

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038656.7

[51] Int. Cl.

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 17 日

[11] 公开号 CN 1898205A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

[22] 申请日 2004. 10. 22

[21] 申请号 200480038656.7

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 24 [33] US [31] 60/514,081

[86] 国际申请 PCT/US2004/035262 2004. 10. 22

[87] 国际公布 WO2005/040116 英 2005. 5. 6

[85] 进入国家阶段日期 2006. 6. 23

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 达米安·阿奈兹 朱迪·布赖恩特

仇友玲 理查德·I.·费尔德曼

保罗·赫尔瓦廷

伊马杜尔·伊斯拉姆

莫尼卡·科恰尼 李辉松

马克·波洛科夫 余洪仪 袁沈东

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

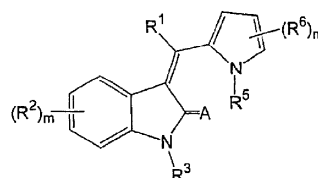
权利要求书 46 页 说明书 129 页

[54] 发明名称

吲哚满酮衍生物及其在治疗疾病状态如癌症中的用途

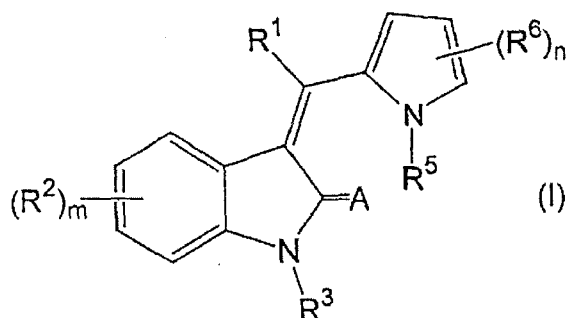
[57] 摘要

本发明公开了吲哚满酮衍生物，例如式(I)的化合物；其中 A、m、n、R¹、R²、R³、R⁵和 R⁶在本文中描述，所述吲哚满酮衍生物用于治疗患有通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物。



(I)

1. 式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



其中:

m 是 0-4;

n 是 0-3;

A 是氧或硫;

R¹ 是氢、烷基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)N(R⁷)₂; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳基; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)₂、

-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R² 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)C(O)OR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)-R⁸-N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=NR⁷)N(R⁷)₂、-C(=NR⁷)-N(R⁷)₂、-R⁸-N=C(R⁷)₂、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R³ 是氢、烷基或芳烷基;

R⁵ 是氢、烷基、芳基、芳烷基、-C(O)R¹¹ 或 -S(O)₂R¹¹;

每个 R⁶ 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、-R⁹-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-C(O)-R⁹-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R¹⁰-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)-R⁹-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-S(O)_t-N(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、

$-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^8-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2) 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^7$ (其中 t 是 1 或 2);

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链;

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链;

R^{10} 是除直链或支链亚烷基链之外的氨基酸残基; 且

每个 R^{11} 是任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

所述式(I)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物;

条件如下:

(1) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-溴、4-碘、5-溴;

(2) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-溴、5-碘或 4-溴;

(3) 当 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是任选取代的乙烯基或乙炔基;

(4) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-硝基时另一个 R^2 不能是 4-溴;

(5) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是氢、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$;

(6) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 和 R^3 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢;

(7) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 4-甲基、4-溴、4-噻吩-2-基或 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基;

(8) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-吡啶-5-基、4-吡啶-6-基或 4-吡啶-4-基;

(9) 当 m 是 1, n 是 1, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-吡啶-6-基时, 则另一个 R^2 不能是 5-硝基、5-氨基或 5-(噻吩-2-基乙酰氨基);

(10) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-氨基时另一个 R^2 不能是 4-氨基;

(11) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基时另一个 R^2 不能是 5-硝基;

(12) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则第三个 R^6 不能是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-吗啉-4-基丙基)或 4-(3-二甲氨基丙基);

(13) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)或 4-[2-(3,5-二甲氧基苄氧羰基)乙基]时, 则 R^2 不能是 5-氯、6-甲氧基、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-氯、5-甲氧羰基、5-羧基、5-氨基磺酰基、5-甲基氨基磺酰基、5-(2-羧基乙基)、5-乙基、5-甲氧基、6-羟基、6-溴或 6-碘;

(14) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(3-吗啉-4-基丙基)时, 则 R^2 不能是 5-氯、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-羟基、6-甲氧基、6-吗啉-4-基、6-氯、

5-甲氧基、4-(2-羟基乙基)、5-氨基磺酰基、5-(1-甲基乙基氨基磺酰基)、5-(吗啉-4-基磺酰基)或 5-(二甲氨基羰基);

(15) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲氧基时, 则另一个 R^6 不能是 5-甲基或 4-(2-羧基乙基);

(16) 当 m 是 2, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 4-(12-羧基乙基), 而第二个 R^6 是 3-甲基时, 则两个 R^2 不能是 5,6-二甲氧基或 4-甲基-5-氯;

(17) 当 m 是 2, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 且第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基) 时, 则 R^2 不能是 4-甲基和 5-氯;

(18) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, R^1 和 R^5 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢、甲基、4-氯苯基或 3,5-二氯苯基;

(19) 当 m 是 0, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 3-甲基或 5-乙基;

(20) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 3,4-二甲基、3,5-二甲基、3-甲基-4-[2-羧基乙基]、3-甲基-4-[2-甲氧羰基乙基]或 4-甲基-3-乙氧羰基;

(21) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 4-[乙氧羰基]-3,5-二甲基、5-甲基-3,4-二溴、5-甲酰基-3,4-二甲基、3-乙基-4,5-二甲基、5-乙氧羰基-4-[2-乙氧羰基乙基]-3-[乙氧羰基甲基]、5-羧基-3-乙基-4-甲基、4-甲基-3,5-二氯、5-氯-3-甲氧羰基-4-[甲氧羰基甲基]、3-乙酰基-5-乙氧羰基-4-甲基、5-乙氧羰基-3-(2-乙氧羧基乙基)-4-(乙氧羰基甲基)、4-乙基-3,5-二甲基、4-丙-3-烯基-3,5-二甲基;

(22) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-氯或 5-硝基;

(23) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(24) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3,5-二甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(25) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-氨基时, 则另一个 R^2 不能是 5-氨基;

(26) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 5-硝基时, 则另一个 R^2 不能是 4-氟或 4-叠氮基;

(27) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 第二个 R^6 是 5-甲基, 而第三个 R^6 是 4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(2-羧基乙基)时, 则 R^2 不能是 6-(吡啶-3-基)、6-(噻吩-2-基)、4-(2-羟基乙基)或 4-(2-(3-(1-甲基乙基)苯氧基)乙基);

(28) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是 4-甲氧基苯基或 3,4-二甲氧基苯基;

(29) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氨基, 而第二个 R^2 是 5-氨基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(30) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基, 而第二个 R^2 是 5-硝基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(31) 当 m 是 0 或 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 5-甲基, 而第二个 R^6 是 3-甲基或(任选被氟、氯或氰基取代的)3-苯基, 第三个 R^6 是 $-C(O)OH$ 或其中一个 R^7 是氢或甲基而另一个 R^7 是任选被羟基、二乙氨基取代的烷基和/或任选取代的 N-杂环基的 $-C(O)N(R^7)_2$ 时, 则 R^2 不能是 5 位的卤素、三氟甲氧基、 $-C(O)R^7$

(其中 R^7 是吗啉基)或 $-C(O)N(R^7)_2$ (其中每个 R^7 独立地是氢、羟基烷基、烷基或苯基); 和

(32) m 是 1, 当 n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4 位的 $-C(O)R^7$ (其中 R^7 是任选取代的 N-杂环基)时, 则 R^6 不能是 4 位的其中 R^7 是任选取代的 N-杂环基的 $-C(O)R^7$, R^2 不能是卤素或 3-吡啶基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

m 是 1-4;

n 是 0-3;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基; 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基; 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基和 $-R^8-OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自杂环基、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N=C(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、硝基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0 或 3;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

R^2 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

R^6 独立地选自卤素、烷基、硝基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、
 卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中
 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被
 一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-S(O)_tR^7$ (其中 t 是 0-2)的取
 代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的
 芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷
 基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0、1、2 或 3;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

R^2 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、硝基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

5. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物选自:

5-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-三氟乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

4-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-(N'-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(N'-苯基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-乙酰氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(吡啶-3-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(脲基)甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

- 5-(吡啶-4-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-溴吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(哌啶-1-基甲基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-乙氧羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(N-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-乙氧羰基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-(4-氨基哌啶-1-基羰基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(哌嗪-1-基甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-乙氧羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-吗啉-4-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-哌啶-1-基丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

4-乙氧羰基甲基氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(咪唑-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-4-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-4-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基磺酰基-3-[(4-羧基-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基磺酰基-3-[(3-甲基-4-(3-(哌啶-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; 和

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0 或 1;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

R^2 是 $-R^8N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

R^6 独立地选自 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

7. 权利要求 6 的化合物，所述化合物选自：

5-脲基-3-[1-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(氨基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(乙酰氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(((1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基)羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(氨基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(羟基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-((1,1-二甲基乙氧羰基)-乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-脲基-3-[1-(4-((2-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)乙基)羰基氨基)甲

基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(羧基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-3-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((2-氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-((4-((1,2-二氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基)吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((1-氨基-2-甲氧羰基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((3-氨基-1-乙酰氨基丙-1-基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(哌嗪-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(1-甲基哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[4-((吗啉-4-基甲基)羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[4-((哌啶-1-基)乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-乙酰氨基-3-[1-(4-氨基甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮；和

5-乙酰氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮。

8. 权利要求 2 的化合物，其中：

m 是 1；

n 是 0 或 1；

A 是氧；

R¹ 是氢或烷基；

R² 是 -R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂ 或
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂；

R³ 是氢；

R⁵ 是氢或烷基；

R⁶ 独立地选自(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、
氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-O-R⁹-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)R⁷、
-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、
-R⁸-S(O)_pR⁷ (其中 p 是 0-2)、-R⁸-S(O)_pN(R⁷)₂ (其中 p 是 0-2)和
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 的取代基取代的)杂环基和(任选被一个或多个
选自 -R⁸-OR⁷、-R⁸-O-R⁹-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)R⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、
-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷ 和 -R⁸-S(O)_tR⁷ (其中 t 是 0-2)的取
代基取代的)芳基；

每个 R⁷ 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的
芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷
基；

每个 R⁸ 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

9. 权利要求 8 的化合物, 所述化合物选自:

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧羰基甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3,4-二羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(1,1-二甲基乙氧羰基)氨基乙酰氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(嘧啶-5-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和

5-脲基-3-[(4-(5-甲氧基吡啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

10. 权利要求 2 的化合物, 其中:

m 是 1-2;

n 是 0;

A 是氧;

R^1 是 (任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基, 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基, 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基和 $-R^8-OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

11. 权利要求 10 的化合物, 所述化合物选自:

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(4-甲氧基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(2-甲氧基吡啶-5-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基-3-[(吡咯-2-基)(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丙-1-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基乙酰氨基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

12. 权利要求 2 的化合物, 其中:

m 是 1-4;

n 是 0;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

每个 R^2 独立地选自杂环基、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$
 (其中 t 是 1 或 2);

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

13. 权利要求 12 的化合物, 所述化合物选自:

5-(N' -氨基羰基脲基)-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-四唑-5-基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

4-[(吡咯-2-基)亚甲基氨基]-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

5-(N' -(乙氧羰基甲基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-((1-吡咯-2-基)亚乙基)氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-胍基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮;

5-氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; 和

5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中:

m 是 1-4;

n 是 0 或 1;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

每个 R^2 独立地选自 $-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2);

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

R^6 是 $-R^8-N(R^7)_2$;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

15. 权利要求 14 的化合物, 所述化合物选自:

6-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-甲基磺酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氮甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

4-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-氮甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-(4,5-二氢噁唑-2-基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

和

5-氨基-3-[(4-(氮甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中:

m 是 0-4;

n 是 0-3;

A 是氧;

R^1 是氢、烷基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$;

每个 R^2 独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2);

R^3 是氢或烷基;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^6 独立地选自烷基和硝基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

17. 权利要求 16 的化合物, 所述化合物选自:

6-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-溴-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

6-氟-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

6-甲基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

6-三氟甲基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5,6-二甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

7-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

6-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-甲氧基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-羟基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

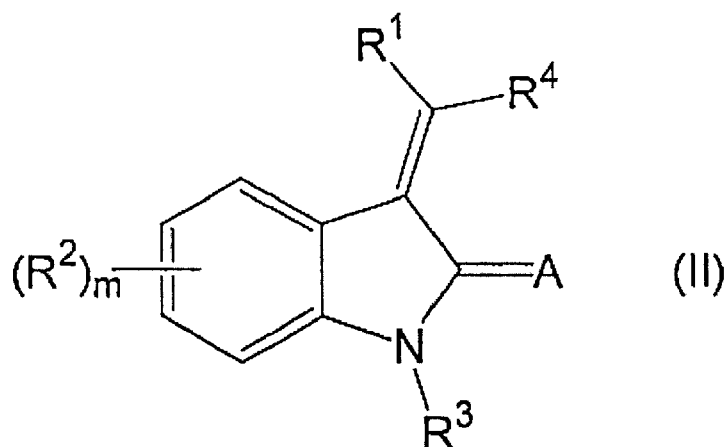
3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

7-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

- 7-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 4-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 4-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-(2-羟基乙基)氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 6-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 6-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-二甲氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5,6-二羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基磺酰基-3-[(1-吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-3-[(4-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-苯基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-3-[(5-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-3-[(3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧基-3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-甲氧基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-羟基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 4-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 4-甲氧基-5-甲氧羰基-7-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙氧羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(羧基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 5-氰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基羰基-3-[3-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基磺酰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮;
 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(N,N-二乙基氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和
 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙基氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

18. 式(II)的化合物:



其中:

m 是 0-4;

A 是氧或硫;

R¹ 是氢、烷基、卤代烷基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)N(R⁷)₂; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、

$-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基;
或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R^3 是氢、烷基或芳烷基;

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)萘基；或者

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基；

每个 R^7 独立地选自氢、烷基、 $-R^9-OR^7$ 、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链；

所述式(II)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或为溶剂合物或多晶型物；或为其药学可接受的盐；

条件如下：

(1) 当 m 是 2， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，一个 R^2 是 5-硝基，而另一个 R^2 是 4-溴时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(2) 当 m 是 2， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，一个 R^2 是 5-氟，而另一个 R^2 是 4-碘或 4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(3) 当 m 是 1， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，且 R^2 是 4-(2-羟基乙基)时，则 R^4 不能是吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、吡咯-5-基或 3-羟基-6-甲基吡啶-2-基；

(4) 当 m 是 1， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，且 R^2 是 5-溴或 5-乙炔基时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(5) 当 m 是 0, A 是氧, 且 R^1 和 R^3 各自是氢时, 则 R^4 不能是吡啶-4-基、4-甲基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]呋喃-2-基、5-碘呋喃-2-基、4-乙氧羰基-5-甲基呋喃-2-基、3-溴噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基、4,5-二甲基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、5-羧基噻吩-2-基、5-溴噻吩-2-基、4-溴噻吩-2-基、5-磺酰基呋喃-2-基、呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-乙基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-溴呋喃-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲基咪唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基吡唑-3-基、咪唑-4-基、4-氯吡唑-3-基、2-(4-氯苄基)-4-溴吡唑-3-基、4-氯-1-甲基吡唑-3-基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-苯基-1,2,5-噁二唑-4-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基咪唑基-2-基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基、吡啶-3-基; 吡啶-4-基或吡啶-2-基;

(6) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 5-氯或 5-硝基时, 则 R^4 不能是吡啶-3-基、噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基或咪唑-2-基;

(7) 当 m 是 2, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^4 是 5-甲基咪唑-4-基时, 则一起的两个 R^2 基团不能是 4-氟-5-硝基、4-叠氮基-5-硝基、4-氨基-5-硝基或 4,5-二氨基;

(8) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 $-S(O)_2N(R^7)H$ (其中 R^7 是氢、烷基或羟基烷基)时, 则 R^4 不能是任选取代的 4,5,6,7-四氢吡啶-2-基; 和

(9) 当 m 是 0, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢时, R^4 不能是 4-二甲氨基萘基。

