

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01812069.5

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 491/14 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 10 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 100554268C

[22] 申请日 2001.5.9 [21] 申请号 01812069.5

[30] 优先权

[32] 2000.5.9 [33] US [31] 60/202,947

[32] 2001.5.8 [33] US [31] 09/850,858

[86] 国际申请 PCT/US2001/014996 2001.5.9

[87] 国际公布 WO2001/085686 英 2001.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.30

[73] 专利权人 赛福伦公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 马克·A·阿托尔

罗恩·比霍夫斯基 桑卡尔·查特吉

德里克·邓恩

罗伯特·L·赫德金斯

[56] 参考文献

US5166204A 1992.11.24

WO99/59975A 1999.11.25

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 樊卫民 杨 青

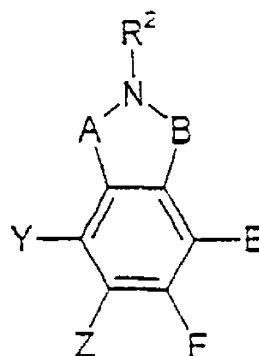
权利要求书 19 页 说明书 172 页 附图 8 页

[54] 发明名称

作为 PARP、VEGFR2 和 MLK3 酶的抑制剂的
多环化合物及用途

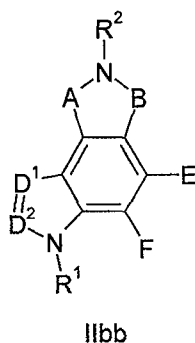
[57] 摘要

本发明涉及介导酶活性的式 (Ia) 的新型多环分子。具体而言, 该化合物可有效治疗涉及 PARP、VEGFR2 和 MLK3 酶活性的疾病或症状, 包括例如神经变性疾病、炎症、局部缺血和癌症。



Ia

1. 式 IIbb 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、
或 $C(=O)NR^3$;

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的 C_{4-7} 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

R^1 是:

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基; 甲酰基; C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^2 是:

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基; 甲酰基; C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、 C_{1-6} 低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基或具有至少一个取代基 J 的 C_{6-10} 芳基;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、C₁₋₆ 低级烷基羰基、C₆₋₁₀ 芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、C₁₋₆ 低级烷基氨基、C₂₋₁₂ 低级二烷基氨基、酰氨基、C₁₋₆ 低级烷基酰氨基、C₂₋₁₂ 低级二烷基酰氨基、C₁₋₆ 低级烷氧基羰基氨基、C₆₋₁₀ 芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、C₁₋₆ 低级烷氧基、C₆₋₁₀ 低级芳氧基、C₆₋₁₀ 芳烷氧基、C₁₋₆ 低级烷基、C₃₋₇ 环烷基、3-10 元的杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元的杂芳基、磺酰基酰氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基酰氨基、C₆₋₁₀ 芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J³ 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、C₁₋₆ 低级烷基、C₆₋₁₀ 芳氧基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、膦酸、C₁₋₆ 低级烷基、膦酸 C₁₋₆ 低级烷基酯、膦酸 C₆₋₁₀ 芳基酯、氨基羧基、5-10 元的杂芳基或 3-10 元的杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2；

D¹ 和 D² 各自独立地是：

C(X¹)、C(X²)或 N；和

X¹ 和 X² 各自独立地是：

氢，卤素，基团 J，C₁₋₆ 低级烷基，

具有至少一个取代基 J 的 C₁₋₆ 低级烷基，

取代或未取代的 C₃₋₇ 环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 C₂₋₆ 杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的芳基，其中所述取代的 C₆₋₁₀ 芳基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 5-10 元的杂芳基，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或

X¹ 和 X² 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄₋₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；或

取代或未取代的 5-10 元的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 J³ 是氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、C₁₋₆ 低级烷基、芳氧基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、膦酸、C₁₋₆ 低级烷基、膦酸 C₁₋₆ 低级烷基酯或膦酸 C₆₋₁₀ 芳基酯。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 是 C(=O)、CH₂、CH(OR³)或 CH(SR³)；

B 是 C(=O)；和

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C₅ 环烷基基团。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 是 C(=O)；

B 是 CH₂；和

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C₅ 环烷基基团。

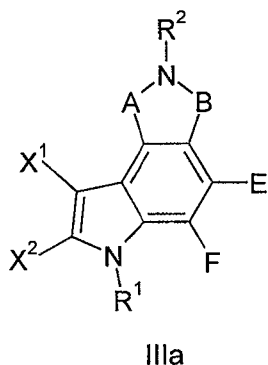
5. 权利要求 1 所述的化合物，其中：

A 和 B 各自独立地是 C(=O)、CH₂、CH(OR³)或 CH(SR³)；和

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄₋₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J。

6. 式 IIIa 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、
或 $C(=O)NR^3$ ；

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的 C_{4-7} 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

R^1 是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基；甲酰基； C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^2 是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基；甲酰基； C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、 C_{6-10} 芳基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基或具有至少一个取代基 J 的 C_{6-10} 芳基；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、 C_{1-6} 低级烷基羰基、 C_{6-10} 芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、 C_{1-6} 低级烷基氨基、 C_{2-12} 低级二烷基氨基、酰氨基、 C_{1-6} 低级烷基酰氨基、 C_{2-12} 低级二烷基酰氨基、 C_{1-6} 低级烷氧基羰基氨基、 C_{6-10} 芳氧

基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、C₁₋₆低级烷氧基、C₆₋₁₀低级芳氧基、C₆₋₁₀芳烷氧基、C₁₋₆低级烷基、C₃₋₇环烷基、3-10元的杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-10元的杂芳基、磺酰基酰氨基、C₁₋₆烷基磺酰基酰氨基、C₆₋₁₀芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J³是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、C₁₋₆低级烷基、C₆₋₁₀芳氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、膦酸、C₁₋₆低级烷基、膦酸 C₁₋₆低级烷基酯、膦酸 C₆₋₁₀芳基酯、氨基羰氧基、5-10元的杂芳基或3-10元的杂环烷基；和

任意两个相邻的J基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-，其中X独立地是O或NH，以及p是1或2。

X¹和X²各自独立地是：

氢，卤素，基团J，C₁₋₆低级烷基，

具有至少一个取代基J的C₁₋₆低级烷基，

取代或未取代的C₃₋₇环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基J，

取代或未取代的C₂₋₆杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基J，

取代或未取代的C₆₋₁₀芳基，其中所述取代的芳基基团具有至少一个取代基J，

取代或未取代的5-10元的杂芳基，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基J；或

X¹和X²与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的C₄₋₇环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基J；

取代或未取代的C₆₋₁₀芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个取代基J；或

取代或未取代的5-10元的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基J。

7. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 J^3 是氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、 C_{1-6} 低级烷基、芳氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、膦酸、 C_{1-6} 低级烷基、膦酸 C_{1-6} 低级烷基酯或膦酸 C_{6-10} 芳基酯。

8. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 E 和 F 与它们相连的原子一起形成 C_5 环烷基基团。

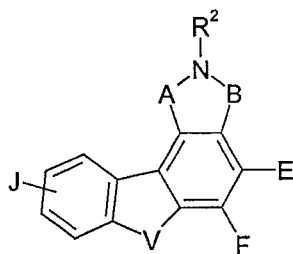
9. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 X^1 和 X^2 是取代的或未取代的 5-10 元的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J。

10. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 A 和 B 独立地是 $C(=O)$ 或 CH_2 。

11. 权利要求 6 所述的化合物, 其中 E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C_5 的环烷基基团; X^1 和 X^2 是取代的或未取代的 5-10 元的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J; A 和 B 独立地是 $C(=O)$ 或 CH_2 。

12. 权利要求 11 所述的化合物, 其中取代的或未取代的 5-10 元的杂芳基基团是吡啶基或嘧啶基; 以及 A 和 B 是 $C(=O)$ 。

13. 式 IVa 的化合物:



IVa

其中:

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、
或 $C(=O)NR^3$ ；

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的 C_{4-7} 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

V 是 $N(R^1)$ 、O 或 S；

R^1 是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基；甲酰基； C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^2 是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基；甲酰基； C_{1-6} 低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷酰基、 C_{1-6} 低级烷基磺酰基、 C_{6-10} 芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、 C_{1-6} 低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的 C_{1-6} 低级烷基或具有至少一个取代基 J 的 C_{6-10} 芳基；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、 C_{1-6} 低级烷基羰基、 C_{6-10} 芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、 C_{1-6} 低级烷基氨基、 C_{2-12} 低级二烷基氨基、酰氨基、 C_{1-6} 低级烷基酰氨基、 C_{2-12} 低级二烷基酰氨基、 C_{1-6} 低级烷氧基羰基氨基、 C_{6-10} 芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、 C_{1-6} 低级烷氧基、 C_{6-10} 低级芳氧基、 C_{6-10} 芳烷氧基、 C_{1-6} 低级烷基、 C_{3-7} 环烷基、3-10 元的杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元的杂芳基、磺酰基酰氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基酰氨基、 C_{6-10} 芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、 C_{1-6} 低级烷基、 C_{6-10}

芳氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、膦酸、C₁₋₆低级烷基、膦酸 C₁₋₆低级烷基酯、膦酸 C₆₋₁₀芳基酯、氨基羰氧基、5-10 元的杂芳基或 3-10 元的杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

14. 权利要求 13 所述的化合物，其中 J³ 是氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、C₁₋₆低级烷基、C₆₋₁₀芳氧基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、膦酸、C₁₋₆低级烷基、膦酸 C₁₋₆低级烷基酯或膦酸 C₆₋₁₀芳基酯。

15. 权利要求 13 所述的化合物，其中 V 是 N(R¹)；基团 E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C₅ 的环烷基基团；以及 A 和 B 独立地是 C(=O)或 CH₂。

16. 一种药物组合物，其中包含权利要求 1~15 所述的化合物和可药用载体。

17. 权利要求 1~15 所述的化合物在制备药物中的应用，所述的药物用于：

a) 通过使 PARP、VEGFR2 或 MLK3 与所述的化合物接触，抑制所述的 PARP、VEGFR2 或 MLK3 活性；

b) 治疗或预防神经变性疾病，如帕金森病、亨廷顿氏舞蹈病或阿尔茨海默氏病；

c) 治疗创伤性中枢神经系统损伤或预防与创伤性中枢神经系统损伤相关的神经元变性；

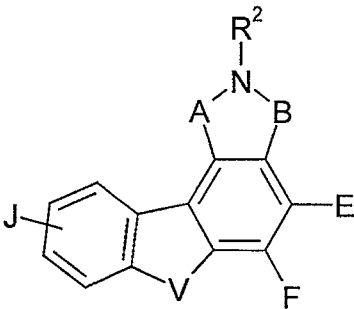
d) 治疗大脑局部缺血、心脏局部缺血、炎症、内毒性休克或糖尿病；

e) 抑制哺乳动物中血管形成；

f) 治疗细胞增殖性失调，如实体瘤、糖尿病性视网膜病、眼内新血管综合症、斑点变性、风湿性关节炎、牛皮癣或子宫内膜异位；或

g) 治疗哺乳动物癌症。

18. 选自如下的化合物，

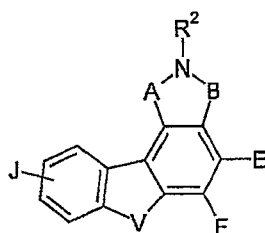


IV

式 IV 的化合物，其中 B 是 CO，J 是 H，V 是 NR¹，以及 E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团，A、R¹ 和 R² 的变化如下所列：

表 1

编号	A	R ¹	R ²
1a	CO	H	H
1b	CO	H	(CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph
1c	CO	H	(CH ₂) ₃ CN
1d	CO	H	(CH ₂) ₃ Cl
1e	CO	H	(CH ₂) ₃ OH
1f	CO	H	(CH ₂) ₃ -哌啶
1g	CO	H	(CH ₂) ₃ -吗啉
1h	CO	H	(CH ₂) ₃ -NEt ₂
1i	CO	H	(CH ₂) ₄ -NHCOCH ₃
1j	CO	H	SO ₂ Ph
1k	CO	H	赖氨酸(2 HCl)
1l	CO	H	β-丙氨酸(HCl)
1m	CO	H	甘氨酸(HCl)
1n	CO	H	(CH ₂) ₂ OCH ₂ Ph
1o	CO	H	(CH ₂) ₂ NEt ₂
1p	CO	H	CH ₂ COOCH ₂ Ph
1q	CO	H	CH ₂ COOH
1r	CO	H	CH ₂ CONH ₂
1s	CO	H	CH ₂ -邻苯二甲酰亚胺
1t	CH ₂	CH ₃	H
1u	CH ₂	(BOC) ₂ Lys	H
1v	CH ₂	Lys	H



IV

式 IV 的化合物，其中 B 是 CO，R² 是 H，V 是 NH，以及 E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团，A 和 J 的变化如下所列：

表 2

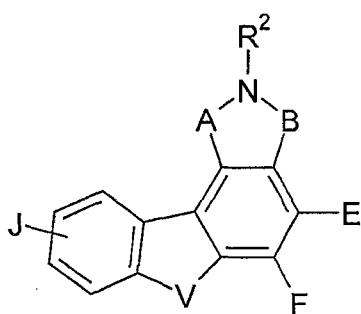
编号	A	J (3-取代基)
2a	CO	Br
2b	CO	Cl
2c	CO	F
2d	CO	CH ₃ CO
2e	CO	BrCH ₂ CO
2f	CO	CH ₃ BrCHCO
2g	CO	N-甲基哌嗪代-CH ₂ CO
2h	CO	吗啉代-CH ₂ CO
2i	CO	哌啶子基-CH ₂ CO
2j	CO	二乙氨基-CH ₂ CO
2k	CO	tBuO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO
2l	CO	HO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO
2m	CO	HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CO
2n	CO	1,2,4-三唑-2-基 CH ₂ CO
2o	CO	CN
2p	CO	NH ₂ CH ₂
2q	CO	六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮-3-NHCH ₂
2r	CO	CH ₃ CONHCH ₂
2s	CO	CH ₃ CH ₂ CONHCH ₂
2t	CO	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂
2u	CO	苯甲酰基-NHCH ₂
2v	CO	BOC-NHCH ₂ CONHCH ₂
2w	CO	BOC-NH(CH ₂) ₃ CONHCH ₂
2x	CO	H ₂ NCH ₂ CONHCH ₂
2y	CO	H ₂ N(CH ₂) ₃ CONHCH ₂
2z	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂
2aa	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂
2ab	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂

2ac	CO	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_2$
2ad	CO	BOC-NHCH ₂
2ae	CO	SO ₃ H
2af	H,H	Cl
2ag	H,H	CO ₂ H
2ah	H,H	CO ₂ CH ₃
2ai	H,H	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂
2aj	H,H	CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O
2ak	H,H	CONC ₄ H ₈ O
2al	H,H	CON(CH ₃)CH ₂ (4-Pyr)
2am	H,H	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (1-咪唑)
2an	H,H	CON(CH ₃)CH ₂ (2-Pyr)
2ao	CO	OH
2ap	CO	OCH ₃
2aq	CO	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃
2ar	CO	OCH ₂ CH ₂ NEt ₂
2as	CO	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂
2at	CO	OCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O
2au	CO	OAc
2av	CO	CHO
2aw	CO	CH ₂ OH
2ax	CO	CHOHCH ₃
2ay	CH-OH	H
2az	CO	CH ₂ CH ₃
2ba	CO	COCO ₂ CH ₃
2bb	CO	COCO ₂ H
2bc	CO	CH ₂ CN
2bd	CO	CO ₂ H
2be	CO	CH ₂ CH ₂ NH ₂
2bf	CO	CH ₃
2bg	CO	CH ₂ OCOCH ₂ NMe ₂
2bh	CO	CONH ₂
2bi	CO	CO ₂ CH ₃
2bj	CO	CH ₂ NMe ₂
2bk	CO	CH ₂ NHEt
2bl	CO	CH ₂ N ⁿ Pr
2bm	CO	CH ₂ NEt ₂
2bn	CO	CH ₂ N ⁿ Bu ₂
2bo	CO	CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂
2bp	CO	CH ₂ NH ⁿ Bu
2bq	CO	CH ₂ NHCH ₂ Ph
2br	CO	CH ₂ NH ⁱ Pr

2bs	CO	$\text{CH}_2\text{N}^i\text{Pr}_2$
2bt	CO	CH_2NHMe
2bu	CO	CH_2NMe_3
2bv	CO	$\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$
2bw	CO	$\text{CH}_2\text{NcC}_4\text{H}_8$
2bx	CO	$\text{CH}_2\text{NcC}_5\text{H}_{10}$
2by	CO	$\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2(1\text{-四唑})$
2bz	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{CH}_3$
2ca	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{tBu}$
2cb	CO	$\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$
2cc	CO	$\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$
2cd	CO	$\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$
2ce	CO	CH_2NHCHO
2cf	CHOH	CH_2NHCHO
2cg	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
2ch	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
2ci	CO	$\text{CONHCH}_2(4\text{-Pyr})$
2cj	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2(4\text{-咪唑})$
2ck	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_5\text{NMe}_2$
2cl	CO	$\text{CONHCH}_2(3\text{-Pyr})$
2cm	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$
2cn	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$
2co	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$
2cp	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{O}$
2cq	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{NCH}_3$
2cr	CO	$\text{CONHCH}_2(2\text{-THF})$
2cs	CO	$\text{CONHNC}_4\text{H}_8\text{NCH}_3$
2ct	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
2cu	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
2cv	CO	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
2cw	CO	$\text{CONMeCH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
2cx	CO	$\text{CONMeCH}_2(4\text{-Pyr})$
2cy	CO	$\text{CONMeCH}_2(4\text{-哌啶基})$
2cz	CO	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$
2da	CO	$\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$
2db	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{C}(\text{乙二醇缩酮})$
2dc	CO	$\text{CONH}[(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$
2dd	CO	$\text{CONC}_4\text{H}_8\text{CO}$
2de	CO	CH_2OEt
2df	CO	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(2\text{-Pyr})$
3a	CO	2-氨基噻唑-4-基
3b	CO	2-甲基噻唑-4-基

3c	CO	2-甲基-5-溴代噻唑-4-基
3d	CO	2-氨基-5-甲基噻唑-4-基
3e	CO	2-[(BOC _{NH})CH(CO ₂ tBu)(CH ₂) ₃ NH]噻唑-4-基
3f	CO	2-[NH ₂ CH(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ NH]噻唑-4-基
3g	CO	2-胍基噻唑-4-基
3h	CO	2-(甲氨基)噻唑-4-基
3i	CO	2-(乙酰氨基)噻唑-4-基
3j	CO	2-(PhCH ₂ CONHCH ₂)噻唑-4-基
3k	CO	2-(氨甲基)噻唑-4-基
3l	CO	2-(乙酰氨基)咪唑-2-基
3m	CO	2-(甲磺酰胺基甲基)噻唑-4-基
3n	CO	2-(乙酰氨基甲基)噻唑-4-基
3o	CO	2-(EtNHCONHCH ₂)噻唑-4-基
3p	CO	2-(tBuSO ₂ CH ₂)噻唑-4-基
3q	CO	2-(tBuO ₂ CCH ₂)噻唑-4-基
3r	CO	2-(异戊酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基
3s	CO	2-(丙酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基
3t	CO	2-(异丁酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基
3u	CO	2-(丁酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基
3v	CO	2-(戊酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基
3w	CO	2-(环丙羰基 NHCH ₂)-噻唑-4-基
3x	CO	2-(环戊羰基 NHCH ₂)-噻唑-4-基
3y	CO	2-(叔丁基 CO ₂ CH ₂)噻唑-4-基
3z	CO	2-(CH ₃ SO ₂ CH ₂)噻唑-4-基
3aa	CO	2-(噁唑-5-基)噻唑-4-基
3ab	CO	2-(葡糖氨基)噻唑-4-基
4a	CO	2-(CH ₃ O ₂ C)吡咯烷-CH ₂ CO
4b	CO	2-(tBuO ₂ C)吡咯烷-CH ₂ CO
4c	CO	2-(HO ₂ C)吡咯烷-CH ₂ CO
4d	CO	<i>t</i> BocNH(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO
4e	CO	H ₂ N(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO
4f	CO	吗啉代-CO(CH ₂) ₂ CO
4g	CO	HO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO
4h	CO	2-(tBuO ₂ C)吡咯烷-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4i	CO	Et ₂ NCO(CH ₂) ₂ CO
4j	CO	2-(HO ₂ C)吡咯烷-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4k	CO	3-(HO ₂ C)吡嗪-2-基-CO
4l	CO	6-氧代-4,5-二氢吡嗪-3-基
4m	CO	6-氧代-1-甲基-4,5-二氢吡嗪-3-基
4n	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO
4o	CO	2-(H ₂ NCO)吡咯烷-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4p	CO	哌啶-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO

4q	CO	4-BOC-哌嗪-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4r	CO	哌嗪-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4s	CO	八氢吡辛因-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
4t	CO	吡咯烷-1-基-CO(CH ₂) ₂ CO
5a	CH ₂	H
5b	CH ₂	Br
5c	CH ₂	CN
5d	CH ₂	CH ₂ NH ₂
5e	CH ₂	CH ₃
5f	CH ₂	(BOC) ₂ Lys-NHCH ₂
5g	CH ₂	Lys-NHCH ₂



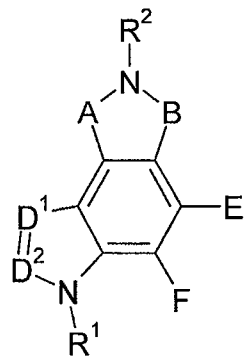
IV

式 IV 的化合物，其中 V 是 NR¹，

表 3

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²
1a	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	H	H
5a	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃		H	H	H
6b	CO	CO	CH ₃	CH ₃	H	H	H
6e	CO	CO	(CH ₂) ₃		3-Br	H	Lys
6f	CO	CO	(CH ₂) ₃		3-Cl	H	Lys
6g	CO	CO	(CH ₂) ₃		3-F	H	Lys
6h	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃		H	H	CHO
6i	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃		3-Br	Lys	H
6j	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃		3-CN	Lys	H
6k	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	H	CHO
6l	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	H	CH ₂ OH
6m	CO	CO	(CH ₂) ₃		H	CH ₂ -NMe ₂	H
6n	CO-NH	NHCO	(CH ₂) ₃		H	H	H
6o	CH-OH/CO	CO/CH-OH	(CH ₂) ₃		CO ₂ H	H	H

6p	CO	CO	(CH ₂) ₃	CH ₂ NMe ₂	CH ₂ OH	H
----	----	----	---------------------------------	----------------------------------	--------------------	---

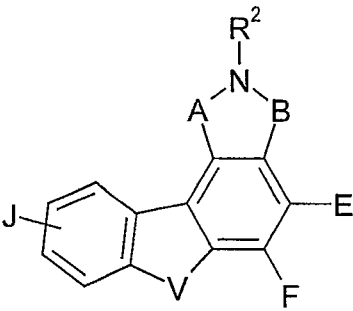


IIb

式 IIb 的化合物，其中 R¹ 是 H，R² 是 H，

表 4

编号	A	B	D ¹	D ²	E, F
8b	CO	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃
8c	CO	CO	Br-C	CH	(CH ₂) ₃
8d	CO	CO	NC-C	CH	(CH ₂) ₃
8e	CONH	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃
8f	CO	CO	C-Br	C-Br	(CH ₂) ₃
8g	CO	CO	C-CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃
8h	CO	CO	N=CH-HC=CH		(CH ₂) ₃
8i	CO	CO	N(CH ₃)=CH-CH=CH		(CH ₂) ₃
8j	H,H	H,H	HC=CH-CH=CH		(CH ₂) ₃
8k	CO	CO	N=CH-C(CH ₃)=CH		(CH ₂) ₃



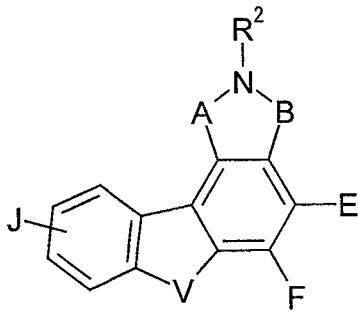
IV

式 IV 的化合物，其中 V 是 NR¹，

表 5

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²
11a	CO	CH ₂	(CH ₂) ₃		H	H	H
11b	CO	CO	(CH ₂) ₄		H	H	H
11c	CO	CO	Pr	Et	H	H	H
11d	CO	CO	(CH ₂) ₄		H	CH ₃	H
11e	CO	CO	CH=CHCH=CH		H	H	H
11f	CO	CO	OCH ₂ CH ₂		H	H	H
11g	CO	CO	O-CH=CH		H	H	H
11h	CO	CO	CH=CH-O		H	H	H
12a	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	H
12b	CH ₂ 或 CO	CO 或 CH ₂	CH=NCH=CH		H	H	H
12c	CH ₂	CO	CH=NCH=CH		H	H	H
12d	CO	CH(OH)	CH=NCH=CH		H	H	H
12e	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et
12f	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH
12g	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CH ₂ OH
12h	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CO ₂ Et
12i	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	吡啶-2-基-CH ₂
12j	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
12k	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	CH ₂ CH ₂ CN
12l	CO	CO	CH=NCH=CH		H	H	4-HO-Bn
12m	CO	CO	CH=NCH=CH		H	4-HO-Bn	4-HO-Bn
12n	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH ₃		H	H
12o	CO	CO	CH=NCH=CH	1-CH ₃		H	H
12p	CO	CO	CH=NCH=CH	3-Br		H	H

12q	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(MeO-CH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H
12r	CH(OH)	CO	CH=NCH=CH	3-(MeO-CH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H
12s	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(噻吩-2-基)	H	H
12t	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(1-Me-吡咯-2-基)	H	H
12u	CO	CO	CH=NCH=CH	3-(吡啶-4-基)	H	H
12v	CO	CO	CH=NCH=CH	3-COCH ₂ CH ₂ -CO ₂ CH ₃	H	H
12w	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CO ₂ Et	H	H
12x	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONC ₄ H ₈ O	H	H
12y	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONEt ₂	H	H
12z	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH-CONH ₂	H	H
12aa	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CHCN	H	H
12ab	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH(3-Pyr)	H	H
12ac	CO	CO	CH=NCH=CH	3-CH=CH(4-Pyr)	H	H
13a	CO	CO	CH ₂ NMeCH ₂ CH ₂	H	H	H
13b	CO	CO	CH ₂ NBnCH ₂ CH ₂	H	H	H

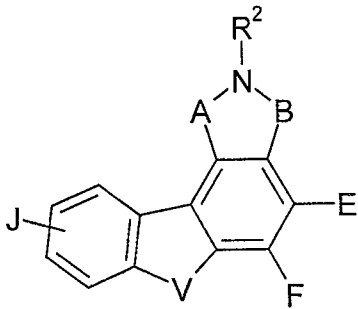


IV

式 IV 的化合物，其中 J 是 H，R² 是 H，

表 6

编号	A	B	E, F	V
14	CO	CO	(CH ₂) ₃	S
15	CO	CO	(CH ₂) ₃	O

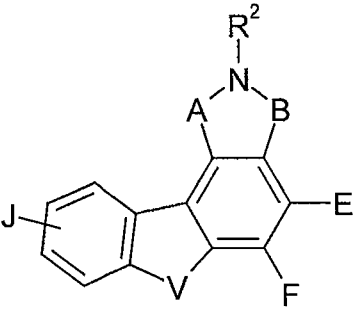


IV

式 IV 的化合物，其中 R² 是 H，

表 7

编号	A	B	E, F	J	V
14a	CO	CO	(CH ₂) ₃	2-OCH ₃	NH
14b	CO	CO	(CH ₂) ₃	4-OCH ₃	NH



IV

式 IV 的化合物，其中 R² 是 H，E-F=(CH₂)₃。

表 8

实施例	A	J
15a	CO	3-OCONC ₄ H ₈ O
15b	CO	3-OCONC ₄ H ₈ NCH ₃
15c	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ OCH ₃
15d	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-咪唑基)
15e	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-丁内酰胺)
15f	CO	3-OCONHCH ₂ (3-吡啶基)
15g	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-吡啶基)
15h	CO	3-OCONHCH ₃ (CH ₂) ₂ (2-吡啶基)
15i	CO	3-OCONHCH ₃ [CH ₂ (4-吡啶基)]
15j	CO	3-OCONHCH ₂ (5-四唑)
15k	CO	3-OCONHNC ₄ H ₈ O
15l	CO	3-OCONC ₄ H ₈ N(CH ₂) ₂ OH
15m	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-吡啶基)

。

19. 一种药物组合物，其中包含权利要求 18 所述的化合物和可药用载体。

作为 PARP、VEGFR2 和 MLK3 酶的抑制剂的 新型多环化合物及用途

发明领域

本发明涉及新型多环化合物及其用途。更具体而言，本发明涉及新型多环化合物以及它们在例如酶活性介导上的用途。

发明背景

多腺苷二磷酸核糖聚合酶（PARP，又称多腺苷二磷酸核糖合成酶或 PARS）为催化多腺苷二磷酸核糖链从 NAD^+ 合成的核酶，其作为 DNA 修复过程的一部分，是对单链 DNA 断裂的反应（de Murcia 等，Trends Biochem. Sci. 1994, 19, 172; Alvarez-Gonzalez 等，Mol. Cell. Biochem. 1994, 138, 33.）。用于腺苷二磷酸核糖基化的染色质相关的蛋白底物包括组蛋白、DNA 代谢酶和 PARP 自身，在表面谷氨酸残基上修饰。PARP 催化一个腺苷二磷酸核糖单位与蛋白附着（起始），接着通过 2'-1"糖苷键聚合多达 200 个腺苷二磷酸核糖单体（延伸）。此外，PARP 催化多聚体以较低频率枝化。

PARP 在 DNA 修复过程中的作用未完全限定。PARP 与缺口双链 DNA 的结合提示通过短暂阻断 DNA 复制或重组可促进修复过程。随后的 PARP 的多腺苷二磷酸核糖基化可导致引入大量的负电荷，诱发修饰蛋白与 DNA 的排斥。然后染色质结构变得松弛，增强了 DNA 修复酶接近损伤位点。

假设 PARP 对细胞损伤或应力反应的过度活化导致细胞死亡（Sims 等，Biochemistry, 1983, 22, 5188; Yamamoto 等，Nature 1981, 294, 284）。由 DNA 链断裂导致的 PARP 活化可被氧化氮（NO）或各种活性氧中间体介导。当 DNA 损伤程度大时，PARP 可催化大量的多腺

苷二磷酸核糖基化, 以减少 NAD^+ 的细胞水平。由于细胞通过 NAD^+ 的再合成试图维持动态平衡, 因而 ATP 水平突然降低 (这是因为一个 NAD^+ 分子的合成需要四个 ATP 分子), 而且细胞可能会因为能量储存减少而死亡。

已有报道, PARP 活化在大量病态的细胞死亡中发挥作用, 这暗示 PARP 抑制剂在这些状况中具有治疗功效。在大鼠中的病灶性大脑局部缺血之后, 已观察到增强的多腺苷二磷酸核糖基化, 这与中风中的 PARP 活化一致 (Tokime 等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, 18, 991)。公布的药理学和遗传学数据的实体支持了 PARP 抑制剂在大脑局部缺血或中风之后将是神经保护性的这种假设。PARP 抑制剂防御大鼠大脑皮层培养物中的 NMDA-或 NO-诱导的神经毒性 (Zhang 等, *Science*, 1994, 263, 687; Eliasson 等, *Nature Med.*, 1997, 3, 1089)。根据所观察到的系列化合物对神经的保护程度可直接将它们的活性等同于 PARP 抑制剂。

在中风的动物模型中, PARP 抑制剂也可表现出神经保护性功效。在病灶性大脑局部缺血的大鼠模型中, 在局部缺血起始前 2 小时和起始后 2 小时腹膜内给药 (10 mg/kg) 之后, 强有力的 PARP 抑制剂 DPQ (3,4-二氢-5-[4-(1-哌啶基)丁氧基]-1(2H)-异喹啉酮) (Suto 等, 美国专利号 5,177,075) 使梗塞体积减少了 54% (永久的 MCAo 和 90 分钟两边的普通颈动脉闭塞) (Takahashi 等, *Brain Res.*, 1997, 829, 46)。在采用缝合线方法 MCA 闭塞 2 小时之后, 向脑室内施用较弱的 PARP 抑制剂 3-氨基苯甲酰胺 (3-AB), 小鼠中的梗塞体积降低了 47% (Endres 等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997, 17, 1143)。局部缺血 24 小时后用 3-AB 处理也增强了功能恢复, 削弱了局部缺血组织中 NAD^+ 水平的降低, 并且降低了多腺苷二磷酸核糖多聚体的合成, 正如免疫组织化学所确定。相类似, 3-AB (10 mg/kg) 显著减少了大鼠病灶性局部缺血的缝合闭塞模型中的梗塞体积 (Lo 等, *Stroke*, 1998, 29, 830)。在大鼠局部缺血的永久性中脑动脉闭塞模型中也观察到了 3-AB (3-30

mg/kg, 脑室内 (i.c.v.) 的神经保护作用 (Tokime 等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1998, 18, 991)。

其中 PARP 基因已被制成非功能性的小鼠 (Wang, *Genes Dev.* 1995, 9, 509), 可用于帮助确认 PARP 在神经变性中的作用。由于 NMDA、NO 或缺氧-葡萄糖的神经毒性在来自 PARP^{-/-}小鼠的初级大脑皮层培养物中实际上被取消 (Eliasson 等, *Nature Med.*, 1997, 3, 1089)。在局部缺血的小鼠缝合线模型中, 观察到 PARP^{-/-}小鼠中的梗塞体积减少了 80%, 而在 PARP^{+/-}小鼠中减少了 65%。Endres 等 (1997) 报道了在 PARP^{-/-}小鼠中梗塞体积减少了 35%, 而在 PARP^{+/-}动物中减少了 31%。除了神经保护外, PARP^{-/-}小鼠表明在神经学得分上的改进并且显示在局部缺血后 NAD⁺水平的增加。

还有临床前的证据暗示 PARP 抑制剂在治疗帕金森氏病中可能是有效的。这是因为黑质中多巴胺能神经元的损失是帕金森氏病的标志。用神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 处理实验动物或人再现了多巴胺能神经元的丧失和帕金森氏病的颤动症状。MPTP 激活了黑质中的 PARP, 但缺乏 PARP 的小鼠对 MPTP 的神经变性作用具有抗性 (Mandir 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1999, 96, 5774)。同样据报道, 在给小鼠施用 MPTP 之后, PARP 抑制剂 3-氨基苯甲酰胺减少了纹状体中 NAD⁺的损失 (Cosi 等, *Brain Res.*, 1998, 809, 58)。

PARP 的活化已牵涉到功能欠缺, 这些欠缺可从外伤性脑损伤和脊髓损伤中产生。在外伤性脑损伤的受控皮层影响模型中, PARP^{-/-}小鼠与 PARP^{+/-}小鼠比较显示显著提高了运动和识别功能 (Whalen 等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1999, 19, 835)。过亚硝酸盐 (Peroxynitrite) 的产生和 PARP 的活化已在脊髓损伤大鼠中得到证实 (Scott 等, *Ann. Neurol.*, 1999, 45, 120)。这些结果暗示 PARP 的抑制剂可提供保护避免在头部或脊柱创伤后功能丧失。

