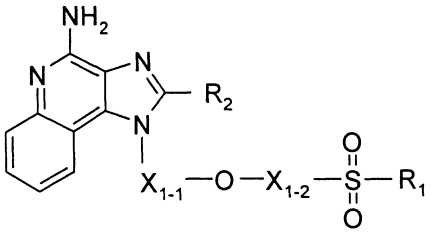
可使用實例41-48所描述之方法製備下表中之實例。



實例	起始物質	n	X_{1-1}	X_{1-2}	R_1
49	實例28	1	$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$
50	實例27	1	$-CH_2-$環$(CH_2)_4-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$

例示性化合物

某些例示性化合物具有以下結構式(Ia-6)，其中X_{1-1}、X_{1-2}、R_1及R_2在下列表中定義，其中該表之每一行均代表一特定化合物。



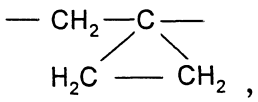
IIa-6

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
伸乙基	伸乙基	甲基	甲基
伸乙基	伸乙基	甲基	乙基
伸乙基	伸乙基	甲基	丙基
伸乙基	伸乙基	甲基	丁基
伸乙基	伸乙基	甲基	乙氧基甲基
伸乙基	伸乙基	甲基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸乙基	乙基	甲基
伸乙基	伸乙基	乙基	乙基
伸乙基	伸乙基	乙基	丙基
伸乙基	伸乙基	乙基	丁基
伸乙基	伸乙基	乙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸乙基	乙基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸乙基	丙基	甲基
伸乙基	伸乙基	丙基	乙基
伸乙基	伸乙基	丙基	丙基
伸乙基	伸乙基	丙基	丁基
伸乙基	伸乙基	丙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸乙基	丙基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	甲基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	乙基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	丙基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	丁基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸乙基	1-甲基乙基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸丙基	甲基	甲基
伸乙基	伸丙基	甲基	乙基
伸乙基	伸丙基	甲基	丙基
伸乙基	伸丙基	甲基	丁基
伸乙基	伸丙基	甲基	乙氧基甲基
伸乙基	伸丙基	甲基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸丙基	乙基	甲基
伸乙基	伸丙基	乙基	乙基
伸乙基	伸丙基	乙基	丙基
伸乙基	伸丙基	乙基	丁基
伸乙基	伸丙基	乙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸丙基	乙基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸丙基	丙基	甲基

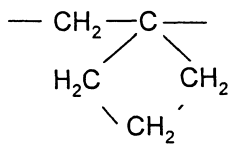
伸乙基	伸丙基	丙基	乙基
伸乙基	伸丙基	丙基	丙基
伸乙基	伸丙基	丙基	丁基
伸乙基	伸丙基	丙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸丙基	丙基	2-甲氧基乙基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	甲基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	乙基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	丙基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	丁基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	乙氧基甲基
伸乙基	伸丙基	1-甲基乙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸乙基	甲基	甲基
伸丙基	伸乙基	甲基	乙基
伸丙基	伸乙基	甲基	丙基
伸丙基	伸乙基	甲基	丁基
伸丙基	伸乙基	甲基	乙氧基甲基
伸丙基	伸乙基	甲基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸乙基	乙基	甲基
伸丙基	伸乙基	乙基	乙基
伸丙基	伸乙基	乙基	丙基
伸丙基	伸乙基	乙基	丁基
伸丙基	伸乙基	乙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸乙基	乙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸乙基	丙基	甲基
伸丙基	伸乙基	丙基	乙基
伸丙基	伸乙基	丙基	丙基
伸丙基	伸乙基	丙基	丁基
伸丙基	伸乙基	丙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸乙基	丙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	甲基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	乙基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	丙基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	丁基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸乙基	1-甲基乙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸丙基	甲基	甲基
伸丙基	伸丙基	甲基	乙基
伸丙基	伸丙基	甲基	丙基

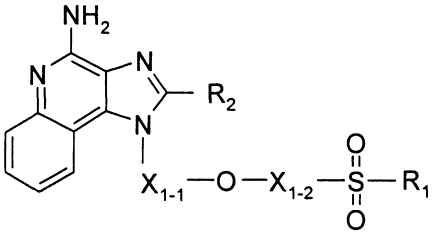
伸丙基	伸丙基	甲基	丁基
伸丙基	伸丙基	甲基	乙氧基甲基
伸丙基	伸丙基	甲基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸丙基	乙基	甲基
伸丙基	伸丙基	乙基	乙基
伸丙基	伸丙基	乙基	丙基
伸丙基	伸丙基	乙基	丁基
伸丙基	伸丙基	乙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸丙基	乙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸丙基	丙基	甲基
伸丙基	伸丙基	丙基	乙基
伸丙基	伸丙基	丙基	丙基
伸丙基	伸丙基	丙基	丁基
伸丙基	伸丙基	丙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸丙基	丙基	2-甲氧基乙基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	甲基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	乙基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	丙基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	丁基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	乙氧基甲基
伸丙基	伸丙基	1-甲基乙基	2-甲氧基乙基

包括上述實例中之一些化合物在內之某些例示性化合物具有下列結構式(IIa-6、IIIa-4、IVa-2及XLII)及以下取代基(X_{1-1}、X_{1-2}、R_1及R_2)，其中該表之每一行均與代表本發明之一特定實施例之每一式匹配，其中-CH_2-環$(CH_2)_3$-為：