19. 权利要求 18 的化合物, 其中:

m 是 0-4;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

每个 R^2 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烯基、 $-R^8-OR^7$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$;

R^3 是氢或烷基;

R^4 是萘基、吡啶基、(任选被一个或多个选自烷基和 $-R^8-OC(O)R^7$ 的取代基取代的)呋喃基、吡咯基、(任选被一个或多个烷基取代的)咪唑基、喹啉基或(任选被一个或多个选自烷基、卤素和苯基的取代基取代的)吡唑基;

每个 R^7 独立地选自氢、烷基、 $-R^9-OR^7$ 、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

20. 权利要求 19 的化合物, 所述化合物选自:

5-脲基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吡咯满-2-酮;

5-羟基-3-[(咪唑-4-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

5-羟基-3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(咪唑-4-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

6-氟-3-[(吡啶-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

6-氟-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

5-溴-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(吡啶-3-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

6-氟-3-[(呋喃-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

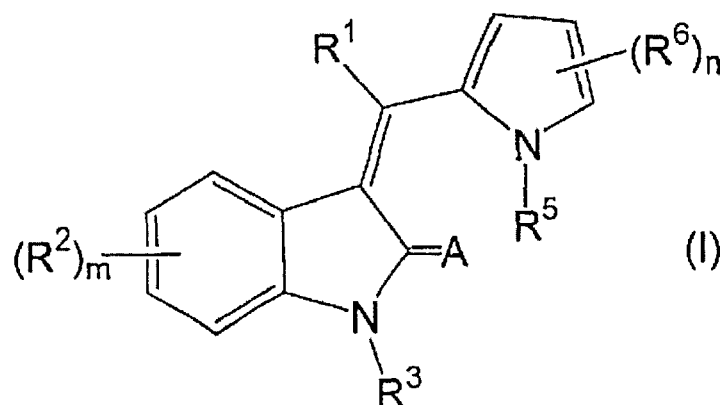
3-[(5-甲基呋喃-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(5-(乙酰氧基甲基)呋喃-2-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(萘-1-基)亚甲基]吡咯满-2-酮;

3-[(蔡-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 6-氟-3-[(吲哚-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(喹啉-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(5-甲基咪唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(1,3-二甲基-5-氯吡唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和
 3-[(3-苯基吡唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

21. 一种治疗患有通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物的方法, 其中所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐:



其中:

m 是 0-4;

n 是 0-3;

A 是氧或硫;

R¹ 是氢、烷基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)N(R⁷)₂; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳基; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、

$-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R^3 是氢、烷基或芳烷基;

R^5 是氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^{11}$ 或 $-S(O)_2R^{11}$;

每个 R^6 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、 $-R^9-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、

$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_t-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、
 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^8-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2) 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^7$ (其中 t 是 1 或 2);

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链;

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链;

R^{10} 是除直链或支链亚烷基链之外的氨基酸残基; 且

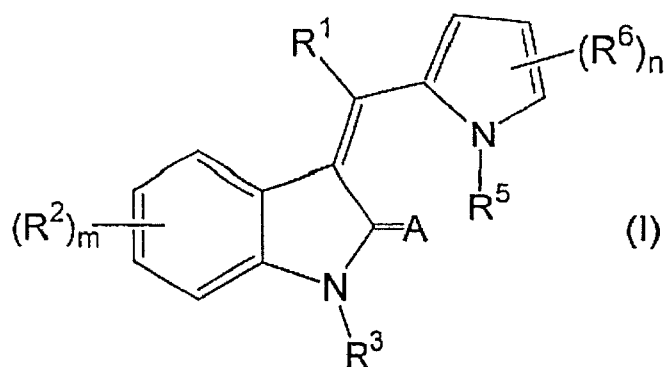
每个 R^{11} 是任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

所述式(I)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物。

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述哺乳动物是人。

23. 权利要求 22 的方法, 其中所述疾病状态是癌症。

24. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含药学可接受的赋形剂和式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



其中：

m 是 0-4；

n 是 0-3；

A 是氧或硫；

R¹ 是氢、烷基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)N(R⁷)₂；或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳基；或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳烷基；或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基；或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基烷基；

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R^3 是氢、烷基或芳烷基;

R^5 是氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^{11}$ 或 $-S(O)_2R^{11}$;

每个 R^6 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、 $-R^9-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^8-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)和 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2);

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链；

R^{10} 是除直链或支链亚烷基链之外的氨基酸残基；且

每个 R^{11} 是任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

所述式(I)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物；

条件如下：

(1) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-溴、4-碘、5-溴；

(2) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-溴、5-碘或 4-溴；

(3) 当 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是任选取代的乙烯基或乙炔基；

(4) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-硝基时另一个 R^2 不能是 4-溴；

(5) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是氢、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ ；

(6) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 和 R^3 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢；

(7) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 4-甲基、4-溴、4-噻吩-2-基或 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基；

(8) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-吡啶-5-基、4-吡啶-6-基或 4-吡啶-4-基;

(9) 当 m 是 1, n 是 1, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-吡啶-6-基时, 则另一个 R^2 不能是 5-硝基、5-氨基或 5-(噻吩-2-基乙酰氨基);

(10) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-氨基时另一个 R^2 不能是 4-氨基;

(11) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基时另一个 R^2 不能是 5-硝基;

(12) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则第三个 R^6 不能是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-吗啉-4-基丙基)或 4-(3-二甲氨基丙基);

(13) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)或 4-[2-(3,5-二甲氧基苄氧羰基)乙基]时, 则 R^2 不能是 5-氯、6-甲氧基、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-氯、5-甲氧羰基、5-羧基、5-氨基磺酰基、5-甲基氨基磺酰基、5-(2-羧基乙基)、5-乙基、5-甲氧基、6-羟基、6-溴或 6-碘;

(14) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(3-吗啉-4-基丙基)时, 则 R^2 不能是 5-氯、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-羟基、6-甲氧基、6-吗啉-4-基、6-氯、5-甲氧基、4-(2-羟基乙基)、5-氨基磺酰基、5-(1-甲基乙基氨基磺酰基)、5-(吗啉-4-基磺酰基)或 5-(二甲氨基羰基);

(15) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲氧基时, 则另一个 R^6 不能是 5-甲基或 4-(2-羧基乙基);

(16) 当 m 是 2, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 4-(12-羧基乙基), 而第二个 R^6 是 3-甲基时, 则两个 R^2 不能是 5,6-二甲氧基或 4-甲基-5-氯;

(17) 当 m 是 2, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 且第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基) 时, 则 R^2 不能是 4-甲基和 5-氯;

(18) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, R^1 和 R^5 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢、甲基、4-氯苯基或 3,5-二氯苯基;

(19) 当 m 是 0, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 3-甲基或 5-乙基;

(20) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 3,4-二甲基、3,5-二甲基、3-甲基-4-[2-羧基乙基]、3-甲基-4-[2-甲氧羰基乙基]或 4-甲基-3-乙氧羰基;

(21) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 4-[乙氧羰基]-3,5-二甲基、5-甲基-3,4-二溴、5-甲酰基-3,4-二甲基、3-乙基-4,5-二甲基、5-乙氧羰基-4-[2-乙氧羰基乙基]-3-[乙氧羰基甲基]、5-羧基-3-乙基-4-甲基、4-甲基-3,5-二氯、5-氯-3-甲氧羰基-4-[甲氧羰基甲基]、3-乙酰基-5-乙氧羰基-4-甲基、5-乙氧羰基-3-(2-乙氧羰基乙基)-4-(乙氧羰基甲基)、4-乙基-3,5-二甲基、4-丙-3-烯基-3,5-二甲基;

(22) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-氯或 5-硝基;

(23) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(24) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3,5-二甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(25) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-氨基时, 则另一个 R^2 不能是 5-氨基;

(26) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 5-硝基时, 则另一个 R^2 不能是 4-氟或 4-叠氮基;

(27) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 第二个 R^6 是 5-甲基, 而第三个 R^6 是 4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(2-羧基乙基)时, 则 R^2 不能是 6-(吡啶-3-基)、6-(噻吩-2-基)、4-(2-羟基乙基)或 4-(2-(3-(1-甲基乙基)苯氧基)乙基);

(28) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是 4-甲氧基苯基或 3,4-二甲氧基苯基;