在局部缺血和再灌注之后，作为细胞死亡介体的 PARP 的作用可能不限于神经系统。就此而论，近期的出版物报道了各种结构不同的 PARP 抑制剂，包括 3-AB 和相关化合物，在兔子心脏局部缺血和再灌注之后减少了梗塞大小 (Thiemermann 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1997, 94, 679)。在分离的灌注兔子心脏模型中，在全身局部缺血和再灌注之后，PARP 抑制减少了梗塞体积和收缩性功能紊乱。局部缺血和再灌注之后，骨骼肌的坏死也由 PARP 抑制剂减少。据 Zingarelli 和其同事报道，在大鼠心肌局部缺血/再灌注模型中，3-AB 具有相似的心脏保护作用 (Zingarelli 等, *Cardiovascular Research*, 1997, 36, 205)。这些体内结果得到了培养的大鼠心肌细胞实验数据的进一步支持 (Gilad 等, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1997, 29, 2585)。在用氧化剂如过氧化氢、过亚硝酸盐和氧化氮供体处理之后，观察到 PARP 抑制剂 (3-AB 和尼克酰胺) 保护心肌细胞避免线粒体呼吸减少。近来证实，在心肌局部缺血和再灌注之后，小鼠中 PARP 的遗传破坏提供了延迟的细胞损伤保护以及炎性介体的产生 (Yang 等, *Shock* 2000, 13, 60)。这些数据支持在心肌梗塞之后施用 PARP 抑制剂能有助于阳性结果的假设。PARP 抑制剂特别有用的应用也许包括与治疗一致的施用，所述治疗设计成再灌注受影响的心脏面积，包括血管形成术或凝块溶解药物如 tPA。

PARP 活性也牵连到各种炎症性疾病中发生的细胞损伤。通过促炎刺激物的巨噬细胞的活化可导致产生氧化氮和超氧阴离子，它们组合生成过亚硝酸盐，导致形成 DNA 单链断裂和 PARP 的活化。PARP 作为炎症疾病介体的作用得到了在众多动物模型中使用 PARP^{-/-}小鼠或 PARP 抑制剂的实验支持。例如，受到胶原蛋白诱导的关节炎的小鼠的关节含有硝基酪氨酸，这与过亚硝酸盐的生成一致 (Szabo 等, *J. Clin. Invest.*, 1998, 100, 723)。PARP 抑制剂 5-吲哚-6-氨基-1,2-苯并吡喃酮在这些动物中减少了关节炎的发生率和严重性，降低了坏死的严重性和滑膜增生，如组织学检查所显示。在急性局部炎症的角叉藻聚糖诱导的胸膜炎模型中，3-AB 抑制了炎症过程的组织学损伤、胸膜形成

和单核细胞渗入特性（Cuzzocrea 等, *Eur. J. Pharmacology*, 1998, 342, 67）。

来自啮齿动物肠模型的结果暗示 PARP 活化可能涉及到炎性肠病的发病机理（Zingarelli 等, *Gastroenterology*, 1999, 116, 335）。将三硝基苯磺酸施用到肠腔中引发粘膜侵蚀、嗜中性粒细胞渗入以及硝基酪氨酸的出现。PARP 基因的缺失或由 3-AB 导致的 PARP 的抑制降低了组织损伤并削弱了嗜中性粒细胞的渗入以及硝基酪氨酸的形成，这暗示 PARP 抑制剂可用于治疗炎性肠病。

PARP 在内毒素休克的模型中内皮功能紊乱的发病机理中的作用已被提出（Szabo 等, *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 723）。这是因为 PARP 抑制或 PARP 的遗传缺失可防止在用过亚硝酸盐处理内皮细胞之后出现的线粒体呼吸的降低。

PARP 活化参与了由选择性 β 细胞毒素链脲菌素（SZ）起始的实验性糖尿病的诱导。DNA 的实质性断裂可由 SZ 诱导，导致 PARP 活化以及细胞能量存储的缺失，如上 Yamamoto 等（1981）所述。在衍生自 PARP^{-/-}小鼠的细胞中，与活性氧中间体的接触导致减弱的 NAD⁺ 缺失以及相对于野生型细胞增强的细胞存活能力（Heller 等, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 11176）。在用 3-AB 处理的野生型细胞中观察到相似的影响。随后对用 SZ 处理的小鼠的研究显示 PARP 基因的缺失提供了防止 β 细胞的丧失（Burkart 等, *Nature Med.*, 1999, 5, 314; Pieper 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1999, 96, 3059）。这些观察支持了 PARP 抑制剂在治疗 I 型糖尿病中可能具有治疗实用性的假设。

PARP 抑制剂另一个潜在的治疗实用性涉及辐射的抗肿瘤活性的增强或 DNA 损伤的化疗剂（Griffin 等, *Biochemie*, 1995, 77, 408）。由于多腺苷二磷酸核糖基化发生在对这些治疗的反应中，而且是 DNA 修复过程的一部分，因此，期待 PARP 抑制剂可提供协同效应。

如同 PARP，蛋白激酶在细胞控制中发挥着关键作用。具体而言，已知激酶参与了细胞生长和分化。蛋白激酶的歧变表达或突变已显示导致不受控的细胞增殖，如恶性肿瘤生长，和发育过程中的各种缺陷，包括细胞迁移和入侵；以及血管生成。所以，蛋白激酶对疾病和与异常细胞增殖相关的失调中细胞增殖的控制、调节和调整是至关重要的。蛋白激酶作为靶子也已涉及到中枢神经系统失调疾病如阿尔茨海默氏病，炎性疾病如牛皮癣、骨病如骨质疏松症、动脉硬化症、再狭窄、血栓症、代谢性失调如糖尿病、以及感染疾病如病毒和真菌感染。

涉及激酶调节研究最普通的途径之一是从细胞表面上的受体到细胞核的细胞信号传递。总的来说，表达模式、配体可用性以及由特定受体激活的下游信号转导途径的排列确定了各个受体的功能。途径的一个例子包括级联激酶，其中生长因子受体酪氨酸激酶的成员通过磷酸化作用将信号传递给其他激酶如 Src 酪氨酸激酶，以及 Raf、Mek 和 Erk 丝氨酸/苏氨酸激酶家族。这些激酶中的各个激酶由若干个发挥相关但不同功能的作用的家族成员代表。生长因子信号途径的调节的丧失在癌症以及其他病态中经常出现（Fearon, Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology, 1996, 143-178）。

一条受体酪氨酸激酶信号途径包括血管内皮生长因子（VEGF）受体激酶。VEGF 与受体 VEGFR2 的结合已经显示影响细胞增殖。例如，VEGF 与主要在内皮细胞上表达的 VEGFR-2/flt-1 受体的结合导致受体二聚化以及导致新血管生长的复合体级联的起始（Korpelainen 和 Alitalo, Curr. Opin. Cell. Biol., 1998, 10, 159）。由 VEGFR 酪氨酸激酶抑制所导致的新血管形成的抑制在各种疾病中具有实用性，包括治疗实体瘤、糖尿病性视网膜病以及其他眼内新血管综合症、斑点变性、风湿性关节炎、牛皮癣以及子宫内膜异位。

其他激酶信号转导是应力激活的蛋白激酶（SAPK）途径（Ip 和

Davis, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, 10, 205)。在对刺激物如细胞因子、渗透压休克、热休克或其他环境应力的反应中，该途径被激活并且观察到 c-jun N 末端激酶 (JNKs) 的 Thr-Pro-Tyr 基序内苏氨酸和酪氨酸残基的双重磷酸化作用。磷酸化激活了 JNKs 用于随后的磷酸化以及各种转录因子的活化，包括 c-jun、ATF2 和 ELK-1。

JNKs 是促分裂原活化蛋白激酶 (MAPKs)，这些激酶由三种不同的基因 jnk1、jnk2 和 jnk3 编码，其可交替剪接产生不同的 JNK 同工型 (Gupta 等, *EMBO J.*, 1996, 15, 2760)。这些同工型在与它们的靶底物相互作用以及使其磷酸化的能力上有区别。JNK 的活化由两个 MAPK 激酶 (MAPKK) MKK4 和 MKK7 进行。MKK4 是 JNK 以及另外的 MAPK 和 p38 的激活剂，而 MKK7 是 JNK 的选择性激活剂。许多 MAPKK 激酶负责 MKK4 和 MKK7 的活化，包括 MEKK 家族以及混合的谱系激酶或 MLK 家族。MLK 家族包含 6 个成员，包括 MLK1、MLK2、MLK3、MLK6、双重亮氨酸拉链激酶 (DLK) 和亮氨酸拉链携带激酶 (LZK)。也已知 MLK2 为 MST (Kato 等, *Oncogene*, 1994, 10, 1447)。多激酶的提出是 MAPKKK 的上游，包括但不限于生发中心激酶 (GCK)、造血先祖激酶 (HPK) 以及 Rac/cdc42。途径内的特异性至少部分归因于支架蛋白，其结合级联的选择成员。例如 JNK 相互作用的蛋白-1 (JIP-1) 结合 HPK1、DLK 或 MLK3、MKK7 和 JNK，导致增强 JNK 活化的模件 (Dickens 等, *Science*, 1997, 277, 693)。

SAPK 途径的活性的操作可具有大范围的作用，包括对各种前编程性细胞死亡刺激物的反应促进细胞死亡和细胞生存。例如，小鼠基因编码 JNK3 的遗传破坏对途径的负调节提供了抗红藻氨酸诱导发作的保护以及防止海马神经元的编程性细胞死亡 (Yang 等, *Nature*, 1997, 389, 865)。相类似，JNK 途径的抑制剂如 JIP-1 抑制了编程性细胞死亡 (Dickens, 同上)。相反，JNK 途径的活性在一些情况下似乎是保护性的。其中已缺失 MKK4 的胸腺细胞显示对 CD95-和 CD3 介导的编程性细胞死亡增加了灵敏度 (Nishina 等, *Nature*, 1997, 385, 350)。

MLK3 的过量表达导致 NIH 3T3 成纤维细胞的转化 (Hartkamp 等, Cancer Res., 1999, 59, 2195)。

本发明的领域直接涉及调节 SAPK 途径的 MLK 成员以及促进细胞死亡或细胞生存的化合物的鉴定。MLK 家族成员的抑制剂将预期导致细胞生存并且表明了在各种疾病的治疗活性, 包括慢性神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏舞蹈病 (Huntington's disease) 以及急性神经状况如大脑局部缺血、外伤性脑损伤以及脊髓损伤。导致 SAPK 途径 (JNK 活性) 的抑制的 MLK 成员的抑制剂也可显示对炎性疾病和癌症的活性。

另外的 MAP 激酶家族蛋白成员是 p38 激酶。该激酶的活化已牵涉到促炎细胞因子如 IL-1 和 TNF 的产生。所以, 该激酶的抑制可提供对不调节的细胞因子产生涉及的病态的治疗。

由激酶介导的信号通过调节细胞循环过程也已表现出控制细胞生长、细胞死亡和细胞中的分化。称为依赖细胞周期蛋白的激酶 (CDK) 的激酶家族控制真核细胞循环的进展。CDK 调节的丧失是高增殖性疾病和癌症中的经常事件。

参与介导或维持特定病态的激酶的抑制剂代表对这些疾病的新型疗法。这些激酶的例子包括 Src, raf, 依赖细胞周期蛋白的激酶 (CDK) 1、2 和 4 以及在癌症中的关卡激酶 Chk1 和 Cds1, 再狭窄中的 CDK2 或 PDGF-R 激酶, 在阿尔茨海默氏病中的 CDK5 和 GSK3 激酶, 骨质疏松症中的 c-Src 激酶, II 型糖尿病中的 GSK3 激酶, 炎症中的 p38 激酶, 血管发生中的 VEGFR 1-3 和 TIE-1 和 -2 激酶, 病毒感染中的 UL97 激酶, 骨病和造血疾病中的 CSF-1R 激酶以及自身免疫疾病和移植排斥中的 Lck 激酶。

被描述为 PARP 或激酶抑制剂的各种化合物已在下列文献中报道, 包括 Banasik 等, J. Biol. Chem., 1992, 267, 1569 和 Banasik 等,

Mol. Cell. Biochem., 1994, 138, 185。许多其他 PARP 抑制化合物已是多项专利的主题。例如, 描述为 PARP 抑制剂的化合物公开在 WO 99/08680、WO 99/11622、WO 99/11623、WO 99/11624、WO 99/11628、WO 99/11644、WO 99/11645、WO 99/11649、WO 99/59973、WO 99/59975 以及美国专利号 5,587,384。

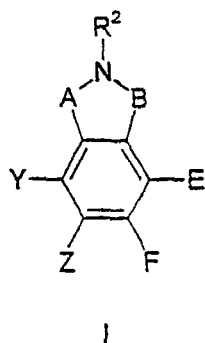
据述具有除 PARP 抑制以外活性的结构上相关的化合物公开在 WO 99/47522, 以及 WO 96/28447。其他结构上相关的化合物、它们的合成和前体公开在 Piers 等, J. Org. Chem., 2000, 65, 530; Berlinck 等, J. Org. Chem., 1998, 63, 9850; McCort 等, Tetrahedron Lett., 1999, 40, 6211; Mahboobi 等, Tetrahedron, 1996, 52, 6363; Rewcastle 等, J. Med. Chem., 1996, 39, 918; Harris 等, Tetrahedron Lett., 1993, 34, 8361, Moody 等, J. Org. Chem., 1992, 57, 2105; Ohno 等, Heterocycles, 1991, 32, 1199; Eitel 等, J. Org. Chem., 1990, 55, 5368; Krutosikova 等, Coll. Czech. Chem. Commun. 1988, 53, 1770; Muchowski 等, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 3453; Jones 等, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1984, 2541; Noland 等, J. Org. Chem., 1983, 48, 2488; Jones 等, J. Org. Chem., 1980, 45, 4515; Leonard 等, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 3987; Rashidan 等, Arm. Khim. Zh., 1968, 21, 793; Abrash 等, Biochemistry, 1965, 4, 99, 美国专利号 5,728,709, 美国专利号 4,912,107, EP 0768311, JP 04230385, WO 99/65911, WO 99/41276, WO 98/09967 以及 WO 96/11933。

由于在治疗性地处理神经变性失调、癌症以及其他 PARP 和激酶相关疾病中的潜在作用, PARP 和激酶抑制剂是重要的一类化合物, 需要进一步发现、考查和开发。尽管已知多种 PARP 和激酶抑制剂, 但是它们中的许多存在问题, 如毒性、差的溶解度和有限的功效, 这些问题阻碍了实际的治疗用途并且妨碍了进一步开发成有效药物。因此, 当前迫切需要新的 PARP 和激酶抑制剂用于治疗 PARP 以及激酶相关疾病。本发明针对这个目的以及其他重要的目的。

发明概述

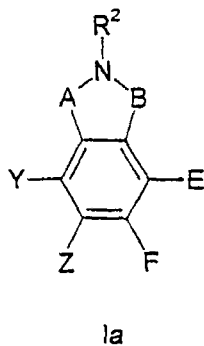
本发明部分涉及新型多环化合物。具体而言, 在一个实施方案中,

提供了式 I 的化合物：



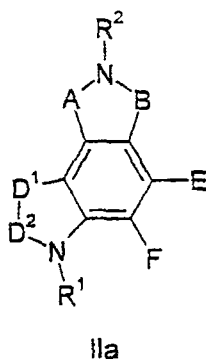
其中式 I 的组成成员在下文详细描述。

本发明的另一方面涉及式 Ia 的化合物：



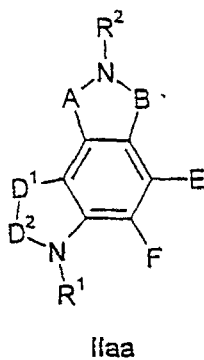
其中式 Ia 的组成成员下文详细公开。

本发明的另一方面涉及式 IIa 的化合物：



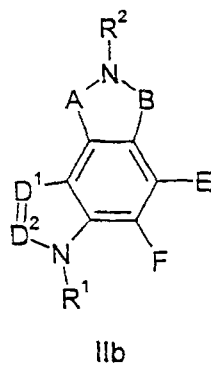
其中式 IIa 的组成成员下文详细公开。

本发明的进一步方面涉及式 IIaa 的化合物：



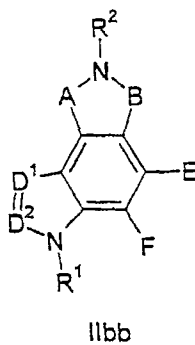
其中式 IIaa 的组成成员下文详细公开。

在本发明的另一实施方案中，提供了式 IIb 的多环化合物：



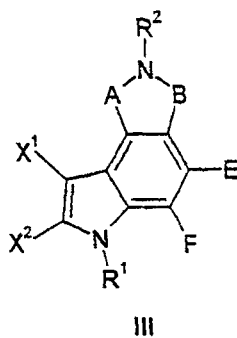
其中式 IIb 的组成成员下文详细公开。

在本发明的另一实施方案中，提供了式 IIbb 的多环化合物：



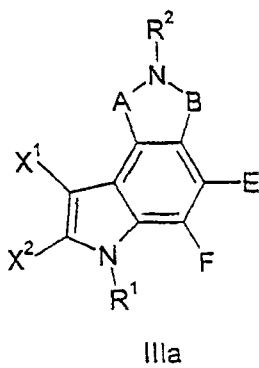
其中式 IIbb 的组成成员下文详细公开。

在本发明的另一实施方案中，提供了式 III 的化合物：



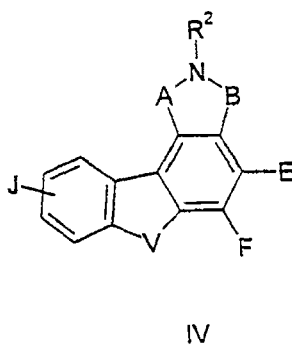
其中式 III 的组成成员下文详细公开。

在本发明的另一实施方案中，提供了式 IIIa 的化合物：



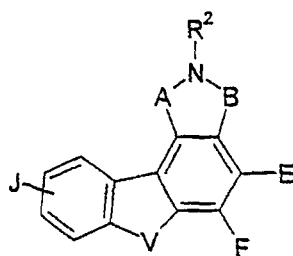
其中式 IIIa 的组成成员下文详细公开。

在本发明的另一实施方案中，提供了式 IV 的化合物：



其中式 IV 的组成成员下文详细公开。

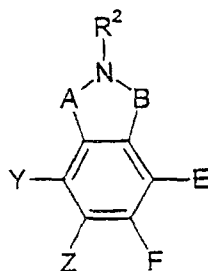
在本发明的另一实施方案中, 提供了式 IVa 的化合物:



IVa

其中式 IVa 的组成成员下文详细公开。

本发明进一步包括抑制 PARP、VEGFR2 或 MLK3 活性的方法, 所述方法包括将所述 PARP、VEGFR2 或 MLK3 与式 I 的化合物接触:



I

其中:

A 和 B 各自独立地是:

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂;

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团, 其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的双环杂芳基基团, 其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J; 或 C₃—C₅ 杂芳基基团;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

G 是:

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

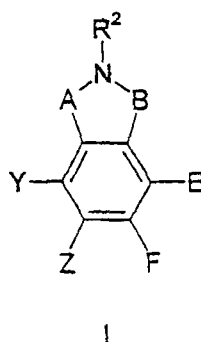
J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脞基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J^3 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、磷酸、低级烷基、磷酸低级烷基酯或磷酸芳基酯。

在本发明的另一方面, 提供用于治疗或预防神经变性疾病的方法, 所述方法包含给哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ;

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团, 其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的双环杂芳基基团, 其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J; 或 C_3-C_5 杂芳基基团;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中

所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

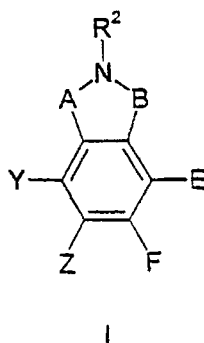
羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯。

在本发明的进一步方面，提供了用于治疗外伤性中枢神经系统损伤或预防与外伤性中枢神经系统损伤相关的神经元变性的方法，所述

方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的式 I 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、
C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及
所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基
团具有至少一个取代基 J；或 C₃–C₅ 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄–C₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基
团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C₃–C₆ 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷
基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中
所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一
个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至
少一个基团 J；

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

G 是:

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

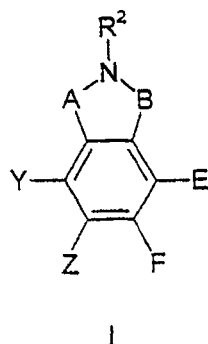
J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J^3 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯。

在本发明的另一方面, 提供了用于治疗大脑局部缺血、心脏局部缺血、炎症、内毒素休克或糖尿病的方法, 所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 I 的化合物:



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷基酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

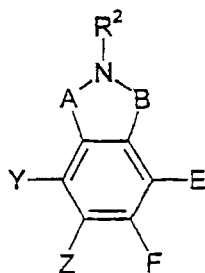
J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、磷酸、低级烷基、磷酸低级烷基酯或磷酸芳基酯。

在本发明进一步方面，提供了用于抑制哺乳动物的血管形成的方法，所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 I 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是:

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂;

J 是:

J³-(J²)_n-(J¹)_m, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

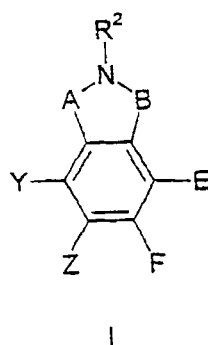
J¹ 和 J² 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J³ 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯。

在本发明的进一步方面, 提供了用于治疗细胞增殖失调的方法, 所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 I 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂;

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

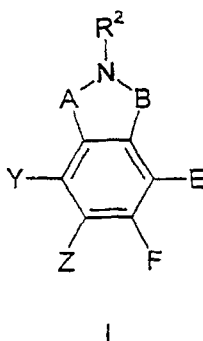
J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯。

在本发明的另一方面，提供了用于治疗癌症的方法，所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 I 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

G 是:

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

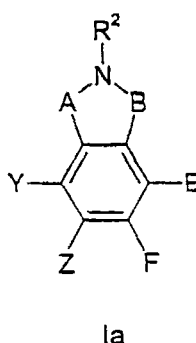
J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J³ 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、磷酸、低级烷基、磷酸低级烷基酯或磷酸芳基酯。

本发明进一步包括抑制 PARP、VEGFR2 或 MLK3 活性的方法，所述方法包括将所述 PARP、VEGFR2 或 MLK3 与式 Ia 的化合物接触：



其中:

A 和 B 各自独立地是:

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂;

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J; 或 C₃–C₅ 杂芳基基团;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C₄–C₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C₃–C₆ 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中

所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

G 是:

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基; 和

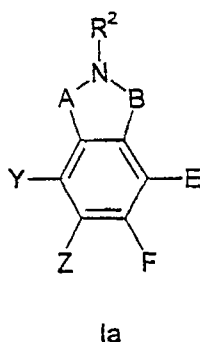
J^3 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基; 和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-, 其中 X 独立地

是 O 或 NH, 以及 p 是 1 或 2。

本发明的另一方面, 提供了用于治疗或预防神经变性疾病的方法, 所述方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的式 Ia 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂;

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团, 其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的双环杂芳基基团, 其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J; 或 C₃-C₅ 杂芳基基团;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C₄-C₇ 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C₃-C₆ 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一

个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

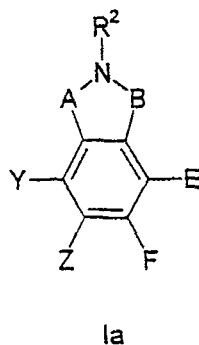
羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 -X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

在本发明的进一步方面，提供了用于治疗外伤性中枢神经系统损伤或预防外伤性中枢神经系统损伤相关的神经元变性的方法，所述方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的式 Ia 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C₃–C₅ 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄–C₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C₃–C₆ 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基；和

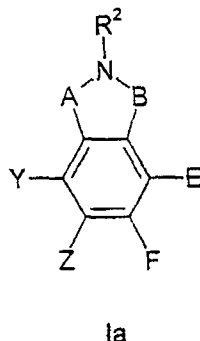
J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 -X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

在本发明的另一方面，提供了用于治疗大脑局部缺血、心脏局部

缺血、炎症、内毒素休克或糖尿病的方法，所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 Ia 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至

少一个基团 J;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

G 是:

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

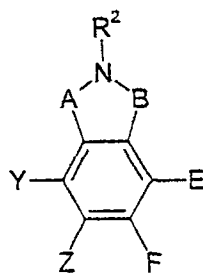
羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基; 和

J^3 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基; 和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-, 其中 X 独立地是 O 或 NH, 以及 p 是 1 或 2。

在本发明的进一步方面, 提供了用于抑制哺乳动物血管形成的方法, 所述方法包括给所述哺乳动物施用药物有效量的式 Ia 的化合物:



1a

其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

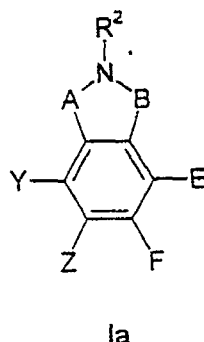
羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羧基、芳氨基羧基或杂芳氨基羧基；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

在本发明的进一步方面，提供了用于治疗细胞增殖失调的方法，所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 Ia 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

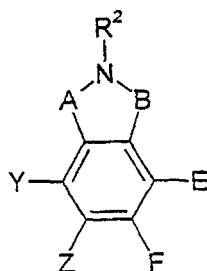
羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

在本发明的另一方面，提供了用于治疗癌症的方法，所述方法包括给哺乳动物施用药物有效量的式 Ia 的化合物：



1a

其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羧基、芳氨基羧基或杂芳氨基羧基；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 $-X-(CH_2)_p-X-$ ，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2。

附图简要说明

图 1 是包括本发明范围内化合物及其前体的流程图。

图 2 表示制备本发明范围内化合物的常规合成路线。

图 3 表示制备本发明范围内化合物的另一种常规的合成路线。

图 4 表示制备本发明范围内化合物的另一种常规的合成路线。

图 5 表示制备本发明范围内化合物的另一种常规的合成路线。

图 6 表示制备本发明范围内化合物的另一种常规的合成路线。

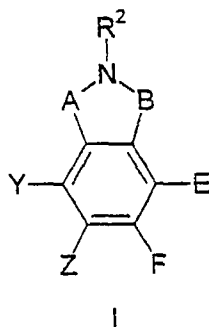
图 7 表示制备本发明范围内苯并咪唑的合成路线。

图 8 表示制备本发明范围内化合物的合成路线。

优选实施方案描述

本发明部分针对新的多环化合物，所述多环化合物在 PARP、VEGFR2、MLK3 或其他酶的抑制作用方面可能是非常有用的。这些新化合物下文更详细描述。

具体而言，在一个实施方案中，本发明涉及式 I 的新型多环化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脞基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基

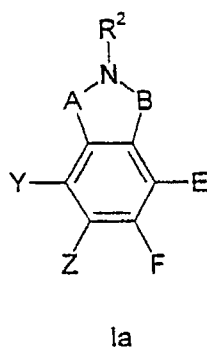
磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、磷酸、低级烷基、磷酸低级烷基酯或磷酸芳基酯；

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$ ，并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时，则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$ ；和当 A 和 B 都是 $C(=O)$ ，Y 和 Z 与它们相连的原子一起形成未取代的吡啶-2,3-二基，并且 R^2 是氢时，则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在另一实施方案中，本发明提供式 Ia 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ；

Y 和 Z 与它们相连的碳原子一起形成：

取代或未取代的芳基基团，其中所述芳基基团是单环或双环以及所述取代的芳基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的双环杂芳基基团，其中所述取代的双环杂芳基基团具有至少一个取代基 J；或 C_3-C_5 杂芳基基团；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

G 是：

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸、被保护的氨基酸、氨基羰氧基、芳氨基羰氧基或杂芳氨基羰氧基；和

J³ 是:

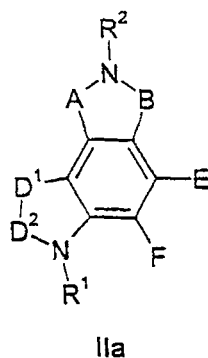
氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基; 和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 $-X-(CH_2)_p-X-$, 其中 X 独立地是 O 或 NH, 以及 p 是 1 或 2。

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$, 并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时, 则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$; 和当 A 和 B 都是 $C(=O)$, Y 和 Z 与它们相连的原子一起形成未取代的吡啶-2,3-二基, 并且 R² 是氢时, 则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除了未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在其他优选的实施方案中, 本发明包括式 I 或 Ia 的化合物, 其中 E 和 F 与它们相连的碳原子结合在一起形成 C₅ 的环烷基基团。

在本发明优选的实施方案中, 提供了式 IIa 的多环化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO₂;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

G 是:

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ;

R^1 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基

酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯；

D^1 和 D^2 各自独立地是：

$N(X^1)$ 、 $N(X^2)$ 、 $C(R^1)(X^1)$ 、 $C(R^1)(X^2)$ 、S 或 O；和

X^1 和 X^2 各自独立地是：

氢、卤素、基团 J、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基、其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J 的取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基、其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J 的取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基、其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J 的取代或未取代的芳基、其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J 的取代或未取代的杂芳基；或

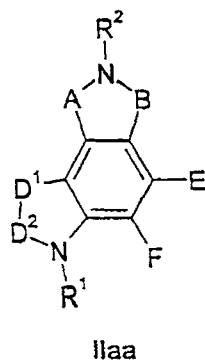
X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J。

在本发明的优选实施方案中，提供了式 IIaa 的多环化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

G 是：

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ；

R^1 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基；和

两个相邻的 J 基团结合形成 $-X-(CH_2)_p-X-$ ，其中 X 各自独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2；

D^1 和 D^2 各自独立地是：

$N(X^1)$ 、 $N(X^2)$ 、 $C(R^1)(X^1)$ 、 $C(R^1)(X^2)$ 、S 或 O；和

X^1 和 X^2 各自独立地是：

氢，卤素，基团 J，低级烷基，

具有至少一个取代基 J 的低级烷基，

取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的芳基，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J，

取代或未取代的杂芳基，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；或

X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J。

本发明优选的实施方案包括式 IIa 或 IIaa 的化合物, 其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 CH_2 、 $CH(OR^3)$ 或 $CH(SR^3)$; 和

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_5 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J; 或

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J; 和 G 是 O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 。

本发明的优选实施方案包括式 IIa 或 IIaa 的化合物, 其中:

A 和 B 各自独立地是:

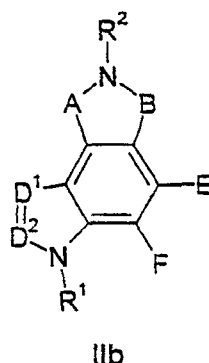
$C(=O)$ 、 CH_2 、 $CH(OR^3)$ 或 $CH(SR^3)$; 和

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J。

在本发明另一优选的实施方案中, 提供了式 IIb 的化合物:



其中：

A 和 B 各自独立地是：

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、 SO 或 SO_2 ；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

G 是：

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ；

R^1 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基

磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^2 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R^3 和 R^4 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J^1 和 J^2 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脞基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯；

D^1 和 D^2 各自独立地是：

$C(X^1)$ 、 $C(X^2)$ 或 N；和

X^1 和 X^2 各自独立地是：

氢，卤素，基团 J，低级烷基，

具有至少一个取代基 J 的低级烷基，

取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的芳基，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基

团 J,

取代或未取代的杂芳基, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J; 或

X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成:

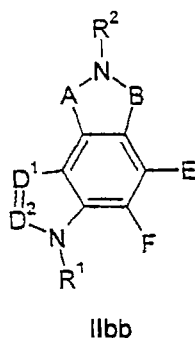
取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J。

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$, 并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时, 则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$; 和当 A 和 B 都是 $C(=O)$, D^1 和 D^2 是 $C(X^1)$ 或 $C(X^2)$, 其中 X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成未取代的苯基, 并且 R^2 是氢时, 则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除了未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在本发明的另一优选实施方案中, 提供了式 IIbb 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

G 是:

O、S、SO、 SO_2 、 NR^2 、 NR^3 、 NR^2CO 、 NR^2CONR^3 、 NR^2SO_2 或 NR^3SO_2 ;

R^1 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰基氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷

基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基；和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 $-X-(CH_2)_p-X-$ ，其中 X 独立地是 O 或 NH，以及 p 是 1 或 2；

D^1 和 D^2 各自独立地是：

$C(X^1)$ 、 $C(X^2)$ 或 N；和

X^1 和 X^2 各自独立地是：

氢，卤素，基团 J，低级烷基，

具有至少一个取代基 J 的低级烷基，

取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的芳基，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J，

取代或未取代的杂芳基，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；或

X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J。

条件是当 A 和 B 之一是 C(=O)，并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时，则 A 和 B 的另一个不是 C(=O)；和当 A 和 B 都是 C(=O)，D¹ 和 D² 是 C(X¹)或 C(X²)，其中 X¹ 和 X² 与它们相连的原子一起形成未取代的苯基，并且 R² 是氢时，则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除了未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

本发明优选的实施方案包括式 IIb 或 IIbb 的化合物，其中：

A 是 C(=O)、CH₂、CH(OR³)或 CH(SR³)；

B 是 C(=O)；和

E 和 F 各自独立地是 CH₃；或

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C₅ 环烷基基团。

本发明其他优选的实施方案包括式 IIb 或 IIbb 的化合物，其中：

A 是 C(=O)；

B 是 CH₂；和

E 和 F 与它们相连的碳原子一起形成 C₅ 环烷基基团。

本发明的其他优选的实施方案包括式 IIb 或 IIbb 的化合物，其中：

A 和 B 各自独立地是 C(=O)、CH₂、CH(OR³)或 CH(SR³)；和

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄—C₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C₃—C₅ 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J。

基团 G 如前限定。

本发明进一步优选的实施方案包括式 IIb 或 IIbb 的化合物，其中：

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 CH_2 、 $CH(OR^3)$ 或 $CH(SR^3)$; 和

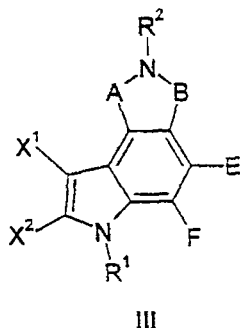
E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$, 并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时, 则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$; 和当 A 和 B 都是 $C(=O)$, D^1 和 D^2 是 $C(X^1)$ 或 $C(X^2)$, 其中 X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成未取代的苯基, 并且 R^2 是氢时, 则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在本发明的另一实施方案中, 提供了式 III 的化合物:



其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

R¹ 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R² 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R³ 和 R⁴ 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

J 是：

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$ ，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J¹ 和 J² 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基

磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

J^3 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯；和

X^1 和 X^2 各自独立地是：

氢，卤素，基团 J，低级烷基，

具有至少一个取代基 J 的低级烷基，

取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J，

取代或未取代的芳基，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J，

取代或未取代的杂芳基，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；或

X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

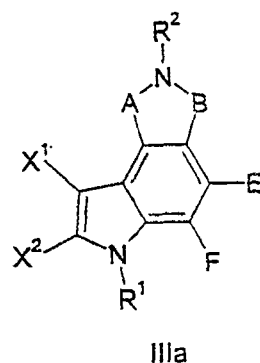
取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$ ，并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时，则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$ ；和当 A 和 B 都是 $C(=O)$ ， X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成未取代的苯基，并且 R^2 是氢时，则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在优选的实施方案中，式 III 的化合物中的 E 和 F 与它们相连的

原子结合在一起形成 C₅ 环烷基基团。

在本发明另一实施方案中，有提供的式 IIIa 的化合物：



其中：

A 和 B 各自独立地是：

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、
C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂；

E 和 F 各自独立地是：

低级烷基；或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成：

取代或未取代的 C₄—C₇ 环烷基基团，其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的 C₃—C₆ 杂环烷基基团，其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团，其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J；

取代或未取代的芳基基团，其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J；或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

R^1 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^2 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R^3 和 R^4 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

J 是:

$J^3-(J^2)_n-(J^1)_m$, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J^1 和 J^2 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、 C_3-C_7 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J^3 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰氧基、杂芳基或杂环烷基; 和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成 $-X-(CH_2)_p-X-$, 其中 X 独立地是 O 或 NH, 以及 p 是 1 或 2。

X^1 和 X^2 各自独立地是:

氢, 卤素, 基团 J, 低级烷基,

具有至少一个取代基 J 的低级烷基,

取代或未取代的 C_3-C_7 环烷基, 其中所述取代的环烷基基团具

有至少一个取代基 J,

取代或未取代的 C_2-C_6 杂环烷基, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J,

取代或未取代的芳基, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J,

取代或未取代的杂芳基, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J; 或

X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

条件是当 A 和 B 之一是 $C(=O)$, 并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时, 则 A 和 B 的另一个不是 $C(=O)$; 和当 A 和 B 都是 $C(=O)$, X^1 和 X^2 与它们相连的原子一起形成未取代的苯基, 并且 R^2 是氢时, 则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

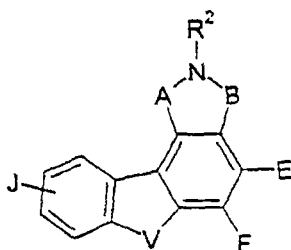
在优选的实施方案中, 式 IIIa 的化合物中的 E 和 F 与它们相连的原子结合在一起形成 C_5 环烷基基团。

式 III 或 IIIa 的化合物的其他优选的实施方案包括那些化合物, 其中 X^1 和 X^2 是取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J。

式 III 或 IIIa 的化合物的进一步优选的实施方案包括那些化合物, 其中 A 和 B 独立地是 $C(=O)$ 或 CH_2 。

其他优选的实施方案包括式 III 或 IIIa 的化合物, 其中基团 E 和 F 当与它们相连的原子一起形成 C_5 环烷基基团; X^1 和 X^2 是取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J; 以及 A 和 B 独立地是 $C(=O)$ 或 CH_2 。更优选的, X^1 和 X^2 是取代或未取代的吡啶基基团或嘧啶基基团, 其中所述取代的吡啶基或嘧啶基基团具有至少一个取代基 J; 以及 A 和 B 都是 $C(=O)$ 。

在本发明另一实施方案中, 提供了式 IV 的化合物:



IV

其中:

A 和 B 各自独立地是:

$C(=O)$ 、 $CH(OR^3)$ 、 $CH(SR^3)$ 、 CH_2 、 CHR^3 、 CHR^3CHR^4 、 CR^3R^4 、 $C(=O)NR^3$ 、 $N=CR^3$ 、SO 或 SO_2 ;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C_4-C_7 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C_3-C_6 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J；

G 是：

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂；

V 是 N(R¹)、O 或 S；

R¹ 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R² 是：

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基；甲酰基；乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸；

R³ 和 R⁴ 各自独立地是：

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基；

J 是：

J³-(J²)_n-(J¹)_m，其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1；

J¹ 和 J² 各自独立地是：

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸；和

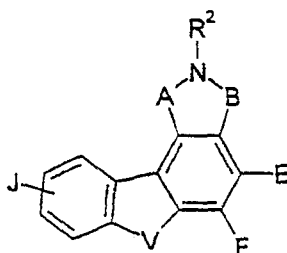
J³ 是：

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯或膦酸芳基酯；

条件是当 A 和 B 之一是 C(=O)，并且 E 和 F 与它们相连的原子

一起形成苯基时, 则 A 和 B 的另一个不是 C(=O); 和当 A 和 B 都是 C(=O), V 是 NH, J 和 R² 是氢时, 则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

在本发明另一实施方案中, 提供了式 IVa 的化合物:



IVa

其中:

A 和 B 各自独立地是:

C(=O)、CH(OR³)、CH(SR³)、CH₂、CHR³、CHR³CHR⁴、CR³R⁴、C(=O)NR³、N=CR³、SO 或 SO₂;

E 和 F 各自独立地是:

低级烷基; 或

E 和 F 与它们相连的原子一起形成:

取代或未取代的 C₄-C₇ 环烷基基团, 其中所述取代的环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的 C₃-C₆ 杂环烷基基团, 其中所述取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

环内包含至少一个基团 G 的取代或未取代的杂环烷基基团, 其中所述包含 G 的取代的杂环烷基基团具有至少一个取代基 J;

取代或未取代的芳基基团, 其中所述取代的芳基基团具有至少一个基团 J; 或

取代或未取代的杂芳基基团, 其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个基团 J;

G 是:

O、S、SO、SO₂、NR²、NR³、NR²CO、NR²CONR³、NR²SO₂ 或 NR³SO₂;

V 是 N(R¹)、O 或 S;

R¹ 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、低级芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R² 是:

氢、低级烷基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基; 甲酰基; 乙酰基、低级烷酰基、具有至少一个取代基 J 的低级烷酰基、低级烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基酸或被保护的氨基酸;

R³ 和 R⁴ 各自独立地是:

氢、低级烷基、芳基、具有至少一个取代基 J 的低级烷基或具有至少一个取代基 J 的芳基;

J 是:

J³-(J²)_n-(J¹)_m, 其中 n 和 m 各自独立地是 0 或 1;

J¹ 和 J² 各自独立地是:

羰基、低级烷基羰基、芳基羰基、羰氧基、磺酰基、氨基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、酰氨基、低级烷基酰氨基、低级二烷基酰氨基、低级烷氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、脒基、胍基、氧、硫、低级烷氧基、低级芳氧基、芳烷氧基、低级烷基、C₃-C₇ 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、磺酰基酰氨基、烷基磺酰基酰氨基、芳基磺酰基酰氨基、氨基酸或被保护的氨基酸; 和

J³ 是:

氢、卤素、羟基、硫代、氰基、磺酸、羧基、低级烷基、芳氧基羰基、烷氧基羰基、膦酸、低级烷基、膦酸低级烷基酯、膦酸芳基酯、氨基羰基氧基、杂芳基或杂环烷基; 和

任意两个相邻的 J 基团可结合形成-X-(CH₂)_p-X-, 其中 X 独立地是 O 或 NH, 以及 p 是 1 或 2。

条件是当 A 和 B 之一是 C(=O)，并且 E 和 F 与它们相连的原子一起形成苯基时，则 A 和 B 的另一个不是 C(=O)；和当 A 和 B 都是 C(=O)，V 是 NH，J 和 R² 是氢时，则 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除未取代的咪唑或 N-甲基咪唑以外的基团。

某些优选的实施方案包括式 IV 或 IVa 的化合物，其中 V 是 N(R¹)；基团 E 和 F 与它们相连的原子一起形成 C₅ 环烷基基团；以及 A 和 B 独立地是 C(=O)或 CH₂。

进一步优选的实施方案包括式 IV 的化合物，其对于 PARP 的抑制可能是特别重要的，其中 A 和 B 皆是 CO，R² 和 J 皆是 H，E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团，以及 V 或者是 NH (1a，参见表 1) 或者是 N-(赖氨酸 · 2 HCl) (1k，参见表 1)。此外，式 IV 的化合物包括进一步优选的实施方案，所述式 IV 的化合物其中 A 和 B 皆是 CO，R² 是 H，V 是 NH，E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团，以及 J 是 NH₂CH₂3-取代基 (2p，参见表 2)。

与 VEGFR2 的抑制具有特定相关性的本发明优选的实施方案，包括式 IV 的化合物，其中 A 和 B 皆是 CO，E 和 F 一起是 -CH=NCH=CH-，V 是 NH，R² 是 H，以及 J 或是 H (12a，参见表 5) 或是 3-CH₃ (12n，参见表 5)。

本文所述化合物的另外的优选实施方案包括那些化合物，其中基团 E 和 F 与它们相连的原子一起形成除咪唑基以外的基团。

本文所述化合物的其他优选实施方案包括那些化合物，其中基团 E 和 F 与它们相连的原子一起形成 C₅ 环烷基基团。本文所述化合物的进一步实施方案包括那些化合物，其中 X¹ 和 X² 是取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J。本文所述化合物的另一优选的实施方案包括那些化合物，其中 A 和 B 独立

地是 C(=O)或 CH₂。

本文所述化合物的另外优选的实施方案包括那些化合物，其中基团 E 和 F 与它们相连的原子一起形成 C₅ 环烷基基团；X¹ 和 X² 是取代或未取代的杂芳基基团，其中所述取代的杂芳基基团具有至少一个取代基 J；以及 A 和 B 独立地是 C(=O)或 CH₂。

本文所用的术语“烷基”，除非另有规定，是指 C₁—C₂₀ 的饱和直链、支链和环烃。烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、环己基、环辛基、金刚烷基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基以及 2,3-二甲基丁基。

本文所用的术语“低级烷基”，除非另有规定，是指 C₁—C₆ 的饱和直链、支链或环烃。低级烷基基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基以及 2,3-二甲基丁基。

术语“环烷基”和“C_n 环烷基”意指单环饱和或部分不饱和的烃基团。此上下文中的术语“C_n”，其中 n 是整数，表示组成环烷基基团环的碳原子数。例如，C₆ 环烷基指 6 元环。连接环烷基基团的环碳原子的键可以是单键或是稠合芳香族部分的一部分，只是环烷基基团不是芳香族。环烷基基团的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基以及环庚基。

术语“杂环烷基”和“C_n 杂环烷基”意指单环饱和或部分不饱和的环基，除了碳原子以外，其中还含有至少一个杂原子作为环成员。通常，杂原子包括但不限于氧、氮、硫、硒和磷原子。在此上下文中，术语“C_n”，其中 n 是整数，表示组成环的碳原子数，但不表示环的

总原子数。例如，C₄ 杂环烷基包括 5 个或更多个环成员的环，其中 4 个环成员是碳，剩余的环成员是杂原子。此外，连接杂环烷基基团的环原子的键可以是稠合芳香族部分的一部分，只是杂环烷基基团不是芳香族。杂环烷基基团的例子包括但不限于 2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、哌啶基、2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基、2-四氢噻吩基以及 3-四氢噻吩基。

本文所用的术语“芳基”，除非另有规定，是指单-、双-、三-或多核芳环系统。非限制的例子包括苯基、萘基、蒽基以及菲基。

本文所用的术语“杂芳基”是指包括至少一个杂原子环成员的芳环系统。非限制的例子是吡咯基、吡啶基（pyridinyl）、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、异噁唑基和吡啶基。

本文所用的术语“芳烷基”意指芳基取代的烷基，如苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基和二苯乙基。

本文所用的术语“低级芳烷基”意指芳基取代的低级烷基。非限制的例子包括苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基和二苯乙基。

本文所用的术语“芳烷氧基”意指基团 RO-，其中 R 是如上定义的低级芳烷基基团。

本文所用的术语“低级芳烷氧基”意指基团 RO-，其中 R 是如上定义的低级芳烷基基团。

本文所用的术语“烷氧基”意指基团 RO-，其中 R 是如上定义的

烷基基团。

本文所用的术语“低级烷氧基”意指基团 $\text{RO}-$ ，其中 R 是如上定义的低级烷基基团。非限制的例子包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

本文所用的术语“芳氧基”意指 $\text{RO}-$ ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“低级烷基氨基”和“低级二烷基氨基”指分别携带一个或二个低级烷基取代基的氨基基团。

本文所用的术语“酰氨基”和“羰基氨基”意指 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 。

本文所用的术语“烷基酰氨基”意指 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“二烷基酰氨基”意指 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 独立地是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“低级烷基酰氨基”意指 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“低级二烷基酰氨基”意指 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ，其中 R' 和 R'' 独立地是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“烷酰基”和“烷基羰基”指 $\text{RC}(\text{O})-$ ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“低级烷酰基”和“低级烷基羰基”指 $\text{RC}(\text{O})-$ ，其中 R 是如上定义的低级烷基基团。这些烷酰基基团的非限制的例子

包括乙酰基、三氟乙酰基、羟基乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和4-甲基戊酰基。

本文所用的术语“芳基羰基”指 RC(O)- ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“芳氧基羰基”意指 ROC(O)- ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

本文所用的术语“烷基磺酰基”意指基团 RSO_2- ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“芳基磺酰基”意指基团 RSO_2- ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“烷氧基羰基氨基”意指基团 ROC(O)N(H)- ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“低级烷氧基羰基氨基”意指基团 ROC(O)N(H)- ，其中 R 是如上定义的低级烷基基团。

本文所用的术语“芳氧基羰基氨基”意指基团 ROC(O)N(H)- ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“磺酰基酰氨基”意指基团 $-\text{SO}_2\text{C(O)NH-}$ 。

本文所用的术语“烷基磺酰基酰氨基”意指基团 $\text{RSO}_2\text{C(O)NH-}$ ，其中 R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“芳基磺酰基酰氨基”意指基团 $\text{RSO}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ，其中 R 是如上定义的芳基基团。

本文所用的术语“磷酸低级烷基酯”意指基团 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ ，其中 R' 和 R'' 是如上定义的低级烷基。

本文所用的术语“磷酸芳基酯”意指基团 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')(\text{OR}'')$ ，其中 R' 和 R'' 是如上定义的芳基。

本文所用的术语“芳基氨基羰基氧基”意指基团 $\text{Ar-N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，其中 Ar 是如上定义的芳基，R 是如上定义的烷基基团。

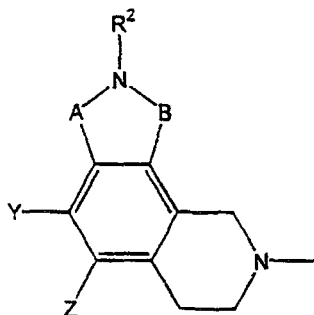
本文所用的术语“杂芳基氨基羰基氧基”意指基团 $\text{het-Ar-N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ，其中 het-Ar 是如上定义的杂芳基，R 是如上定义的烷基基团。

本文所用的术语“氨基酸”表示同时含有氨基和羧基的分子。其包括“ α -氨基酸”，是本领域专业人员熟知的在邻近羧基的碳原子上携带氨基官能度的羧酸。氨基酸可以是天然或非天然的。

本文所用的“被保护的氨基酸”是指含有保护基团的如上所述的氨基酸。例如，氨基酸的氨基可被叔丁氧基羰基或苄氧基羰基基团保护。此外，氨基酸的羧基可被保护成烷酯和芳烷酯。另外，氨基酸的醇基团可被保护成烷基醚、芳烷基醚以及甲硅烷基醚。

本文所用的术语“环内包含”意在描述环的化学组成，其包括特定的化学基团作为环形成成员。举例来说，呋喃基团 (furanly group) 环内包含氧原子，这是因为氧原子是环结构的成员。在本发明的上下文中，基团 E 和 F 可与它们相连的原子结合在一起形成杂环烷基基团。

该杂环烷基基团可在环内包含化学基团 G，这表示至少一个基团 G 的原子是形成环的成员。如下文所述的非限制的例子，E 和 F 可与它们相连的原子结合在一起形成环内含有基团 G 的杂环烷基基团，其中在此情况下的 G 是 $N(CH_3)$ ：



本文所用的术语“治疗有效量”意指本发明化合物的量，以该量根据所需治疗方案施用后可达到所需的治疗或预防效果或反应。

本文所用的术语“接触”表示将一种或多种分子与另一种分子直接或间接放在一起，以有助于分子间的相互作用。接触可发生在体外、离体或体内。

本文所用的术语“细胞增殖失调”意指恶性和非恶性细胞群体，这些群体在形态和遗传型上区别于周围组织。细胞增殖失调的类型包括例如实体瘤、癌症、糖尿病性视网膜病、眼内新血管综合症、斑点变性、风湿性关节炎、牛皮癣以及子宫内膜异位。

在描述本发明化合物中所用的全部其他术语具有本技术领域所熟知的意思。

本发明的特征是本发明所述的多环化合物的制备方法，这些化合物用作 PARP、VEGFR2 和 MLK3 的抑制剂。所述方法由多步合成组成，所述多步合成以必需的杂环化合物开始。例如，图 1 概述了当杂环起始物质是吲哚时本发明化合物的一般合成。具体而言，吲哚 A 是

未取代的或在其吲哚环第 4-7 位上是取代的, 顺次例如用丁基锂、二氧化碳、叔丁基锂和酮 B (具有取代基 E 和 F) 处理, 从而提供 2-取代的吲哚基叔醇 C。该叔醇在酸性条件下使用盐酸或甲苯磺酸进行消除反应, 从而得到取代的 2-乙烯基吲哚 D。D 和亲双烯体例如但不限于马来酰亚胺 (E) 的第尔斯-阿尔德环加成提供了环加成中间体 F。环加成中间体例如与氧在催化剂如钨或铂的存在下或与氧化剂如 DDQ 或四氯醌芳构化生成咔唑 G。

使用烷基化或酰化试剂进一步处理 G 产生本发明的吲哚-N-取代的咔唑衍生物, 如图 2 所示。

使用各种亲电子试剂如 R^+ 处理咔唑 G (或图 5 中的咔唑内酰胺) 得到 3-取代的咔唑衍生物, 如图 3 所示。以这种方式, 可引入卤素或酰基基团, 并且卤素可被各种亲核体包括氰基所置换, 如图 5 所示。卤素还可被各种烷基、芳基和杂烷基基团所置换。3-氰基取代基可还原成在氨基上能被烷基化或酰化的 3-氨基甲基取代基。

如图 4 所示, 当咔唑 G 含有溴乙酰基或取代的 2-溴代酰基取代基时, 溴可被各种亲核体置换, 从而进一步产生本发明的实施方案。或者, 2-溴代酰基基团可与各种硫代酰胺反应生成取代的噻唑。

如所讨论, 使用取代的吲哚作为起始物质提供了 G 的官能化的衍生物; 然而, 分子内的维悌希反应也可用于制备取代的乙烯基吲哚 D。此外, 除马来酰亚胺 (E) 以外的亲双烯体可用于第尔斯-阿尔德反应, 包括例如富马酸二烷酯、富马酸、马来酸二烷酯、马来酸、马来酐、乙炔二羧酸二烷酯或 3-氰基丙烯酸烷基酯。源自这些亲双烯体的环加成的中间体产生酰亚胺或相应的内酰胺, 如图 5 所示。例如, 当用双 (三甲基甲硅烷基) 胺或脲处理时, 从马来酸酐环加成或通过二酸脱水获得的酸酐提供了酰亚胺。但用胍处理时, 酸酐提供了六元脲。内酰胺的获得方法是分离氰酯异构体、芳构化各个异构体以及将氰酯还

原成内酰胺，如图 5 所示。采用本领域专业技术人员已知的成熟方法，酰亚胺也可被还原成内酰胺。

本发明的吲哚型化合物的制备依据图 6 所示的方案进行。在此，取代的乙烯基吡咯起始物质的制备是通过吡咯与酮的烯胺反应进行，如文献所述（*Heterocycles*, 1974, 2, 575-584）。将取代的 2-乙烯基吡咯与各种如上所述的那些亲双烯体反应，以便提供环加成中间体，所述环加成中间体是本发明实施方案的前体。氮保护基团如甲硅烷基保护基团，尤其是三异丙基甲硅烷基，可被通用，如图 6 所述。

其他杂环前体可以类似反应制备。例如，将取代的 5-乙烯基咪唑与各种如上所述的那些亲双烯体反应，以便提供环加成中间体，该中间体可由本领域专业技术人员所熟知的反应进行修饰，从而生成苯并咪唑前体。同样，例如，将取代的 5-乙烯基 1,2,3,-三唑或 4-乙烯基噻唑与各种上述的亲双烯体反应，得到环加成中间体，并由此完成本发明的实施方案。本发明的苯并咪唑类型的化合物的制备也可依据图 7 所示的方法进行，其中苯并咪唑充当起始物质。

另外，如图 8 所示，将任选取代的 2-乙烯基苯并呋喃或 2-乙烯基苯并噻吩与各种如前所列的那些亲双烯体反应，以便提供环加成中间体。该环加成中间体的修饰可生成本发明的酰亚胺、内酰胺以及相关化合物。

在某些优选的实施方案中，本发明的化合物是 PARP 抑制剂。通过测定体外或体内的 PARP 活性可测试该抑制剂的效力。优选的测定对放射性标记的腺苷二磷酸核糖单位从 $[^{32}\text{P}]\text{NAD}^+$ 到蛋白质受体如组蛋白或 PARP 自身的转移实施了监控。PARP 的常规测定公开在 Purnell 和 Whish, *Biochem. J.*, 1980, 185, 775 中，在此引作参考。

在其他的优选实施方案中，本发明的化合物也是 VEGFR2 或

MLK3 抑制剂。通过测定体外或体内的 VEGFR2 或 MLK3 活性可测试该抑制剂的效力。测定 VEGFR2 激酶活性的优选方法包括在微量滴定板上的固定蛋白质底物的磷酸化。将所得的磷酸酪氨酸残基采用与钨螯合物共轭的抗磷酸酪氨酸抗体检测，通过时间一分辨荧光测定法对产物定量。相似的测定方法已被用于检测酪氨酸激酶 c-src，如在 Braunwalder 等，*Anal. Biochem.*, 1996, 238, 159 中所描述，在此引作参考。优选的测定 MLK3 的方法采用[γ - ^{32}P]ATP 使蛋白质底物如髓磷脂碱性蛋白磷酸化，随后在过滤板上分离酸不溶的 ^{32}P -磷酸蛋白质产物。使用类似的方法用于测定蛋白质激酶 C，如在 Pitt 和 Lee, *J. Biomol. Screening*, 1996, 1, 47 中所报道，在此引作参考。

本发明还考虑到了抑制 PARP、VEGFR2 和 MLK3 酶活性的方法。通过将酶与至少一种本发明所述的化合物接触可减少或抑制酶活性。所述接触可发生在体外、体内或离体。使用接触介质还可促进接触，所述接触介质增强了酶和抑制剂混合的速率。优选的介质包括水、水基溶液、缓冲溶液、水混溶性溶剂、酶溶解溶液及其任意组合。体内含有酶的接触细胞优选使用待传递的抑制剂在生物学相容性介质中接近与细胞相关的酶。优选的生物学相容性介质包括水、水基溶液、盐水、生物流体和分泌物以及任何其他非毒性物质，所述非毒性物质在生物系统中可有效传递抑制剂至酶附近。

本发明所述的化合物可用于预防或治疗哺乳动物尤其是人中的任何与 PARP 活性相关的疾病或症状的发作或发展。这些症状包括对中枢神经系统的创伤性损伤，如脑损伤和脊髓损伤，以及与中枢神经系统的创伤性损伤相关的神经元变性。本发明方法可治疗的相关症状和疾病包括血管中风（vascular strokes）、心脏局部缺血、大脑局部缺血、脑血管失调如多发性硬化症，以及神经变性疾病如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病以及帕金森病。本发明所述的化合物可治疗的其他 PARP 相关的症状或疾病包括炎症如胸膜炎和结肠炎、内毒性休克、糖尿病、癌症、关节炎、心脏局部缺血、视网膜局部缺血、皮肤老化、

慢性和急性疼痛、出血性休克等。例如，在中风症状之后，给患者施用一种或多种本发明所述的化合物以防止对脑的损伤或使损伤降到最低。患有阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病以及帕金森病的病人可用本发明的化合物治疗以使疾病发展停止或缓解症状。PARP 抑制剂也可用于治疗患有癌症的病人。例如，为了增强化疗的抗肿瘤效果，可给癌症患者施用本发明的化合物。

本发明所述的化合物可用于预防或治疗哺乳动物尤其是人中任何与激酶活性（如 VEGFR2 或 MLK3 活性）相关的疾病或症状的病程。例如，本发明所述的化合物可用于治疗与 MLK3 活性相关的症状，如慢性神经变性疾病，例如阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病以及帕金森病，急性神经神经学状况如心脏局部缺血、大脑局部缺血以及创伤性脑损伤和脊椎损伤。进一步，本发明所述的化合物也可用于治疗与 MLK3 活性相关的炎性疾病和癌症。相类似，本发明所述的化合物可用于抑制 VEGFR2，其可用于抑制新血管形成。所以，这些化合物可用于治疗与新血管形成相关的症状，如实体瘤、糖尿病性视网膜病以及其他眼内新血管综合症、斑点变性、风湿性关节炎、牛皮癣以及子宫内膜异位。

本发明所述的化合物优选地以治疗有效量给哺乳动物施用。剂量可依据化合物、化合物的效价、疾病类型以及患者的病态等其他变量而发生变化。剂量的确定是以片剂、胶囊、栓剂、粉剂、乳剂、酏剂、糖浆、药膏、膏霜或溶液的形式施用预定的剂量方式和单位剂量。

在治疗或预防应用中，通过任何药物施用的常规途径可施用 PARP 或激酶抑制剂。这些施用途径包括腹膜内、静脉内、肌内、皮下、胸内、intracheal、心室内、口服、面颊、直肠、肠胃外、鼻内、经皮或皮内。可系统或局部施用。

本发明所述的化合物可以纯的形式、与其他活性成分组合或与可

药用非毒性赋形剂或载体组合施用。口服组合物一般将包括惰性稀释载体或可食用载体。药学上相容的粘合剂和/或佐剂物质可作为组合物的一部分。片剂、药丸、胶囊和药片等可含有任意下列成分或相似性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；分散剂如褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁；助流剂如胶状二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或调味剂（flavoring agent）如薄荷油、水杨酸甲酯或橙味剂。当剂量单位形式是胶囊时，除上述种类的物质以外，其可含有液体载体如脂肪油。此外，剂量单位形式可含有各种改进剂量单位的物理形式的其他物质，例如，糖衣、虫胶或肠溶剂（enteric agent）。进一步，除活性化合物以外，糖浆可含有蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料、色素和香料。

用于施用的选择性制剂包括无菌水或非水溶液、悬浮液和乳状液。非水溶剂的例子是二甲基亚砷、醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和可注射的有机酯如油酸乙酯。水性载体包括醇和水的混合物，缓冲的介质和盐水。静脉内载体包括流体和营养补充物、电解质补充物，如基于林格右旋糖的那些载体等。防腐剂和添加剂也可存在，如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。

给哺乳动物施用本发明化合物的优选方法包括腹膜内注射、肌肉注射以及静脉内输注。各种流体制剂可用于这些给药方法，包括盐水、醇、DMSO 以及水基溶液。抑制剂的浓度可根据待给药的剂量和体积变化，并且范围可从约 1—约 1000mg/ml。流体制剂的其他组分可包括防腐剂、无机盐、酸、碱、缓冲液、营养物、维生素或其他药物如止痛剂或其他 PARP 和激酶的抑制剂。具体用于施用本发明化合物的优选制剂详细列举在下列描述已知 PARP 抑制剂的施用的出版物中：并以其全文在此引作参考：Kato, T.等, *Anticancer Res.*, 1988, 8(2), 239; Nakagawa, K.等, *Carcinogenesis*, 1988, 9, 1167; Brown, D. M.等, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984, 1665; Masiello, P.等, *Diabetologia*, 1985, 28(9), 683; Masiello, P.等, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*,

1990, 69(1), 17; Tsujiuchi, T.等, Jpn. J. Cancer Res., 1992, 83(9), 985; 以及 Tsujiuchi, T.等, Jpn. J. Cancer Res., 1991, 82(7), 739。

本发明的化合物也可采用可药用盐、水合物、溶剂化物或代谢物的形式。可药用盐包括无机和有机酸的碱盐, 这些酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苹果酸、乙酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、马来酸、水杨酸、苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸等。当本发明的化合物包括酸性官能团如羧基时, 则合适的可药用的羧基阳离子对本领域那些专业技术人员来说是熟知的, 包括碱、碱土、铵、季铵阳离子等。

本领域的那些专业技术人员将意识到针对本发明的实施方案可作出许多变化和修饰, 并且这些变化和修饰可在不背离本发明实质的情况下作出。因此, 本发明的权利要求书意在覆盖所有如落入本发明的实质和范围内的等同变化。

实施例

实施例 1

PARP 酶活性的测定

由放射性标记的腺苷二磷酸核糖单位从 $[^{32}\text{P}]\text{NAD}^+$ 到蛋白质受体如组蛋白或 PARP 自身的转移对 PARP 活性实施检测。测定混合物含有 100mM Tris (pH 8.0)、2mM DTT、10mM MgCl_2 、20 $\mu\text{g/ml}$ DNA (由超声切口)、20mg/ml 组蛋白 H1、5ng 重组人 PARP 以及抑制剂或 DMSO(<2.5%(v/v)), 终体积 100 μl 。加入补充有 2 μCi $[^{32}\text{P}]\text{NAD}^+/\text{ml}$ 的 100 μM NAD^+ 启动反应, 并室温下维持 12 分钟。加入 100 μM 的 50%TCA 终止测定, 然后在 96 孔滤板 (Millipore, MADP NOB 50) 上收集放射性标记的沉淀, 用 25%TCA 洗涤。对应于多腺苷二磷酸核糖基化蛋白的酸不溶的放射活性量在 Wallac MicroBeta 闪烁计数器上进行定量测定。

实施例 2

VEGFR2 激酶活性的测定

96 孔 FluoroNUNC MaxiSorp 板用 100 μ l/孔的重组人 PLC- γ /GST 底物溶液涂覆, 该底物溶液的浓度是在 Tris 缓冲的盐水溶液 (TBS) 中 40 μ g/ml。VEGFR2 活性的测定在 100 μ l 的测定混合物中进行, 所述测定混合物含有 50mM HEPES (pH 7.4)、30 μ M ATP、10mM MnCl_2 、0.1% BSA、2% DMSO 以及 150ng/ml 重组人杆状病毒表达的人 VEGFR2 胞质结构域 (使用前在 30 μ M ATP 和 10mM MnCl_2 存在下于 4 $^{\circ}$ C 预磷酸化 60 分钟)。使激酶反应在 37 $^{\circ}$ C 下进行 15 分钟。以封闭缓冲液 (TBST 中 3% BSA) 中 1:5000 的稀释度加入铋标记的抗磷酸酪氨酸检测抗体。37 $^{\circ}$ C 温育 1 小时后, 加入 100 μ l 增强溶液 (Wallac#1244-105), 并将板轻轻摇动。5 分钟后, 采用 BMG PolarStar (型号 403), 于激发和发射波长分别为 340nm 和 615nm, 收集延迟时间为 400 微秒以及整合时间 (integration time) 为 400 微秒, 测定所得溶液的时间-分辨荧光。

实施例 3

MLK3 酶活性的测定

在 Millipore Multiscreen 板上进行 MLK3 活性的测定。各个 50 μ l 测定混合物含有 50mM HEPES (pH 7.0)、1mM EGTA、10mM MgCl_2 、1mM DTT、25mM β -磷酸甘油、100 μ M ATP、1 μ Ci [γ - ^{32}P]ATP、0.1% BSA、500 μ g/ml 髓磷脂碱性蛋白、2% DMSO、各种浓度的测试化合物以及 2 μ g/ml 的杆状病毒人 GST-MLK1 激酶结构域。将样品在 37 $^{\circ}$ C 下温育 15 分钟。加入冰冷的 50% TCA 终止反应, 并且让蛋白在 4 $^{\circ}$ C 下沉淀 30 分钟。在 Wallac MicroBeta 1450 Plus 闪烁计数器上进行计数之前, 让板平衡 1-2 小时。

实施例 4

抑制剂 IC_{50} 的测定

通过比较在抑制剂存在下 PARP、VEGFR2 或 MLK3 活性与仅存在 DMSO 下的活性, 计算单点抑制数据。化合物的抑制曲线是将抑制

百分比对化合物浓度的 $\log_{10}$ 绘图。 IC_{50} 值的计算根据下列 GraphPad Prism 中的 S 状曲线的剂量-反应（可变斜率）方程采用非线性回归进行：

$$y = \text{底值} + (\text{顶值} - \text{底值}) / (1 + 10^{(\log IC_{50} - x) * \text{希尔斜率}})$$

其中 y 是化合物给定浓度下的活性%， x 是化合物浓度的对数，底值是在测试的最低化合物浓度下的抑制%，而顶值是在检测的最高化合物浓度下的抑制%。底值和顶值分别固定在 0 和 100。 IC_{50} 值是至少三次单独测定值的平均数。

下列实施例 5-10 表示本发明化合物对 PARP、VEGFR2 和 MLK3 的抑制数据。 IC_{50} 值的测定如实施例 1 和 2 所述。对一些化合物，抑制数据以在规定浓度下的抑制百分比表示。化合物以化合物编号、取代基和酶活性数据一起制成表格。

实施例 5

式 IV 的化合物 1a-1v 对 PARP 的抑制数据，其中 B 是 CO， R^2 是 H，J 是 H，V 是 NR^1 以及 E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团。A 和 R^1 的变化如下文所列。

表1

编号	A	R ¹	PARP IC ₅₀ (nM)
1a	CO	H	36
1b	CO	(CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph	720
1c	CO	(CH ₂) ₃ CN	38% @ 10 μM
1d	CO	(CH ₂) ₃ Cl	64% @ 10 μM
1e	CO	(CH ₂) ₃ OH	946
1f	CO	(CH ₂) ₃ - 吡啶	68% @ 10 μM
1g	CO	(CH ₂) ₃ - 吗啉	67% @ 10 μM
1h	CO	(CH ₂) ₃ -NEt ₂	819
1i	CO	(CH ₂) ₄ -NHCOCH ₃	10% @ 10 μM
1j	CO	SO ₂ Ph	250
1k	CO	赖氨酸 (2 HCl)	22
1l	CO	β -丙氨酸 (HCl)	160
1m	CO	甘氨酸 (HCl)	38
1n	CO	(CH ₂) ₂ OCH ₂ Ph	1600
1o	CO	(CH ₂) ₂ NEt ₂	12% @ 10 μM
1p	CO	CH ₂ COOCH ₂ Ph	14% @ 10 μM
1q	CO	CH ₂ COOH	52% @ 10 μM
1r	CO	CH ₂ CONH ₂	63% @ 10 μM
1s	CO	CH ₂ -邻苯二甲酰亚胺	25% @ 10 μM
1t	CH ₂	CH ₃	800
1u	CH ₂	(BOC) ₂ Lys	1500
1v	CH ₂	Lys	1400

实施例 6

式 IV 的化合物 2a-5g 对 PARP 的抑制数据, 其中 B 是 CO, R^2 是 H, V 是 NH 以及 E 和 F 与它们相连的原子一起形成环戊基基团。A 和 J 的变化如下文所列。

表2

编号	A	J(3- 取代基)	PARP IC ₅₀ (nM)
2a	CO	Br	25
2b	CO	Cl	39
2c	CO	F	39
2d	CO	CH ₃ CO	17
2e	CO	BrCH ₂ CO	13
2f	CO	CH ₃ BrCHCO	21
2g	CO	N-甲基呱嗪代 -CH ₂ CO	16
2h	CO	吗啉代 -CH ₂ CO	13
2i	CO	呱啉子基 -CH ₂ CO	20
2j	CO	二乙氨基 -CH ₂ CO	21
2k	CO	tBuO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	19
2l	CO	HO ₂ CCH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CO	8
2m	CO	HO ₂ CCH ₂ CH ₂ CO	3
2n	CO	1,2,4-三唑-2-基 -2-ylCH ₂ CO	15
2o	CO	CN	14
2p	CO	NH ₂ CH ₂	13
2q	CO	六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑 7(6H)-酮 -3-NHCH ₂	167
2r	CO	CH ₃ CONHCH ₂	13
2s	CO	CH ₃ CH ₂ CONHCH ₂	28
2t	CO	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CONHCH ₂	44
2u	CO	苯甲酰基 -NHCH ₂	37
2v	CO	BOC-NHCH ₂ CONHCH ₂	33
2w	CO	BOC-NH(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	33
2x	CO	H ₂ NCH ₂ CONHCH ₂	45
2y	CO	H ₂ N(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	54
2z	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₂ CONHCH ₂	10
2aa	CO	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ CONHCH ₂	9