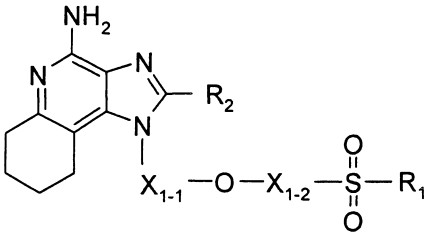


且-CH_2-環$(CH_2)_4$-為：

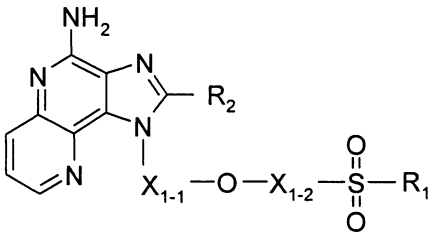




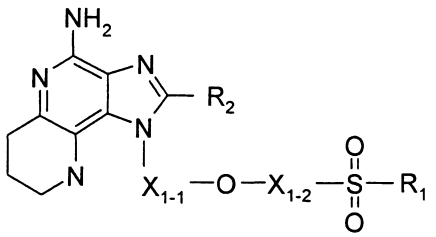
IIa-6



IIIa-4



IVa-2



XLII

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	H
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2OH$
$-CH_2C(CH_3)_2-$	$-CH_2CH_2CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	H
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-CH_2OH$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_3$	$-(CH_2)_2OH$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	H
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OCH_2CH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_3$
$-CH_2$-環$(CH_2)_3-$	$-CH_2CH_2-$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2OH$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OH$

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	H
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_3$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	H

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-CH_2CH_2-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-CH_2CH_3	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_3

X_{1-1}	X_{1-2}	R_1	R_2
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$(CH_2)_2CH_3$	-$(CH_2)_2OH$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	H
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2CH_3
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_3CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$CH_2OCH_2CH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OCH_3$
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-CH_2OH
-CH_2-環$(CH_2)_4$-	-$CH_2CH_2CH_2$-	-$CH(CH_3)_2$	-$(CH_2)_2OH$

人類細胞中之細胞激素誘導

當使用下文所述之方法測試時，已發現本發明之化合物可誘導細胞激素生物合成。

使用活體外人類血細胞系統來評定細胞激素誘導。如Testerman等人在"Cytokine Induction by the Immunomodulators Imiquimod and S-27609", Journal of Leukocyte Biology, 58, 365-372(1995年9月)中所述，活性係基於分泌至培養基中之干擾素(α)及腫瘤壞死因子(α)(分別為IFN-α及TNF-α)之量測。

用於培養之血細胞製備

藉由靜脈穿刺將來自健康人類供體之全血收集至EDAT真空採血管中。使用HISTOPAQUE-1077藉由密度梯度離心自全血分離周邊血液單核細胞(PBMC)。用Dulbecco's

Phosphate Buffered Saline(DPBS)或Hank's Balanced Salts Solution(HBSS)1:1稀釋血液。收集PBMC層，且用DPBS或HBSS洗滌兩次，且以4×10^6細胞/mL再懸浮於RPMI完全培養基中。將PBMC懸浮液添加至48孔平底無菌組織培養皿(Costar, Cambridge, MA 或 Becton Dickinson Labware, Lincoln Park, NJ)，其含有等體積的含有測試化合物之RPMI完全培養基。

化合物製備

使化合物於二甲基亞碸(DMSO)中溶液化。DMSO濃度不應超過1%之最終濃度用以添加至培養孔。通常於30-0.014 μM之濃度範圍下測試該等化合物。

培育

將測試化合物之溶液以60 μM添加至含有RPMI完全培養基之第一孔中，且在孔中進行連續3倍稀釋。然後，以等體積將PBMC懸浮液添加至孔中，以使測試化合物濃度達到所要範圍(30-0.014 μM)。PBMC懸浮液之最終濃度為2×10^6細胞/mL。用無菌塑料蓋覆蓋培養皿，溫和混合，然後在37℃下於5%二氧化碳氣氛中培育18至24小時。

分離

培育後，於4℃下以1000 rpm(約200×g)離心培養皿歷時10分鐘。用無菌聚丙稀移液管移除不含細胞之培養上清液，且將其轉移至無菌聚丙稀管。將樣品維持在-30℃至-70℃直至分析。藉由ELISA分析樣品之干擾素(α)，且藉由ELISA或IGEN檢定法分析樣品之腫瘤壞死因子(α)。

藉由ELISA分析干擾素(α)及腫瘤壞死因子(α)

使用來自PBL Biomedical Laboratories, New Brunswick, NJ之Human Multi-Species套組藉由ELISA測定干擾素(α)濃度。結果表示為pg/mL。

使用來自Biosource International, Camarillo, CA之ELISA套組測定腫瘤壞死因子(α)(TNF)濃度。或者，可藉由ORIGEN M-Series Immunoassay測定TNF濃度，且可在來自IGEN International, Gaithersburg, MD之IGEN M-8分析器上讀取此濃度。該免疫檢定使用人類TNF捕集及偵測抗體對(來自Biosource International, Camarillo, CA.)。結果表示為pg/mL。

本文所引用之專利、專利文獻及公開案之全部揭示內容皆以全文引用之方式併入本文中，就如同將每一專利、專利文獻及公開案個別地併入一般。在不偏離本發明之範疇及精神下，熟習此項技術者將明瞭本發明之各種修改及變更。應瞭解，不希望本發明過度地受限於本文所述之說明性實施例及實例，且此等實例及實施例僅以實例表示，本發明之範疇僅受本文如下所述之申請專利範圍的限制。

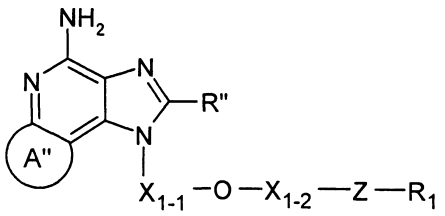
五、中文發明摘要：

本發明揭示：在1-位置上具有一含有硫化物、亞磺醯基或磺醯基之醚取代基之咪唑環化合物(例如，咪唑幷喹啉、6,7,8,9-四氫咪唑幷喹啉、咪唑幷啶啶及6,7,8,9-四氫咪唑幷啶啶)；含有該等化合物之醫藥組合物；中間體；製造該等化合物之方法；及使用該等化合物作為免疫調節劑用於誘導動物中之細胞激素生物合成及治療包括病毒性及贅生性疾病在內之疾病之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物：



I

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

A"為：一含有一選自由N及S組成之群的雜原子之稠合芳基環或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環未經取代或經一或多個R基團取代；或一稠合5至7員飽和環，其視情況含有一選自由N及S組成之群的雜原子，且未經取代或經一或多個R_A基團取代；