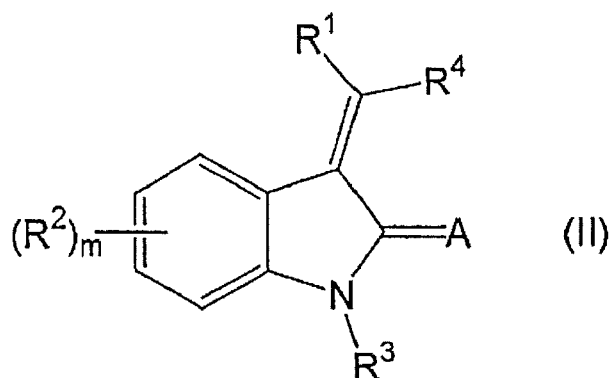
(29) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氨基, 而第二个 R^2 是 5-氨基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(30) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基, 而第二个 R^2 是 5-硝基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(31) 当 m 是 0 或 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 5-甲基, 而第二个 R^6 是 3-甲基或(任选被氟、氯或氰基取代的)3-苯基, 第三个 R^6 是 $-C(O)OH$ 或其中一个 R^7 是氢或甲基而另一个 R^7 是任选被羟基、二乙氨基取代的烷基和/或任选取代的 N -杂环基的 $-C(O)N(R^7)_2$ 时, 则 R^2 不能是 5 位的卤素、三氟甲氧基、 $-C(O)R^7$ (其中 R^7 是吗啉基)或 $-C(O)N(R^7)_2$ (其中每个 R^7 独立地是氢、羟基烷基、烷基或苯基); 和

(32) m 是 1, 当 n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4 位的 $-C(O)R^7$ (其中 R^7 是任选取代的 N-杂环基) 时, 则 R^6 不能是 4 位的其中 R^7 是任选取代的 N-杂环基的 $-C(O)R^7$, R^2 不能是卤素或 3-吡啶基。

25. 一种治疗患有通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物的方法, 其中所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式 (II) 的化合物:



其中:

m 是 0-4;

A 是氧或硫;

R^1 是氢、烷基、卤代烷基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R² 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)C(O)OR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)-R⁸-N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=NR⁷)N(R⁷)₂、-C(=NR⁷)-N(R⁷)₂、-R⁸-N=C(R⁷)₂、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R³ 是氢、烷基或芳烷基;

R⁴ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)蔡基; 或者

R⁴ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-OC(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基;

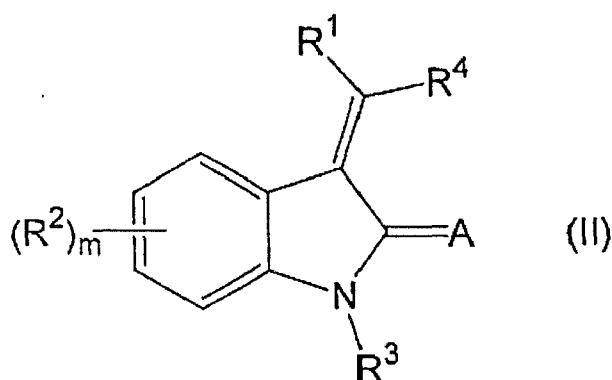
每个 R^7 独立地选自氢、烷基、 $-R^9-OR^7$ 、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链；

所述式(II)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或为溶剂合物或多晶型物；或为其药学可接受的盐。

26. 一种药物组合物，所述药物组合物包含药学可接受的赋形剂和式(II)的化合物：



其中：

m 是 0-4；

A 是氧或硫；

R^1 是氢、烷基、卤代烷基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ ；或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基；或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基；或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基；或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基；

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基；

R^3 是氢、烷基或芳烷基；

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)萘基；或者

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、

-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)杂环基;

每个 R⁷ 独立地选自氢、烷基、-R⁹-OR⁷、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基;

每个 R⁸ 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R⁹ 是直链或支链亚烷基链;

所述式(II)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物; 或为溶剂合物或多晶型物; 或为其药学可接受的盐;

条件如下:

(1) 当 m 是 2, A 是氧, R¹ 和 R³ 各自是氢, 一个 R² 是 5-硝基, 而另一个 R² 是 4-溴时, 则 R⁴ 不能是 5-甲基咪唑-4-基;

(2) 当 m 是 2, A 是氧, R¹ 和 R³ 各自是氢, 一个 R² 是 5-氟, 而另一个 R² 是 4-碘或 4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)时, 则 R⁴ 不能是 5-甲基咪唑-4-基;

(3) 当 m 是 1, A 是氧, R¹ 和 R³ 各自是氢, 且 R² 是 4-(2-羟基乙基)时, 则 R⁴ 不能是吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、吡啶-5-基或 3-羟基-6-甲基吡啶-2-基;

(4) 当 m 是 1, A 是氧, R¹ 和 R³ 各自是氢, 且 R² 是 5-溴或 5-乙炔基时, 则 R⁴ 不能是 5-甲基咪唑-4-基;

(5) 当 m 是 0, A 是氧, 且 R¹ 和 R³ 各自是氢时, 则 R⁴ 不能是吡啶-4-基、4-甲基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]呋喃-2-基、5-碘呋喃-2-基、4-乙氧羰基-5-甲基呋喃-2-基、3-溴噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基、4,5-二甲基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、5-羧基噻吩-2-基、5-溴噻吩-2-基、4-溴噻吩-2-基、5-磺酰基呋喃-2-基、呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-乙基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-溴呋

喃-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲基咪唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基吡唑-3-基、咪唑-4-基、4-氯吡唑-3-基、2-(4-氯苄基)-4-溴吡唑-3-基、4-氯-1-甲基吡唑-3-基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-苯基-1,2,5-噁二唑-4-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基咪唑基-2-基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基、吡啶-3-基；吡啶-4-基或吡啶-2-基；

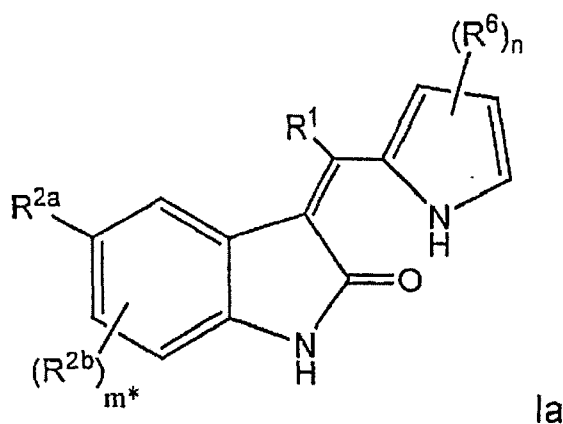
(6) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 5-氯或 5-硝基时, 则 R^4 不能是吡啶-3-基、噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基或咪唑-2-基；

(7) 当 m 是 2, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^4 是 5-甲基咪唑-4-基时, 则一起的两个 R^2 基团不能是 4-氟-5-硝基、4-叠氮基-5-硝基、4-氨基-5-硝基或 4,5-二氨基；

(8) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 $-S(O)_2N(R^7)H$ (其中 R^7 是氢、烷基或羟基烷基) 时, 则 R^4 不能是任选取代的 4,5,6,7-四氢吡啶-2-基；和

(9) 当 m 是 0, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢时, R^4 不能是 4-二甲氨基萘基。

27. 式(Ia)的化合物或其药学可接受的盐:



其中:

R^1 是氢或烷基;

R^{2a} 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N=C(R^7)_2$;

每个 R^{2b} 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

m^* 是 0-3;

n 是 0-3;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、硝基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、

-R⁸-C(O)R⁷、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-S(O)_pR⁷ (其中 p 是 0-2)、-R⁸-S(O)_pN(R⁷)₂ (其中
p 是 0-2)和-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂的取代基取代的)杂环基和(任选被
一个或多个选自烷基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-O-R⁹-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)R⁷、
-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷和-R⁸-S(O)_tR⁷ (其中 t
是 0-2)的取代基取代的)芳基;

每个 R⁷ 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R⁸ 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R⁹ 是直链或支链亚烷基链;

所述式(Ia)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物。

28. 权利要求 27 的化合物, 其中:

R¹ 是氢;