2ab	CO	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2$	50
2ac	CO	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}_2$	48
2ad	CO	BOC-NHCH ₂	93
2ae	CO	SO ₃ H	8
2af	CH ₂	Cl	120
2ag	CH ₂	CO ₂ H	80
2ah	CH ₂	CO ₂ CH ₃	59
2ai	CH ₂	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	165
2aj	CH ₂	CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	162
2ak	CH ₂	CONC ₄ H ₈ O	83
2al	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ (4-Pyr)	65
2am	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ CH ₂ (1-咪唑)	161
2an	CH ₂	CON(CH ₃)CH ₂ (2-Pyr)	237
2ao	CO	OH	27
2ap	CO	OCH ₃	32
2aq	CO	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	59
2ar	CO	OCH ₂ CH ₂ NEt ₂	88
2as	CO	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	100
2at	CO	OCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	22
2au	CO	OAc	33
2av	CO	CHO	29
2aw	CO	CH ₂ OH	22
2ax	CO	CHOHCH ₃	102
2ay	CH- OH	H	408
2az	CO	CH ₂ CH ₃	116
2ba	CO	COCO ₂ CH ₃	12
2bb	CO	COCO ₂ H	5
2bc	CO	CH ₂ CN	24
2bd	CO	CO ₂ H	85
2be	CO	CH ₂ CH ₂ NH ₂	36

2bf	CO	CH ₃	82
2bg	CO	CH ₂ OCOCH ₂ NMe ₂	31
2bh	CO	CONH ₂	31
2bi	CO	CO ₂ CH ₃	27
2bj	CO	CH ₂ NMe ₂	29
2bk	CO	CH ₂ NHEt	32
2bl	CO	CH ₂ N ⁿ Pr	16
2bm	CO	CH ₂ NEt ₂	17
2bn	CO	CH ₂ N ⁿ Bu ₂	28
2bo	CO	CH ₂ N(CH ₂ Ph) ₂	293
2bp	CO	CH ₂ NH ⁿ Bu	25
2bq	CO	CH ₂ NHCH ₂ Ph	26
2br	CO	CH ₂ NH ⁱ Pr	25
2bs	CO	CH ₂ N ⁱ Pr ₂	25
2bt	CO	CH ₂ NHMe	25
2bu	CO	CH ₂ NMe ₃	73
2bv	CO	CH ₂ NC ₄ H ₉ O	32
2bw	CO	CH ₂ NcC ₄ H ₉	35
2bx	CO	CH ₂ NcC ₅ H ₁₁	35
2by	CO	CH ₂ NHCOCH ₂ (1-四唑)	14
2bz	CO	CH ₂ NHCO(CH ₂) ₄ CO ₂ CH ₃	62
2ca	CO	CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ NHCO ₂ tBu	95
2cb	CO	CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ NH ₂	75
2cc	CO	CH ₂ NHSO ₂ CH ₃	29
2cd	CO	CH ₂ NHSO ₂ Ph	39
2ce	CO	CH ₂ NHCHO	34
2cf	CHOH	CH ₂ NHCHO	124
2cg	CO	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	31
2ch	CO	CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	33
2ci	CO	CONHCH ₂ (4-Pyr)	13
2cj	CO	CONHCH ₂ CH ₂ (4-咪唑)	15

2ck	CO	CONH(CH ₂) ₅ NMe ₂	51
2cl	CO	CONHCH ₂ (3-Pyr)	21
2cm	CO	CONHCH ₂ CH ₂ NC ₅ H ₁₀	148
2cn	CO	CONHCH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₈ O	26
2co	CO	CONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	18
2cp	CO	CONC ₄ H ₈ O	12
2cq	CO	CONC ₄ H ₈ NCH ₃	12
2cr	CO	CONHCH ₂ (2-THF)	14
2cs	CO	CONHNC ₄ H ₈ NCH ₃	42
2ct	CO	CONMeCH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	89
2cu	CO	CONMeCH ₂ CH ₂ NMe ₂	151
2cv	CO	CONHCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	18
2cw	CO	CONMeCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	24
2cx	CO	CONMeCH ₂ (4-Pyr)	10
2cy	CO	CONMeCH ₂ (4- 吡啶基)	23
2cz	CO	CO ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂	30
2da	CO	CONH(CH ₂) ₂ OH	15
2db	CO	CONC ₄ H ₈ C(乙二醇缩酮)	11
2dc	CO	CONH[(CH ₂) ₂ OH] ₂	18
2dd	CO	CONC ₄ H ₈ CO	14
2de	CO	CH ₂ OEt	43
2df	CO	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ (2-Pyr)	104
3a	CO	2-氨基噻唑-4-基	25
3b	CO	2-甲基噻唑-4-基	40
3c	CO	2-甲基-5-溴代噻唑-4-基	84
3d	CO	2-氨基-5-甲基噻唑-4-基	50
3e	CO	2-[(BOCNH)CH(CO ₂ tBu)(CH ₂) ₃ NH] 噻唑-4-基	46
3f	CO	2-[NH ₂ CH(CO ₂ H)(CH ₂) ₃ NH] 噻唑-4-基	22
3g	CO	2-胍基噻唑-4-基	19
3h	CO	2-(甲氨基)噻唑-4-基	54
3i	CO	2-(乙酰氨基)噻唑-4-基	54

3j	CO	2-(PhCH ₂ CONHCH ₂)噻唑-4-基	20
3k	CO	2-(氨甲基)噻唑-4-基	42
3l	CO	2-(乙酰氨基)咪唑-2-基	47
3m	CO	2-(甲磺酰胺基甲基)噻唑-4-基	18
3n	CO	2-(乙酰氨基甲基)噻唑-4-基	20
3o	CO	2-(EtNHCONHCH ₂)噻唑-4-基	20
3p	CO	2-(tBuSO ₂ CH ₂)噻唑-4-基	21
3q	CO	2-(tBuO ₂ CCH ₂)噻唑-4-基	29
3r	CO	2-(异戊酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基	56
3s	CO	2-(丙酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基	56
3t	CO	2-(异丁酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基	32
3u	CO	2-(丁酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基	42
3v	CO	2-(戊酰基 NHCH ₂)噻唑-4-基	56
3w	CO	2-(环丙羰基 NHCH ₂)-噻唑-4-基	49
3x	CO	2-(环戊羰基 NHCH ₂)-噻唑-4-基	52
3y	CO	2-(叔丁基 CO ₂ CH ₂)噻唑-4-基	60
3z	CO	2-(CH ₃ SO ₂ CH ₂)噻唑-4-基	38
3aa	CO	2-(呋唑-5-基)噻唑-4-基	66
3ab	CO	2-(葡萄糖氨基)噻唑-4-基	17
4a	CO	2-(CH ₃ O ₂ C)吡咯烷 -CH ₂ CO	12
4b	CO	2-(tBuO ₂ C)吡咯烷 -CH ₂ CO	12
4c	CO	2-(HO ₂ C)吡咯烷 -CH ₂ CO	7
4d	CO	<i>t</i> BocNH(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	16
4e	CO	H ₂ N(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	22
4f	CO	吗啉代 -CO(CH ₂) ₂ CO	13
4g	CO	HO(CH ₂) ₂ NHCO(CH ₂) ₂ CO	9
4h	CO	2-(tBuO ₂ C)吡咯烷-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	7
4i	CO	Et ₂ NCO(CH ₂) ₂ CO	12
4j	CO	2-(HO ₂ C)吡咯烷-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	2
4k	CO	3-(HO ₂ C)吡嗪-2-基 -CO	1
4l	CO	6-氧代-4,5-二氢吡嗪-3-基	17

4m	CO	6-氧代-1-甲基-4,5-二氢哒嗪-3-基	12
4n	CO	HO ₂ C(CH ₂) ₃ CO	2
4o	CO	2-(H ₂ NCO)吡咯烷-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	13
4p	CO	哌啶-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	10
4q	CO	4-BOC- 哌嗪-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	10
4r	CO	哌嗪-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	15
4s	CO	八氢吡辛因-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	26
4t	CO	吡咯烷-1-基- CO(CH ₂) ₂ CO	16
5a	CH ₂	H	108
5b	CH ₂	Br	30
5c	CH ₂	CN	18
5d	CH ₂	CH ₂ NH ₂	27
5e	CH ₂	CH ₃	800
5f	CH ₂	(BOC) ₂ Lys-NHCH ₂	670
5g	CH ₂	Lys-NHCH ₂	80

实施例 7

式 IV 的化合物 1a、5a 和 6b-p 对 PARP 的抑制数据, 其中 V 是 NR¹。

表3

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	PARP IC ₅₀ (nM)
1a	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	H	H	H	36
5a	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	H	H	H	H	108
6b	CO	CO	CH ₃	CH ₃	H	H	H	700
6e	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-Br	Lys	H	H	69
6f	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-Cl	Lys	H	H	62
6g	CO	CO	(CH ₂) ₃	3-F	Lys	H	H	48
6h	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CHO	H	3000
6i	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	3-Br	Lys	H	H	[35% @ 3 μM]
6j	CH ₂	CO	(CH ₂) ₃	3-CN	Lys	H	H	460
6k	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CHO	H	78
6l	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	H	CH ₂ OH	H	138
6m	CO	CO	(CH ₂) ₃	H	CH ₂ - NMe ₂	H	H	53
6n	CO- NH	CO	(CH ₂) ₃	H	H	H	H	60% (10 μM)
6o	CH- OH/ CO	CO/CH- OH	(CH ₂) ₃	CO ₂ H	H	H	H	287
6p	CO	CO	(CH ₂) ₃	CH ₂ NMe 2	CH ₂ O H	H	H	55

实施例 8

式 IIb 的化合物 8b-j 的化合物对 PARP 的抑制数据, 其中 R¹ 是 H 以及 R² 是 H。

表4

编号	A	B	D ¹	D ²	E, F	PARP IC ₅₀ (nM)
8b	CO	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	40
8c	CO	CO	Br-C	CH	(CH ₂) ₃	5
8d	CO	CO	NC-C	CH	(CH ₂) ₃	6
8e	CONH	CO	CH	CH	(CH ₂) ₃	1820
8f	CO	CO	C-Br	C-Br	(CH ₂) ₃	20
8g	CO	CO	C-CH ₂ NH ₂	H	(CH ₂) ₃	89
8h	CO	CO	CH=CH-HC=N		(CH ₂) ₃	3
8i	CO	CO	CH=CH-CH=N(CH ₃)		(CH ₂) ₃	1523
8j	CH ₂	CH ₂	HC=CH-CH=CH		(CH ₂) ₃	42% (10 μ M)
8k	CO	CO	CH=CH-C(CH ₃)=N		(CH ₂) ₃	2

实施例 9

式 IV 的化合物 11a-13b 的化合物对 VEGFR2 和 MLK3 的抑制数据, 其中 V 是 NR¹。

表 5 包含对规定浓度下的 MLK3 和 VEGFR2 酶的抑制百分比数据, 除非另有说明。对一些条目, 报道了 IC₅₀ 值。

表5

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	MLK3 % @ 1 μ M	VEGFR2 % @ 300 nM
11a	CO	CH ₂		(CH ₂) ₃	II	II	H	19	IC ₅₀ 477 (nM)
11b	CO	CO		(CH ₂) ₄	H	H	H	26	IC ₅₀ 698 (nM)
11c	CO	CO	Pr	Et	H	H	H	46	0% @100 nM
11d	CO	CO		(CH ₂) ₄	II	CH ₃	H	52	IC ₅₀ 778 (nM)
11e	CO	CO	CH=CHCH=CH		H	H	II	35	IC ₅₀ 166 (nM)
11f	CO	CO	OCH ₂ CH ₂		H	H	II	62	3
11g	CO	CO	O-CH=CH		II	II	H	16	8
11h	CO	CO	CH=CH-O		II	II	H	--	--
12a	CO	CO	CH=NCH=CH		II	II	H	74	IC ₅₀ 235 (nM)
12b	CH ₂ 或CO	CO或CH ₂	CH=NCH=CH		H	H	II	34	4
12c	CH ₂	CO	CH=NCH=CH		II	II	II	54	22
12d	CO	CH(OH)	CH=NCH=CH		H	II	II	5	27% @ 10 μ M
12e	CO	CO	CH=NCH=CH		II	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	20	0
12f	CO	CO	CH=NCH=CH		II	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	H	14	10
12g	CO	CO	CH=NCH=CH		II	CH ₂ CH ₂ OH	II	15	22
12h	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CO ₂ Et	H	35	24

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	MLK3 @ 1 μ M	VEGFR2 @ 300 nM
12i	CO	CO	CH=NCH=CH		H	吡啶-2-基-CH ₂	H	40	26
12j	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	2	18
12k	CO	CO	CH=NCH=CH		H	CH ₂ CH ₂ CN	H	4	9
12l	CO	CO	CH=NCH=CH		H	4-HO-Bn	H	26	10
12m	CO	CO	CH=NCH=CH		H	4-HO-Bn	4-HO-Bn	7	3
12n	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH ₃	H	H	86	IC ₅₀ 94(nM)
12o	CO	CO	CH=NCH=CH		1-CH ₃	H	H	73	45
12p	CO	CO	CH=NCH=CH		3-Br	H	H	72	22
12q	CO	CO	CH=NCH=CH		3- (MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H	45	15
12r	CH(OH)	CO	CH=NCH=CH		3- (MeOCH ₂ CH ₂ O ₂ C)	H	H	0	2
12s	CO	CO	CH=NCH=CH		3-(噻吩-2-基)	H	H	80	13
12t	CO	CO	CH=NCH=CH		3-(1-Me-吡咯-2-基)	H	H	67	19
12u	CO	CO	CH=NCH=CH		3-(吡啶-4-基)	H	H	47	16
12v	CO	CO	CH=NCH=CH		3- COCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	H	H		28
12w	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CHCO ₂ Et	H	H		21
12x	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CH- CONC ₄ H ₉ O	H	H		34

编号	A	B	E	F	J	R ¹	R ²	MLK3 @ 1 μ M	VEGFR2 @ 300 nM
12y	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CHCONH ₂	H	H		26
12z	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CHCONH ₂	H	H		22
12aa	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CHCN	H	H		42
12ab	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CH(3-Pyr)	H	H		15
12ac	CO	CO	CH=NCH=CH		3-CH=CH(4-Pyr)	H	H		23
13a	CO	CO	CH ₂ NMeCH ₂ CH ₂		H	H	H	19	0
13b	CO	CO	CH ₂ NBnCH ₂ CH ₂		H	H	H	20	1

实施例 10

式 IV 的化合物 14 和 15 对 PARP、VEGFR2 和 MLK3 的抑制数据, 其中 J 是 H 以及 R² 是 H。

表 6

编号	A	B	E, F	V	PARP %@10 μ M	MLK3 %@1 μ M
14	CO	CO	(CH ₂) ₃	S	19	18
15	CO	CO	(CH ₂) ₃	O	18	13

实施例 10a

式 IV 的化合物 14a 和 14b 对 PARP 的抑制数据, 其中 R² 是 H。

表 7

编号	A	B	E, F	J	V	PARP IC ₅₀ (nM)
14a	CO	CO	(CH ₂) ₃	2-OCH ₃	NH	224
14b	CO	CO	(CH ₂) ₃	4-OCH ₃	NH	19

实施例 10b

式 IV 的化合物 15a-15m 对 PARP 的抑制数据, 其中 B 是 CO, V 是 NH, R² 是 H 以及 E-F = (CH₂)₃。

表 8

实施例	A	J	PARP IC ₅₀ (nM)
15a	CO	3-OCONC ₄ H ₈ O	35
15b	CO	3-OCONC ₄ H ₈ NCH ₃	51
15c	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	40
15d	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-咪唑基)	32
15e	CO	3-OCONH(CH ₂) ₃ (1-丁内酰胺)	28
15f	CO	3-OCONHCH ₂ (3-吡啶基)	34
15g	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-吡啶基)	36
15h	CO	3-OCONHCH ₃ (CH ₂) ₂ (2-吡啶基)	39
15i	CO	3-OCONHCH ₃ [CH ₂ (4-吡啶基)]	30
15j	CO	3-OCONHCH ₂ (5-四唑)	16
15k	CO	3-OCONHNC ₄ H ₈ O	20
15l	CO	3-OCONC ₄ H ₈ N(CH ₂) ₂ OH	15
15m	CO	3-OCONH(CH ₂) ₂ (2-吡啶基)	31

实施例 11

起始物质和中间体的合成

在合成起始物质、中间体和抑制剂中所用的方法和物质如下。在硅胶板（MK6F 60A，大小 1×3 英寸，层厚 250mm；Whatman 公司，Whatman House, UK）上进行薄层层析。在硅胶板（大小 20×20 英寸，层厚 1000 微米；Analtech, Newark, NJ）上进行制备薄层层析。采用 Merck, Whitehouse Station, NJ 的硅胶，40-63mm，230-400 目，进行制备柱色谱层析。在下列条件下进行 HPLC：1）溶剂：A=水中含有 0.1%TFA；B=乙腈中含有 0.1%TFA（20 分钟内从 10%B 至 100%B，或 20.5 分钟内从 10%B 至 95%B），2）柱：zorbax Rx-C8（4.6mm×15cm），3）流速：1.6ml/分钟。以四甲基硅烷为内标，将 ¹H NMR 光谱记录在 GE QE Plus 仪器（300MHz）上。电雾化质谱记录在 VG 平台 II 型仪器（Fisons Instruments）上。

图 1 描述本发明化合物的中间体、前体和初始物质的合成。其中也描述了 1a 的合成。

以下列方式制备中间体 C。向冷却的 (-78℃) 溶于干 THF (80ml) 的吡啶 (A, 20g, 171mmol) 溶液中缓慢 (超过 30 分钟) 加入溶于己烷 (68.40ml, 171mmol) 中的 2.5M nBuLi。将该混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 升至室温下并搅拌 10 分钟, 然后重冷却至 -78℃。将二氧化碳气体在反应混合物中吹泡 15 分钟, 接着再搅拌 15 分钟。通过使用外罩 (house) 真空在室温下从反应烧瓶中除去过量的二氧化碳 (伴随着 THF 损失)。向重冷却至 -78℃ 的反应混合物中另加入干 THF (25ml)。将 1.7M 的 t-BuLi (100.6ml, 171mmol) 缓慢加入到反应混合物中, 历时 30 分钟以上。-78℃ 下继续搅拌 2 小时, 随后缓慢加入溶于干 THF (80ml) 中的环戊酮溶液 (B, 15.79g, 188mmol)。-78℃ 下再搅拌 1 小时, 滴加水 (10ml), 再加饱和 NH₄Cl 溶液 (100ml) 使反应混合物停止反应。向烧瓶中加入乙醚 (300ml), 并在室温下搅拌混合物 10 分钟。分离有机层、干燥 (MgSO₄)、浓缩并用乙醚 (40ml) 研磨。过滤分离的固体, 用冷乙醚洗涤并在高真空下干燥, 从而生成 22.40g 白色固体的化合物 C。从母液和洗涤液中另获得相同产物 4.88g。化合物 C 的物理特性包括 mp 133-141℃; R_t 8.68 分钟; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.46 (br.s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、7.09 (t, 1H)、6.34 (s, 1H)、2.2-1.6 (m, 8H)。从回流的甲醇-水中重结晶分析样品。C₁₃H₁₅NO 的元素分析, 计算值 C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96; 实测值 C, 77.13; H, 7.12; N, 6.96。

以下列方式制备中间体 D。向溶于丙酮 (150ml) 的化合物 C (20g, 99.50mmol) 的溶液中缓慢加入 2N HCl (20ml), 历时 10 分钟以上。将该混合物再搅拌 10 分钟后加入水 (300ml)。静置, 慢慢出现沉淀。过滤沉淀, 用水-丙酮 (2:1, 3×50ml) 混合物洗涤, 并在真空下干燥, 从而生成 13.57g 的 D, 其无需任何的进一步纯化即可用于下一步中。将母液和洗涤液的组合静置后另生成 3.72g 的白色固体 D。D 的物理特性包括 mp 166-167℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.12 (br.s, 1H)、7.57 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.16 (t, 1H)、7.06 (t, 1H)、6.42 (s, 1H)、6.01 (s, 1H)、2.79 (m, 2H)、2.60 (m, 2H)、2.08 (quintet, 2H)。

采用层析在硅胶（己烷-乙醚，80:20）上纯化分析样品。对 $C_{13}H_{13}N$ 元素分析，计算值 C, 85.21; H, 7.15; N, 7.64; 实测值 C, 85.08; H, 7.16; N, 7.64。

以下列方式制备中间体 F。将化合物 D（13.57g, 74.20mmol）和 E（14.4g, 148mmol）充分混合，并在密封管中 190℃ 下加热 1 小时，冷却至室温，用冷甲醇研磨并过滤。滤渣用冷甲醇洗涤若干次，并在高真空下干燥，从而生成 10.30g 的化合物 F，该化合物 F 无需任何的进一步纯化即可用于下一步中。化合物 F 的特征是黄色无定形固体； 1H -NMR（DMSO- d_6 ） δ 11.15（s,1H）、10.89（s,1H）、7.65（d,1H）、7.23（d,2H）、6.91（m,2H）、4.24（d,1H）、3.30（m,2H）、2.60（m,1H）、2.14（m,1H）、1.92（m,1H）、1.45（m,3H）、1.13（m,1H）。MS m/e 279（M-H） $^-$ 。

以下列方式制备化合物 G（1a，5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并(cyclopent)[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮）。将化合物 F（10.20g, 36.42mmol）、DDQ（20.7g, 91.18mmol）和甲苯（100ml）的混合物在密封管中 60℃ 下加热过夜，冷却至室温并过滤。将滤液用甲醇（总体积 250ml）洗涤若干次以除去所有副产物。在高真空下干燥生成 7.8g 的化合物 G（1a），其无需任何的进一步纯化即可使用。化合物 G 也鉴定为 1a，为黄色无定形固体，其显示 R_f 10.90 分钟； 1H -NMR（DMSO- d_6 ） δ 11.80（s,1H）、10.90（s,1H）、8.70（s,1H）、7.50（m,2H）、7.20（t,1H）、3.25（2 组 t,4H）、2.25（br,m,2H）；MS m/e 275（M-H）。

下列实施例是制备本发明范围内的前体和化合物。

实施例 12

1b 的制备

向无水 DMF（2ml）的氢化钠（油中 60%，0.016g, 0.4mmol）浆液中缓慢加入溶于无水 DMF（3ml）中的 1a（0.1g, 0.36mmol）。

在氢气逸出停止后，将溶于无水 DMF (1ml) 中的苄基 3-甲磺酰基丙基醚 (0.11g, 0.45mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃ 搅拌 1.5 小时，倾倒入冰水中 (约 10g)，并抽提到乙酸乙酯 (2×15ml) 中。将合并的有机层用水 (1×10ml)、盐水 (1×10ml) 洗涤并且浓缩而生成残余物，该残余物用乙醚-己烷 (1:1, 5ml) 研磨，得到固体。该固体用甲醇洗涤并干燥以产生 0.046g 的 1b。化合物 1b 的特征是黄色无定形固体； R_t 17.92 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.90 (s,1H)、8.70 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.25 (t,1H)、7.10 (m,5H)、4.30 (s,2H)、3.70 (t,2H)、3.50 (t,2H)，3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (m,2H)、1.80 (m,2H)；MS m/e 423 (M-H)。

实施例 13

1c 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%，0.016g, 0.4mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (3ml) 中的 1a (0.1g, 0.36mmol)。在氢气逸出停止后，将溶于无水 DMF (1ml) 中的苄基 4-溴代丁腈 (0.08g, 0.54mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃ 搅拌 1.5 小时，倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用甲醇洗涤，经干燥后产生 0.08g 的 1c。1c 的特征是黄色无定形固体； R_t 14.31 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.90 (s,1H)、8.70 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.25 (t,1H)、3.70 (t,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.50 (t,2H)、2.25 (m,2H)、1.90 (m,2H)；MS m/e 342 (M-H)。

实施例 14

1d 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%，0.088g, 2.2mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (3ml) 中的 1a (0.55g, 2mmol)。在氢气逸出停止后，将溶于无水 DMF (3ml) 中的 1-氯-3-碘代丙烷 (0.08g, 0.54mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 100℃ 搅拌 6 小时，浓缩至较小体积后倾倒入冰和水的混合物 (约 20g) 中并过滤。残渣用

甲醇洗涤，经干燥后产生 0.4g 的 1d。化合物 1d 的特征是黄色无定形固体； R_t 16.59 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.90 (s,1H)、8.70 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.25 (t,1H)、3.70 (m,4H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (m,2H)、2.10 (m,2H)；MS m/e 351 和 353 (M-H 对不同的氯同位素)。

实施例 15

1e 的制备

采用帕尔 (Paar) 仪，在 40psi 下，有 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.020g) 和一滴浓 HCl 存在下，将溶于 DMF (10ml) 的 1b (0.042g, 0.1mmol) 的溶液加氢反应 2 小时。然后通过 Celite® 垫过滤反应混合物并浓缩以产生残渣，该残渣用甲醇研磨后得到 0.018g 的 1e。化合物 1e 的特征是黄色无定形固体； R_t 12.18 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.90 (s,1H)、8.70 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.25 (t,1H)、3.70 (t,2H)、3.50 (t,2H)、3.40 (br,1H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (m,2H)、1.80 (m,2H)；MS m/e 333 (M-H)。

实施例 16

1f 的制备

将溶于乙醇 (4ml) 的 1d (0.062g, 0.18mmol) 和哌啶 (0.06g, 0.7mmol) 的混合物在密封管中加热 (80-85°C) 3 天。冷却后，将反应混合物倾倒入冰和水的混合物 (约 20g) 中并过滤。残渣干燥后，溶解于甲醇 (5ml) 中，并用碳黑处理。过滤和溶剂蒸发生成 0.005g 的 1f。化合物 1f 的特征是黄色无定形固体； R_t 10.63 分钟；MS m/e 402 (M+H)。

实施例 17

1g 的制备

将乙醇 (2ml) 中的 1d (0.066g, 0.19mmol) 和过量吗啉的混合物在密封管中加热 (80-85°C) 3 天。冷却后，将反应混合物浓缩，倒

入甲醇（3ml）中并冷却至 0℃。向上述溶液中逐滴加入水，生成固体，其过滤后溶解于乙酸乙酯中。干燥和溶剂蒸发产生 0.019g 的 1g。化合物 1g 的特征是黄色无定形固体； R_t 12.91 分钟； $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ 11.90（s,1H）、8.70（d,1H）、7.50（m,2H）、7.25（t,1H）、3.70（t,2H）、3.25（m,6H）、2.25（m,10H）、1.80（m,2H）；MS m/e 404（ $M+H$ ）。

实施例 18

1h 的制备

将乙醇（2ml）中的 1d（0.052g，0.15mmol）和过量二乙胺的混合物在密封管中加热（80-85℃）3 天。冷却后，将反应混合物倾倒入冰和水的混合物（约 20g）中并过滤。残渣用水洗涤若干次，并在高真空下干燥以生成 0.015g 的 1h。将母液和洗涤液合并静置后，另产生 0.014g 的 1h。化合物 1h 的特征是黄色无定形固体； R_t 10.47 分钟； $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ） δ 9.00（d,1H）、8.30（s,1H）、7.50（m,2H）、7.25（t,1H）、3.70（t,2H）、3.30（t,2H）、3.10（t,2H）、2.25（m,6H）、2.30（m,2H）、1.90（m,2H）、1.00（t,6H）；MS m/e 390（ $M+H$ ）。

实施例 19

1j 的制备

向无水 DMF（1ml）的氢化钠（油中 60%，0.008g，0.2mmol）浆液中缓慢加入溶于无水 DMF（2ml）中的 1a（0.05g，0.18mmol）。在氢气逸出停止后，将溶于无水 DMF（3ml）中的苯磺酰氯（0.035g，0.2mmol）加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃搅拌 1 小时，倾倒入冰水（约 20g）中并过滤。残渣依次用水和甲醇洗涤，干燥后得到 0.036g 的 1j。化合物 1j 的特征是黄色无定形固体； R_t 16.19 分钟； $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ 12.10（s,1H）、8.70（d,1H）、8.10（d,2H）、7.70（m,3H）、7.50（m,2H）、7.30（t,1H）、3.25（2 组 t,4H）、2.25（m,2H）；MS m/e 415（ $M-H$ ）。

实施例 20

1k 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%, 0.048g, 1.2mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (4ml) 中的 1a (0.3g, 1.1mmol), 并将混合物搅拌 30 分钟。在另一烧瓶中, 将溶于无水 DMF (5ml) 中的 Boc-Lys(Boc)二环己胺盐 (1.16mmol, 2.2mmol)、TBTU (0.71g, 2.2mmol) 和 NMM (0.22g, 2.2mmol) 的混合物搅拌 30 分钟后加入到第一个反应烧瓶中。将该混合物搅拌 1 小时 (HPLC 显示 70% 是新产物), 倾倒入冰和水的混合物 (约 20g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次, 在高真空下干燥, 溶解于二噁烷 (3ml) 中, 并向其中加入 4N HCl 二噁烷 (3ml) 溶液。室温下搅拌 1 小时后, 将反应混合物过滤, 残渣用二噁烷洗涤若干次, 随后用乙醚洗涤。在高真空下干燥生成 0.1g 的 1k。化合物 1k 的特征是黄色无定形固体; R_t 5.93 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H)、8.80 (d, 1H)、8.70 (br, 3H)、8.00 (br, 3H)、7.60 (m, 2H)、7.30 (t, 1H)、5.00 (br, 1H)、3.25 (m, 4H)、2.70 (br, 2H)、2.25 (m, 2H); 2.00 (2 组, br, 2H)、1.50 (br, m, 4H); MS m/e 406 (M+2H)。

实施例 21

1l 的制备

根据前述合成 1k 所述的相同程序制备该化合物。但从 0.1g 的 1a 和 0.14g 的 Boc- β -丙氨酸起始, 得到 0.025g 的 1l。1l 的特征是黄色无定形固体; R_t 7.45 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H)、8.70 (d, 1H)、8.00 (br, 3H)、7.50 (m, 2H)、7.25 (t, 1H)、3.30 (t, 2H)、3.25 (m, 6H)、2.25 (m, 2H); MS m/e 348 (M+H)。

实施例 22

1m 的制备

根据前述合成 1k 所述的相同程序制备该化合物。但从 0.1g 的 1a 和 0.13g 的 Boc-甘氨酸起始, 得到 0.028g 的 1m。化合物 1m 的特征

是黄色无定形固体; R_t 7.14 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s,1H)、8.70 (d,1H)、8.30 (br,3H)、7.60 (m,2H)、7.30 (t,1H)、4.30 (s,2H)、3.25 (m,4H)、2.25 (m,2H); MS m/e 334 (M+H)。

实施例 23

1p 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%, 0.08g, 2mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (4ml) 中的 1a (0.5g, 1.8mmol)。在氢气逸出停止后, 将溶于无水 DMF (2ml) 中的 2-溴代乙酸苄酯 (0.46g, 2mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃ 搅拌 1 小时, 倾倒入冰和水的混合物 (约 20g) 中并过滤。然后将粗残渣用闪蒸柱层析 (甲苯中 20% THF) 纯化以生成 0.2g 的 1p。化合物 1p 的特征是黄色无定形固体; R_t 14.59 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、8.50 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.25 (m,6H)、5.10 (s,2H)、4.50 (s,2H)、3.25 (m,4H)、2.25 (m,2H); MS m/e 423 (M-H)。

实施例 24

1n 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%, 0.029g, 0.73mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (3ml) 中的 1a (0.17g, 0.6mmol)。在氢气逸出停止后, 将溶于无水 DMF (1ml) 中的苄基 2-溴代乙醚 (0.16g, 0.73mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃ 搅拌 4 小时, 倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。然后将粗残渣用闪蒸柱层析 (甲苯中 20% THF) 纯化以生成 0.13g 的 1n。化合物 1n 的特征是黄色无定形固体; R_t 14.62 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.90 (s,1H)、8.50 (d,1H)、7.50 (m,2H)、7.20 (m,6H)、4.50 (s,2H)、3.70 (重叠 dd,2H)、3.60 (重叠 dd,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 409 (M-H)。

实施例 25

1o 的制备

采用帕尔仪在 45psi 下, 有 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.025g) 和一滴浓 HCl 存在下, 将溶于 DMF (8ml) 的 1n (0.1g, 0.24mmol) 的溶液加氢反应 16 小时。然后通过 Celite® 垫过滤反应混合物并浓缩以产生 0.077g 的对应的脱苄基化产物, 其特征是黄色无定形固体; R_t 10.37 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H)、8.75 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.25 (t, 1H)、4.80 (t, 1H)、3.60 (m, 4H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (m, 2H); MS m/e 319 (M-H)。

在对甲苯磺酰氯 (0.214g, 1.122mmol) 和吡啶 (3ml) 存在下, 将上述产物 (0.052g, 0.163mmol) 转化成对应的对甲苯磺酰基衍生物 (0.07g)。然后在密封管中把 THF (2ml) 中的该化合物 (0.05g) 和过量的二乙胺的溶液回流 2 天。除去过量的溶剂和试剂。残渣用甲醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥以生成 0.20g 的 1o。化合物 1o 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.06 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H)、8.75 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.25 (t, 1H)、3.60 (t, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.60 (t, 2H)、2.50 (q, 4H)、2.25 (m, 2H)、0.80 (t, 6H); MS m/e 376 (M+H)。

实施例 26

1q 的制备

采用帕尔仪在 40psi 下, 有 10%Pd-C (DeGussa 型, 50%水含量) 存在下, 将溶于 MeOH-DMF (1:1, 10ml) 的 1p (0.030g, 0.071mmol) 的溶液加氢反应 15 分钟。然后通过 Celite® 垫过滤反应混合物并浓缩以产生 0.025g 的 1p。化合物 1p 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.36 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H)、8.75 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.25 (t, 1H)、4.25 (s, 2H)、4.00-3.00 (br, 1H)、3.25 (m, 4H)、2.25 (m, 2H); MS m/e 333 (M-H)。

实施例 27

1r 的制备

于 0℃下, 向溶于无水 DMF (2ml) 的 1q (0.20g, 0.060mmol) 溶液加入 EDCI (0.012g, 0.063mmol)。将该混合物搅拌 10 分钟, 然后向其中加入 HOBt-氨复合物(0.017g, 0.112mmol; 在 10ml 丙酮中使 1.30g 的 HOBt 和 1.1ml 的 28% 氢氧化铵反应, 接着除去溶剂, 制备的 1.12g 复合物)。移去冰浴, 让混合物搅拌过夜。然后将其倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。用水洗涤残渣若干次, 并在高真空下干燥以生成 0.012g 的 1r。化合物 1r 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.28 分钟; MS m/e 332 (M-H)。

实施例 28

1s 的制备

向无水 DMF (2ml) 的氢化钠 (油中 60%, 0.016g, 0.4mmol) 浆液中缓慢加入溶于无水 DMF (3ml) 中的 1a (0.1g, 0.36mmol)。在氢气逸出停止后, 将溶于无水 DMF (1ml) 中的 N-溴代甲基邻苯二甲酰亚胺 (0.096g, 0.4mmol) 加入到反应烧瓶中。将该混合物在 60℃ 搅拌过夜, 倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。用水洗涤残渣若干次, 并在高真空下干燥以生成 0.1g 的 1s。1s 的特征是黄色固体; R_t 13.07 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、8.75 (d, 1H)、7.80 (m, 4H)、7.50 (m, 2H)、7.25 (t, 1H)、5.50 (s, 2H)、3.25 (m, 4H)、2.25 (m, 2H); MS m/e 434 (M-H)。