每一R均係獨立地選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氰基及三氟甲基；

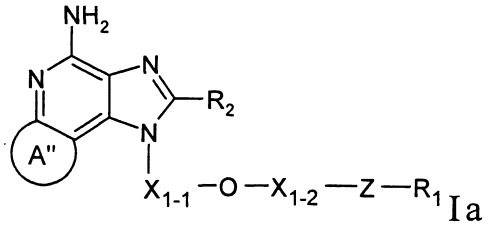
每一R_A均係獨立地選自由下列各基團組成之群：鹵素、羥基、烷基、烯基、鹵基烷基、烷氧基、烷硫基及-$N(R_9)_2$；

R_9係選自由氫及烷基組成之群；及

R"係氫或一非干擾取代基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 一種式Ia之化合物：



Ia

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

A"為：一含有一選自由N及S組成之群的雜原子之稠合芳基環或雜芳基環，其中該芳基或雜芳基環未經取代或經一或多個R基團取代；或一稠合5至7員飽和環，其視情況含有一選自由N及S組成之群的雜原子，且未經取代或經一或多個R_A基團取代；

每一R均係獨立地選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

每一R_A均係獨立地選自由下列各基團組成之群：鹵素、羥基、烷基、烯基、鹵基烷基、烷氧基、烷硫基及-$N(R_9)_2$；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

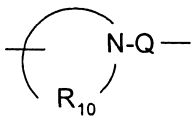
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

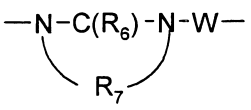
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

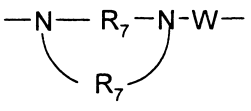
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



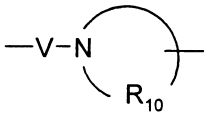
，



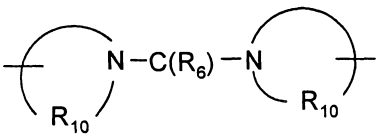
，



，



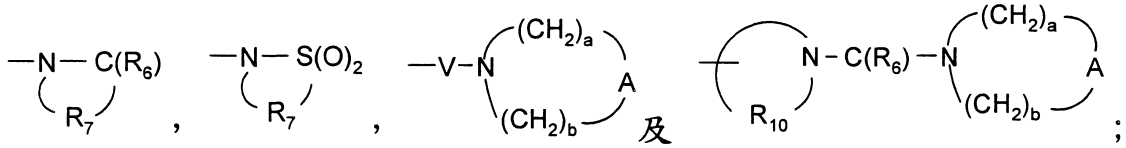
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巰基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

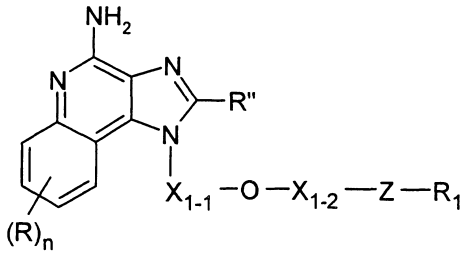
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 一種式II之化合物：



II

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的

取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

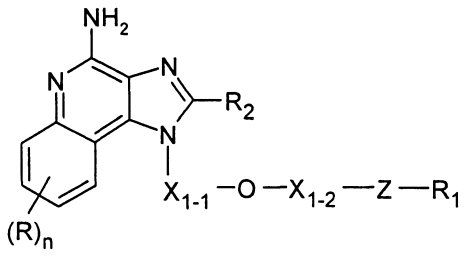
R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；及

R"為氫或一非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 一種式IIa之化合物：



IIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸

烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、

硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

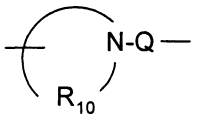
-O-C(O)-O-，

-N(R_8)-Q-，

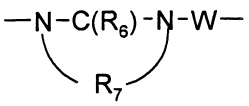
-C(R_6)-N(R_8)-，

-O-C(R_6)-N(R_8)-，

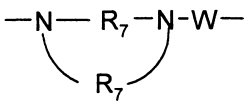
-C(R_6)-N(OR_9)-，



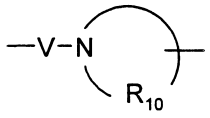
，



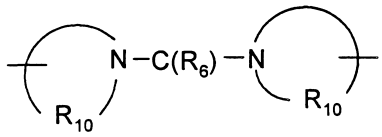
，



，



，及

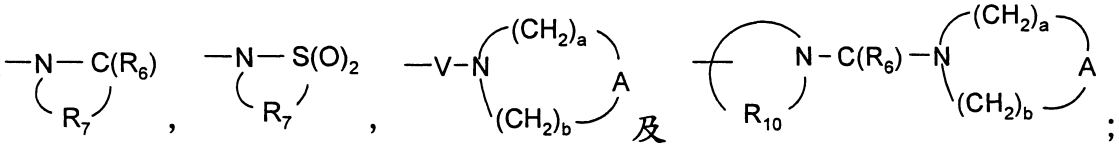


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未

經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}$-、$-CH_2$-及$-N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)$-、$-C(R_6)-C(R_6)$-、$-S(O)_2$-、$-C(R_6)-N(R_8)-W$-、$-S(O)_2-N(R_8)$-、$-C(R_6)-O$-及$-C(R_6)-N(OR_9)$-；

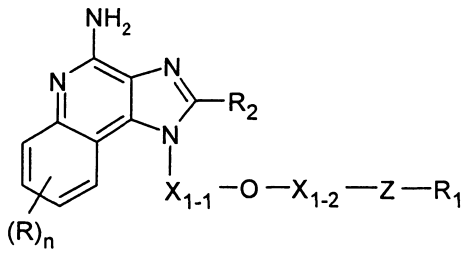
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)$-、$-O-C(R_6)$-、$-N(R_8)-C(R_6)$-及$-S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 一種式IIa之化合物：



IIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

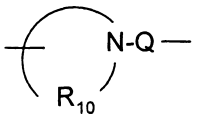
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

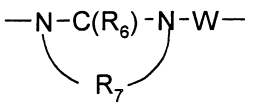
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

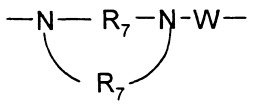
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