R^{2a} 是 -R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、
-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)C(O)OR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、
-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂、
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)-R⁸-N(R⁷)₂、-N(R⁷)C(=NR⁷)N(R⁷)₂ 或
-R⁸-N=C(R⁷)₂; 且

m* 是 0。

29. 权利要求 28 的化合物, 其中:

R^{2a} 是 -R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、
-R⁸-N(R⁷)S(O)_tN(R⁷)C(O)OR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、

$-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 或
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$; 且

30. 权利要求 29 的化合物, 其中:

R^{2a} 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$; 且

每个 R^6 独立地选自:

a) 卤素、烷基、硝基,

b) $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$;

c) (任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、
 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其
 中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$
 的取代基取代的)吡啶基或嘧啶基; 和

d) (任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$
 和 $-R^8-S(O)_tR^7$ (其中 t 是 0-2)的取代基取代的)苯基。

吲哚满酮衍生物及其在治疗疾病状态如癌症中的用途

本申请要求 2003 年 10 月 24 日提交的美国临时申请 60/514,081 的优先权，该申请的全部内容引入本文作为参考。

发明领域

本发明涉及吲哚满酮(indolinone)衍生物，其用于治疗通过抑制称为磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK-1)的丝氨酸/苏氨酸激酶活性而缓解的疾病状态。本发明还涉及含有所述衍生物的药物组合物以及使用这些化合物和组合物治疗例如癌症的疾病状态的方法。

发明背景

磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK-1)是一种丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶，其作用是磷酸化并激活 AGC 激酶家族中的其它 Ser/Thr 激酶(参见例如 Vanhaesebroeck, B. 和 D. R. Alessi, “The P13K-PDK-1 connection: more than just a road to PKB,” Biochem. J. (2000), Vol. 346 (Pt 3), pp. 561-76)。表征最好的 PDK-1 底物是称为 AKT 的细胞内 Ser/Thr 激酶，在多种癌症中其表达和/或活性升高。PDK-1 还可以磷酸化和激活在结构上与 AKT 相关的血清/糖皮质激素调节激酶 (SGK)。一旦 AKT 在肿瘤内激活，其将增加肿瘤细胞的存活、耐药性、生长以及血管发生。已知在人中有三种高度相关的 AKT 同种型，即 AKT1、AKT2 和 AKT3。AKT 的激活依赖于磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3 激酶)的活性，磷脂酰肌醇 3 激酶的活性由许多在癌细胞中升高的信号转导分子激活，这些信号转导分子包括生长因子受体(例如表皮生长因子(EGF)受体、ErbB2 和 IGF1 受体)和癌基因(例如 Ras、BCR-abl

和 Src)。PDK-1 的其它潜在底物包括 p70 S6 激酶、p90 S6 激酶、蛋白激酶 C、cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA)、蛋白激酶 G 和血清/糖皮质激素调节激酶(SGK)。

AKT 在非刺激细胞中主要以非活性形式存在, PDK-1 介导的 AKT 磷酸化将该酶转化为催化活性形式。这通过 AKT 活化环状结构域例如 AKT2 的苏氨酸 309 和 AKT1 的苏氨酸 308 的磷酸化而发生。已知许多激酶中同源结构域的磷酸化调节它们的激酶的活性。PDK-1 介导的 AKT 磷酸化的一个激活物是与 AKT 的普列克底物蛋白同源 (PH)结构域结合的 PI-3 激酶产物(3,4,5)PIP₃ 或(3,4)PIP₂。虽然在正常的非刺激细胞中 AKT 表现低的、基础水平的活性, 但在肿瘤细胞中 AKT 经常被组成性地激活。这通过多种不同的信号转导分子的上调或癌细胞中通常发现的癌基因突变的存在而发生, 信号转导分子或癌基因突变例如 PI-3 激酶、生长因子受体(例如 EGFR 家族成员)、Ras、Src 和 BCR-ABL 激活能促进 AKT 的激活。肿瘤抑制基因 PTEN 的丢失是癌细胞中 AKT 活性大大增加的另一手段 (Besson, A.等, “PTEN/MMAC1/TEP1 in signal transduction and tumorigenesis,” *Eur. J. Biochem.* (1999), Vol. 263, No. 3, pp. 605-611)。在多种肿瘤和癌细胞系中都发现 PTEN 突变或 PTEN 蛋白下调。PTEN 是一种磷酸酶, 其将 D-3 磷酸从 PI-3 激酶产物如磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸和磷脂酰肌醇 3,4-二磷酸中除去(Myers, M. P.等, “The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (1998), Vol. 95, No. 23, pp. 13513-13518; Stambolic, V.等, “Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN,” *Cell* (1998), Vol. 95, No. 1, pp. 29-39)。因此, PTEN 的丢失具有增加 PI-3 激酶产物和促进 AKT 组成性激活的作用。AKT 水平大幅上调的癌症可能对 PDK-1/AKT 途径的抑制剂的作用尤其敏感。

PDK-1 和/或 AKT 的下游底物与包括增殖、代谢和细胞存活在内的许多细胞应答有关(Testa, J. R.和 A. Bellacosa, “AKT plays a central role in tumorigenesis,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (2001), Vol. 98, No. 20, pp. 10983-5; Vivanco, L.和 C. L. Sawyers, “The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer,” *Nat. Rev. Cancer* (2002), Vol. 2, No. 7, pp. 489-501)。这些途径中涉及的 PDK-1 或 AKT 下游的信号转导分子的实例包括 BAD、p70 S6 激酶、p21 (Waf-1/Cip-1)、Forkhead 转录因子、p27 (kip-1), GSK-3- α/β 、TSC2 (马铃薯球蛋白)和 eNOS。AKT 的存活功能是特别好描述的 AKT 的细胞活性(Datta, S. R.等, “Cellular survival : a play in three Akts,” *Genes Dev.* (1999), Vol. 13, No. 22, pp. 2905-27)。AKT 的作用是抑制各种活性剂包括 UV 辐射、化疗药物、TGF- β 、存活因子撤除、癌基因如 c-myc 过度表达和细胞与细胞外基质分离引起的细胞死亡, 即凋亡。

逃避凋亡的能力是肿瘤细胞的关键特征, 其使得它们非受控的生长和具有侵袭行为。凋亡的一种触发因素是由癌基因突变或与细胞增殖有关的信号转导分子的异常表达导致的正常生长调控的扰乱。因此, 凋亡途径为防止肿瘤的发生和发展提供了关键手段。但是癌细胞可以通过选择激活切断凋亡信号的信号转导分子如 AKT 来逃避凋亡性死亡。一些癌基因例如在多达 60%的人肿瘤中被激活的 Ras 同时促进非受控生长和 AKT 的激活。在 NIH 3T3 细胞中抑制 AKT 防止这些经活化的 Ras 转染的细胞的转化。此外, 许多研究表明将癌基因与活化 AKT 形式的表达组合极大地促进体内肿瘤的形成(例如 Holland, E. C.等, “Combined activation of Ras and Akt in neural progenitors induces glioblastoma formation in mice,” *Nat. Genet* (2000), Vol. 25, No. 1, pp. 55-7)。因此, 阻断 AKT 激活的 PDK-1 抑制剂是促进肿瘤细胞, 特别是但不一定限于 AKT 活性过度表达的肿瘤细胞凋亡的手段。

还预期 PDK-1/AKT 途径的抑制剂通过抑制肿瘤刺激的血管发生而阻断癌症的发展(Dimmeler, S.和 A. M. Zeiher, "Akt takes center stage in angiogenesis signaling," *Circ. Res.* (2000), Vol. 86, No. 1, pp. 4-5; Shiojima, I.和 K. Walsh, "Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis," *Circ. Res.* (2002), Vol. 90, No. 12, pp. 1243-50)。已表明 AKT 调节血管发生过程中多种关键的应答, 包括新血管形成中的内皮细胞迁移、增殖和存活、eNOS 调节、内皮细胞对生长因子(包括 IGF-1、angiopoietin-1 和 VEGF)的应答和对低氧诱导因子 1 (HIF-1)- α 水平的调节。