实施例 29

1t 的制备

11-甲基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咪唑-7(6H)-酮

将溶于 DMF (0.2ml) 中的化合物 5a (20mg, 0.076mmol) 用 MeI (11.4mg, 0.08mmol) 和 NaH (60%, 8.1mg, 0.2mmol) 处理 18 小时。加入水 (1ml)。将所得沉淀用丙酮回流、冷却, 收集沉淀以提供产物, 为灰白色固体 (9mg, 43% 产率)。MS m/e 277 (M+H)⁺。NMR (DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.70 (m, 1H)、7.55 (t, 1H)、

7.30 (t,1H)、4.82 (s,2H)、4.12 (s,3H)、3.52 (t,2H)、3.40 (t,2H)、2.25 (quin,2H)。

实施例 30

1u 的制备

11-[双(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酰]-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮

如 1k 所述制备双(叔丁氧基羰基)-赖氨酰衍生物, 并采用层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$)纯化以产生黄色玻璃状物。MS m/e 613 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

实施例 31

1v 的制备

11-L-赖氨酰-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮二氢氯化物

用溶于二噁烷中的 2M HCl 水解 1u 的 BOC 基团以提供棕褐色固体产物。MS m/e 391 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 263 ($\text{M}+\text{H}$ -赖氨酰)⁺。NMR (DMSO-d_6) δ 12.1 (s,1H)、8.6 (s,3H)、8.4 (s,3H)、8.08 (d,1H)、8.0 (s,3H)、7.62 (d,1H)、7.50 (t,1H)、7.32 (t,1H)、5.35 (s,2H)、5.15 (m,1H)、3.85 (m,1H)、2.75 (m,2H)、2.2-1.5 (m,6H)。

实施例 32

2a 的制备

将 1a (1g,3.6mmol)、正-溴代琥珀酰亚胺 (0.64g,3.62mmol) 和无水 DMF (20ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。然后将该反应混合物倾倒入甲醇 (100ml) 中并过滤。将沉淀的固体用甲醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥生成 0.97g 的 2a。该产物的特征是具有下列特性的黄色无定形固体; R_t 12.39 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、8.70 (s,1H)、7.60 (d,1H)、7.50 (d,1H)、3.25 (2组 t,4H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 353 和 355 (M-H , 不同的溴同位素)。

实施例 33

2b 的制备

将 1a (0.20g, 0.72mmol)、正-氯代琥珀酰亚胺 (0.106g, 0.75mmol) 和无水 DMF (5ml) 的混合物在密封管中 60℃ 下加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物倾倒入甲醇 (10ml) 中并过滤。将沉淀的固体用甲醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥生成 0.11g 的 2b。化合物 2b 为黄色无定形固体; R_t 14.06 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、7.50 (m, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 2H); MS m/e 309 和 301 (M-H, 不同的氯同位素)。

实施例 34

2c 的制备

以 5-氟吡啶为起始化合物, 按照如从吡啶合成 1a 所述相同的多步程序制备 2c。化合物 2c 的特征是橙色无定形固体; R_t 11.50 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、8.50 (d, 1H)、7.50 (m, 2H)、7.30 (t, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 2H); MS m/e 293 (M-H)。

实施例 35

2d 的制备

向 1,2-二氯乙烷 (2ml) 中的 AlCl_3 (0.072g, 0.54mmol) 的悬浮液中, 在 0℃ 下加入乙酰氯 (0.042g, 0.54mmol)。将 1,2-二氯乙烷 (4ml) 中的 1a (0.050g, 0.18mmol) 悬浮液缓慢加入到反应烧瓶中。移去冷却浴, 将混合物搅拌 4 小时, 倾倒在冰 (约 10g) 和 2N HCl (10ml) 的混合物中并过滤。残渣用水洗涤, 并在甲醇-水 (4:1, 5ml) 的混合物中搅拌过夜, 过滤。分别用小体积的甲醇和乙醚洗涤, 并在真空下干燥以生成 0.023g 的 2d。化合物 2d 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.82 分钟 (br); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.70

(s,3H)、2.25 (br,m,2H) ; MS m/e 317 (M-H) 。

实施例 36

2e 的制备

按照前述合成 2d 的相同程序制备该化合物。因此,以 0.050g 的 1a 和 0.10g 的溴代乙酰溴作为起始物物质,得到 0.045g 的 2e。2e 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.76 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.30 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d,1H)、7.60 (d,1H)、4.80 (s,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (br,m,2H) ; MS m/e 396 (M-H) 。

实施例 37

2f 的制备

按照前述合成 2e 的相同程序制备该化合物。基于 0.2g 的起始物质 1a,得到 0.2g 的 2f。化合物 2f 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.96 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.50 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.50 (d,1H)、5.70 (q,1H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.25 (br,m,2H)、1.80 (d,3H) ; MS m/e 410 (M-H) 。

实施例 38

2g 的制备

将无水 DMF (2ml) 中的 2e (0.036g,0.09mmol)、三乙胺 (0.010g,0.10mmol) 和 N-甲基哌嗪 (0.010g,0.10mmol) 的混合物在室温下搅拌 0.5 小时,倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.010g 的 2g。化合物 2g 的特征是黄色无定形固体; R_t 5.77 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.25 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.50 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.50 (d,1H)、3.70 (s,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.50 (br,4H)、2.25 (br,m,6H)、2.10 (t,3H) 。 MS m/e 417 (M+H) 。

实施例 39

2h 的制备

将无水 DMF (2ml) 中的 2e (0.040g,0.10mmol)、三乙胺 (0.011g,0.11mmol) 和吗啉 (0.0096g,0.11mmol) 的混合物在室温下搅拌 1 小时,倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.019g 的 2h。化合物 2h 的特征是黄色无定形固体; R_t 6.50 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.25 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.50 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.60 (d,1H)、3.70 (s,2H)、3.50 (br,4H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.40 (br,4H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 404 (M+H)。

实施例 40

2i 的制备

将无水 DMF (3ml) 中的 2e (0.040g,0.1mmol)、三乙胺 (0.011g,0.11mmol) 和哌啶 (0.009g,0.11mmol) 的混合物在室温下搅拌 0.5 小时,倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.034g 的 2i。化合物 2i 的特征是黄色无定形固体; R_t 7.32 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.25 (br,1H)、11.00 (br,1H)、9.50 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.50 (d,1H)、3.50 (s,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.40 (br,4H)、2.25 (br,m,2H)、1.50 (br,4H)、1.30 (br,2H); MS m/e 402 (M+H)。

实施例 41

2j 的制备

将无水 DMF (3ml) 中的 2e (0.040g,0.1mmol)、三乙胺 (0.012g,0.12mmol) 和二乙胺 (0.009g,0.12mmol) 的混合物在室温下搅拌 1 小时,倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.026g 的 2j。化合物 2j 的特征是暗褐色无定形固体; R_t 7.04 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.25 (br,1H)、11.00 (br,1H)、9.50 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.50 (d,1H)、

3.70 (s,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.60 (q,4H)、2.25 (br, m,2H)、1.00 (t,6H); MS m/e 390 (M+H)。

实施例 42

2k 的制备

将无水 DMF (3ml) 中的 2e (0.050g,0.13mmol)、三乙胺 (0.028g,0.27mmol) 和肌氨酸叔丁基酯氢氯化物 (0.025g,0.135mmol) 的混合物在室温下搅拌 72 小时,倾倒入冰和水的混合物 (约 10g) 中并过滤。残渣用水洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.035g 的 2k。化合物 2k 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.20 分钟 (br); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.20 (d,1H)、7.60 (d,1H)、4.10 (s,2H)、3.40 (s,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.40 (s,3H)、2.25 (br,m,2H)、1.40 (s,9H); MS m/e 461 (M+H)。

实施例 43

2l 的制备

将化合物 2k (0.018g,0.039mmol) 和三氟乙酸 (0.3ml) 的混合物在室温下搅拌过夜。除去过量的三氟乙酸,并将乙酸乙酯 (5ml) 加入到反应烧瓶中。固体缓慢出现,过滤,用乙酸乙酯洗涤若干次,并在高真空下干燥以生成 0.016g 的 2l。化合物 2l 的特征是黄色无定形固体; R_t 6.34 分钟 (br); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d,1H)、7.60 (d,1H)、4.70 (s,2H)、3.70 (s,2H)、3.50 (br,2H)、3.25 (2 组 t,4H)、2.70 (s,3H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 406 (M+H)。

实施例 44

2m 的制备

在 0℃下向 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的 AlCl_3 (2.89g, 21.7mmol) 的悬浮液加入溶于 1,2-二氯乙烷 (5ml) 的琥珀酐 (1.086g, 10.86mmol)。将 1,2-二氯乙烷 (10ml) 中的 1a (1g, 3.62mmol) 的悬浮液缓慢加入

反应烧瓶中。移去冷却浴并将混合物搅拌 5 小时，倾倒在冰（约 10g）和 2N HCl（10ml）的混合物上并过滤。残渣用水洗涤，在甲醇-水（4:1，10ml）的混合物中搅拌过夜并过滤。产物用小体积的水和乙醚依序洗涤，并在真空下干燥以生成 1.16g 的 2m。化合物 2m 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.17 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H)、12.10 (br, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、3.40 (m, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.60 (m, 2H)、2.25 (br,m, 2H)；MS m/e 375 (M-H)。

实施例 45

2n 的制备

向溶于无水 DMF（2ml）的化合物 2e（0.040g, 0.1mmol）的溶液中加入 1,2,4-三唑钠衍生物（0.014g, 0.14mmol）。室温下将混合物搅拌 30 分钟，倾倒在冰和水的混合物（约 10g）并过滤。残渣用水洗涤若干次，并在高真空下干燥以生成 0.024g 的 2n。化合物 2n 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.28 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.20 (d, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、6.00 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m, 2H)；MS m/e 386 (M+H)。

实施例 46

2o 的制备

CuCN 方法：将 2a（0.1g, 0.28mmol）、CuCN（0.075g, 0.85mmol）和 1-甲基-2-吡咯烷酮（4ml）的混合物在密封管中于 175℃下加热过夜，冷却至室温，通过硅土垫，浓缩至小体积并倾倒入水（20ml）中。将沉淀固体过滤，用水洗涤，干燥并通过柱层析（洗脱剂：EtOAc）纯化从而形成 0.006g 的 2o。

$\text{Zn}(\text{CN})_2$ 方法：将 2a（2.33g, 6.56mmol）和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （1.56g, 13.3mmol）的混合物在氮气气氛中溶解在 DMF（22ml）中。加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$

(1.17g, 0.10mmol, 15mol%), 并将该混合物在 125℃下搅拌 80 分钟。温溶液真空滤通过 Celite®, 并且用热的 DMF 漂洗过滤垫。滤液用两倍体积的水稀释。收集所得沉淀, 干燥, 并用乙酸乙酯研磨, 先用乙酸乙酯再用乙醚漂洗, 得到稍有不纯的呈褐色-橙色的固体产物 (2.17g)。该产物可用上例相同的柱层析纯化。化合物 2o 的特征是黄色无定形固体; Rt10.51 分钟; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.40 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m, 2H); MS m/e 300 (M-H)。

实施例 47

2p 的制备

3-(氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮氢氯化物

将 3-氰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮 2o (580mg) 溶于 DMF (58ml) 中。该溶液用氨饱和, 并在 55psi 下使用新鲜制备 (R. Mozingo, Org. Synth., 1995, 3, 181-183) 的 W-2 阮内镍 (2.4g) 加氢反应 7 天。如果需要, 加入额外的阮内镍。将含有催化剂和一些产物的沉淀除去, 并将溶剂从滤液中挥发以提供橙色的粗产物 (408mg)。把粗产物悬浮在水 (70ml) 和 1M HCl (1.5ml) 中, 并用 Celite® 521 混合, 然后过滤。残渣冻干后产生黄色固体的产物 (288mg, 44%产率)。NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H)、11.02 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.36 (br. s, 3H)、7.65 (m, 2H)、4.19 (br. s, 2H)、4.00 (s, 2H)、3.28 (s, 2H)、3.21 (t, 2H)、2.31 (quin, 2H)。NMR (D₂O) δ 7.58 (s, 1H)、7.24 (d, 1H)、7.03 (d, 1H)、4.07 (s, 2H)、2.10 (m, 2H)、1.90 (m, 2H)、1.65 (m, 2H); MS m/e 289 (M+H-NH₃)⁺, 306 (M+H)⁺。C₁₈H₁₅N₃O₂·2.1HCl·1.6H₂O 元素分析计算值 C, 52.64; H, 4.98; N, 10.23; Cl, 18.13。实测值 C, 52.38; H, 4.61; N, 10.03; Cl, 18.29。

实施例 48

2q 的制备

双-[5(6H),7-二氧化-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-3-基甲基]胺氢氯化物

当溶于 DMF 的 3-氰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮 2o (115mg) 除没有氨以外如上所述进行加氢反应时, HPLC 显示为二聚体 2q 和单体 2p 的 60:40 混合物。将该混合物与 0.01M HCl (50ml) 搅拌后过滤。沉淀用 DMF (15ml) 抽提以产生黄色的固体产物。NMR (DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 2H)、9.31 (s, 2H)、8.03 (d, 2H)、7.73 (d, 2H)、4.13 (br. s, 2H)、3.28 (t, 4H)、3.21 (t, 4H)、2.30 (quin, 4H)。MS m/e 594 (M+H)⁺。

实施例 49

2r 的制备

3-(乙酰氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

将 EDCI (30mg, 0.156mmol) 加入 DMF (0.5ml) 中的 3-(氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮氢氯化物 (2p, 31mg, 0.10mmol)、NMM (15 μ l, 13mmol)、HOBT-H₂O (16mg, 0.10mmol) 和乙酸 (10mg, 0.17mmol) 的悬浮液。所有固体 10 分钟内溶解。2 天后, 加入水 (4ml)。收集沉淀并用水、饱和 NaHCO₃、水、1M HCl 和水漂洗, 然后干燥得到黄棕色产物 (2r, 23mg, 73%产率)。NMR (DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H)、10.95 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.43 (t, 1H)、7.43 (d, 1H)、4.43 (d, 2H)、3.27 (t, 2H)、3.19 (t, 2H)、2.30 (quin, 2H)、1.91 (s, 3H); MS m/e 346 (M-H)⁻。

实施例 50

2s 的制备

3-(丙酰氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以 2r 制备中所用的相似程序, 从 2p 和丙酸制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H)、10.96 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.40 (t, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.44 (d, 1H)、4.42 (d, 2H)、3.30 (t, 2H)、3.22 (t, 2H)、2.35 (quin, 2H)、2.22 (q, 2H)、1.11 (t, 3H); MS m/e 360 (M-H) $^-$ 。

实施例 51

2t 的制备

3-(丁酰氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以 2r 制备的类似程序, 从 2p 和丁酸制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H)、10.96 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.40 (t, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、4.42 (d, 2H)、3.35 (t, 2H)、3.26 (t, 2H)、2.28 (quin, 2H)、2.15 (q, 2H)、1.60 (m, 2H)、0.89 (t, 3H); MS m/e 374 (M-H) $^-$ 。

实施例 52

2u 的制备

3-(苯甲酰氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以制备 2r 所述的相似程序, 从 2p 和苯甲酸制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H)、10.95 (s, 1H)、9.18 (t, 1H)、9.82 (s, 1H)、7.95 (d, 1H)、7.50 (m, 6H)、4.67 (d, 2H)、3.27 (t, 2H)、3.19 (t, 2H)、2.30 (quin, 2H); MS m/e 408 (M-H) $^-$ 。

实施例 53

2v 的制备

3-(N-(2-(N-Boc-氨基)乙酰基)氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以 2r 制备所述的类似程序, 从 2p 和 BOC-甘氨酸制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.93 (s, 1H)、10.96 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.38 (t, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.46 (d, 1H)、6.96 (br. s, 1H)、4.45 (d, 2H)、3.61 (d, 2H)、3.27 (t, 2H)、3.19 (t, 2H)、2.33 (quin, 2H)、1.40 (s, 9H); MS m/e 461 (M-H)⁻。

实施例 54

2w 的制备

3-(N-(4-(N-Boc-氨基)丁酰基)氨基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋喃-5(6H),7-二酮

以 2r 制备所述的类似程序, 从 2p 和 BOC-4-氨基丁酸制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H)、10.90 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.36 (t, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.43 (d, 1H)、6.77 (br. s, 1H)、4.41 (d, 2H)、3.24 (t, 2H)、3.17 (t, 2H)、2.93 (q, 2H)、2.29 (quin, 2H)、2.15 (t, 2H)、1.65 (quin, 2H)、1.37 (s, 9H); MS m/e 489 (M-H)⁻。

实施例 55

2x 的制备

3-(N-(2-氨基乙酰基)氨基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋喃-5(6H),7-二酮

用 2M HCl 的二噁烷溶液处理 2v 来制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 7.40 (s, 1H)、7.07 (d, 1H)、4.32 (br. s, 1H)、3.90 (br. s, 2H)、3.76 (m, 4H)、1.99 (m, 4H)、1.65 (m, 4H); MS m/e 489 (M+H)⁺。

实施例 56

2y 的制备

3-(N-(4-(氨基)丁酰基)氨基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋喃-5(6H),7-二酮

用 2M HCl 的二噁烷溶液处理 2w 来制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 7.36 (s, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.85 (d, 1H)、4.26 (s, 2H)、3.84 (t, 2H)、3.76 (m, 2H)、3.68 (t, 2H)、3.09 (t, 2H)、2.45 (t, 2H)、2.02 (m, 4H)、2.15 (t, 2H)、1.61 (m, 2H); MS m/e 391 (M+H)⁺。

实施例 57

2z 的制备

3-(N-(3-(甲氧羰基)丙酰基)氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以制备 2r 所述的相似的程序, 从 2p 和琥珀酸单甲酯来制备该化合物。MS m/e 418 (M-H)⁻。

实施例 58

2aa 的制备

3-(N-(4-(甲氧羰基)丁酰基)氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

以制备 2r 所述的相似的程序, 从 2p 和戊二酸单甲酯来制备该化合物。MS m/e 432 (M-H)⁻。

实施例 59

2ab 的制备

3-(N-(3-(羧基)丙酰基)氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮

将琥珀酸酐 (3.1mg, 0.031mmol) 加入 DMF (0.2ml) 中的 3-(氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7-二酮氢氯化物 (9.8mg, 0.029mmol) 和 NMM (9 μ l, 0.082mmol) 的悬浮液。30 分钟内该固体溶解, 然后形成新的沉淀。1 小时后, 加入 1M HCl。收集沉淀, 用水漂洗, 然后干燥以提供黄色固体的产物 2ab (11.4mg, 98%产率)。MS m/e 404 (M-H)⁻。

实施例 60

2ac 的制备

3-(N-(4-(羧基)丁酰基)氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呿唑-5(6H),7-二酮

以制备 2ab 所述的相似程序,从戊二酸酐来制备该化合物。MS m/e 418 (M-H)⁻。

实施例 61

2ad 的制备

3-(N-Boc-氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呿唑-5(6H),7-二酮

将 NMM (14mg, 0.14mmol) 加入到 DMF (1ml) 中的 3-(氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呿唑-5(6H),7-二酮氢氯化物 (2p, 15mg, 0.045mmol) 和二碳酸二-叔丁酯 (18mg, 0.082mmol) 的混合物。2 小时后,过滤混合物,并加入水 (5ml)。收集沉淀,并用 3%柠檬酸、饱和 NaHCO₃ 和水漂洗,然后干燥以提供黄棕色固体的产物 (12mg, 67%产率)。该固体可经层析在硅胶 (EtOAc) 上纯化以产生黄色固体。NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.49 (m, 1H)、7.31 (m, 1H)、5.00 (m, 1H)、4.51 (s, 1H)、3.40 (t, 2H)、3.16 (t, 2H)、2.39 (quin, 2H)、1.53 (s, 9H)。MS m/e 404 (M-H)⁻。

实施例 62

2ae 的制备

在 0℃下向二氯甲烷 (2ml) 中的 5a (0.1g, 0.36mmol) 的悬浮液缓慢加入氯磺酸 (0.05g, 0.4mmol)。0℃下将反应混合物另搅拌 30 分钟,然后室温下搅拌过夜并过滤。残渣依次用二氯甲烷和乙醚洗涤。通过制备 HPLC 纯化生成 0.008g 的 2ae。化合物 2ae 是黄色无定形固体; R_t 4.89 分钟 (br); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H)、11.00

(s, 1H)、9.10 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.50 (s, 1H)、2.25 (br,m, 2H); MS m/e 355 (M-H)。

实施例 62a

2af 的制备

向溶于 DMF (2ml) 的样品 5a (26mg, 0.10mmol) 的溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (15mg, 0.11mmol)。在向搅拌的烧瓶滴加水 (10ml) 之前, 室温下将混合物搅拌 18 小时。通过抽滤收集所得沉淀, 用水 (3×15ml) 洗涤并干燥至衡重, 以产生 15mg (52%) 的白色固体的标题化合物。MS: m/e=295/297 (M+H)⁺。

实施例 62b

2ag 的制备

将 1,4-二噁烷 (15ml) 中的样品 5c (305mg, 1.06mmol) 和浓盐酸 (15) 浆液加热回流 72 小时。采用旋转蒸发除去二噁烷, 并用抽滤收集产物, 用水洗涤至中性, 空气干燥至衡重, 以产生 315mg (97%) 的如茶色至浅棕色固体的标题化合物。MS: m/e=305 (M-H)⁺。

实施例 62c

2ah 的制备

向溶于 DMF (5ml) 和乙醇 (1ml) 的样品 2ag (75mg, 0.25mmol) 的溶液加入(三甲代甲硅烷基)重氮甲烷 (己烷中 2M, 0.6ml, 1.2mmol) 溶液。搅拌 4 小时后, 加入数滴冰醋酸, 真空下除去溶剂, 并将残渣在水 (5ml) 中调成浆液, 冷冻干燥以提供 11mg (91%) 的茶色或浅棕色固体的标题化合物。MS: m/e=319 (M-H)⁺。

实施例 62d

2ai 的制备

向溶于 DMF (3ml) 的样品 2ag (20mg, 0.065mmol) 的溶液加入 1-羟基苯并三唑 (HOBt, 13mg, 0.098) 和苯并三唑-1-基氧基-三(二

甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (BOP, 43mg, 0.098mmol)。混合物搅拌 2 小时, 加入 N,N-二甲基乙二胺 (9mg, 0.098mmol), 继续搅拌 1-3 小时或直到 HPLC 分析能完全确认。将该混合物浓缩至油性残渣, 用乙醚充分洗涤, 溶解于 0.5N HCl (5ml), 过滤至澄清并冷冻干燥以产生 25mg (93%) 的标题化合物。MS: $m/e=377$ ($M+H$)⁺。

实施例 62e

2aj 的制备

根据上述实施例 2ai 的程序制备该化合物。从 2ag (20mg, 0.065mmol) 和 4-(2-氨基乙基)吗啉 (13mg, 0.098mmol) 得到 29mg (97%) 的标题化合物。MS: $m/e=419$ ($M+H$)⁺。

实施例 62f

2ak 的制备

除采用乙酸乙酯 (15ml) 稀释反应混合物获得分离产物, 以及用乙酸乙酯 (2×15ml) 和乙醚 (5ml) 洗涤所得沉淀以外, 根据上述实施例 2ai 的程序制备该化合物。从 2ag (20mg, 0.065mmol) 和吗啉 (7mg, 0.078mmol) 得到 4mg (17%) 的茶色固体的标题化合物。MS: 376 ($M+H$)⁺。

实施例 62g

2al 的制备

除挥发 DMF 获得分离产物、用甲醇 (5ml) 搅拌残渣以及用 50% 的甲醇/乙醚 (5ml) 和乙醚 (5ml) 洗涤所得沉淀以外, 根据上述实施例 2ai 的程序制备该化合物。从 2ag (20mg, 0.065mmol) 和 4-(N-甲基-氨基甲基)吡啶 (12mg, 0.098mmol) 得到 18mg (67%) 的浅棕色固体的标题化合物。MS: 411 ($M+H$)⁺。

实施例 62h

2am 的制备

除挥发 DMF 获得分离产物、用 50% 甲醇/乙醚 (2ml) 搅拌残渣以及用乙醚 (2×3ml) 洗涤所得沉淀以外, 根据上述实施例 2ai 的程序制备该化合物。从 2ag (20mg, 0.065mmol) 和 N-甲基组胺二氢氯化物 (21mg, 0.104mmol) 得到 5mg (19%) 的浅棕色固体的标题化合物。MS: 414 (M+H)⁺。

实施例 62i

2an 的制备

根据上述实施例 2ai 的程序制备该化合物。从样品 2ag (20mg, 0.065mmol) 和 2-(N-甲基-氨甲基)吡啶 (13mg, 0.104mmol) 中得到 27mg (99%) 的浅棕色固体的标题化合物。MS: m/e 411 (M+H)⁺。

实施例 62j

2ao 的制备

将醋酸中的 5-三异丙基甲硅烷基氧基-2-(1-羟基环戊基)吡啶 (0.4g, 1mmol) 和顺丁烯二酰亚胺 (0.15g, 1.6mmol) 的混合物于室温下搅拌 24 小时。减压下浓缩该混合物。将残渣溶于二氯甲烷中, 用 10% NaHCO₃ 溶液洗涤并干燥 (MgSO₄)。过滤除去干燥剂, 浓缩溶剂以产生 0.31g。MS: m/e 451 (M-H)⁺。将 HOAc (60ml) 中的第尔斯-阿尔德加成物 (1.2g, 2.6mmol) 加入 30% H₂O₂ (15ml), 随后在 50℃ 下加热 90 分钟。将混合物浓缩, 加入水并收集茶色固体 1.07g; MS: m/e 447 (M-H)⁺。将 CH₃CN (40ml) 中的上述吡啶 (0.3g, 0.66mmol) 和 TBAF (1.67ml 的 1M 溶液, 1.67mmol) 室温下搅拌 0.5 小时。减压下浓缩溶剂, 并将残渣分配在乙酸乙酯和水之间。干燥 (MgSO₄) 乙酸乙酯层, 并浓缩产生 0.13g 的 2ao。MS: m/e 291 (M-H)⁺。

实施例 62k

2ap 的制备

根据对 2ao 或 1a 所述的相同的一般方法制备该化合物, 以 5-甲氧基-2-(1-羟基环戊基)吡啶为起始物质产生 2ap。MS m/e=305 (M-H)。

实施例 62l

2aq 的制备

根据对 2ao 或 1a 所述的相同的一般方法制备该化合物, 以 5-乙氧基乙氧基-2-(1-羟基环戊基)吲哚为起始物质产生 2aq。MS $m/e=363$ (M-H)。

实施例 62m

2ar 的制备

根据对 2ao 或 1a 所述的相同的一般方法制备该化合物, 以 5-二乙氨基乙氧基-2-(1-羟基环戊基)吲哚为起始物质产生标题化合物。MS $m/e=392$ (M+H)⁺。

实施例 62n

2as 的制备

根据对 2ao 或 1a 所述的相同的一般方法制备该化合物, 以 5-二甲氨基乙氧基-2-(1-羟基环戊基)吲哚为起始物质产生标题化合物。MS $m/e=378$ (M+H)。

实施例 62o

2at 的制备

根据对 2ao 或 1a 所述的相同的一般方法制备该化合物, 以 5-吗啉代乙氧基-2-(1-羟基环戊基)吲哚为起始物质产生标题化合物。MS $m/e=406$ (M+H)。

实施例 62p-62x

2au-2bc 的数据

表 9

实施例	化合物	质谱 (m/e)
62p	2au	333 (M-H) ⁻
62q	2av	303 (M-H) ⁺
62r	2aw	305 (M-H) ⁻
62s	2ax	319 (M-H) ⁻
62t	2ay	279 (M-H) ⁺
62u	2az	303 (M-H) ⁻
62v	2ba	361 (M-H) ⁻
62w	2bb	347 (M-H) ⁻
62x	2bc	314 (M-H) ⁻

实施例 62y

2bd 的制备

遵照 Neubert 和 Fishel[Org. Synth. Col., Vol. 7, 420-424(1990)]的羧基化程序。在 20℃下将草酰氯 (1.0ml, 1.45g, 11.4mmol) 加入到 1,2-二氯乙烷 (20ml) 中的氯化铝 (1.50g, 11.30mmol) 的悬浮液中。1 分钟后, 加入 1a (1.00g, 3.62mmol), 并将混合物搅拌 40 分钟, 然后倾倒入 20g 的冰和水 (气体放出) 中并搅拌 10 分钟。通过真空过滤收集沉淀并用水、1M HCl 和水漂洗, 干燥后产生 1.11g (95%产率) 的掺杂有 17%二聚酮的粗 2bd。通过悬浮在稀的 Na₂CO₃ 水溶液中、过滤, 然后用 HCl 酸化, 获得纯样品 2bd。若干天后, 所得凝胶产生固体沉淀, 收集并干燥。MS m/e 319 (M-H)⁻; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.29 (2H, m)、3.18 (2H, t)、3.26 (2H, t)、7.62 (1H, d)、8.11 (1H, d)、9.48 (1H, s)、11.02 (1H, s)、12.27 (1H, s)。

实施例 62z-62ad

2be-2bi 的数据

表 10

实施例	化合物	质谱 (m/e)
62z	2be	320 (M+H) ⁻
62aa	2bf	289 (M-H) ⁻
62ab	2bg	392 (M+H) ⁺
62ac	2bh	318 (M-H) ⁻
62ad	2bi	333 (M-H) ⁻

实施例 62ae

2bj 的制备

将 NaBH_3CN (60mg, 0.95mmol) 加入 2p 的盐酸盐 (300mg, 0.88mmol) 水溶液 (6ml) 和水甲醛 (0.10ml, 37%, 1.23mmol) 的水 (6ml) 溶液中。2.5 小时后, 该溶液用饱和 Na_2CO_3 碱化。收集沉淀, 用水漂洗, 干燥后提供 2bj (207mg, 71% 产率)。MS m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺、289 ($\text{M}-\text{Me}_2\text{N}$)⁺; NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30 (2H, m)、3.18 (2H, t)、3.26 (2H, t)、4.08 (2H, br.)、7.58 (2H, Abq)、8.82 (1H, s)、10.95 (1H, s)、12.01 (1H, s)。

实施例 62af-62as

制备 2bk-2bx 的一般方法

表 11

实施例	化合物	质谱 (m/e)
62af	2bk	334 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ag	2bl	390 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ah	2bm	362 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ai	2bn	418 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62aj	2bo	486 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ak	2bp	362 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62al	2bq	396 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62am	2br	348 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62an	2bs	418 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ao	2bt	320 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ap	2bu	348 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62aq	2bv	376 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62ar	2bw	360 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
62as	2bx	374 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺

实施例 62at-62ba

制备 2by-2cf 的一般方法

表 12

实施例	化合物	质谱 (m/e)
62at	2by	416 (M+H) ⁺
62au	2bz	448 (M+H) ⁺
62av	2ca	475 (M-H) ⁻
62aw	2cb	377 (M-H) ⁻
62ax	2cc	482 (M-H) ⁻
62ay	2cd	444 (M-H) ⁻
62az	2ce	356 (M+Na)
62ba	2cf	336 (M+H)

实施例 62bb

制备 2cg 的一般方法

在 0℃下将草酰氯 (0.010ml, 14.5mg, 0.114mmol) 加入到溶于 DMF (0.28ml) 的粗 2bd (28mg, 0.0875mmol) 中。20℃, 1 小时后, 用氮气流除去过量的 HCl, 并加入 2-(N,N-二甲氨基)乙胺 (24mg, 0.27mmol)。1 小时后, 收集沉淀, 干燥并悬浮于 0.5ml 的 0.1M HCl 中。废弃沉淀物 (由粗初始原材料中的二聚酮组成), 并将上清液冷冻干燥, 产生 2cg 的氢氯化物。MS m/z 391 (M+H)⁺; NMR (DMSO-d₆) δ 2.31 (2H, m)、2.88 (6H, d)、3.20 (2H, t)、3.27 (2H, t)、7.62 (1H, d)、8.04 (1H, d)、8.71 (1H, br. s)、9.37 (1H, s)、9.65 (1H, br. s)、11.02 (1H, s)、12.24 (1H, s)。

实施例 62bc-62ca

制备 2ch-2df 的一般方法

表 13

实施例	化合物	质谱 (m/e)
62bc	2ch	405 (M+H)
62bd	2ci	411 (M+H)
62be	2cj	414 (M+H)
62bf	2ck	451 (M+H)
62bg	2cl	411 (M+H)
62bh	2cm	431 (M+H)
62bi	2cn	433 (M+H)
62bj	2co	376 (M-H)
62bk	2cp	388 (M-H)
62bl	2cq	403 (M+H)
62bm	2cr	404 (M+H)
62bn	2cs	388 (M+H)
62bo	2ct	418 (M+H)
62bp	2cu	405 (M+H)
62bq	2cv	425 (M+H)
62br	2cw	439 (M+H)
62bs	2cx	425 (M+H)
62bt	2cy	431 (M+H)
62bu	2cz	392 (M+H)
62bv	2da	392 (M+H)
62bw	2db	446 (M+H)
62bx	2dc	408 (M+H)
62by	2dd	400 (M-H)
62bz	2de	333 (M-H)
62ca	2df	412 (M+H)

实施例 63

3a 的制备

将 2e (0.03g, 0.08mmol)、硫脲 (0.006g, 0.08mmol) 和乙醇 (1ml) 的混合物在密封管中于 70℃加热 1 小时。冷却后, 出现沉淀, 过滤, 分别用冷乙醇和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.025g 的 3a。化合物 3a 的特征是黄色无定形固体; R_t 6.68 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、7.00 (s, 1H)、3.50 (br, 2H)、3.25 (2

组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 375 (M+H)。

实施例 64

3b 的制备

将 2e (0.05g, 0.13mmol)、硫代乙酰胺 (0.01g, 0.13mmol) 和乙醇 (1ml) 的混合物在密封管中 70℃下加热 1 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 分别用冷乙醇和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.025g 的 3b。化合物 3b 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.14 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.00 (d,1H)、7.70 (s,1H)、7.50 (d,1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.70 (s, 3H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 374 (M+H)。

实施例 65

3e 的制备

将 2e (0.03g, 0.07mmol)、Boc-L-硫代瓜氨酸-OtBu (0.01g, 0.13mmol) 和乙醇 (1ml) 的混合物在密封管中 70℃下加热 1 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 分别用冷乙醇和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.010g 的 3e。化合物 3e 的特征是黄色无定形固体; R_t 12.23 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、10.90 (s,1H)、9.20 (s,1H)、8.20 (br, 3H)、8.00 (d,1H)、7.80 (br,1H)、7.50 (d,1H)、6.80 (s, 1H)、4.00 (m, 1H)、3.50 (br, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)、1.70 (br, 4H); MS m/e 646 (M+H)。

实施例 66

3c 的制备

将 3b (0.051g, 0.136mmol)、N-溴代琥珀酰胺 (0.027g, 0.152mmol) 和 DMF (3ml) 的混合物在密封管中室温下搅拌 72 小时, 倾倒入冷 MeOH (6ml) 中并过滤。沉淀固体用小体积冷甲醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.041g 的 3c。化合物 3c 的特征是黄色无定形固体; R_t 12.90 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、10.90 (s,1H)、

9.40 (s,1H)、8.00 (d,1H)、7.60 (s,1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.70 (s, 3H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 452 和 454 (M+H, 针对不同的溴同位素)。