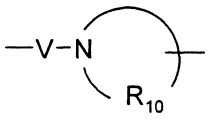
，



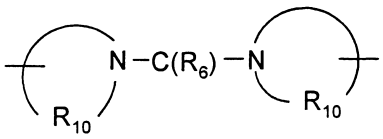
，



，



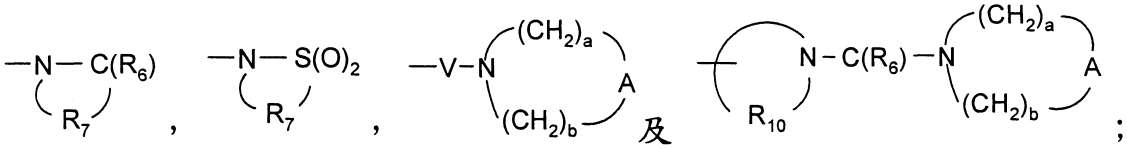
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



及；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

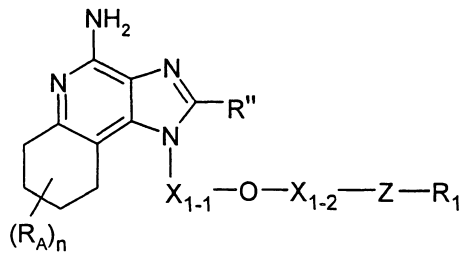
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 一種式III之化合物：



III

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔

基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳

氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

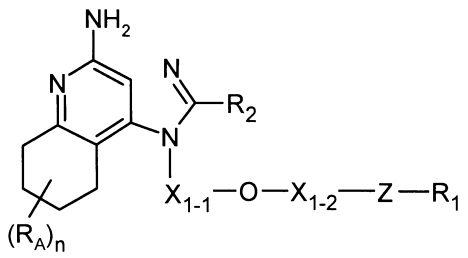
$-N(R_9)_2$；

n為0至4；及

R"為氫或一非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 一種式IIIa之化合物：



IIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸

烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、

硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

$-N(R_9)_2$；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

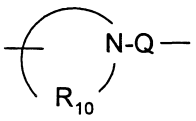
-O-C(O)-O-，

$-N(R_8)-Q-$，

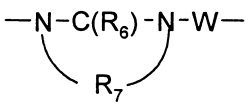
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

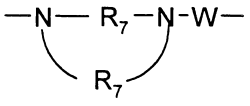
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



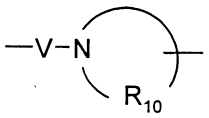
，



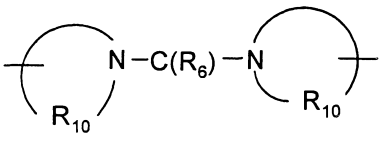
，



，



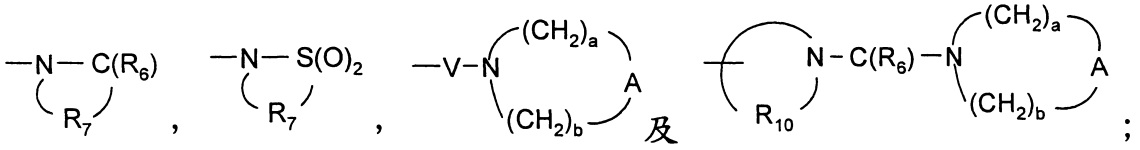
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

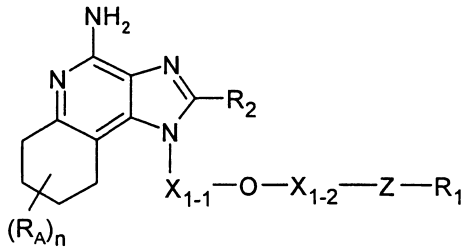
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 一種式IIIa之化合物：



IIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z為選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及$-S(O)_2-$；

R_1為選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R_A係選自由下列各基團組成之群：

鹵素，

羥基，

烷基，

烯基，

鹵基烷基，

烷氧基，

烷硫基，及

$-N(R_9)_2$；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

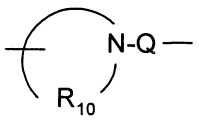
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

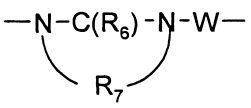
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

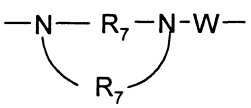
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



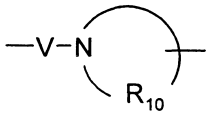
，



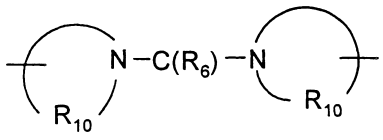
，



，



，及

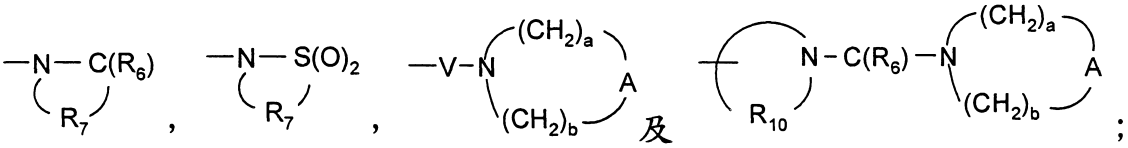


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基

伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、

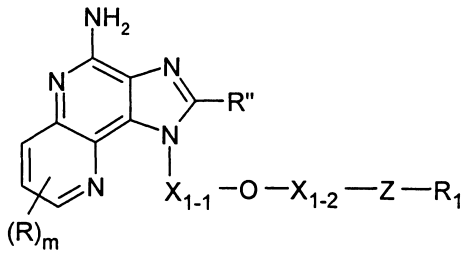
-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

9. 一種式IV之化合物：



IV

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

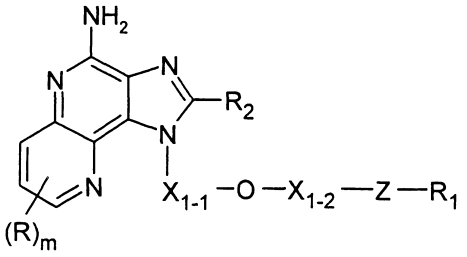
R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

m為0至3；及

R"為氫或一非干擾取代基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

10. 一種式IVa之化合物：



IVa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

Z選自由下列各基團組成之群：-S-、-S(O)-及-$S(O)_2$-；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基、