抑制肿瘤细胞的细胞周期和生长是阻断 PDK-1 和/或 AKT 的化合物的另一个预期的作用。许多研究表明抑制 PDK-1 和/或 AKT 活性调节癌细胞的生长。这些作用可能通过 PDK-1 或 AKT 介导的对生长调节中多种不同的重要信号转导途径的调节而发生。例如, 已表明 AKT 阻断细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21(Waf-1/Cip-1)和 p27 (kip-1)的核定位和/或表达。预期阻断这些作用的抑制剂将降低细胞周期蛋白依赖性激酶的活性, 阻断细胞周期的进展并减缓肿瘤细胞的生长。已发现 AKT 抑制 Myt1, 从而作为海星 *Asterina pectinifera* 卵母细胞有丝分裂的引发剂。此外, PDK-1 和/或 AKT 通过其调节 mTOR、p70 S6 激酶和真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1)来调节细胞生长重要的蛋白的表达。尽管这种调节作用的机制尚未确立, 但是已表明 AKT 磷酸化降低 TSC2 的表达, 从而降低 TSC-2 介导的对 mTOR 活性的抑制。这又促进 p70 S6 激酶活性的激活以及 4E-BP1 的磷酸化和抑制(Inoki, K.等, "TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signaling," *Nat. Cell. Biol.* (2002), Vol. 12, p. 12; 以及 Potter, C. J.等, "Akt regulates growth by directly phosphorylating Tsc2," *Nat. Cell. Biol.* (2002), Vol. 12, p. 12)。这两种作用都导致编码对细胞生长重要的蛋白的 mRNA 的合成增加。TSC2 功能的丧失与结

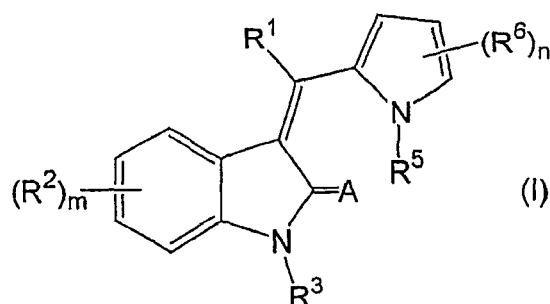
节性硬化症有关, 该疾病导致多种器官中分化的良性生长(错构瘤)。还表明 PDK-1 还在 p70 S6 激酶的磷酸化和激活中发挥直接的作用 (Alessi, D. R.等, “3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK-1) phosphorylates and activates the p70 S6 kinase in vivo and invitro,” Curr. Biol. (1998), Vol. 8, No. 2, pp. 69-81)。

因此, 阻断 PDK-1 介导的 AKT 激活或直接阻断 PDK-1 的化合物可能在多种疾病状态如癌症中是有用的治疗活性剂。

发明内容

本发明涉及吲哚满酮衍生物, 其用于治疗患有通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物, 特别是人。

因此, 一方面, 本发明涉及式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



其中:

m 是 0-4;

n 是 0-3;

A 是氧或硫;

R¹ 是氢、烷基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)N(R⁷)₂; 或者

R¹ 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、-R⁸-OR⁷、-R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-C(O)OR⁷、-R⁸-C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)OR⁷ 的取代基取代的)芳基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R^3 是氢、烷基或芳烷基;

R^5 是氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^{11}$ 或 $-S(O)_2R^{11}$;

每个 R^6 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、 $-R^9-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^{10}-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_t-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^8-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2) 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_t-R^7$ (其中 t 是 1 或 2);

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链;

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链;

R^{10} 是除直链或支链亚烷基链之外的氨基酸残基; 且

每个 R^{11} 是任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

所述式(I)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物;

条件如下:

(1) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-溴、4-碘、5-溴;

(2) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-溴、5-碘或 4-溴;

(3) 当 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是任选取代的乙烯基或乙炔基;

(4) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-硝基时另一个 R^2 不能是 4-溴;

(5) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是氢、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$;

(6) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 和 R^3 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢;

(7) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, 且 R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 4-甲基、4-溴、4-噻吩-2-基或 2,6-二甲氧基嘧啶-4-基;

(8) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则 R^2 不能是 4-吡啶-5-基、4-吡啶-6-基或 4-吡啶-4-基;

(9) 当 m 是 1, n 是 1, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-吡啶-6-基时, 则另一个 R^2 不能是 5-硝基、5-氨基或 5-(噻吩-2-基乙酰氨基);

(10) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 5-氨基时另一个 R^2 不能是 4-氨基;

(11) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3-甲氧基时, 则当一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基时另一个 R^2 不能是 5-硝基;

(12) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则第三个 R^6 不能是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-吗啉-4-基丙基)或 4-(3-二甲氨基丙基);

(13) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而另一个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)或 4-[2-(3,5-二甲氧基苄氧羰基)乙基]时, 则 R^2 不能是 5-氯、6-甲氧基、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-氯、5-甲氧羰基、5-羧基、5-氨基磺酰基、5-甲基氨基磺酰基、5-(2-羧基乙基)、5-乙基、5-甲氧基、6-羟基、6-溴或 6-碘;

(14) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)、4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(3-吗啉-4-基丙基)时, 则 R^2 不能是 5-氯、5-溴、5-碘、4-甲基、5-甲基、6-羟基、6-甲氧基、6-吗啉-4-基、6-氯、5-甲氧基、4-(2-羟基乙基)、5-氨基磺酰基、5-(1-甲基乙基氨基磺酰基)、5-(吗啉-4-基磺酰基)或 5-(二甲氨基羰基);

(15) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲氧基时, 则另一个 R^6 不能是 5-甲基或 4-(2-羧基乙基);

(16) 当 m 是 2, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 4-(12-羧基乙基), 而第二个 R^6 是 3-甲基时, 则两个 R^2 不能是 5,6-二甲氧基或 4-甲基-5-氯;

(17) 当 m 是 2, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 且第三个 R^6 是 4-(2-羧基乙基)时, 则 R^2 不能是 4-甲基和 5-氯;

(18) 当 m 是 0, n 是 0, A 是氧, R^1 和 R^5 各自是氢时, 则 R^5 不能是氢、甲基、4-氯苯基或 3,5-二氯苯基;

(19) 当 m 是 0, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 3-甲基或 5-乙基;

(20) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 3,4-二甲基、3,5-二甲基、3-甲基-4-[2-羧基乙基]、3-甲基-4-[2-甲氧羰基乙基]或 4-甲基-3-乙氧羰基;

(21) 当 m 是 0, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则一起的 R^2 不能是 4-[乙氧羰基]-3,5-二甲基、5-甲基-3,4-二溴、5-甲酰基-3,4-二甲基、3-乙基-4,5-二甲基、5-乙氧羰基-4-[2-乙氧羰基乙基]-3-[乙氧羰基甲基]、5-羧基-3-乙基-4-甲基、4-甲基-3,5-二氯、5-氯-3-甲氧羰基-4-[甲氧羰基甲基]、3-乙酰基-5-乙氧羰基-4-甲基、5-乙氧羰基-3-(2-乙氧羰基乙基)-4-(乙氧羰基甲基)、4-乙基-3,5-二甲基、4-丙-3-烯基-3,5-二甲基;

(22) 当 m 是 1, n 是 0, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢时, 则 R^2 不能是 5-氯或 5-硝基;

(23) 当 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(24) 当 m 是 1, n 是 2, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且 R^6 是 3,5-二甲基时, 则 R^2 不能是 5-硝基或 5-氯;

(25) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 4-氨基时, 则另一个 R^2 不能是 5-氨基;

(26) 当 m 是 2, n 是 0 或 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, R^6 是 3-甲氧基, 且一个 R^2 是 5-硝基时, 则另一个 R^2 不能是 4-氟或 4-叠氮基;

(27) 当 m 是 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 第二个 R^6 是 5-甲基, 而第三个 R^6 是 4-(3-二甲氨基丙基)或 4-(2-羧基乙基)时, 则 R^2 不能是 6-(吡啶-3-基)、6-(噻吩-2-基)、4-(2-羟基乙基)或 4-(2-(3-(1-甲基乙基)苯氧基)乙基);

(28) 当 m 是 0, n 是 2, A 是氧, R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基时, 则 R^1 不能是 4-甲氧基苯基或 3,4-二甲氧基苯基;