实施例 67

3d 的制备

将 2f (0.1g, 0.24mmol)、硫脲 (0.03g, 0.4mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热过夜。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用冷乙醇和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.075g 的 3d。化合物 3d 的特征是黄色无定形固体; R_t 8.07 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.00 (s,1H)、8.80 (b,2H)、7.70 (dd,2H)、3.25 (2 组, t, 4H)、2.40 (s, 3H)、2.25 (br, m,2H)。MS m/e 389 (M+H)。

实施例 68

3f 的制备

将 3e (0.060g, 0.093mmol)、三氟乙酸 (1ml) 和水 (2 滴) 的混合物室温下搅拌 2 小时。除去过量试剂, 并将残渣用乙酸乙酯 (5ml) 研磨以生成固体。过滤并在高真空下干燥, 生成 0.048g 的 3f。化合物 3f 的特征是黄色无定形固体; R_t 6.64 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、10.90 (s,1H)、9.20 (s,1H)、7.90 (d,1H)、7.60 (d,1H)、6.90 (s,1H)、3.70 (br, 1H)、3.60 (br, 4H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)、1.70 (br, 4H); MS m/e 490 (M+H)。

实施例 69

3g 的制备

将 2e (0.053g, 0.133mmol)、2-亚氨基-4-硫代缩二脲 (0.017g, 0.144mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 70℃下加热过夜。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用冷乙醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.055g 的 3g。化合物 3g 的特征是黄色无定形固体; R_t 8.25 分钟;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、10.90 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.20 (br, 4H)、8.00 (d,1H)、7.60 (d,1H)、7.50 (s,1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H); MS m/e 417 (M+H)。

实施例 70

3h 的制备

将 2e (0.05g, 0.126mmol)、甲基硫脲 (0.016g, 0.133mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热 1 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用冷乙醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.03g 的 3h。化合物 3h 的特征是黄色无定形固体; R_t 7.92 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.10 (s,1H)、7.80 (d,1H)、7.50 (d,1H)、7.00 (s,1H)、3.75 (br, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.40 (s, 3H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 389 (M+H)。

实施例 71

3i 的制备

将 2e (0.05g, 0.126mmol)、乙酰硫脲 (0.012g, 0.133mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热 1 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用冷乙醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.044g 的 3i。化合物 3i 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.57 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s,1H)、12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.00 (d,1H)、7.60 (d,1H)、7.40 (s,1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)、2.10 (s, 3H)。MS m/e 415 (M+H)。

实施例 72

3j 的制备

将 2e (0.037g, 0.093mmol)、N-苄氧基硫代甘氨酸 (0.028g, 0.125mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热 1 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用乙醚洗涤, 产生 0.029g 的 3j。化合物 3j 的特征是棕色无定形固体; R_t 12.81 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)

δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.30 (t, 1H)、8.00 (d,1H)、7.80 (s,1H)、7.60 (d,1H)、7.30 (m, 5H)、5.00 (s, 2H)、4.50 (br, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 545 (M+Na)、523 (M+H)。

实施例 73

3k 的制备

将 3j (0.06g, 0.115mmol)、30% HBr HOAc (0.8ml) 溶液的混合物室温下搅拌 30 分钟。除去过量的试剂, 并将残渣用乙醚研磨产生 0.052g 的 3k。化合物 3k 的特征是黄色无定形固体; R_f 7.36 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.60 (br, 3H)、8.10 (d,1H)、8.00 (s, 1H)、7.60 (d,1H)、4.50 (br, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 389 (M+H)。

实施例 74

3l 的制备

将 2e (0.2g, 5.037mmol)、乙酰脲 (0.153g, 1.51mmol) 和 DMF (3ml) 的混合物在密封管中 60℃下加热 1.5 小时, 高真空下浓缩, 并用水研磨, 产生 0.189g 的粗物质。该物质用热乙醇 (3×75ml) 洗涤, 并在高真空下干燥, 生成 0.039g 的 3l。化合物 3l 的特征是棕色无定形固体; R_f 7.41 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.80 (s,1H)、11.60 (s,1H)、11.30 (s,1H)、10.80 (s,1H)、9.10 (s,1H)、7.80 (d,1H)、7.50 (d,1H)、7.20 (s, 1H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)、2.10 (s, 3H)。MS m/e 400 (M+H)。

实施例 75

3m 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.015g, 0.032mmol) 和三乙胺 (0.007g, 0.07mmol) 的混合物中加入甲磺酰氯 (0.004g, 0.035mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟, 倾倒在冰水 (1ml) 上并过滤。残渣用水和

乙醚洗涤，干燥后生成 0.005g 的 3m。化合物 3m 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.95 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.10 (m, 2H)、7.80 (s,1H)、7.60 (d,1H)、4.50 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.40 (s, 3H)、2.25 (br,m,2H)。MS m/e 489 (M+Na)、467 (M+H)。

实施例 76

3n 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入乙酰氯 (0.007g, 0.09mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟，倾倒在冰水 (1ml) 中并过滤。残渣用水和乙醚洗涤，干燥后生成 0.01g 的 3n。化合物 3n 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.31 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.70 (t, 1H)、8.00 (d,1H)、7.80 (s, 1H)、7.60 (d,1H)、4.60 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m,2H)、1.90 (s, 3H)。MS m/e 453 (M+Na)、431 (M+H)。

实施例 77

3o 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.01g, 0.094mmol) 的混合物中加入异氰酸乙酯 (0.0066g, 0.09mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟，倾倒入冰水 (1ml) 并过滤。残渣用水和乙醚洗涤，干燥后生成 0.008g 的 3o。化合物 3o 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.38 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.00 (d,1H)、7.80 (s, 1H)、7.60 (d,1H)、7.40 (br, 1H)、6.70 (br, 1H)、4.50 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、3.10 (q, 2H)、2.25 (br,m,2H)、1.00 (t, 3H)。MS m/e 482 (M+Na)、460 (M+H)。

实施例 78

3p 的制备

将 2e (0.05g, 0.126mmol)、2-(叔丁磺酰基)硫代乙酰胺 (0.026g, 0.132mmol) 和乙醇 (2ml) 的混合物在密封管中 75-80℃ 下加热过夜。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.02g 的 3p。化合物 3p 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.73 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、5.00 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 2H)、1.30 (s, 9H)。MS m/e 516 (M+Na)、494 (M+H)。

实施例 79

3q 的制备

将 2e (0.05g, 0.126mmol)、2-(叔丁氧羰基)硫代乙酰胺 (0.024g, 0.137mmol) 和乙醇 (2ml) 的混合物在密封管中 75-80℃ 下加热过夜。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤若干次, 并在高真空下干燥, 生成 0.02g 的 3q。化合物 3q 的特征是黄色无定形固体; R_t 14.48 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、5.50 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 2H)、1.20 (s, 9H)。MS m/e 496 (M+Na)、474 (M+H)。

实施例 80

3r 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入异戊酰氯 (0.011g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜, 旋转蒸发浓缩, 用水 (1ml) 研磨并过滤。将残渣用水和乙醚洗涤, 干燥后生成 0.019g 的 3r。化合物 3r 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.25 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.70 (t, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.20

(m, 3H)、2.00 (br, 2H)、0.90 (d, 6H)。MS m/e 495 (M+Na)、473 (M+H)。

实施例 81

3s 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入丙酰氯 (0.009g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜, 旋转蒸发浓缩, 用水 (1ml) 研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤, 干燥后生成 0.019g 的 3s。化合物 3s 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.97 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.70 (t, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 4H)、1.00 (d, 3H)。MS m/e 467 (M+Na)、445 (M+H)。

实施例 82

3t 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入异丁酰氯 (0.009g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜, 旋转蒸发浓缩, 用水 (1ml) 研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤, 干燥后生成 0.007g 的 3t。化合物 3t 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.52 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.70 (br t, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、3.00 (m, 1H)、2.25 (br, m, 2H)、1.00 (d, 6H)。MS m/e 481 (M+Na)、458 (M+H)。

实施例 83

3u 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入丁酰氯 (0.010g, 0.094mmol)。

将该混合物搅拌过夜，旋转蒸发浓缩，用水（1ml）研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤，干燥后生成 0.019g 的 3u。化合物 3u 的特征是黄色无定形固体； R_t 10.64 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.70 (br t, 1H)、8.00 (d,1H)、7.70 (s, 1H)、7.50 (d,1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m, 4H)、2.10 (t, 2H)、1.50 (m, 2H)、0.70 (t, 3H)。MS m/e 481 (M+Na)、458 (M+H)。

实施例 84

3v 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入戊酰氯 (0.011g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜，旋转蒸发浓缩，用水 (1ml) 研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤，干燥后生成 0.021g 的 3v。化合物 3v 的特征是黄色无定形固体； R_t 11.40 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、8.70 (t, 1H)、8.00 (d,1H)、7.70 (s, 1H)、7.50 (d,1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m, 2H)、2.10 (t, 2H)、1.50 (m, 2H)、1.20 (m, 2H)、0.70 (t, 3H)。MS m/e 495 (M+Na)、473 (M+H)。

实施例 85

3w 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入环丙烷碳酰氯 (0.010g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜，旋转蒸发浓缩，用水 (1ml) 研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤，干燥后生成 0.017g 的 3w。化合物 3w 的特征是黄色无定形固体； R_t 10.34 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.30 (s,1H)、9.00 (br t, 1H)、8.00 (d,1H)、7.75 (s, 1H)、7.60 (d,1H)、4.60 (d, 2H)、3.25 (m, 4H)、2.25 (br,m, 4H)、1.60 (m, 1H)、0.70 (br, 4H)。

MS m/e 479 (M+Na)、457 (M+H)。

实施例 86

3x 的制备

室温下向 DMF (1ml) 中的 3k (0.04g, 0.085mmol) 和三乙胺 (0.019g, 0.18mmol) 的混合物中加入环戊烷碳酰氯 (0.012g, 0.094mmol)。将该混合物搅拌过夜, 旋转蒸发浓缩, 用水 (1ml) 研磨并过滤。残渣用水和乙醚洗涤, 干燥后生成 0.016g 的 3x。化合物 3x 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.59 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.70 (br t, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.50 (d, 2H)、3.25 (m, 4H)、2.60 (m, 1H)、2.25 (br, m, 2H)、1.80-1.30 (m, 8H)。MS m/e 507 (M+Na)、485 (M+H)。

实施例 87

3y 的制备

将 2e (0.042g, 0.106mmol)、2-(叔丁基羰氧基)硫代乙酰胺 (0.022g, 0.126mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80°C 下加热 2 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 并用冷乙醇洗涤若干次。将合并的滤液和洗涤液在高真空下浓缩, 生成 0.018g 的 3y。化合物 3y 的特征是黄色无定形固体; R_t 15.67 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.30 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.60 (d, 1H)、5.50 (s, 2H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br, m, 2H)、1.20 (s, 9H)。MS m/e 472 (M-H)。

实施例 88

3z 的制备

将 2e (0.04g, 0.1mmol)、2-(甲磺酰基)硫代乙酰胺 (0.019g, 0.12mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80°C 下加热 2 小时。冷却后, 沉淀出现, 过滤, 用冷乙醇洗涤若干次, 并在高真空下干燥,

以生成 0.033g 的 3z。化合物 3z 的特征是黄色无定形固体； R_t 11.24 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d,1H)、8.00 (s, 1H)、7.60 (d,1H)、5.20 (s, 2H)、3.60 (s, 3H)、3.25 (2 组 t, 4H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 450 (M-H)。

实施例 89

3aa 的制备

将 2e (0.044g, 0.1108mmol)、异噁唑-5-硫代酰胺 (0.017g, 0.1328mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热 2 小时。冷却后，沉淀出现，过滤，用冷乙醇洗涤若干次，并在高真空下干燥，生成 0.036g 的 3aa。化合物 3aa 的特征是黄色无定形固体； R_t 13.77 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.80 (s, 1H)、8.20 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.60 (d,1H)、7.20 (s, 1H)、3.25 (2 组 br, 4H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 425 (M-H)。

实施例 90

3ab 的制备

将 2e (0.044g, 0.1108mmol)、N-[3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基]硫脲 (0.032g, 0.1344mmol) 和乙醇 (3ml) 的混合物在密封管中 75-80℃下加热 2 小时。冷却后，沉淀出现，过滤，用冷乙醇洗涤若干次，并在高真空下干燥，生成 0.053g 的 3ab。化合物 3ab 的特征是黄色无定形固体； R_t 6.88 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 光谱复杂。MS m/e 537 (M+H)。

实施例 91

4a 的制备

将无水 DMF (3ml) 中的 2e (0.042g, 0.106mmol)、L-脯氨酸甲酯氢氯化物 (0.028g, 0.169mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.032g, 0.32mmol)

的混合物在 60℃搅拌 4 小时，倾倒入冰和水的混合物（约 20g）中并过滤。然后，将滤液抽提到乙酸乙酯-THF（1:1，2×20ml）中。将合并的有机层干燥浓缩产生残渣，用乙酸乙酯（4ml）对其研磨生成 0.008g 的 4a。化合物 4a 的特征是黄色无定形固体； R_t 8.82 分钟（宽）； $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ 12.20（s,1H）、11.00（s,1H）、9.40（s,1H）、8.10（d, 1H）、7.50（d,1H）、4.30（d, 1H）、4.10（d, 1H）、3.60（m, 1H）、3.50（s, 3H）、3.25（2 组 t, 4H）、2.70（q, 1H）、2.25（br,m, 2H）、2.10（m, 1H）、1.70（m, 4H）。MS m/e 446（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

实施例 92

4b 的制备

将无水 DMF（2ml）中的 2e（0.1g, 0.25mmol）、L-Pro-OtBu（0.048g, 0.28mmol）和三乙胺（0.028g, 0.28mmol）的混合物在室温下搅拌 1 小时，倾倒入冰水（4ml）中并过滤。残渣分别用水和乙醚洗涤，并在高真空下干燥，生成 0.068g 的 4b。化合物 4b 的特征是黄色无定形固体； R_t 9.73 分钟； $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ 12.20（s,1H）、11.00（s,1H）、9.50（s,1H）、8.20（d, 1H）、7.60（d,1H）、4.20（dd, 1H）、3.50（m, 1H）、3.30（m, 1H）、3.25（2 组 t, 4H）、3.00（m, 1H）、2.80（m, 1H）、2.25（br,m, 2H）、2.00（m, 1H）、1.80（m, 2H）、1.30（s, 9H）。MS m/e 488（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

实施例 93

4c 的制备

将 4b（0.063g, 0.13mmol）和 TFA（1ml）的混合物室温下搅拌过夜。除去过量试剂，并用乙酸乙酯研磨残渣，生成 0.05g 的 4c。化合物 4c 的特征是黄色无定形固体； R_t 6.64 分钟； $^1\text{H-NMR}$ （ DMSO-d_6 ） δ 12.20（s,1H）、11.00（s,1H）、9.40（s,1H）、8.20（d, 1H）、7.60（d,1H）、4.80（dd, 1H）、4.20（br, 1H）、3.50（br, 1H）、3.40-2.80（m, 6H）、2.25（br,m, 2H）、2.00（m, 4H）。MS m/e 432（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

实施例 94

4d 的制备

将无水 DMF (2ml) 中的 2m (0.02g, 0.053mmol)、NMM (0.011g, 0.1mmol) 和 TBTU (0.034g, 0.1mmol) 的混合物搅拌 5 分钟。把溶于 DMF (1ml) 的 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NHtBoc}$ 溶液加入到反应烧瓶中, 并将该混合物在室温下搅拌过夜。然后倾倒入水 (5ml) 中并过滤。分别用小体积的水和乙醚洗涤残渣, 并在高真空下干燥, 生成 0.015g 的 4d。化合物 4d 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.19 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、8.00 (br, 1H)、7.50 (d, 1H)、6.70 (br, 1H)、3.40-2.70 (系列 m, 8H)、2.50 (m, 4H)、2.25 (br, m, 2H)、1.20 (s, 9H)。MS m/e 517 (M-H)。

实施例 95

4e 的制备

将二噁烷 (3ml) 中的 4d (0.012g, 0.02mmol) 和 4N HCl 的混合物室温下搅拌 30 分钟并过滤。残渣用小体积的二噁烷和乙醚洗涤, 并在高真空下干燥, 生成 0.008g 的 4e。化合物 4e 的特征是黄色无定形固体; R_t 7.23 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、8.20 (br t, 1H)、8.00 (br, 3H)、7.60 (d, 1H)、3.40-2.50 (系列 m, 12H)、2.25 (br, m, 2H)。MS m/e 417 (M-H)。

实施例 96

4f 的制备

以与 4d 所述相似的程序制备该化合物。因此, 在 DMF 中存在 TBTU 和 NMM 情况下, 2m (0.05g) 和吗啉 (0.015g) 之间的反应生成 0.012g 的 4f。化合物 4f 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.84 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.50 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、3.70-3.00 (系列 m, 14H)、2.70 (m,

2H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 444 (M-H)。

实施例 97

4g 的制备

以与 4d 所述相同的方式制备该化合物。因此,在 DMF 中存在 TBTU 和 NMM 情况下,2m (0.05g) 和乙醇胺 (0.011g) 之间的反应生成 0.027g 的 4g。化合物 4g 的特征是黄色无定形固体; R_t 7.62 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.90 (br, 1H)、7.50 (d,1H)、4.60 (t, 1H)、3.50-3.00 (系列 m, 10H)、2.50 (t, 2H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 418 (M-H)。

实施例 98

4h 的制备

以与 4d 所述相同的方式制备该化合物。因此,在 DMF 中存在 TBTU 和 NMM 情况下,2m (0.05g) 和 L-Pro-OtBu (0.030g) 之间的反应生成 0.058g 的 4h。化合物 4h 的特征是黄色无定形固体; R_t 11.58 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、4.60 和 4.20 (2 组旋转异构体的 m, 1H)、3.70-1.70 (系列 m, 16H)、1.50 和 1.30 (2 组旋转异构体的 s, 9H)。MS m/e 528 (M-H)。

实施例 99

4i 的制备

以与 4d 相同的方式制备该化合物。因此,在 DMF 中有 TBTU 和 NMM 存在下,2m (0.05g) 和二乙胺 (0.013g) 之间的反应生成 0.030g 的 4i。化合物 4i 的特征是黄色无定形固体; R_t 9.95 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50-3.00 (系列 m, 10H)、2.70 (m, 2H)、2.20 (m, 2H)、1.20 和 1.00 (2 组旋转异构体的 t, 6H)。MS m/e 430

(M-H)。

实施例 100

4j 的制备

室温下将 4h (0.05g, 0.09mmol)、TFA (1ml) 和水 (2 滴) 的混合物搅拌 45 分钟。除去过量的试剂, 并用甲醇研磨残渣。沉淀固体过滤, 用乙醚洗涤, 并在高真空下干燥, 生成 0.017g 的 4j。化合物 4j 的特征是黄色无定形固体; R_f 7.99 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、4.60 和 4.20 (2 组旋转异构体的 m, 1H)、3.70-1.70 (系列 m, 16H)。MS m/e 472 (M-H)。

实施例 101

4k 的制备

向 1,2-二氯乙烷 (5ml) 中的 AlCl_3 (0.8g, 0.006mol) 的悬浮液中加入 2,3-吡嗪二羧酸酐 (0.49g, 0.0033mol), 并将该混合物搅拌 5 分钟。将 1a (0.3g, 0.0011mol) 的 1,2-二乙烷 (15ml) 悬浮液缓慢加入到该反应烧瓶中。移去冷却浴, 并将混合物室温下搅拌过夜。反应混合物的 TLC 表示有未反应的起始物质。然后将反应混合物在 80°C 下加热 72 小时, 倾倒在冰 (约 10g) 和 2N HCl (10ml) 的混合物中并过滤。分别用水和乙醚洗涤残渣, 并在真空下干燥, 生成 0.372g 的 4k。化合物 4k 的特征是黄色无定形固体; R_f 7.29 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H)、11.00 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.00 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、3.25 (2 组 m, 4H)、2.25 (br, m, 2H)。MS m/e 425 (M-H)。

实施例 102

4l 的制备

将 2m (0.05g, 0.133mmol)、肼 (0.006g) 和乙醇的混合物在密封管中 80°C 下加热过夜, 冷却至 0°C 后过滤。残渣分别用水和乙醚洗

涤，并在高真空下干燥，生成 0.023g 的 4l。化合物 4l 的特征是黄色无定形固体； R_t 8.03 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.00 (s,1H)、10.90 (s,1H)、10.80 (s,1H)、9.10 (s,1H)、8.00 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.40-3.25 (3 组 t,6H)、2.50 (t, 2H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 371 (M-H)。

实施例 103

4m 的制备

以与 4l 所述相同的程序制备该化合物。因此，在乙醇中 2m(0.05g) 和甲基肼 (0.012g) 之间的反应生成 0.017g 的 4m。化合物 4m 的特征是黄色无定形固体； R_t 10.21 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.10(s,1H)、11.00 (s,1H)、9.20 (s,1H)、8.00 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.40-3.25 (m, 6H)、2.60 (t, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 385 (M-H)。

实施例 104

4n 的制备

在 0℃ 下，向 AlCl_3 (0.667g, 0.005mol) 的 1,2-二氯乙烷 (5ml) 悬浮液中加入戊二酸酐 (0.57g, 0.005mol)，并将该混合物搅拌 5 分钟。将 1a (0.276g, 0.001mol) 的 1,2-二乙烷 (15ml) 悬浮液缓慢加入到该反应烧瓶中。移去冷却浴，并将混合物室温下搅拌过夜。反应混合物的 TLC 表示有未反应的起始物质。然后将反应混合物在 80℃ 下加热 24 小时，倾倒在冰 (约 10g) 和 2N HCl (10ml) 的混合物上并过滤。分别用水和乙醚洗涤残渣，并在真空下干燥，生成 0.243g 的 4n。化合物 4n 的特征是黄色无定形固体； R_t 8.84 分钟； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.30 (s,1H)、12.00 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50-3.25 (m,6H)、2.30 (t, 2H)、2.25 (br,m, 2H)、2.00 (m, 2H)。MS m/e 389 (M-H)。

实施例 105

4o 的制备

以与 4d 相同的程序制备该化合物。因此，在 DMF 中存在 TBTU 和 NMM 情况下，2m (0.03g) 和 L-Pro-NH₂ (0.016g) 之间的反应生成 0.007g 的 4o。化合物 4o 的特征是黄色无定形固体；R_t 7.61 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、7.20 (d, 1H)、6.80 (s,1H)、4.40 和 4.20 (2 组旋转异构体的 m, 1H)、3.70-2.50 (系列 m, 10H)、2.25 (br,m, 2H)、1.80 (m, 4H)。MS m/e 471 (M-H)。

实施例 106

4p 的制备

以与 4d 相同的程序制备该化合物。因此，在 DMF 中有 TBTU 和 NMM 存在下，2m (0.03g) 和哌啶 (0.009g) 之间的反应生成 0.011g 的 4p。化合物 4p 的特征是黄色无定形固体；R_t 11.61 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50 (m, 2H)、3.30-3.00 (m,8H)、2.60 (m, 2H)、2.25 (br,m, 2H)、1.60 (br,m, 2H)、1.40 (br,m, 2H)。MS m/e 442 (M-H)。

实施例 107

4q 的制备

以与 4d 所述相同的程序制备该化合物。因此，在 DMF 中有 TBTU 和 NMM 存在下，2m (0.1g) 和 4-叔丁氧羰基哌嗪 (0.1g) 之间的反应生成 0.112g 的 4q。化合物 4q 的特征是黄色无定形固体；R_t 11.87 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50-2.70 (系列 m, 16H)、2.25 (br,m, 2H)、1.40 (s, 9H)。MS m/e 543 (M-H)。

实施例 108

4r 的制备

将二噁烷 (3ml) 中的 4q (0.1g, 0.184mmol) 和 4N HCl 的混合物室温下搅拌 30 分钟并过滤。残渣用小体积的二噁烷和乙醚洗涤, 并在高真空下干燥, 生成 0.071g 的 4r。化合物 4r 的特征是黄色无定形固体; R_t 6.68 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、9.30 (2 组 br, 2H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.70-2.80 (系列 m,16H)、2.25 (br,m, 2H)。MS m/e 443 (M-H)。

实施例 109

4s 的制备

以与 4d 相同的程序制备该化合物。因此, 在 DMF 中有 TBTU 和 NMM 存在下, 2m (0.05g) 和七亚甲基亚胺 (0.02g) 之间的反应生成 0.037g 的 4s。化合物 4s 的特征是黄色无定形固体; R_t 12.95 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50 (m, 2H)、3.30-3.00 (m,8H)、2.60 (m, 2H)、2.25 (br,m, 2H)、1.80 (br,m, 2H)、1.60 (2 组 m, 8H)。MS m/e 470 (M-H)。

实施例 110

4t 的制备

以与 4d 所述相同的程序制备该化合物。因此, 在 DMF 中有 TBTU 和 NMM 存在下, 2m (0.05g) 和吡咯烷 (0.013g) 之间的反应生成 0.033g 的 4t。化合物 4t 的特征是黄色无定形固体; R_t 10.18 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.20 (s,1H)、11.00 (s,1H)、9.40 (s,1H)、8.10 (d, 1H)、7.50 (d,1H)、3.50 (m, 2H)、3.30-3.00 (m,8H)、2.60 (m, 2H)、2.25 (br,m, 2H)、1.80 (2 组 m, 4H)。MS m/e 428 (M-H)。

实施例 111

5a 前体的制备

5-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]咔唑-4-羧酸乙酯和 4-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]咔唑-5-羧酸乙酯

将 2-(环戊烯-1-基)吡啶 (13.6g, 74mmol)、顺-3-氰基丙烯酸乙酯 (17.8g, 142mmol) 和 BHT (70mg) 在氮气下在 180℃加热 30 分钟。以 110℃和 0.8mm 通过库格尔若蒸馏除去挥发物, 以提供 19.7g 的琥珀-棕色焦油。加入乙醚 (50ml) 提供了白色结晶的 4-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]咔唑-5-羧酸乙酯的单个异构体的沉淀 (1.89g, 8.2%产率); mp 192-195℃。NMR (CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H)、7.46 (d, 1H)、7.34 (d, 1H)、7.12 (m, 2H)、4.31 (d, 1H)、4.32 (m, 2H)、4.20 (d, 1H)、3.46 (t, 1H)、3.30 (q, 1H)、2.80 (m, 1H)、2.3-1.4 (m, 6H)、1.34 (t, 3H)。C₁₉H₂₀N₂O₂ 元素分析计算值 C, 77.00; H, 6.54; N, 9.08; 实测值 C, 73.84; H, 6.53; N, 9.03。

在 500g 硅胶上对滤液进行层析 (乙醚-己烷, 50:50-60:40), 提供 6.4g (28%产率) 如黄色玻璃状的非对映异构体 5-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]咔唑-4-羧酸乙酯, 其中白色结晶的单个异构体 (1.07g, 4.7%产率) 可通过从乙醚 (20ml) 中沉淀获得; mp 164-167℃。MS m/e 309 (M+H)⁺。NMR (CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.20 (m, 2H)、4.40 (d, 1H)、4.32 (m, 2H)、3.16 (q, 1H)、3.02 (q, 1H)、2.80 (dd, 1H)、2.1 (m, 3H)、1.9-1.4 (m, 7H)、1.39 (t, 3H)。C₁₉H₂₀N₂O₂-0.3Et₂O 元素分析计算值 C, 73.39; H, 7.01; N, 8.47; 实测值 C, 73.43; H, 6.54; N, 8.04。

进一步洗脱 (乙醚-己烷, 60:40) 提供了 1.5g 以上 (6.6%) 的非对映异构体 5-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]咔唑-4-羧酸乙酯。MS m/e 309 (M+H)⁺。

实施例 112

5a 前体的制备

5-氰基-1,2,3,10-四氢环戊烷并[a]呋唑-4-羧酸乙酯

将 DDQ (1.35g, 5.95mmol) 加入到溶于甲苯 (12ml) 的 5-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]呋唑-4-羧酸乙酯 (820mg, 2.66mmol) 溶液中。该溶液立即变成暗褐色, 并在 60℃ 下搅拌 3 小时。将混合物冷却至 20℃ 过夜并过滤。用己烷漂洗沉淀两次, 产生 2.04g 的浅绿色固体。将其悬浮于甲醇 (8ml) 中, 过滤, 并用甲醇 (3ml, 分批) 和乙醚漂洗沉淀, 产生 603mg (75% 产率) 浅绿色固体的产物, mp 233-234℃。NMR (CDCl₃) δ 8.80 (d, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.52 (m, 2H)、7.38 (t, 1H)、4.52 (q, 2H)、3.42 (t, 2H)、3.19 (t, 2H)、2.31 (quin, 2H)、1.51 (t, 3H)。C₁₉H₁₆N₂O₂·0.2H₂O 元素分析计算值 C, 74.11; H, 5.37; N, 9.10; 实测值 C, 74.03; H, 5.06; N, 9.04。

实施例 113

5a 的制备

5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮

将 DMF (60ml) 中的 5-氰基-1,2,3,10-四氢环戊烷并[a]呋唑-4-羧酸乙酯 (950mg) 在 55psi 下使用 W2 阮内镍加氢反应两周。在加氢反应过程中, 分批逐渐加入总量为 15g 的阮内镍直到起始物质耗尽。过滤除去催化剂, 并在真空下挥发 DMF。用 30ml 的水将固体残渣回流 10 分钟并冷却。沉淀用 5ml 丙酮漂洗, 产生白色固体的产物 (640mg, 78% 产率), mp 326-327℃。NMR (DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H)、7.96 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.43 (t, 1H)、7.24 (t, 1H)、4.79 (s, 2H)、3.30 (t, 2H)、3.11 (t, 2H)、2.26 (quin, 2H)。C₁₇H₁₄N₂O 元素分析计算值 C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68; 实测值 C, 77.35; H, 5.36; N, 10.57。

实施例 114

5b 的制备

3-溴代-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮

将 N-溴代琥珀酰亚胺 (190mg, 1.07mmol) 加入到溶于 DMF

(7.5ml) 的 5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-二酮 (250mg, 0.954mmol) 中。24 小时后, 将溶剂蒸发, 并把沉淀用水回流 5 分钟。冷却至 20℃后, 收集沉淀, 提供黄色固体产物 (328mg, 100%产率), mp 约 350℃。MS m/e 341、343 (M+H)⁺。NMR (DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.51 (ABq, 2H)、4.80 (s, 2H)、3.32 (t, 2H)、3.20 (t, 2H)、2.30 (quin, 2H)。C₁₇H₁₃N₂OBr·0.75H₂O 元素分析计算值 C, 57.56; H, 4.12; N, 7.90; 实测值 C, 57.55; H, 3.89; N, 8.08。

实施例 115

5c 的制备

3-氰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮

在氮气下, 将四(三苯基膦)钯 (70mg, 0.061mmol) 加入到悬浮在 DMF (2ml) 的 3-溴代-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮 (140mg, 0.42mmol) 和 Zn(CN)₂ (100mg, 0.85mmol) 的混合物中。(参见 D. M. Tschaen, R. Desmond, A. O. King, M. C. Fortin, B. Pipik, S. King 和 T. R. Verhoeven, *Synth. Commun.*, 1994, 24, 887)。将混合物于 125℃加热 2 小时, 冷却至 20℃, 然后通过硅藻土和硅胶的混合物过滤。滤液用 3 倍体积的水稀释。收集沉淀, 用乙醚研磨两次, 产生黄色固体产物, mp 369-370℃。NMR (DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.80 (d, 2H)、7.69 (d, 1H)、4.85 (s, 2H)、3.30 (t, 2H)、3.12 (t, 2H)、2.26 (quin, 2H)。MS m/e 288 (M+H)⁺。

实施例 116

5d 的制备

将溶于 DMF (3ml) 的 3-氰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮 (95mg, 0.33mmol) 在 55psi 下使用新鲜制备 (R. Mozingo, *Org. Synth. Col.*, 1955, 3, 181-183) 的 W-2 阮内镍 (310mg) 加氢反应 20 小时。除去催化剂, 并将溶剂蒸发以提供残渣,

将该残渣悬浮于水中产生粗产物 (58mg, 60%产率)。NMR (DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.53 (ABq, 2H)、4.75 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、3.35 (t, 2H)、3.18 (t, 2H)、2.25 (quin, 2H)。MS m/e 275 ($M+H-NH_3$)⁺、292 ($M+H$)⁺。将部分粗产物 (12mg) 与 0.1M HCl (120ml) 搅拌, 滤液冷冻干燥后产生盐酸盐 (9mg)。

实施例 117

5e 的制备

3-甲基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮

在氮气下将四(三苯基磷)钯 (14mg, 0.012mmol) 加入到 DMF (2ml) 中的 3-溴代-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮 (59mg, 0.17mmol) 和四甲基锡 (38mg, 0.20mmol) 的混合物中。将混合物在 140℃加热 4 小时, 冷却至 20℃, 然后通过硅藻土和硅胶的混合物过滤。将溶剂从滤液中挥发, 通过层析 (EtOAc-EtOH, 75:25) 分离出黄色固体产物。MS m/e 277 ($M+H$)⁺。

实施例 118

5f 的制备

3-[(双(叔-丁氧基羰基)-L-赖氨酸)氨基甲基]-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮

将 Di(BOC)-L-赖氨酸二环己胺盐 (70mg, 0.133mmol)、HOBt 水合物 (15mg, 0.098mmol) 和 BOP 试剂 (60mg, 0.136mmol) 加入到溶于 DMF (0.6ml) 的 3-(氨基甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]咔唑-7(6H)-酮 (25mg, 0.0859mmol) 中。5 小时后, 加入水 (2.5ml)。将沉淀悬浮于乙酸乙酯 (10ml) 中, 并将所得滤液用 1M HCl、水和饱和 Na_2CO_3 , 然后是饱和 NaCl 漂洗。溶剂挥发后, 通过层析 (EtOAc-EtOH, 100:0-95:5) 给出浅黄色的固体产物 (12mg, 22% 产率)。MS m/e 620 ($M+H$)⁺。

实施例 119

5g 的制备

3-(L-赖氨酰氨甲基)-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮, 二氢氯化物

将 5f 的 BOC 基团用溶于 2M HCl 的二噁烷溶液水解, 以提供米色固体产物 (94%产率)。NMR (DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H)、9.70 (t, 1H)、8.45 (br.s, 3H)、8.37 (s, 1H)、8.05 (br.s, 3H)、7.87 (s, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.47 (d, 1H)、4.75 (s, 2H)、4.00 (s, 2H)、3.86 (m, 1H)、3.32 (t, 2H)、3.12 (t, 2H)、2.79 (m, 2H)、2.25 (quin, 2H)、1.85 (m, 2H)、1.78 (m, 2H)、1.45 (m, 2H)。MS m/e 420 (M+H)⁺。

实施例 120

6a 的制备

5,6,7,10-四氢吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮

以报道的合成 1a 相似的程序 (U. Pindur 和 M. Eitel, *Helv. Chim. Acta*, 1988, 71, 1060; M.Eitel 和 U. Pindur, *Synthesis*, 1989, 364-367), 从乙烯基吡啶中制备该化合物。NMR (DMSO- d_6) δ 12.10 (br.s, 1H)、11.15 (br.s, 1H)、8.83 (d, 1H)、7.94 (m, 2H)、7.60 (m, 2H)、7.32 (t, 1H)。MS m/e 237 (M+H)⁺。

实施例 121

6b 的制备

8,9-二甲基-5,7-二氢吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7(10H)-二酮

将 2-(丁-2-烯-2-基)吡啶 (87mg, 0.51mmol, 根据 M. Eitel 和 U. Pindur 在 *Synthesis*, 1989, 364-367 中的方法制备) 与顺丁烯二酰亚胺 (97mg, 1.0mmol) 混合, 并在密封管中在 190-200°C 加热 0.5 小时。将混合物冷却至室温, 并把所得固体用热水 (10×5ml) 洗涤, 以产生第尔斯-阿尔德加成物 (91mg, 68%, MS m/e 267 (M-H)⁻)。加成物在真空下干燥 3 小时后加到溶于 5ml 甲苯的 DDQ (2.5eq) 的溶