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

m為0至3；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

-X-R_5；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

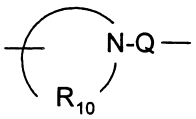
-O-C(O)-O-，

$-N(R_8)-Q-$，

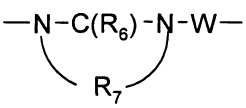
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

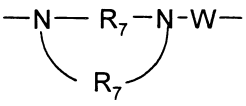
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



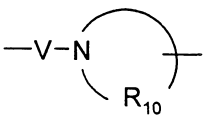
，



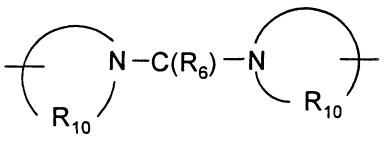
，



，



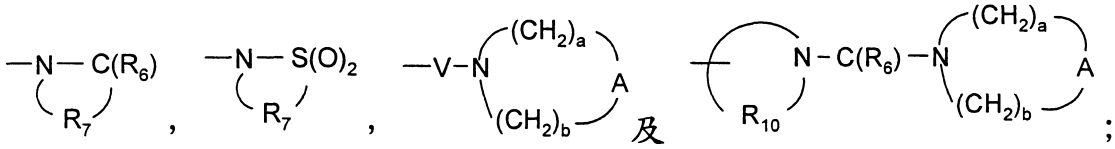
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b≤7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項9或10之化合物或鹽，其中m為0。

12. 如請求項3至8中任一項之化合物或鹽，其中n為0。

13. 如請求項1、3、6或9中任一項之化合物或鹽，其中R"為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

14. 如請求項13之化合物或鹽，其中R"為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

15. 如請求項2、4、5、7、8或10中任一項之化合物或鹽，其中R_2為氫、烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

16. 如請求項15之化合物或鹽，其中R_2為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、2-羥基乙基、羥基甲基、2-甲氧基乙基或乙氧基甲基。

17. 如請求項2、4、5、7、8或10中任一項之化合物或鹽，其

中X為$-(CH_2)_{1-3}-$。

18. 如請求項1至10中任一項之化合物或鹽，其中Z為$-S(O)_2-$。

19. 如請求項1至10中任一項之化合物或鹽，其中Z為$-S(O)-$。

20. 如請求項1至10中任一項之化合物或鹽，其中Z為-S-。

21. 如請求項1至10中任一項之化合物或鹽，其中R_1係直鏈或支鏈C_{1-4}烷基、芳基或含有一或兩個雜原子之5至10員雜芳基，其中該烷基、芳基或雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。

22. 如請求項21之化合物或鹽，其中R_1為甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、2-甲基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、苯基、4-氯苯基或4-氟苯基。

23. 如請求項1至10中任一項之化合物或鹽，其中X_{1-1}及X_{1-2}係獨立地選自C_{2-7}伸烷基。

24. 如請求項23之化合物或鹽，其中X_{1-1}為$-(CH_2)_{2-4}-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$或$-CH_2-$環$(CH_2)_{3-6}-$。

25. 如請求項24之化合物或鹽，其中X_{1-2}為$-(CH_2)_2-$或$-(CH_2)_3-$。

26. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至10中任一項之化合物或鹽與醫藥學上可接受之載劑之組合。

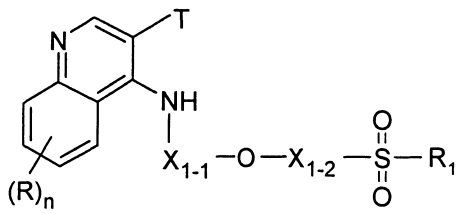
27. 一種利用如請求項1至10中任一項之化合物或鹽製造用於誘導動物體內之細胞激素生物合成之藥物的用途。

28. 一種利用如請求項1至10中任一項之化合物或鹽製造用於治療需要治療之動物之病毒性疾病之藥物的用途。

29. 一種利用如請求項1至10中任一項之化合物或鹽製造用

於治療需要治療之動物之贅生性疾病之藥物的用途。

30. 一種式V之化合物：



V

其中：

T為$-NH_2$或$-NO_2$；

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R_1為選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

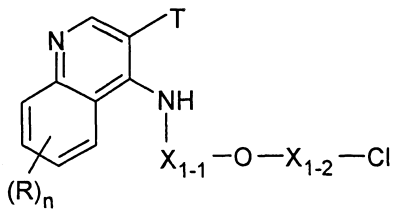
經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；及

n為0至4；

或其醫藥學上可接受之鹽。

31. 一種式VI之化合物：



VI

其中：

T為-NH_2或-NO_2;

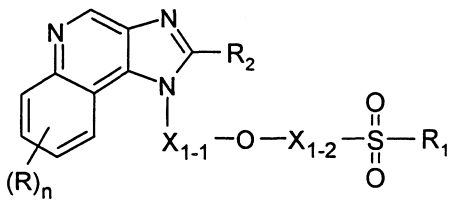
X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；及

n為0至4；

或其醫藥學上可接受之鹽。

32. 一種式VIII之化合物：



VIII

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R_1選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群的取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

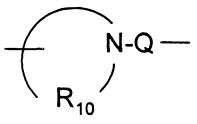
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

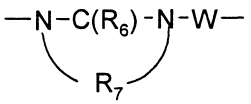
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

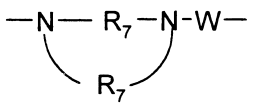
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