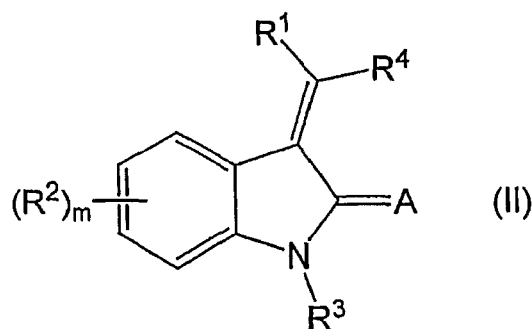
(29) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氨基, 而第二个 R^2 是 5-氨基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(30) 当 m 是 2, n 是 1, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^2 是 4-氟或 4-叠氮基, 而第二个 R^2 是 5-硝基时, 则 R^6 不能是 3-甲氧基;

(31) 当 m 是 0 或 1, n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 5-甲基, 而第二个 R^6 是 3-甲基或(任选被氟、氯或氰基取代的)3-苯基, 第三个 R^6 是 $-C(O)OH$ 或其中一个 R^7 是氢或甲基而另一个 R^7 是任选被羟基、二乙氨基取代的烷基和/或任选取代的 N -杂环基的 $-C(O)N(R^7)_2$ 时, 则 R^2 不能是 5 位的卤素、三氟甲氧基、 $-C(O)R^7$ (其中 R^7 是吗啉基)或 $-C(O)N(R^7)_2$ (其中每个 R^7 独立地是氢、羟基烷基、烷基或苯基); 和

(32) m 是 1, 当 n 是 3, A 是氧, R^1 、 R^3 和 R^5 各自是氢, 且一个 R^6 是 3-甲基, 而第二个 R^6 是 5-甲基, 第三个 R^6 是 4 位的 $-C(O)R^7$ (其中 R^7 是任选取代的 N -杂环基)时, 则 R^6 不能是 4 位的其中 R^7 是任选取代的 N -杂环基的 $-C(O)R^7$, R^2 不能是卤素或 3-吡啶基。

另一方面, 本发明涉及式(II)的化合物:



其中:

m 是 0-4;

A 是氧或硫;

R^1 是氢、烷基、卤代烷基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、

$-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基;
或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳烷基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基和任选取代的环脲基;

R^3 是氢、烷基或芳烷基;

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)萘基；或者

R^4 是(任选被一个或多个选自烷基、芳基、芳烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-OC(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)杂环基；

每个 R^7 独立地选自氢、烷基、 $-R^9-OR^7$ 、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链；

所述式(II)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或为溶剂合物或多晶型物；或为其药学可接受的盐；

条件如下：

(1) 当 m 是 2， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，一个 R^2 是 5-硝基，而另一个 R^2 是 4-溴时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(2) 当 m 是 2， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，一个 R^2 是 5-氟，而另一个 R^2 是 4-碘或 4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(3) 当 m 是 1， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，且 R^2 是 4-(2-羟基乙基)时，则 R^4 不能是吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、吲哚-5-基或 3-羟基-6-甲基吡啶-2-基；

(4) 当 m 是 1， A 是氧， R^1 和 R^3 各自是氢，且 R^2 是 5-溴或 5-乙炔基时，则 R^4 不能是 5-甲基咪唑-4-基；

(5) 当 m 是 0, A 是氧, 且 R^1 和 R^3 各自是氢时, 则 R^4 不能是吡啶-4-基、4-甲基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]呋喃-2-基、5-碘呋喃-2-基、4-乙氧羰基-5-甲基呋喃-2-基、3-溴噻吩-2-基、5-氯噻吩-2-基、4,5-二甲基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、5-羧基噻吩-2-基、5-溴噻吩-2-基、4-溴噻吩-2-基、5-磺酰基呋喃-2-基、呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-乙基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-溴呋喃-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲基咪唑-2-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基吡唑-3-基、咪唑-4-基、4-氯吡唑-3-基、2-(4-氯苄基)-4-溴吡唑-3-基、4-氯-1-甲基吡唑-3-基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-苯基-1,2,5-噁二唑-4-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基咪唑基-2-基、二环[2.2.1]庚-5-烯-2-基、吡啶-3-基; 吡啶-4-基或吡啶-2-基;

(6) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 5-氯或 5-硝基时, 则 R^4 不能是吡啶-3-基、噻吩-2-基、3-甲基噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-乙基噻吩-2-基、5-甲硫基噻吩-2-基或咪唑-2-基;

(7) 当 m 是 2, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^4 是 5-甲基咪唑-4-基时, 则一起的两个 R^2 基团不能是 4-氟-5-硝基、4-叠氮基-5-硝基、4-氨基-5-硝基或 4,5-二氨基;

(8) 当 m 是 1, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢, 且 R^2 是 $-S(O)_2N(R^7)H$ (其中 R^7 是氢、烷基或羟基烷基)时, 则 R^4 不能是任选取代的 4,5,6,7-四氢吡啶-2-基; 和

(9) 当 m 是 0, A 是氧, R^1 和 R^3 各自是氢时, R^4 不能是 4-二甲氨基苯基。

另一方面，本发明涉及治疗患有通过抑制 PKD-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物特别是人的方法，其中所述方法包括给予所述哺乳动物上述的式(I)或式(II)的化合物，包括条件中所述的化合物。

另一方面，本发明涉及含有药学可接受的赋形剂和上述的式(I)或式(II)的化合物的药物组合物。

具体实施方式

定义

除非特别说明，本文所用的单数形式“一”(“a”、“an”)以及“该”(“the”)等也包括其复数形式。例如，“一化合物”指一或多个该化合物，“该酶”包括具体的酶以及本领域技术人员已知的它的其它家族成员和等价物。

除非另外说明，说明书及所附权利要求书中使用的以下术语具有所述的含意。

“烷基”是指只由碳原子和氢原子组成、无不饱和性、具有 1-8 个碳原子且与分子中其余部分以单键连接的直链或支链链烃基，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非说明书中另外特别说明，所述烷基可以任选被一个或多个选自氰基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)和 $-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)的取代基取代，其中每个 R^7 如以上发明内容中所定义。除非说明书中另外特别说明，应理解对于以下定义的含有取代烷基的基团，取代可以发生在该烷基的任何碳上。

“烯基”是指只由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有 2-8 个碳原子且与分子中其余部分以单键或双键连接的直链或支链链烃基，例如，乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-

二烯基等。除非说明书中另外特别说明,所述烯基可以任选被一个或多个选自氰基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)和 $-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)的取代基取代,其中每个 R^7 如以上发明内容中所定义。除非说明书中另外特别说明,应理解对于以下定义的含有取代烯基的基团,取代可以发生在该烯基的任何碳上。

“炔基”是指只由碳原子和氢原子组成、含有至少一个叁键、具有 2-8 个碳原子且与分子中其余部分以单键或双键连接的直链或支链链烃基,例如,乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-1,4-二炔基等。除非说明书中另外特别说明,所述炔基可以任选被一个或多个选自氰基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)和 $-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)的取代基取代,其中每个 R^7 如以上发明内容中所定义。除非说明书中另外特别说明,应理解对于以下定义的含有取代炔基的基团,取代可以发生在该炔基的任何碳上。

“芳基”是指苯基或萘基。除非说明书中另外特别说明,术语“芳基”或前缀“芳”(如“芳烷基”中的“芳”)意在包括任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的芳基,其中每个 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上发明内容中所定义。

“芳烷基”是指式 $-R_aR_b$ 的基团,其中 R_a 是如上定义的烷基,而 R_b 是一个或多个如上定义的芳基,例如苄基、二苯基甲基等。该烷基和芳基可以是如上定义的任选取代的。

“芳烯基”是指式- R_cR_b 的基团，其中 R_c 是如上定义的烯基，而 R_b 是一个或多个如上定义的芳基，例如 3-苯基丙-1-烯基等。该烯基和芳基可以是如上定义的任选取代的。

“亚烷基”或“亚烷基链”是指只由碳原子和氢原子组成、无不饱和性、具有 1-8 个碳原子的二价直链或支链链烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、氰基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2) 和 $-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2) 的取代基取代，其中每个 R^7 如以上发明内容中所定义。亚烷基链可以经链中的任何两个碳而与该分子的其余部分连接。