液中。使暗褐色溶液于 40℃下搅拌 7 小时，并在 20℃下搅拌过夜，然后蒸发至干燥。将残渣溶于 EtOAc 中，并用饱和 NaHCO₃ (5×5ml)、水、饱和 NaCl 洗涤，用 MgSO₄ 干燥。粗产物用 EtOAc 研磨以提供的黄色固体的产物 17mg (28%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H)、10.98 (s, 1H)、8.76 (d, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.48 (t, 1H)、7.23 (t, 1H)、2.69 (s, 3H) 2.53 (s, 3H)。MS m/e 263 (M-H)⁻。

实施例 122

6e 的制备

根据 1k 的相同程序，起始物质用 2a 代替，制备该化合物。化合物 6e 的特征是黄色无定形固体；R_t 6.77 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.60 (s,1H)、8.80 (s,1H)、8.60 (br,1H)、8.00 (br, 3H)、7.70 (d,1H)、7.60 (d, 1H)、5.00 (br,1H)、3.25 (m, 4H)、2.70 (br, 2H)、2.25 (m, 2H)、2.00-1.70 (系列 m, 2H)。MS m/e 483 (M+2H, 溴同位素)。

实施例 123

6f 的制备

根据 1k 的相同程序，起始物质用 2b 代替，制备该化合物。化合物 6f 的特征是黄色无定形固体；R_t 7.13 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.60 (s,1H)、8.80 (s,1H)、8.60 (br,3H)、8.00 (br, 3H)、7.70 (dd,1H)、5.00 (br,1H)、3.25 (m, 4H)、2.70 (br, 2H)、2.25 (m, 2H)、2.00 (2 组 br, 2H)、1.50 (br,m, 4H)。MS m/e 439 和 441 (M+2H, 氯同位素)。

实施例 124

6g 的制备

根据 1k 的相同程序，起始物质用 2c 代替，制备该化合物。化合物 6g 的特征是黄色无定形固体；R_t 6.72 分钟；¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.50 (s,1H)、8.60 (br,3H)、8.50 (d, 1H)、8.00 (br, 3H)、

7.70 (m, 1H)、7.50 (t, 1H)、5.00 (br, 1H)、3.25 (m, 4H)、2.70 (br, 2H)、2.25 (m, 2H)、2.00 (2 组 br, 2H)、1.50 (br, m, 4H)。
MS m/e 423 (M+2H)。

实施例 125

6h 的制备

6-甲酰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮

将 POCl₃ (65.8mg, 0.43mmol) 和 DMF (200 μl, 2.59mmol) 搅拌 30 分钟后加到悬浮于 DMF (200 μl) 的 5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮 (39mg, 0.15mmol) 中。20℃下搅拌 1 小时以及 60℃下搅拌 1 小时后, 加入 4ml 水。收集沉淀 (36mg), 并用丙酮 (40ml) 回流。滤液蒸发产生黄棕色固体的产物 (18mg, 42% 产率), mp>300℃。MS m/e 289 (M-H)⁻。NMR (DMSO-d₆) δ 11.6 (br s, 1H)、9.22 (s, 1H)、8.02 (d, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.43 (t, 1H)、7.24 (t, 1H)、5.20 (s, 2H)。

实施例 126

6i 的制备

3-溴代-11-L-赖氨酰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮二氢氯化物

如 1k 所述, 从 5b 中制备双(叔丁氧羰基)-赖氨酰衍生物, 并通过层析 (CH₂Cl₂-EtOAc 75:25) 纯化产生橘黄色玻璃状物。将 BOC 基团用 2M HCl 的二噁烷溶液处理水解 2.5 小时, 提供茶色固体的产物。R_t 8.43 分钟; MS m/e 469 和 471 (M+H)⁺, 341 和 343 (M+H-赖氨酰)⁺。

实施例 127

6j 的制备

3-氰基-11-L-赖氨酰基-5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-7(6H)-酮二氢氯化物

如 1k 所述, 从 5c 中制备双(叔丁氧羰基)-赖氨酰衍生物。将 BOC 基团用 2M HCl 的二噁烷溶液处理水解 2.5 小时, 从而提供产物。 R_t 7.40 分钟; MS m/e 416 ($M+H$)⁺, 310 ($M+H$ -赖氨酰)⁺。

实施例 127a-127f

6k-6p 的数据

表 14

实施例	化合物	质谱 (m/e)
127a	6k	325 ($M-H$, +Na)
127b	6l	275 ($M-CH_2OH$)
127c	6m	334 ($M+H^+$)
127d	6n	290($M-H$) ⁻
127e	6o	321 ($M-H$)
127f	6p	364 ($M+H$) ⁺

实施例 128

8b 前体的制备

2-(环戊烯-1-基)吡咯和 3-(环戊烯-1-基)吡咯

使用经修饰的以前报道的程序 (M. Tashiro, Y. Yiru 和 O. Tsuge, *Heterocycles*, 1974, 2, 575-584)。将吡咯 (20g, 300mmol) 和 1-(环戊烯-1-基)吡咯烷 (20g, 150mmol, 如 M. E. Kuehne, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1989, 81, 5400-5404 所述, 从环戊酮和吡咯烷中新鲜制备) 加热至 145 °C, 历时 5 小时。在 40-45 °C 和 12mmHg 下, 蒸馏掉挥发物质, 然后该产物以 110 °C 和 1mmHg 通过库格尔若蒸馏, 从而得到 12.9g (65%) 的 2-和 3-异构体的 2:1 混合物。通过层析 (己烷-乙醚, 90:10-85:15) 获得分析样品。

2-(环戊烯-1-基)吡咯: 白色固体 (空气中变黑), mp 68-71 °C。NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (br.s, 1H)、6.74 (s, 1H)、6.21 (s, 1H)、6.17 (s, 1H)、5.73 (s, 1H)、2.64 (t, 2H)、2.51 (t, 2H)、1.99 (quin, 2H)。C₉H₁₁N·0.2H₂O 元素分析计算值 C, 79.02; H, 8.40; N, 10.24; 实例

值 C, 79.00; H, 8.12; N, 10.09。

3-(环戊烯-1-基)吡咯: 浅黄色油(空气中快速变黑)。NMR(CDCl₃)
δ 8.10 (br.s,1H)、6.74 (s,2H)、6.37 (s,1H)、5.82 (s,1H)、2.58
(t, 2H)、2.45 (t, 2H)、1.99 (quin,2H)。

实施例 129

8b 前体的制备

2-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯和

3-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯

将氢化钠(7.0g, 矿物油中 60%, 176mmol)用己烷漂洗, 悬浮于乙醚(150ml)中, 并冷却至 0℃。加入三异丙基甲硅烷氯(23.3g, 121mmol)、2-(环戊烯-1-基)吡咯和 3-(环戊烯-1-基)吡咯的 2:1 混合物(3.0g, 22.5mmol)以及 DMF(2ml)。在回流冷凝器下搅拌反应。氢气逸出减弱后, 将反应 20℃下搅拌 1 小时。该混合物倾倒入冰水中, 用水和饱和 NaCl 漂洗, 干燥, 并浓缩从而提供三异丙基甲硅烷基衍生物(35.0g, 104%粗产率)。2-异构体: NMR(CDCl₃) δ 6.83 (s,1H)、6.26 (s,1H)、6.19 (s,1H)、5.70 (s,1H)、2.66 (t, 2H)、2.48 (t, 2H)、1.94 (quin,2H)、1.53 (m, 3H)、1.11 (d, 18H)。3-异构体 NMR, 如 A. P. Kozikowski 和 X.-M. Cheng 在 J. Org. Chem., 1984, 49, 3239-3240 中所报道。

实施例 130

8b 前体的制备

1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡咯-4,5-二羧酸二甲酯

将 2-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯和 3-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯的 2:1 的混合物(6.20g, 21.4mmol)和乙炔二羧酸二甲酯(6.2g, 43.7mmol)在 110℃加热 22 小时, 再加入乙炔二羧酸二甲酯(6.2g, 43.7mmol), 再继续加热 6 小时。将所得橘黄-棕色油溶解于乙醚(25ml)中, 然后用己烷(50ml)处理。对此沉

淀重复 3 次相同过程。真空下将合并的乙醚-己烷可溶馏分蒸发，然后真空下加热以除去过量的乙炔二羧酸二甲酯。残渣 (3.3g) 经层析 (己烷-乙醚 75:25) 后产生 490mg 浅橘黄色油的产物 (5.3% 产率)。从纯的 2-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯中以 10% 产率获得相同的产物。NMR (CDCl_3) δ 7.44 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、3.97 (s, 3H)、3.92 (s, 3H)、3.20 (t, 2H)、3.11 (t, 3H)、2.09 (quin, 2H)、1.70 (sep, 3H)、1.14 (d, 18H)。MS m/e 430 ($M+H$)⁺。C₂₄H₃₅NO₄Si-0.5H₂O 元素分析计算值 C, 65.71; H, 8.27; N, 3.19; 实测值 C, 65.51; H, 8.14; N, 2.83。

实施例 131

8b 前体的制备

1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸二乙酯

将 2-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯和 3-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯的 2:1 的混合物 (1.16g, 4.01mmol) 和富马酸二乙酯 (0.75g, 4.36mmol) 在氮气下在 150℃ 加热 64 小时，提供了琥珀色油的粗第尔斯-阿尔德环加成物。纯的第尔斯-阿尔德环加成物可通过层析 (己烷-乙醚 90:10) 在硅胶上分离。NMR (CDCl_3) δ 6.68 (d, 1H)、6.16 (d, 1H)、4.20 (m, 4H)、3.95 (d, 1H)、2.91 (t, 2H)、2.49 (m, 1H)、2.09 (m, 1H)、1.73 (m, 1H)、1.48 (sept, 3H)、1.30 (2t, 6H)、1.27 (d, 9H)、1.07 (d, 9H)。MS m/e 462 ($M+H$)⁺。

在 50℃ 下，将 DDQ (2.2g, 9.7mmol) 以三批加入到粗第尔斯-阿尔德环加成物的苯溶液 (16ml) 中直至无起始物质保留 (TLC 和 NMR)。8 小时后，将该混合物通过 Celite® 过滤。沉淀用苯漂洗，滤液蒸发后产生 1.52g 的黑色固体。将该固体在硅胶上层析 (己烷-乙醚 15:85-20:80) 后产生无色油的产物 (380mg, 21% 产率，2-异构体的产率为 35%)。NMR (CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、4.40 (2q, 4H)、3.20 (t, 2H)、3.12 (t, 2H)、2.17 (quin, 2H)、1.67

(sept, 3H)、1.39 (t, 3H)、1.36 (t, 3H)、1.20 (d, 18H)。MS m/e 458 (M+H)⁺。

实施例 132

8b 前体的制备

1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐

将乙醇(5ml)中的 1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸二乙酯(400mg, 0.875mmol)和 10M NaOH (0.4ml)的混合物在氮气下回流 3 小时。溶剂蒸发后将棕色残渣溶于水中,并用乙醚抽提三次。用 HCl 酸化水层,并用 EtOAc 抽提 3 次,然后将合并的有机抽提物用 $MgSO_4$ 干燥,以产生棕色固体的粗产物(205mg, 96%), mp 311-312°C。NMR (DMSO- d_6) δ 12.55 (br.s, 2H)、11.37 (s, 1H)、7.43 (d, 1H)、6.70 (d, 1H)、3.08 (t, 2H)、3.02 (t, 2H)、2.14 (quin, 2H)。C₁₃H₁₁NO₄ 元素分析计算值 C, 63.67; H, 4.52; N, 5.71; 实测值 C, 63.15; H, 4.46; N, 5.39。用 NaOH 在甲醇中回流水解二甲酯 3 天, 提供了相同的产物。

实施例 133

8b 前体的制备

1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐

将所述二酸(184mg)的醋酸酐(3ml)悬浮液在 73°C 加热 1 小时,然后冷却至 0°C。收集沉淀并用 2ml 乙醚洗涤,从而产生黄色固体的产物(112mg, 66%), mp 320°C (升华)。NMR (CD₃COCD₃) δ 7.80 (d, 1H)、6.94 (d, 1H)、3.30 (t, 2H)、3.24 (t, 2H)、2.38 (quin, 2H)。

实施例 134

8b 前体的制备

1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸二乙酯

将 2-(环戊烯-1-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯和 3-(环戊烯-1-基)-

1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯的 2:1 的混合物 (1.16g, 4.01mmol) 和富马酸二乙酯 (0.75g, 4.36mmol) 在氮气下在 150℃加热 64 小时, 提供了琥珀色油状的粗第尔斯-阿尔德环加成物。纯的第尔斯-阿尔德环加成物可通过层析 (己烷-乙醚 90:10) 在硅胶上分离。NMR (CDCl_3) δ 6.68 (d, 1H)、6.16 (d, 1H)、4.20 (m, 4H)、3.95 (d, 1H)、2.91 (t, 2H)、2.49 (m, 1H)、2.09 (m, 1H)、1.73 (m, 1H)、1.48 (sept, 3H)、1.30 (2t, 6H)、1.27 (d, 9H)、1.07 (d, 9H)。MS m/e 462 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

在 50℃下, 将 DDQ (2.2g, 9.7mmol) 以三部分加入到粗第尔斯-阿尔德环加成物的苯溶液 (16ml) 中直至无起始物质保留 (TLC 和 NMR)。8 小时后, 将该混合物通过 Celite®过滤。沉淀用苯漂洗, 滤液蒸发后产生 1.52g 的黑色固体。将该固体在硅胶上层析 (己烷-乙醚 15:85-20:80) 后产生无色油的产物 (380mg, 21%产率, 2-异构体的产率为 35%)。NMR (CDCl_3) δ 7.42 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、4.40 (2q, 4H)、3.20 (t, 2H)、3.12 (t, 2H)、2.17 (quin, 2H)、1.67 (sept, 3H)、1.39 (t, 3H)、1.36 (t, 3H)、1.20 (d, 18H)。MS m/e 458 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 135

8b 前体的制备

1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酯

将乙醇 (5ml) 中的 1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸二乙酯 (400mg, 0.875mmol) 和 10M NaOH (0.4ml) 的混合物在氮气下回流 3 小时。溶剂蒸发后将棕色残渣溶于水中, 并用乙醚抽提三次。用 HCl 酸化水层, 并用 EtOAc 抽提 3 次, 然后将合并的有机抽提物用 MgSO_4 干燥, 以产生棕色固体的粗产物 (205mg, 96%), mp 311-312℃。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.55 (br.s, 2H)、11.37 (s, 1H)、7.43 (d, 1H)、6.70 (d, 1H)、3.08 (t, 2H)、3.02 (t, 2H)、2.14 (quin, 2H)。C₁₃H₁₁NO₄ 元素分析计算值 C, 63.67; H, 4.52;

N, 5.71; 实测值 C, 63.15; H, 4.46; N, 5.39。用 NaOH 在甲醇中回流水解二甲酯 3 天, 提供了相同的产物。

实施例 136

8b 的制备

1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐亚胺

将六甲基二硅氮烷 (1.38ml, 1.06g, 6.56mmol) 和甲醇 (0.135ml, 107mg, 3.33mmol) 的混合物加入到溶解于 DMF (3ml) 的 1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐中。将该混合物在 73℃ 加热 4 小时, 然后冷却。溶剂蒸发后将残渣用稀 HCl 搅拌。收集沉淀, 并用 EtOAc 洗涤, 以产生黄色固体的粗产物 (132mg, 88%), mp >350℃。NMR (DMSO-d₆) δ 11.81 (br.s, 2H)、10.71 (br.s, 1H)、7.67 (d, 1H)、6.75 (d, 1H)、3.18 (t, 2H)、3.10 (t, 2H)、2.22 (quin, 2H)。MS m/e 225(M-H)⁻。C₁₃H₁₀N₂O₂·0.2H₂O 元素分析计算值 C, 67.94; H, 4.46; N, 12.19; 实测值 C, 67.81; H, 4.50; N, 12.04。

实施例 137

8c 的制备

3-溴代-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐亚胺

将溴化吡啶鎓过溴化物 (60mg, 0.187mmol) 加入到 DMF (0.9ml) 中的 1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐亚胺 (40mg, 0.177mmol) 悬浮液中。50 分钟后加入水 (3.5ml), 收集沉淀, 用水漂洗, 干燥后产生黄色固体产物 (54mg, 100%), mp >350℃。NMR (DMSO-d₆) δ 12.18 (br.s, 2H)、10.71 (br.s, 1H)、7.83 (d, 1H)、3.18 (t, 2H)、3.10 (t, 2H)、2.22 (quin, 2H)。MS m/e 303(M-H)⁻。C₁₃H₉N₂O₂Br 元素分析计算值 C, 51.17; H, 2.97; N, 9.18; Br, 26.19。实测值 C, 50.91; H, 3.91; N, 8.99; Br, 26.40。

实施例 138

8d 的制备

3-氰基-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐亚胺

将 3-溴代-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐亚胺 (36mg) 和 CuCN (31mg) 于 DMF (0.4ml) 中的混合物在 155℃ 加热 4 小时, 冷却至 20℃。将含有产物和铜盐的灰色沉淀用 DMF 在硅胶 (2×0.5cm) 上进行层析。把蒸发的洗脱液与水煮沸 5 分钟, 并收集金色的沉淀。产量 8mg, 27%。mp >350℃。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.86 (br.s, 2H)、10.94 (br.s, 1H)、8.55 (s, 1H)、3.17 (m, 4H)、2.22 (quin, 2H)。MS m/e 250 (M-H)⁻。用 DMSO 洗脱另外的产物。C₁₄H₉N₃O₂·1.2H₂O 元素分析计算值 C, 61.63; H, 4.21; N, 15.40; N, 15.40。实测值 C, 61.33; H, 3.60; N, 14.93。

实施例 139

8e 的制备

1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸酐肟

将 1-(三异丙基甲硅烷基)-1,6,7,8-四氢环戊烷并[g]吡啶-4,5-二羧酸二甲酯 (34mg, 0.079mmol) 和水合肟 (83mg, 1.23mmol) 在乙醇 (0.6ml) 中回流 24 小时。溶剂蒸发后, 将残渣悬浮于 EtOAc, 并用水、1M HCl 和饱和 NaCl 漂洗, 然后干燥。溶剂蒸发后, 将残渣悬浮于氯仿, 得到产物沉淀 (2mg, 10%产率), mp >250℃。NMR (丙酮-d₆) δ 7.56 (d, 1H)、7.50 (d, 1H)、3.60 (t, 2H)、3.19 (t, 3H)、2.86 (br s, 2H)、2.23 (quin, 2H)。MS m/e 242 (M+H)⁺。

实施例 139a-139b

8f-8g 的数据

表 15

实施例	化合物	质谱 (m/e)
139a	8f	383, 385, 387 (M-H) ⁻
139b	8g	250 (M-H) ⁻

实施例 139c

8h 的制备

将甲苯 (10ml) 中的 2-(1-环戊烯基)-1-氮杂吡啶 (500mg, 2.72mmol)、马来酰亚胺 (527mg, 5.44mmol) 和 YbBr_3 (113mg) 在氮气下回流搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 收集产物, 用甲醇洗涤, 干燥后产生 420mg (55%)。MS m/e 380 (M-1)。将四氢吡啶中间体 (20mg, 0.07mmol) 悬浮于醋酸中, 加入 DDQ (80mg, 0.36mmol), 并将混合物在 55℃ 维持 12 小时。减压下除去溶剂, 用 MeOH 研磨残渣, 收集产物产生 16mg (84%) 微红色固体的 8h。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 12.50 (s, 1H)、11.02 (s, 1H)、9.0 (m, 1H)、8.55 (m, 1H)、7.35 (m, 1H)、3.21 (m, 4H)、2.28 (br.m, 2H)。MS m/e 276 (M-H)。

实施例 139d

8i 的制备

在密封管中, 110℃ 下, 将 DMF (10ml) 中的化合物 8h (200mg) 和 CH_3I (2ml) 加热 3 小时。把该混合物冷却至室温之后, 加入 Et_2O 沉淀产物, 收集并干燥, 产生 300mg (100%) 的 8i。MS m/e 294 (M+H)。

实施例 139e

8j 的制备

向溶于 THF (10ml) 的实施例 1 (100mg, 0.36mmol) 的溶液中加入 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1ml 的 1mol 溶液), 接着在 60℃ 加热 2 小时。另加入 2ml 的 BH_3THF , 继续加热 12 小时。减压下将溶液浓缩至固体。将 2N HCl 加入到残渣中, 并搅拌 2 小时。收集产物, 并干燥产生 35mg (39%) 的白色固体。MS m/e 249 (M+H)。

实施例 139f

8k 的制备

以实施例 139c 中所述相似的方式制备 8k, 产生标题化合物。MS m/e 301 (M+H)。

实施例 140

11a 前体的制备

4-氰基-1,2,3,10-四氢环戊烷并[a]呋唑-5-羧酸乙酯

将 DDQ (39mg, 0.17mmol, 220mol%) 加入溶于甲苯 (12ml) 的 4-氰基-1,2,3,4,5,10-六氢环戊烷并[a]呋唑-5-羧酸乙酯 (24mg, 0.078mmol) 的溶液中。该溶液立即变成暗棕色, 并在 20℃ 下搅拌 1.5 小时, 蒸发溶剂。将残渣溶解于 EtOAc 中, 并用稀抗坏血酸水溶液漂洗以及用饱和 NaHCO₃ 漂洗两次。溶剂蒸发后得到粗产物 (21mg), 将其用 EtOAc 重结晶后得到米色固体产物 (9mg, 38%产率), mp 229-231℃。NMR (CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H)、7.49 (s, 2H)、7.26 (s, 2H)、4.64 (q, 2H)、3.30 (t, 2H)、3.20 (t, 2H)、2.36 (quin, 2H)、1.54 (t, 3H)。

实施例 141

11a 的制备

5,7,8,9,10,11-六氢环戊烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H)-酮

将 DMF (1.6ml) 中的 4-氰基-1,2,3,10-四氢环戊烷并[a]呋唑-5-羧酸乙酯 (14mg) 在 55psi 下使用 W2 阮内镍 (150mg) 加氢反应 2.5 小时。过滤除去催化剂, 并在真空下蒸发 DMF 产生如浅棕色催化剂的产物 (12mg, 100%产率)。将样品从 DMF 中重结晶, 用乙醇煮沸, 冷却并过滤产生白色固体产物, mp >300℃。NMR (DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H)、9.06 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.40 (t, 1H)、7.16 (t, 1H)、4.41 (s, 2H)、3.21 (t, 2H)、3.04 (t, 2H)、2.30 (quin, 2H)。C₁₇H₁₄N₂O 元素分析计算值 C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68; 实测值 C, 77.40; H, 5.66; N, 10.49。

实施例 142

11b 的制备

5,7,9,10,11,12-六氢环己烷并[a]吡咯并[3,4-c]呋唑-5(6H),7(8H)-二酮

以合成 5a 所报道的相似程序, 从 2-(环己烯-1-基)吡咯制备该化

合物。NMR (DMSO- d_6) δ 11.73 (br.s, 1H)、10.90 (br.s, 1H)、8.77 (d, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.51 (t, 1H)、7.27 (t, 1H)、3.22 (t, 2H)、3.03 (t, 2H)、1.90 (m, 2H)。MS m/e 289(M-H) $^-$ 。

实施例 143

11c 的制备

9-乙基-8-丙基-5,7-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H),7(10H)-二酮

根据合成 8,9-二甲基-5,6,7,10-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮所述的一般方法, 从 2-(庚-3-烯-3-基)吡啶制备该化合物。以制备 TLC (CH_2Cl_2 中 10%MeOH) 纯化, 以提供 38mg (40%) 的产物。 1H NMR ($CDCl_3$) δ 11.73 (s, 1H)、10.91 (s, 1H)、8.77 (d, 1H)、7.58 (m, 2H)、7.25 (m, 1H)、3.10-3.30 (m, 4H)、1.56 (m, 2H)、1.05 (t, 3H)、1.16 (t, 3H)。MS m/e 305(M-H) $^-$ 。

实施例 144

11d 的制备

以合成 1a 所报道的相似程序, 从 2-(环己烯-1-基)-1-甲基吡啶制备化合物 11d。mp 242°C。MS m/e 303 (M-H) $^-$ 。

实施例 145

11f 的制备

5,7,10,11-四氢呋喃并[a-3,2]吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H),7(9H)-二酮

根据合成 8,9-二甲基-5,6,7,10-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-7(6H)-酮所述的一般方法从 2-(2,3-二氢呋喃-4-基)吡啶中制备该化合物。以制备 TLC (CH_2Cl_2 中 10%MeOH) 纯化, 以提供 0.15mg (约 1%) 的产物。 1H NMR (CD_3COD_3) δ 9.08 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.48 (t, 1H)、7.26 (t, 1H)、3.58 (m, 2H)、2.30 (m, 2H)。MS m/e 277 (M-H) $^-$ 。

实施例 146

11g 的制备

5,7-二氢呋喃并[a-3,2]吡咯并吡啶-5(6H),7(11H)-二酮

根据合成 8,9-二甲基-5,6,7,10-四氢吡咯并吡啶-7(6H)-酮所述的一般方法, 从 2-(呋喃-3-基)吡啶制备该化合物。以制备 TLC (CH_2Cl_2 中 10%MeOH) 纯化, 以提供 0.57mg (约 1%) 的产物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.0 (s, 1H)、10.9 (s, 1H)、8.90 (d, 1H)、7.90 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.58 (t, 1H)、7.26 (t, 1H)。MS m/e 275 (M-H) $^+$ 。

实施例 147

12a 的制备

在 -78°C 下, 向溶于 THF (400ml) 的吡啶 (10.72g, 92.5mmol) 溶液中加入 2.0M *n*-BuLi (48.0ml, 96mmol)。搅拌 25 分钟后, 使二氧化碳鼓泡通过溶液 12 分钟。将混合物加热至室温, 通过旋转蒸发让溶剂 (和过量的二氧化碳) 减少 50%。另加入 THF (200ml), 在加入 1.7M *t*-BuLi (54ml, 91.8mmol) 之前, 将溶液冷却至 -78°C 。搅拌 2 小时后, 加入溶于 THF (30ml) 的 4-氧代-1-哌啶羧酸苄酯 (23.3g, 99.9mmol)。1 小时后, 用水 (10ml) 使反应停止, 并倾倒入 10%的 NH_4Cl 水溶液 (200ml)。将混合物抽提到 EtOAc 中, 分离有机层, 并用盐水洗涤。MgSO₄ 干燥后, 过滤, 接着旋转蒸发, 得到的固体用醚 (3×25ml) 研磨, 生产出对应的醇 (18.5g, 57%)。

向溶于丙酮 (300ml) 的上述加成物 (11.2g, 32.0mmol) 的溶液中加入 2N HCl (2.0ml)。搅拌 3 小时后, 再加入 2N HCl (1ml)。1 小时后, 加入饱和 NaHCO_3 的水溶液, 并通过旋转蒸发减少溶剂。将残渣抽提到 CH_2Cl_2 中, 用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 并将残渣用乙醚研磨, 从而提供对应的白色固体的二烯 (9.5g, 89%)。

将二甲苯 (20ml) 中的上述二烯 (1.02g, 3.1mmol) 和顺丁烯二

酰亚胺 (0.59g, 6.1mmol) 加热回流 18 小时。将冷却的混合物过滤, 并把固体依次用水 (3×20ml)、乙醚 (3×5ml) 和再用水 (3×10ml) 连续洗涤。真空下干燥后提供了 1.35g (100%) 的环加成物。

将二(乙二醇)二乙醚 (10ml) 中的上述环加成物 (325mg, 0.76mmol) 和 10% 的钯-碳 (375mg) 加热回流 3 小时。使冷却的混合物通过硅藻土塞过滤, 并将滤饼用 DMF (3×15ml) 洗涤。将滤液蒸发至干, 并将所得残渣用乙醚研磨, 从而提供淡绿色粉末状的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.2 (s, 1H)、11.32 (s, 1H)、10.19 (s, 1H)、8.92 (d, J=7.9, 1H)、8.81 (d, J=5.8, 1H)、8.51 (d, J=5.8, 1H)、7.78 (d, J=7.9, 1H)、7.60 (app.t, J=7.3, 1H)、7.41 (app.t, J=7.3, 1H)。MS m/e 288 (M+H)⁺。

实施例 148

12b 的制备

将二酰亚胺 12a (28.5mg, 0.10mmol)、锡粉末 (31.2mg, 0.26mmol)、HOAc (4ml) 和浓 HCl (2ml) 的混合物加热回流。20 和 26 小时后分别再加入锡 (42.5mg, 0.35mmol) 和锡 (65.0mg, 55mmol)。倾出溶液, 并将金属残渣用 DMF 漂洗。上清液蒸发后用 NaHCO₃ 水溶液和水研磨。把所得固体在 DMSO 中制成浆液并过滤。滤液抽提到 EtOAc 中, 并用水 (3×10ml) 洗涤, 以及用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 残渣用乙醚研磨, 产生内酰胺的混合物 (1.1mg, 4%) 的混合物。NMR (DMSO-d₆) δ 13.0 (br s, 1H)、10.4 (s, 0.65H)、10.13 (s, 0.35H)、8.88 (d, 0.35H)、8.70 (m, 1.65H)、8.51 (d, 0.35H)、8.44 (d, 0.65H)、8.27 (d, 0.35H)、8.11 (d, 0.65H)、7.76 (m, 1H)、7.53 (m, 1H)、7.34 (m, 1H)、4.97 (s, 2H)。MS m/e 274 (M+H)⁺。

实施例 149

12c 的制备

向 CH_2Cl_2 (4ml) 中的羟基内酰胺 12d (5.2mg, 0.018mmol) 混合物加入 Et_3SiH (123 μl) 和 TFA (297 μl)。将该混合物搅拌 20 小时, 通过重复旋转蒸发从 iPrOH 中除去溶剂。用乙醚研磨后提供内酰胺产物 (2.3mg, 45%)。NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H)、10.40 (s, 1H)、8.70 (m, 2H)、8.44 (d, $J=5.65$, 1H)、8.11 (d, $J=7.8$, 1H)、7.76 (d, $J=8.3$, 1H)、7.53 (m, 1H)、7.34 (m, 1H)、4.97 (s, 2H)。MS m/e 274 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 150

12d 的制备

向丙酮 (7ml) 中的内酰胺 12a (28.5mg, 0.10mmol) 的混合物加入 iPrI (200 μl)。搅拌过夜后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣溶于 MeOH (10ml) 中, 并用 NaBH_4 (22.4mg, 0.59mmol) 处理。搅拌过夜后, 用 1N HCl (5ml) 使反应停止, 并温热至 50°C。将混合物用 NaHCO_3 水溶液中和, 抽提到 EtOAc 中, 依次用水和盐水连续洗涤, MgSO_4 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 采用制备 HPLC 以含有 0.1%TFA 的 25% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ 纯化残渣, 从而提供产物羟基内酰胺 (7.0mg, 25%)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 170.5、148.6145.3、144.0、140.1、136.6、126.7、124.5、123.8、121.9、121.0、117.4、116.1、116.0、115.8、112.4、78.3。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H)、10.37 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.37 (d, $J=7.9$, 1H)、7.73 (d, $J=8.2$, 1H)、7.52 (app.t, $J=7.4$, 1H)、7.33 (app.t, $J=7.4$, 1H)、6.63 (d, $J=10.0$, 1H)、6.40 (d, $J=10.0$, 1H)。MS m/e 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺和 MS m/e 273 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺。

实施例 151

12e 的制备

向 MeCN (5.0ml) 中的二酰亚胺 12a (50.1mg, 0.17mmol) 的混合物加入丙烯酸乙酯 (50 μl) 和 DBU (50 μl)。反应温热回流 20 小时, 冷却后用水 (10ml) 稀释。过滤收集固体产物, 用 50%的 EtOH

水溶液 (2×5ml) 和 95% 的 EtOH (3×1ml) 洗涤, 并在真空下干燥 (32mg, 49%)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.1、169.3、168.8、149.2、145.3、140.7、138.7、129.2、128.1、125.6、124.7、121.8、121.2、121.0、118.3、116.2、114.6、112.8、60.7、34.0、33.2、14.4。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H)、10.10 (s, 1H)、8.83 (d, J=8.0, 1H)、8.76 (d, J=5.8, 1H)、8.42 (d, J=5.8, 1H)、7.73 (d, J=8.0, 1H)、7.59 (app.t, J=7.2, 1H)、7.39 (app.t, J=7.2, 1H)。4.00 (q, J=7.1, 2H)、3.88 (t, J=7.0, 2H)、2.73 (t, J=7.0, 2H)、1.07 (t, J=7.1, 3H)。MS m/e 388 (M+H)⁺。

实施例 152

12f 的制备

向溶于 DMF (2.0ml) 的二酰亚胺 12a (28.9mg, 0.1mmol) 的溶液中加入氢化钠 (60%, 5.1mg, 0.13mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入(3-溴代丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (30 μl), 并将反应在 50℃ 温热 2 小时。溶液冷却后, 倾倒入 10% 的 NH₄Cl 水溶液 (10ml) 中, 并抽提到 EtOAc 中。分离有机层, 依次用水、NaHCO₃ 水溶液和盐水连续洗涤, Na₂SO₄ 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣溶于 MeOH (10ml) 中, 并用 AcCl (90 μl) 处理。1 小时后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将产物残渣用乙醚 (2×1ml) 研磨, 并在真空下干燥 (21.7mg, 57%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.54 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、8.89 (d, J=9.5, 1H)、8.84 (d, J=6.7, 1H)、8.71 (d, J=6.7, 1H)、7.77 (d, J=8.2, 1H)、7.63 (app.t, J=7.2, 1H)、7.43 (app.t, J=7.2, 1H)、5.00 (m, 1H)、3.72 (t, J=7.0, 2H)、3.48 (d, J=7.0, 2H)、1.82 (p, J=7.4, 2H)。MS m/e 404 (M+Na)⁺。

实施例 153

12g 的制备

向溶于 DMF (2.0ml) 的二酰亚胺 12a (28.9mg, 0.1mmol) 的溶液中加入氢化钠 (60%, 5.1mg, 0.13mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入(3-

溴代乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (30 μ l), 并将反应在 50 $^{\circ}$ C 温热 2 小时。溶液冷却后, 倾倒入 10% 的 NH_4Cl 水溶液 (10ml) 中, 并抽提到 EtOAc 中。分离有机层, 依次用水、 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗涤, Na_2SO_4 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣溶于 MeOH (10ml) 中, 并用 AcCl (90 μ l) 处理。1 小时后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将产物残渣用乙醚 (2 $\times$ 1ml) 研磨, 并在真空下干燥 (6.5mg, 20%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.51 (s, 1H)、10.21 (s, 1H)、8.93 (d, J=8.8, 1H)、8.81 (d, J=5.7, 1H)、8.52 (d, J=5.7, 1H)、7.79 (d, J=8.8, 1H)、7.62 (app.t, J=7.2, 1H)、7.43 (app.t, J=7.2, 1H)、4.87 (m, 1H)、3.75 (m, 2H)、3.67 (m, 2H)。MS m/e 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 154