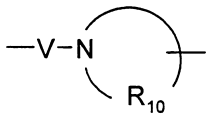
，



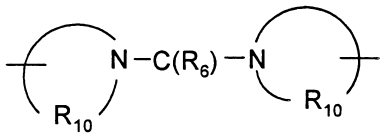
，



，



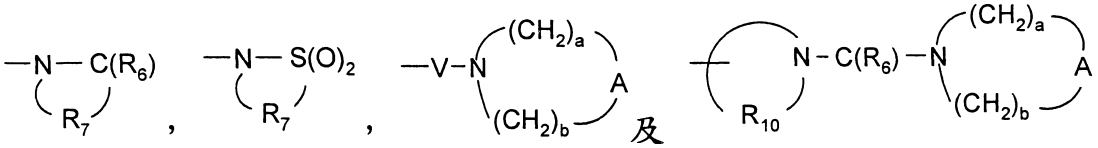
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

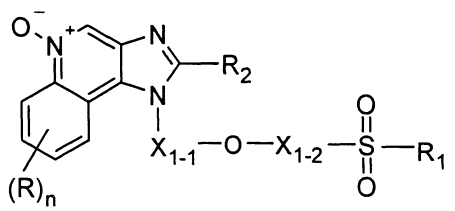
V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

33. 一種式IX之化合物：



IX

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔

基之末端碳原子為四面體；

R_1為選自由下列各基團組成之群：

C_{1-10}烷基，

C_{2-10}烯基，

C_{2-10}炔基，

芳基，

芳基-C_{1-10}伸烷基，

芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸芳基，

雜芳基，

雜芳基-C_{1-10}伸烷基，

雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基，

C_{1-10}烷基伸雜芳基，

雜環基，

雜環基-C_{1-10}伸烷基，及

經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代之C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、芳基、芳基-C_{1-10}伸烷基、芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基-C_{1-10}伸烷基、雜芳氧基-C_{1-10}伸烷基、C_{1-10}烷基伸雜芳基、雜環基及雜環基-C_{1-10}伸烷基：C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、羥基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷基、鹵基-C_{1-10}烷氧基、鹵素、硝基、羥基、氰基、芳基、芳氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜環基、胺基、C_{1-10}烷基胺基、二(C_{1-10}烷基)

胺基，及在C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基及雜環基情況下之氧基；其中，雜芳基、C_{1-10}烷基伸雜芳基及雜環基係經由一碳原子連接至Z；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

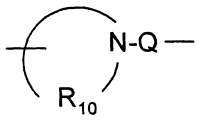
-O-C(O)-O-，

$-N(R_8)-Q-$，

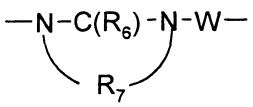
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

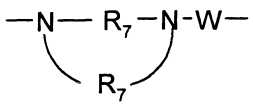
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



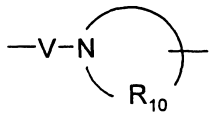
，



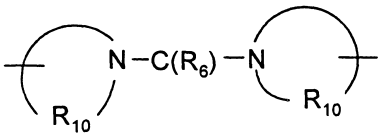
，



，



，及

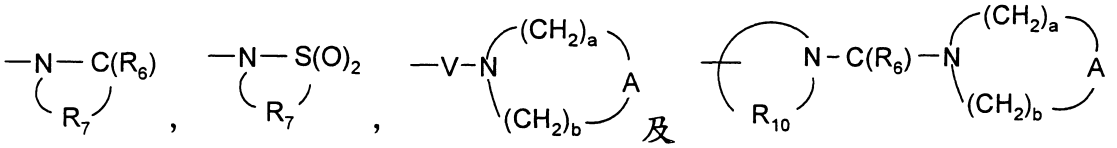


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、

鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

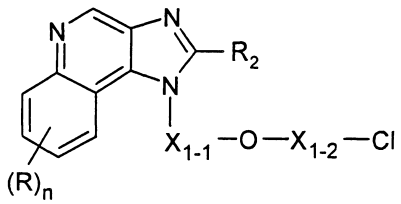
Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7。

34. 一種式XXIIIa之化合物：



XXIIIa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

-O-，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

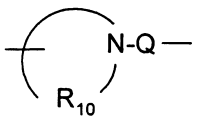
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

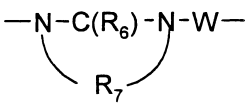
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

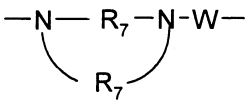
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



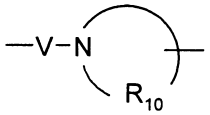
，



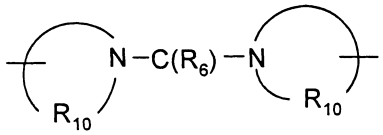
，



，



，及

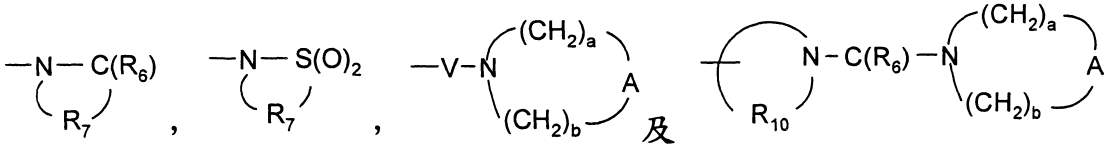


；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、

炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、

-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

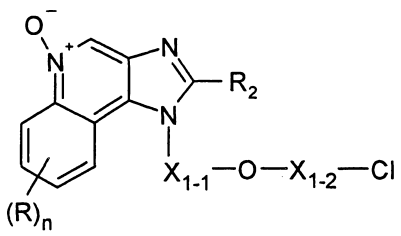
V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

35. 一種式XXV之化合物：



XXV

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

-R_4，

-X-R_4，

-X-Y-R_4，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$、

$-C(R_6)-$、

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

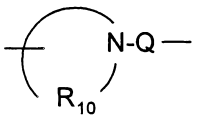
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

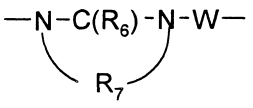
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

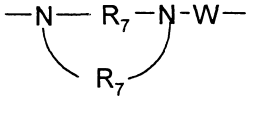
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



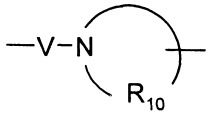
，



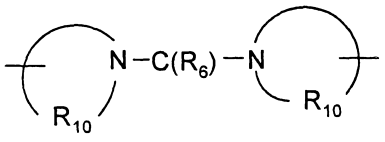
，



，



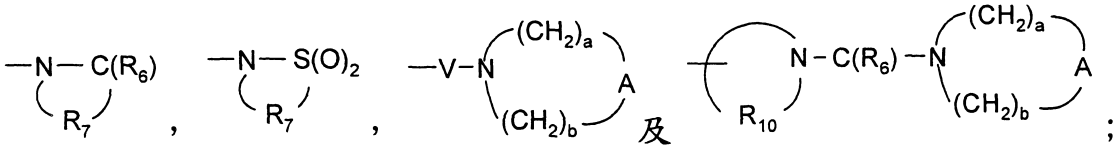
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、-$S(O)_{0-2}$-、-CH_2-及-$N(R_4)$-；

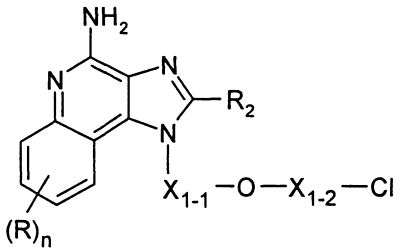
Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-$C(R_6)$-、-$C(R_6)$-$C(R_6)$-、-$S(O)_2$-、-$C(R_6)$-$N(R_8)$-W-、-$S(O)_2$-$N(R_8)$-、-$C(R_6)$-O-及-$C(R_6)$-$N(OR_9)$-；

V係選自由下列各基團組成之群：-$C(R_6)$-、-O-$C(R_6)$-、-$N(R_8)$-$C(R_6)$-及-$S(O)_2$-；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及-$S(O)_2$-；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7。

36. 一種式XXIVa之化合物：



XXIVa

其中：

X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自由下列各基團組成之群：C_{1-10}伸烷基、C_{4-10}伸烯基及C_{4-10}伸炔基；其中，伸烯基及伸炔基之末端碳原子為四面體；

R係選自由下列各基團組成之群：烷基、烷氧基、羥基、氟基及三氟甲基；

n為0至4；

R_2係選自由下列各基團組成之群：

$-R_4$，

$-X-R_4$，

$-X-Y-R_4$，及

$-X-R_5$；

X係選自由下列各基團組成之群：伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸芳基、伸雜芳基及伸雜環基，其中該等伸烷基、伸烯基及伸炔基可視情況經伸芳基、伸雜芳基或伸雜環基中斷或終止，且視情況經一或多個-O-基團中斷；

Y係選自由下列各基團組成之群：

$-O-$，

$-S(O)_{0-2}-$，

$-S(O)_2-N(R_8)-$，

$-C(R_6)-$，

$-C(R_6)-O-$，

$-O-C(R_6)-$，

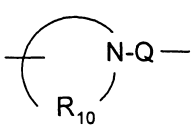
$-O-C(O)-O-$，

$-N(R_8)-Q-$，

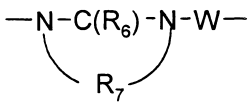
$-C(R_6)-N(R_8)-$，

$-O-C(R_6)-N(R_8)-$，

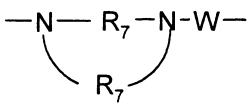
$-C(R_6)-N(OR_9)-$，



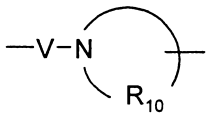
，



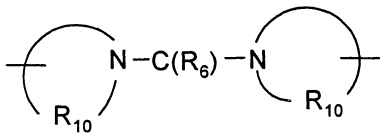
，



，



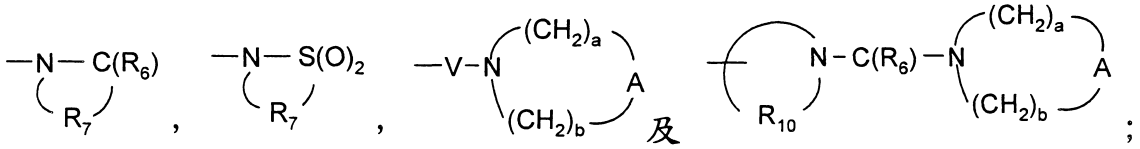
，及



；

R_4係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基，其中該等烷基、烯基、炔基、芳基、芳基伸烷基、芳氧基伸烷基、烷基伸芳基、雜芳基、雜芳基伸烷基、雜芳氧基伸烷基、烷基伸雜芳基及雜環基可未經取代或經一或多個獨立地選自由下列各基團組成之群之取代基取代：烷基、烷氧基、羥基烷基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、鹵素、硝基、羥基、巯基、氰基、芳基、芳氧基、芳基伸烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基伸烷氧基、雜環基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、(二烷基胺基)伸烷氧基，及在烷基、烯基、炔基及雜環基情況下之氧基；

R_5係選自由下列各基團組成之群：



；

R_6係選自由下列各基團組成之群：=O及=S；

R_7係C_{2-7}伸烷基；

R_8係選自由下列各基團組成之群：氫、烷基、烷氧基伸烷基及芳基伸烷基；

R_9係選自由下列各基團組成之群：氫及烷基；

R_{10}為C_{3-8}伸烷基；

A係選自由下列各基團組成之群：-O-、-C(O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-CH_2-$及$-N(R_4)-$；

Q係選自由下列各基團組成之群：一鍵、$-C(R_6)-$、$-C(R_6)-C(R_6)-$、$-S(O)_2-$、$-C(R_6)-N(R_8)-W-$、$-S(O)_2-N(R_8)-$、$-C(R_6)-O-$及$-C(R_6)-N(OR_9)-$；

V係選自由下列各基團組成之群：$-C(R_6)-$、$-O-C(R_6)-$、$-N(R_8)-C(R_6)-$及$-S(O)_2-$；

W係選自由下列各基團組成之群：一鍵、-C(O)-及$-S(O)_2-$；及

a及b獨立地為1至6之整數，其限制條件為a＋b為7；

或其醫藥學上可接受之鹽。

37. 如請求項30、32或33中任一項之化合物或鹽，其中R_1係直鏈或支鏈C_{1-4}烷基、芳基或含有一或兩個雜原子之5至10員雜芳基，其中該烷基、芳基或雜芳基可未經取代或經一或多個取代基取代。