12h 的制备

向溶于 DMF (2.0ml) 的二酰亚胺 12a (28.7mg, 0.1mmol) 的溶液加入氢化钠 (60%, 5.1mg, 0.13mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入溴代乙酸乙酯 (14 μ l), 并将反应在 60 $^{\circ}$ C 温热 1 小时。再加入氢化钠 (5.8mg), 接着另加入溴代乙酸乙酯 (15 μ l)。将该混合物 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。溶液冷却后, 倾倒入 10% 的 NH_4Cl 水溶液 (10ml) 中, 并抽提到 EtOAc 中。分离有机层, 用水、 NaHCO_3 水溶液和盐水连续洗涤, Na_2SO_4 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣用 MeOH (10ml) 研磨, 并在真空下干燥 (18.2mg, 48%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.35 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、8.83 (m, 2H)、8.52 (d, J=5.9, 1H)、7.79 (d, J=8.2, 1H)、7.63 (app.t, J=8.2, 1H)、7.43 (app.t, J=8.2, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.14 (q, J=7.1, 2H)、1.20 (t, J=7.1, 3H)。MS m/e 374 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 155

12i 的制备

向溶于 DMF (2.0ml) 的二酰亚胺 12a (28.7mg, 0.1mmol) 的溶

液中加入氢化钠（60%，12.8mg，0.32mmol）。搅拌 15 分钟后，加入 2-吡啶甲基氯氢氯化物（19.6mg，0.12mmol），并将反应在 65℃温热 3 小时。溶液冷却后，倾倒入 10%的 NH_4Cl 水溶液（10ml）中，并通过过滤收集产物。用水（5ml）和 MeOH（2×1ml）洗涤后，产物在真空下干燥（20.5mg，54%）。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 13.38（s，1H）、10.12（s，1H）、8.87-8.80（m,2H）、8.50（s,1H）、8.41（s,1H）、7.76（m,2H）、7.61（app.t, $J=7.4$, 1H）、7.47（app.t, $J=7.7$, 1H）、7.39（app.t, $J=7.4$, 1H）、7.25（app.t, $J=5.4$ ）、4.99（s，2H）。MS m/e 379（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

实施例 156

12j 的制备

向溶于 EtOH（4.0ml）的酯 12e（2.1mg，0.005mmol）的溶液中加入 1N NaOH（300 μl ），并将该混合物在 70℃温热 0.5 小时。反应冷却后，通过旋转蒸发除去溶剂。将残渣溶于水（1ml）中，并用 1N HCl 水溶液酸化至 pH 3。通过旋转蒸发除去溶剂，并用水研磨残渣。真空下干燥产物（1.1mg，56%）。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.78（s，1H）、9.35（s，1H）、8.78-8.53（m,2H）、8.39（d, $J=5.5$, 1H）、8.14（d, $J=7.9$, 1H）、7.70（d, $J=7.9$, 1H）、7.49（app.t, $J=7.8$, 1H）、7.25（app.t, $J=7.8$, 1H）、3.54（t, $J=$, 2H）、2.57（t, $J=7.1$, 2H）。MS m/e 360（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

实施例 157

12k 的制备

向 MeCN（5.0ml）中的二酰亚胺 12a（28.9mg，0.1mmol）的混合物加入丙烯腈（50 μl ）和 DBU（5 μl ）。反应温热回流 15 小时，冷却后用水（10ml）稀释。过滤收集固体产物，并用 50%的 EtOH 水溶液（2×5ml）和 95%的 EtOH（3×1ml）洗涤。蒸发滤液，用水（2×1ml）和乙醚（2×1ml）研磨，并在真空下干燥（4.0mg，12%）。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 13.3（s，1H）、10.20（s，1H）、8.93（d, $J=7.9$,

1H)、8.83 (d, J=5.8, 1H)、8.53 (d, J=5.8, 1H)、7.80 (d, J=7.9, 1H)、7.63 (app.t, J=7.2, 1H)、7.44 (app.t, J=7.2, 1H)、3.97 (t, J=7.1, 2H)、3.00 (t, J=7.0, 2H)。MS m/e 341 (M+H)⁺。

实施例 158

12l 和 12m 的制备

向溶于 DMF (2.0ml) 的来自实施例 12a 的二酰亚胺 (28.6mg, 0.1mmol) 的溶液加入氢化钠 (60%, 5.1mg, 0.13mmol)。搅拌 15 分钟后, 加入对-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苄基氯 (29.7mg), 并将反应在 60℃ 温热 4 小时。溶液冷却后, 倾倒入水 (5ml) 中并过滤。将固体溶于 MeOH (10ml) 中, 并用 AcCl (50 μ l) 处理。1 小时后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣用 MeOH (2 $\times$ 1ml) 研磨, 在真空干燥, 得到单烷基化的产物 (12l) (8.9mg, 23%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.24 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、9.37 (s, 1H)、8.88 (d, J=8.0, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.47 (d, J=5.7, 1H)、7.75 (d, J=8.2, 1H)、7.60 (app.t, J=7.8, 1H)、7.40 (app.t, J=8.2, 1H)、7.21 (d, J=8.2, 2H)、6.69 (d, J=8.2, 2H)、4.72 (s, 2H)。将 MeOH 洗涤液蒸发留下残渣, 其通过制备 HPLC (45% MeCN/H₂O w/0.1%TFA) 分级分离后提供二烷基化产物 (12m, 8.2mg, 16%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H)、9.36 (s, 2H)、9.14 (d, J=8.0, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.35 (d, J=5.7, 1H)、7.93 (d, J=8.4, 1H)、7.66 (app.t, J=7.4, 1H)、7.49 (app.t, J=7.4, 1H)、7.22 (d, J=8.2, 2H)、6.83 (d, J=8.2, 2H)、6.69 (d, J=8.2, 2H)、6.61 (d, J=8.2, 2H)、6.15 (s, 2H)、4.75 (s, 2H)。

实施例 159

12n 的制备

重复 12a 所述的程序, 用 5-甲基吡啶代替吡啶。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.3、170.6、149.3、145.1、139.0、138.3、130.6、130.2、129.4、125.8、124.4、121.6、121.1、119.3、116.2、114.2、112.3、21.6。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H)、11.27 (s, 1H)、10.12 (s, 1H)、8.75 (d, $J=5.8$, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.44 (d, $J=5.8$, 1H)、7.61 (d, $J=8.3$, 1H)、7.39 (d, $J=8.3$, 1H)、2.50 (s, 3H)。

实施例 160

12o 的制备

以 7-甲基吡啶代替吡啶进行如 12a 所述的合成来制备 12o。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.237 (s, 1H)、11.18 (s, 1H)、10.04 (s, 1H)、8.69 (d, $J=5.7$, 1H)、8.63-8.50 (m, 2H)、7.29 (d, $J=6.9$, 1H)、7.20 (ap t, $J=7.6$, 1H)、2.53 (s, 3H)。MS m/e 302 ($M+H$) $^+$ 。

实施例 161

12p 的制备

向 DMF (30ml) 中的二酰亚胺 12a (496mg, 1.73mmol) 的混合物加入 NBS (341mg, 1.92mmol)，将反应在 60℃ 温热 2 小时。另加入 NBS (85mg, 0.48mmol)，继续加热 1 小时。然后再次加入 NBS (25mg, 0.14mmol)，并继续加热 1 小时。反应混合物冷却后，通过旋转蒸发除去溶剂。将残渣用 95% EtOH (3×10ml) 研磨，并在真空下干燥 (479mg, 76%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H)、11.33 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.77 (d, $J=5.6$, 1H)、8.38 (d, $J=5.6$, 1H)、7.64 (s, 2H)。

实施例 162

12q 的制备

用一氧化碳吹扫 12p 的溴化物 (17.1mg, 0.047mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.2mg, 0.005mmol)、NaOAc (22.5mg) 和甲氧基乙醇 (2ml) 的混合物，并在 150℃ 温热 2 小时。将反应混合物冷却，在 MeOH (3×1ml) 的帮助下通过硅藻土垫过滤，通过旋转蒸发使滤液体积减少。残渣用水 (3×10ml) 研磨后在真空下干燥，通过制备 HPLC (30% MeCN/ H_2O w/0.1%TFA, 3.1mg, 17%) 纯化。 ^1H NMR (DMSO- d_6)

δ 13.77 (s, 1H)、11.41 (s, 1H)、10.18 (s, 1H)、9.66 (s, 1H)、8.88 (d, J=5.6, 1H)、8.67 (d, J=5.6, 1H)、8.21 (d, J=7.5, 1H)、7.88 (d, J=7.4, 2H)、4.44 (m, 2H)、3.65 (m, 2H)、3.34 (s, 3H)。
MS m/e 390 (M+H)⁺。

实施例 163

12r 的制备

向 THF (2.0ml) 中的 12q 的二酰亚胺化合物 (20.1mg, 0.052mmol) 的混合物加入 2M LiBH₄ 的 THF (200 μ l) 溶液。2 小时后, 将反应混合物先用 MeOH、然后是水、再然后是 1N HCl (5 滴) 使反应停止。该混合物用 NaHCO₃ 水溶液中和, 并抽提到 EtOAc。用盐水洗涤有机层, Na₂SO₄ 干燥并通过旋转蒸发除去溶剂。残渣通过制备 HPLC (25% MeCN/H₂O w/0.1%TFA, 2.0mg, 10%) 纯化。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.18 (s, 1H)、10.36 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.60 (d, J=5.6, 1H)、8.32 (d, J=5.6, 1H)、7.97 (d, J=7.5, 1H)、7.68 (d, J=7.4, 2H)、6.44 (d, J=6.5, 1H)、6.33 (d, J=6.5, 1H)、4.30 (m, 2H)、3.51 (m, 2H)、3.16 (s, 3H)。MS m/e 392 (M+H)⁺。

实施例 164

12s 的制备

将 12p 的溴化物化合物 (21.2mg, 0.058mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (4.6mg, 0.007mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)噻吩 (75 μ l) 和 DMF (2ml) 的混合物在 100℃ 温热 20 小时。反应混合物冷却, 在 DMF (3 $\times$ 1ml) 的帮助下通过硅藻土垫过滤, 并通过旋转蒸发使滤液体积减少。残渣用乙醚 (3 $\times$ 3ml) 和戊烷 (10 $\times$ 2ml) 研磨后在真空下干燥 (8.1mg, 38%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H)、11.43 (s, 1H)、10.16 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.80 (d, J=5.7, 1H)、8.47 (d, J=5.7, 1H)、7.91 (d, J=8.3, 1H)、7.78 (d, J=8.3, 2H)、7.53 (d, J=4.9, 1H)、7.48 (d, J=3.0, 1H)、7.16 (aap t, J=4.2, 1H)。

实施例 165

12t 的制备

将 12p 的溴化物化合物 (15.1mg, 0.041mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4.6mg, 0.007mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)-1-甲基吡咯 (55 μl) 和 DMF (2ml) 的混合物在 100℃ 温热 3 小时。反应混合物冷却, 在 DMF (3 $\times$ 1ml) 的帮助下通过硅藻土垫过滤, 并通过旋转蒸发使滤液体积减少。残渣用乙醚 (3 $\times$ 3ml) 和戊烷 (10 $\times$ 2ml) 研磨, 并用色谱 (硅胶, CH_2Cl_2 中 7%MeOH) 纯化 (3.8mg, 25%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H)、11.43 (s, 1H)、10.24 (s, 1H)、9.03 (s, 1H)、8.86 (d, 1H)、8.57 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)、7.71 (dd, 1H)、6.91 (s, 1H)、6.24 (dd, 1H)、6.14 (dd, 1H)、3.75 (s, 3H)。MS m/e 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 166

12u 的制备

将 12p 的溴化物化合物 (21.5mg, 0.059mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4.6mg, 0.007mmol)、4-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (100 μl) 和 DMF (2ml) 的混合物在 110℃ 温热 12 小时。反应混合物冷却, 在 DMF (3 $\times$ 1ml) 的帮助下通过硅藻土垫过滤, 并通过旋转蒸发使滤液体积减少。残渣用色谱 (硅胶, CH_2Cl_2 中 20%MeOH) 纯化 (1.8mg, 8%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H)、11.20 (s, 1H)、10.01 (s, 1H)、9.13 (s, 1H)、8.65 (d, 1H)、8.46 (m, 2H)、8.33 (d, 1H)、7.83 (dd, 1H)、7.52 (d, 1H)、7.66 (m, 2H)。MS m/e 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 166a-166d

12v-12y 的制备

以实施例 147-166 中所述相似的方式制备下列化合物 12v-12y。

表 16

实施例	化合物	质谱 (m/e)
166a	12v	402 (M+H)
166b	12w	386 (M+H)
166c	12x	427 (M+H)
166d	12y	385 (M+H)

实施例 166e

12z 的数据

以实施例 147-166 中所述相似的方式制备化合物 12z。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (1H, s)、11.4 (1H, s)、10.2 (1H, s)、9.1 (s, 1H)、8.86 (d, J=5.7Hz, 1H)、8.54 (d, J=5.7Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.83-7.67 (m, 2H)、7.66 (d, J=15.8, 1H)、7.0 (m, 1H)、6.70 (d, J=15.8Hz, 1H)。

实施例 166f

12aa 的数据

以实施例 147-166 中所述相似的方式制备化合物 12aa。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.5 (1H, s)、11.4 (1H, s)、10.2 (1H, s)、9.1 (s, 1H)、8.86 (d, J=5.8Hz, 1H)、8.53 (d, J=5.8Hz, 1H)、8.0-7.3 (m, 2H)、6.98 (m, 1H)、6.4 (d, J=16.6Hz, 1H)。

实施例 166g

12ab 的数据

以实施例 147-166 中所述相似的方式制备化合物 12ab。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.3 (1H, s)、11.4 (1H, s)、10.2 (1H, s)、9.1 (s, 1H)、8.85 (d, J=5.6Hz, 1H)、8.54 (d, J=5.1Hz, 1H)、8.01 (d, J=10.1, 1H)、7.92 (d, J=16.1, 1H)、7.84-7.80 (m, 2H)、7.65 (d, J=8.0, 1H)、7.34 (d, J=16.1Hz, 1H)、7.28 (m, 1H)。

实施例 166h

12ac 的数据

以实施例 147-166 中所述相似的方式制备化合物 12ac。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.4 (1H, s)、11.4 (1H, s)、10.2 (1H, s)、9.1 (s, 1H)、8.86 (d, J=5.8Hz, 1H)、8.61-8.50 (m, 2H)、8.01 (d, J=10.1, 1H)、7.85 (d, J=10.1, 1H)、7.80-7.25 (m, 5H)。

实施例 167

13a 的制备

向丙酮 (7ml) 中的二酰亚胺 12a (28.5mg, 0.10mmol) 的混合物加入 MeI (250 μl)。搅拌过夜后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 将残渣溶于 MeOH (7ml) 中, 并用 NaBH₄ (15.2mg, 0.4mmol) 处理。搅拌过夜后, 用 1N HCl (5ml) 使反应停止, 并温热至 50℃。将混合物用 NaHCO₃ 水溶液中和, 抽提到 EtOAc 中, 用水和盐水连续洗涤, MgSO₄ 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 残渣用乙醚 (3×3ml) 研磨, 并在真空下干燥 (14.9mg, 49%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H)、10.96 (s, 1H)、8.74 (d, J=7.8, 1H)、7.54 (d, J=7.8, 1H)、7.49 (app.t, J=7.3, 1H)、7.25 (app.t, J=7.3, 1H)、3.95 (s, 2H)、3.25-3.00 (m, 2H)、2.85-2.65 (m, 2H)、2.41 (s, 3H)。MS m/e 306 (M+H)⁺。

实施例 168

13b 的制备

向丙酮 (7ml) 中的二酰亚胺 12a (28.5mg, 0.10mmol) 的混合物加入苄基溴 (300 μl)。搅拌过夜后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 并将残渣用醚 (3×2ml) 研磨。将该固体溶于 MeOH (7ml) 中, 并用 NaBH₄ (15.2mg, 0.4mmol) 处理。搅拌 3.5 小时后, 用 1N HCl (5ml) 使反应停止, 并温热至 50℃。将混合物用 NaHCO₃ 水溶液中和, 抽提到 EtOAc 中, 用水和盐水连续洗涤, MgSO₄ 干燥。过滤后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 并将残渣用制备 HPLC (45% MeCN/H₂O w/0.1%TFA, 6.5mg, 17%) 纯化。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H)、10.93

(s, 1H)、8.74 (d, J=7.8, 1H)、7.54 (d, J=7.8, 1H)、7.60-7.20 (系列 m, 8H)、4.05 (s, 2H)、3.74 (s, 2H)、3.44-3.10 (m, 2H)、2.85-2.65 (m, 2H)。MS m/e 382 (M+H)⁺。

实施例 169

14 的制备

在乙醚中将苯并呋喃先用丁基锂，再用环戊酮处理。所得醇在甲苯中用甲苯磺酸脱水，以提供 2-环戊烯-1-基苯并呋喃。用顺丁烯二酰亚胺处理后产生环加成物，所述加成物通过四氯醌处理被芳构化。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H)、8.60 (d, 1H)、7.82 (d, 1H)、7.66 (t, 1H)、7.52 (t, 1H) 3.23 (m, 4H)、2.30 (quin, 2H)。MS m/e 276 (M-H)⁻。

实施例 169a

14a 的制备

以实施例 62j 中所述的相似方式制备 14a，起始物质采用 6-甲氧基-2-(1-羟基环戊基)吡啶，产生标题化合物。MS m/e 305 (M-H)⁺。

实施例 169b

14b 的制备

以实施例 62j 中所述的相似方式制备 14b，起始物质采用 4-甲氧基-2-(1-羟基环戊基)吡啶，产生标题化合物。MS m/e 305 (M-H)。

实施例 170

15 的制备

根据化合物 14 所述的相同程序，从苯并噻吩合成该化合物。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.36 (s, 1H)、9.60 (d, 1H)、8.13 (d, 1H)、7.63 (m, 2H)、3.11 (m, 4H)、2.31 (quin, 2H)。MS m/e 292 (M-H)⁻。

实施例 170a-170n

15a-15n 的制备

碳酸酯中间体：将化合物 2ao (0.55g, 1.9mmol) 和双(4-硝基苯基)碳酸酯 (1.14g, 3.76mmol) 在密封反应管中混合，并在 140℃ 加热 20 分钟。该固体用乙醚研磨后收集得到 0.83g。MS m/e 456 (M-H)。

氨基甲酸酯：将无水 THF (2ml) 中的胺 (0.09mmol) 和硝基苯基碳酸酯中间体 (0.18mmol) 的混合物在氮气下，于 80℃ 加热 6 小时。减压浓缩溶剂，残渣用乙醚研磨，收集产物。

表 17

实施例	化合物	质谱 (m/e)
170a	14a	404 (M-H)
170b	14b	417 (M-H)
170c	14c	392 (M-H)
170d	14d	442 (M-H)
170e	14e	459 (M-H)
170f	14f	425 (M-H)
170g	14g	439 (M-H)
170h	14h	453 (M-H)
170i	14i	425 (M-H)
170j	14j	402 (M-H)
170k	14k	404 (M-H)
170l	14l	419 (M-H)
170m	14m	447 (M-H)
170n	14n	439 (M-H)

图1

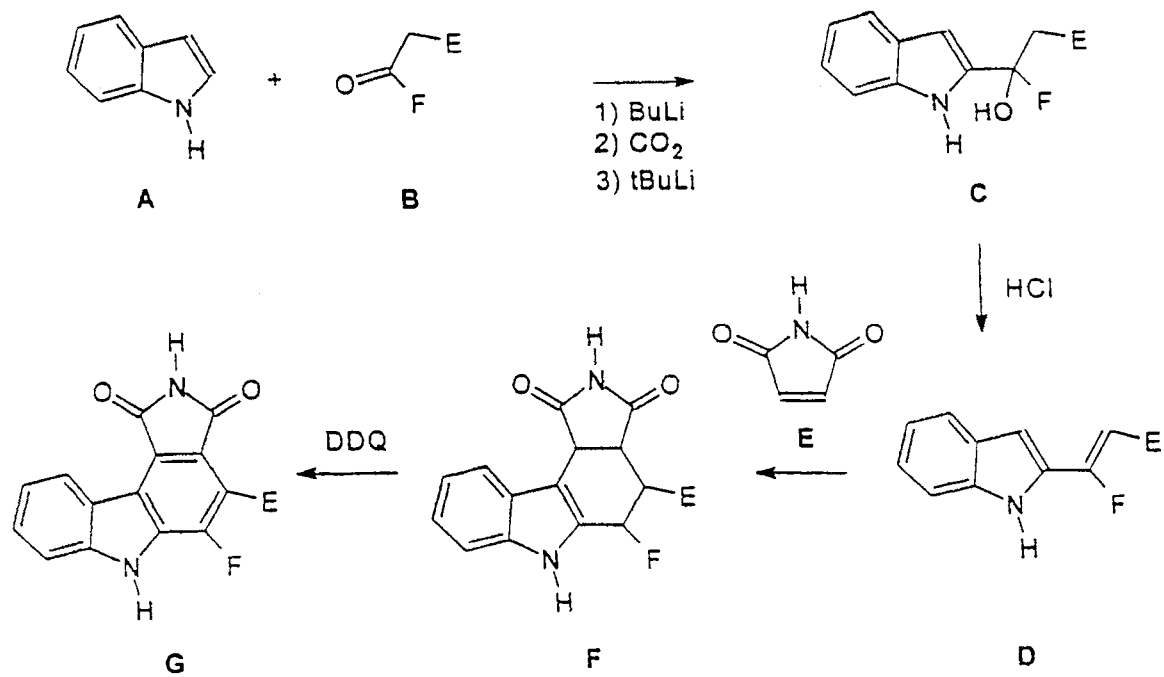


图2

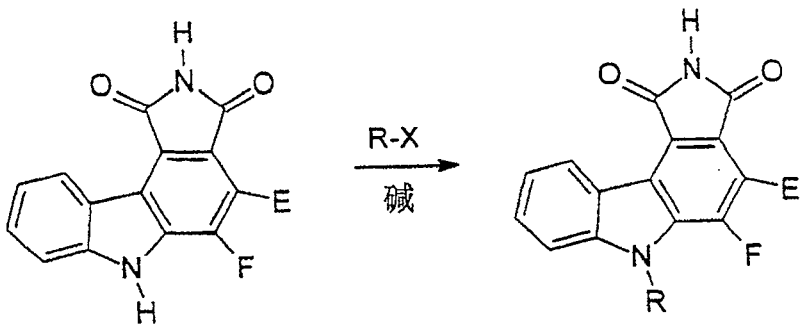


图3

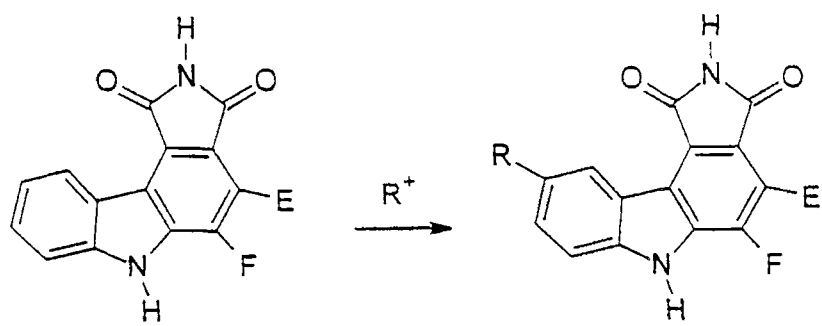


图4

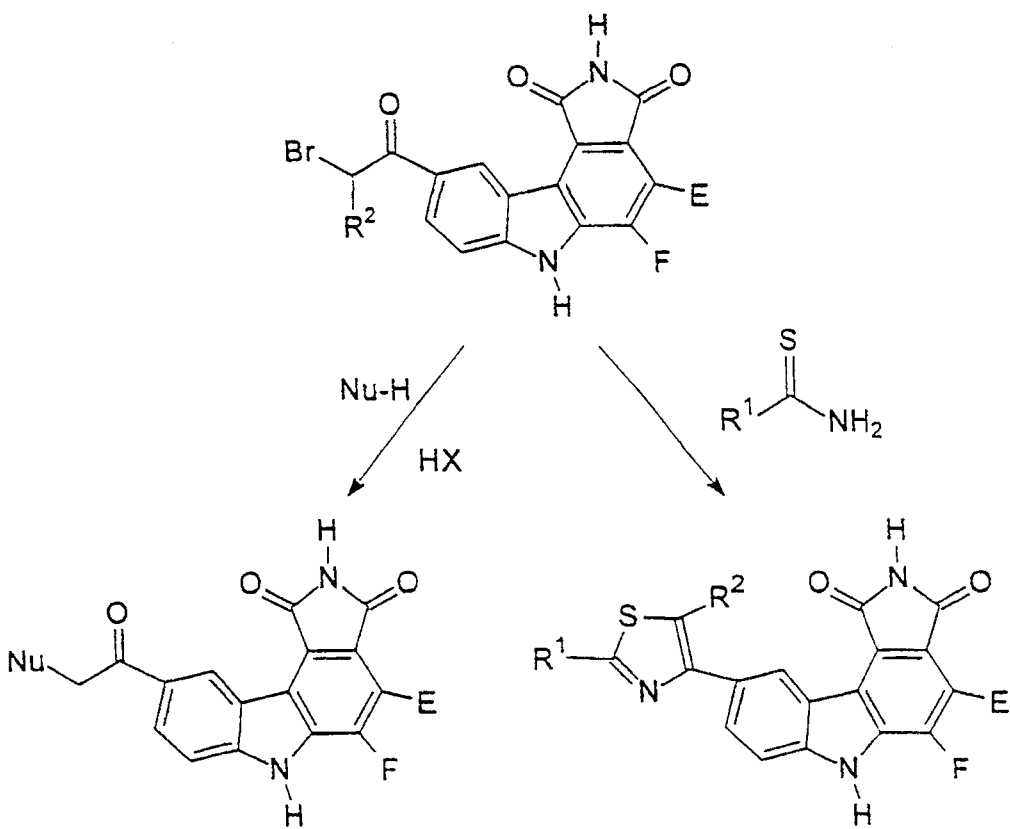


图5

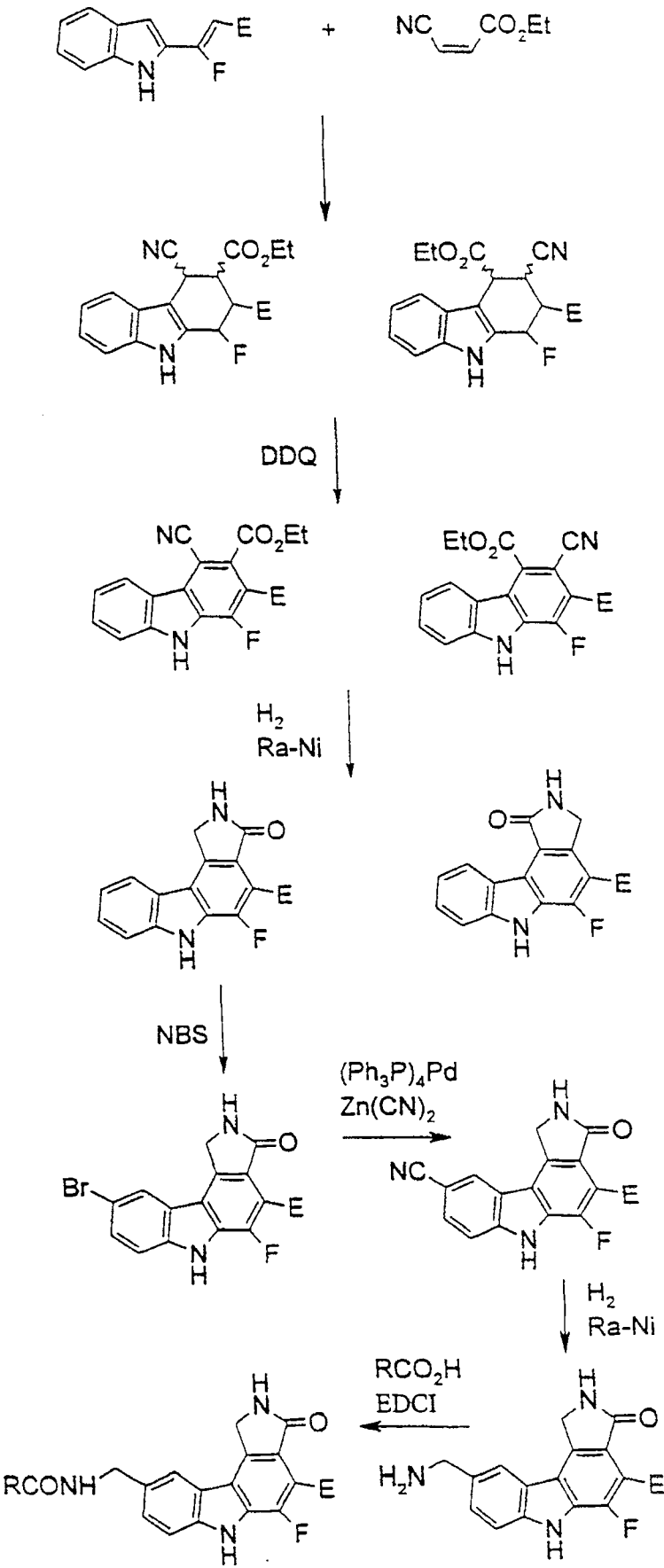


图6

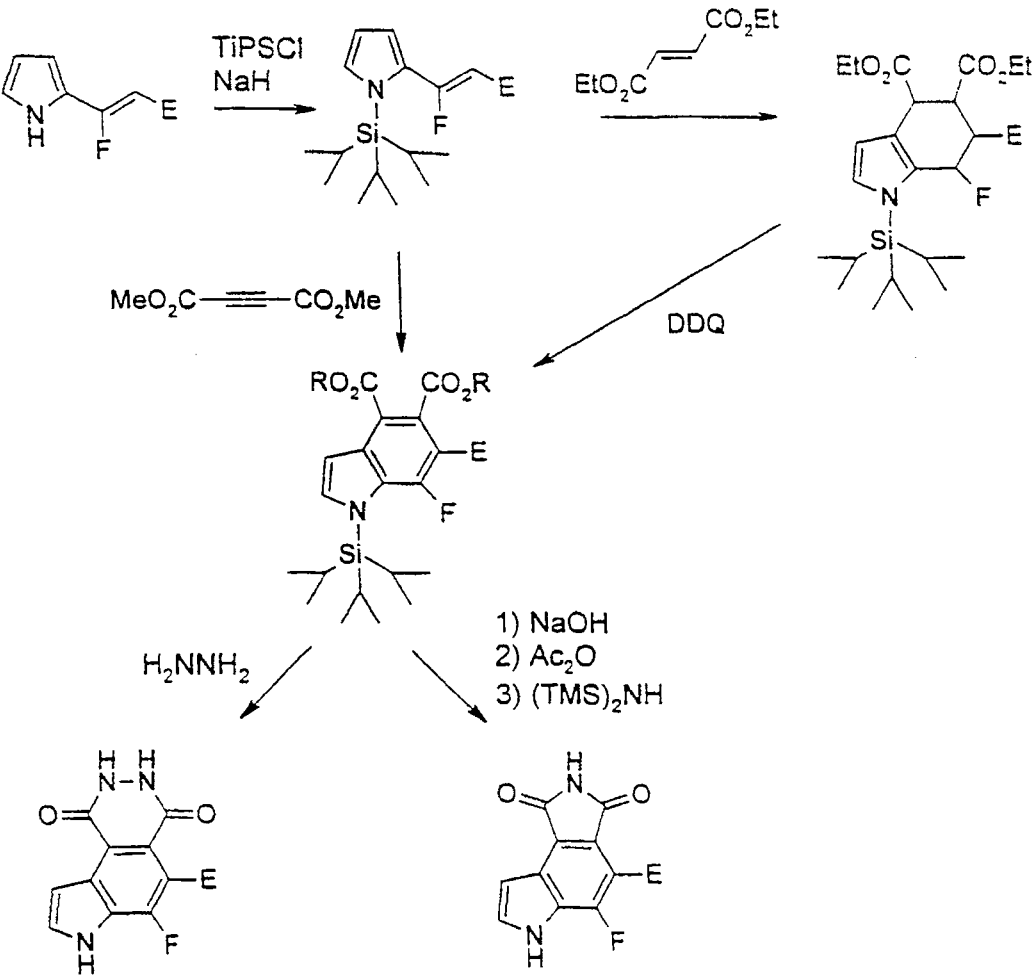


图7

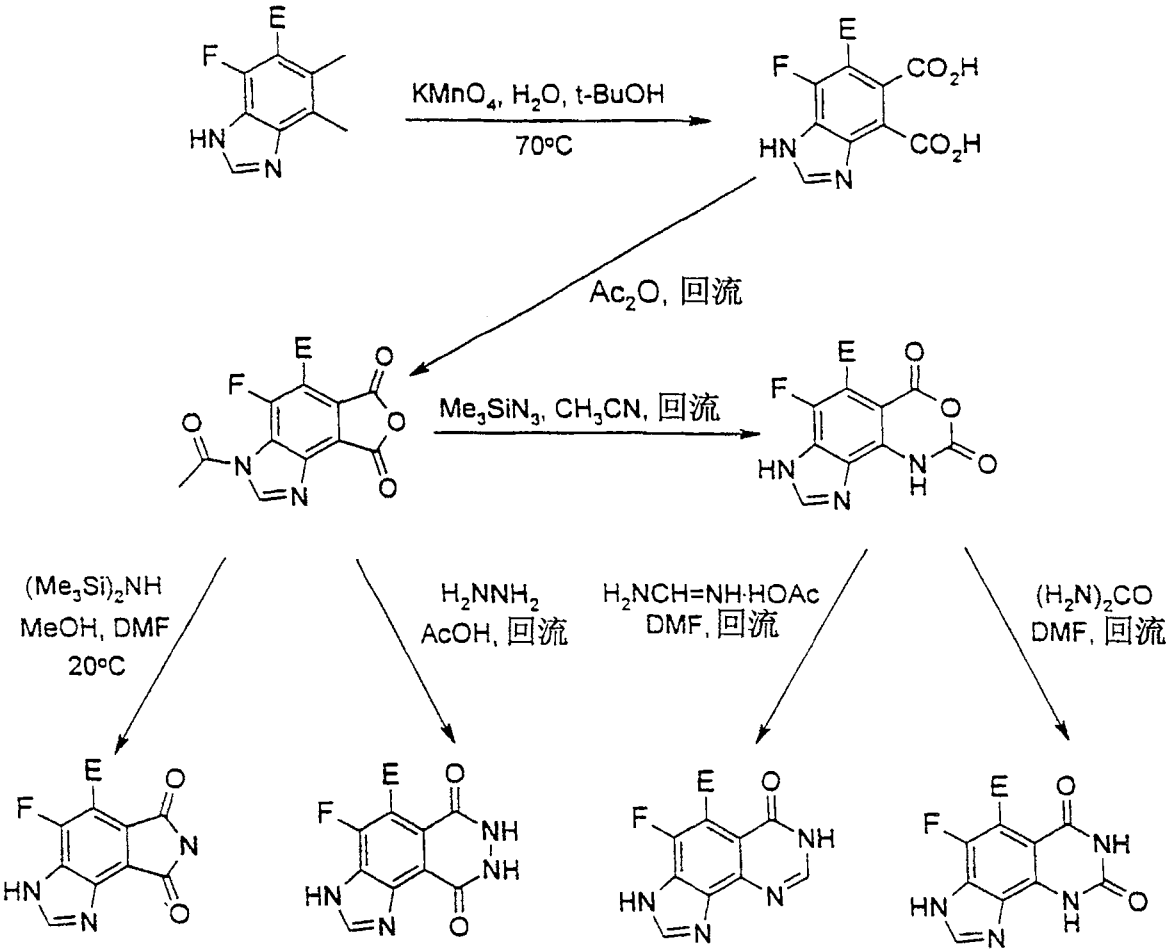


图8