38. 如請求項32至36中任一項之化合物或鹽，其中R_2係氫、

烷基、羥基伸烷基或烷氧基伸烷基。

39. 如請求項30至36中任一項之化合物或鹽，其中X_{1-1}及X_{1-2}獨立地選自C_{2-7}伸烷基。

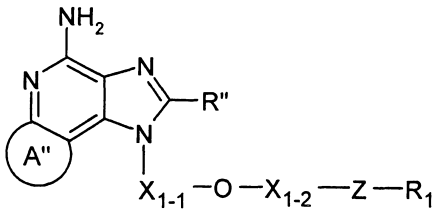
40. 如請求項30至36中任一項之化合物或鹽，其中n為0。

七、指定代表圖：

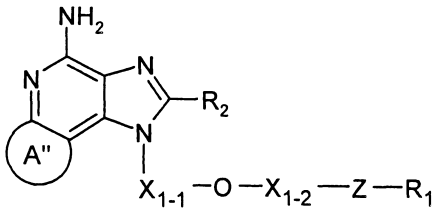
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

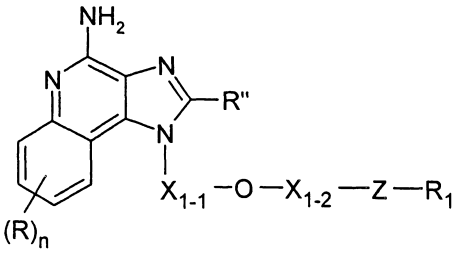
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



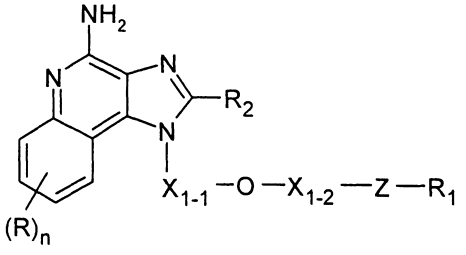
I



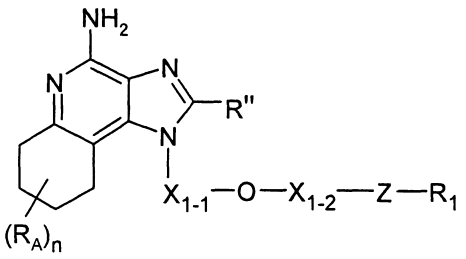
Ia



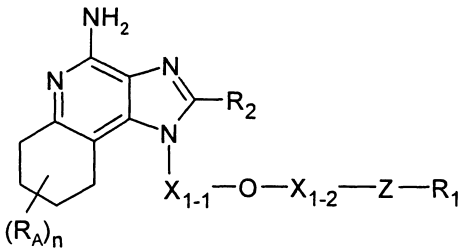
II



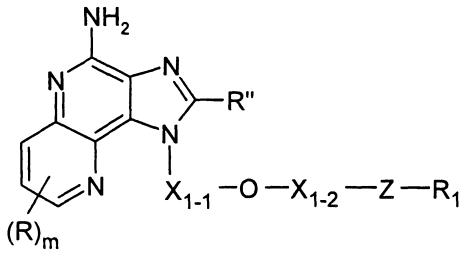
IIa



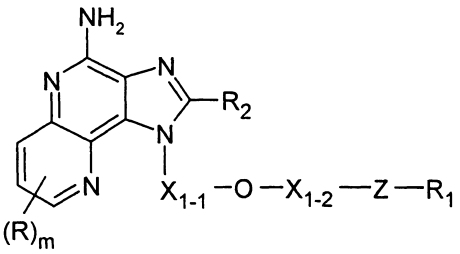
III



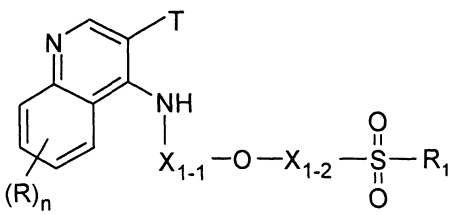
IIIa



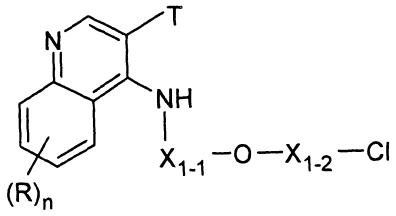
IV



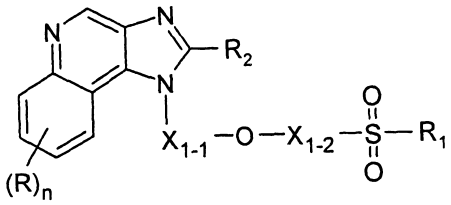
IVa



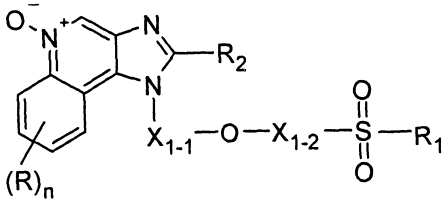
V



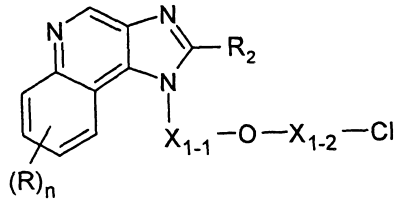
VI



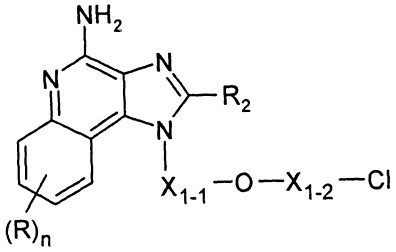
VIII



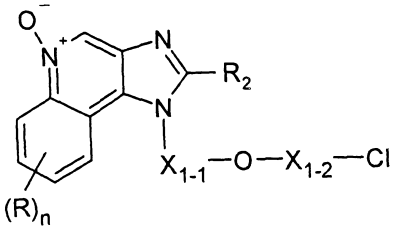
IX



XXIIIa



XXIVa



XXV