“亚烯基”或“亚烯基链”是指只由碳和氢组成、含有至少一个双键、具有 2-8 个碳原子的二价直链或支链链烃基，例如亚乙烯基、亚丙-1-烯基、亚丁-1-烯基、亚戊-1-烯基、亚己-1,4-二烯基等。亚烯基链可以任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、氰基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2) 和 $-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2) 的取代基取代，其中每个 R^7 如以上发明内容中所定义。亚烯基链可以经链中的任何两个碳而与该分子的其余部分连接。

“氨基酸残基”是指在被已知氨基酸的各种“侧链”取代的 $-C(O)-R^{10}-N(R^7)_2$ 或 $-N(R^7)-R^{10}-C(O)OR^7$ 基团中连接氮原子和羧基原子的 R^{10} 亚烷基连接基团。例如， α -氨基酸的氨基酸残基包括 α -碳(羧基和氮原子与之连接的碳)及侧链。因此丙氨酸的氨基酸残基是 $-C(CH_3)-$ ；丝氨酸的氨基酸残基是 $-C(CH_2OH)-$ 等。术语“氨基酸”意在包括 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸等以及它们的所有旋光异构体。

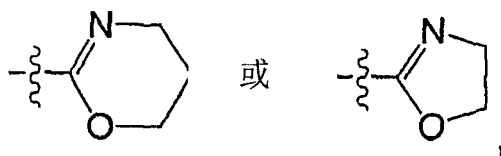
“乙酰氨基”是指 $-N(H)C(O)CH_3$ 。

“环烷基”是指只由碳原子和氢原子组成、具有 3-10 个饱和碳原子且与分子中其余部分以单键连接的稳定的一价单环或二环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、萘烷基等。除非说明书中另外特别说明，术语“环烷基”意在包括任选被一个或多个独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2) 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的环烷基，其中每个 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上发明内容中所定义。

“环烷基烷基”是指式- R_aR_d 的基团，其中 R_a 是如上定义的烷基，而 R_d 是如上定义的环烷基。该烷基和环烷基可以是如上定义的任选取代的。

“环烷基烯基”是指式- R_fR_d 的基团，其中 R_f 是如上定义的烯基，而 R_d 是如上定义的环烷基。该烯基和环烷基可以是如上定义的任选取代的。

“环脲基”是指以下定义的在环内含有脲基即-N(H)-C(O)-N(H)-的任选取代的杂环基基团如咪唑烷酮、乙内酰脲、仲班酸、亚丙基脲(trimethyleneurea)、二氢尿嘧啶、巴比妥酸、四氧嘧啶、二氮杂环庚烷-2-酮(diazapan-2-one)、二氮杂环庚烷-2,6-二酮、二氮杂环庚烷-2,5,7-三酮等。环脲基经脲基中的氮原子而与该分子的其余部分连接。其它环脲基包括式 $N(R^{7a})R_g$ 的基团，其中 R^{7a} 是氢或烷基，而 R_g 是如下定义的选自下式的任选取代的杂环基



即分别是二氢噁嗪或二氢噁唑。

“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

“卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素基团取代的如上定义的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。

“卤代烯基”是指被一个或多个如上定义的卤素基团取代的如上定义的烯基，例如 2-溴乙烯基、3-溴丙-1-烯基等。

“卤代烷氧基”是指式-OR_c的基团，其中 R_c是如上定义的卤代烷基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、3-溴-2-氟丙氧基、1-溴甲基-2-溴乙氧基等。

“杂环基”是指由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3-18 元环状基团。为本发明的目的，杂环基可以是单环、二环、三环或四环系统，可以包括稠环系统或桥环系统；而且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选被季铵化；且杂环基可以是芳香性的或部分或完全饱和的。这些杂环基的实例包括但不限于氮杂茛基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基；呋唑基、噻吩基、二氧戊环基、二苯并呋喃基、十氢异喹啉基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、二氢吡啶基、二氢异吡啶基、吡嗪基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、萘啶基、噁二唑基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛基、噁唑基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、吡啶基、吡嗪

基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻唑烷基、噻二唑基、三唑基、四唑基、四氢呋喃基、三嗪基、四氢吡喃基、噻吩基、噻吗啉基(thiamorpholiny)、噻吗啉基亚砷和噻吗啉基砷。除非说明书中另外特别说明，术语“杂环基”意在包括任选被一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烯基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的如上定义的杂环基，其中每个 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上发明内容中所定义。优选的杂环基是 N-杂环基，即含有至少一个氮原子的如上定义的杂环基。这些优选的 N-杂环基的实例包括吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、吡啶基、哌啶基、噁唑基、噁唑烷基、吡嗪基、哌嗪基、吗啉基和嘧啶基。

“杂环基烷基”是指式 $-R_aR_e$ 的基团，其中 R_a 是如上定义的烷基，而 R_e 是如上定义的杂环基，且如果该杂环基是含氮杂环基，则该杂环基可以在该氮原子处与该烷基连接。该杂环基可以是如上定义的任选取代的。优选的杂环基烷基是如上定义的其中 R_e 是如上定义的优选的 N-杂环基的杂环基烷基。

“羟基烷基”是指式 $-R_aOH$ 的基团，其中 R_a 是如上定义的烷基，而羟基可以在该烷基的任何碳上。

本文所用的“可商购的”化合物可以从包括以下的标准商业来源获得：Acros Organics (Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee WI, 包括 Sigma Chemical 和 Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK)、Avocado Research (Lancashire U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester PA)、

Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company (Rochester NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire UK)、Frontier Scientific (Logan UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA)、Key Organics (Cornwall U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN)、Polyorganix (Houston TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford IL)、Riedel de Haen AG (Hannover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD)以及 Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA)。

本文所用的进行合成步骤的“合适的条件”在本文中被明确地给出或者可通过参考涉及有机合成化学中所使用的方法的出版物而明了。上述详细描述用于制备本发明的化合物的反应物的合成的参考书籍和论文也提供进行本发明的合成步骤的合适条件。

本文所用的“本领域普通技术人员已知的方法”可通过各种参考书籍和数据库确定。这些详细描述用于制备本发明的化合物的反应剂的合成的参考书籍和论文或提及描述这些制备的文章的参考书籍和论文包括例如“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler 等, “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed. , John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992。通过 American Chemical Society 的 Chemical Abstract Service 制作的已知化学试剂索引可以确定特定及类似的反应剂, 在

多数公共图书馆和大学图书馆和通过在线数据库都可以获得这些索引(对于更详细的信息, 可与 American Chemical Society, Washington, D. C.联系)。已知的但产品目录中没有的不可商购的化学试剂可以通过定制化学试剂合成公司制备, 许多标准化学试剂供应公司(例如以上列出的公司)提供定制的合成服务。

“前药”意指在生理条件下或通过溶剂分解可以转化为本发明的生物活性化合物的化合物。因此, 术语“前药”指本发明的化合物的药学可接受的代谢前体。前药在给予有此需要的个体时可能是没有活性的, 而在体内转化为本发明的活性化合物。前药例如通过在血中的水解而在体内通常快速地转化为本发明的母体化合物。前药化合物通常提供在哺乳动物生物体中的溶解度、组织相容性或延迟释放的优势(参见 Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。

Higuchi, T.等, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中都提供了关于前药的讨论, 这两篇文献全文引入本文作为参考。

术语“前药”还意在包括当将该前药给予哺乳动物个体时其在体内释放本发明的活性化合物的任何共价连接的载体。可以通过这样的方式修饰本发明的化合物中存在的官能团来制备本发明化合物的前药, 即经常规操作或在体内将这些修饰裂解形成本发明的母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与任何当将本发明化合物的前药给予哺乳动物个体时其分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的基团连接的本发明的化合物。

“稳定化合物”和“稳定结构”意指其足够稳定以从反应混合物中分离出来得到有用的纯度并配制成有效的治疗活性剂的化合物。

“哺乳动物”包括人和家养动物如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔等。

“任选的”或“任选地”指随后描述的事件或情况可发生也可不发生，且该描述包括其中所述事件或情况发生的例子和其中其不发生的例子。例如，“任选取代的芳基”意指该芳基可被取代，也可未被取代，且该描述包括取代的芳基也包括没有取代的芳基。

“药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂”非限制性地包括任何由美国食品药品监督管理局批准的用于人或家养动物的可接受的助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

“药学可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

“药学可接受的酸加成盐”指保留游离碱的生物效力和性质的盐，这些生物效力和性质不是生物学上或其它方面不期望的，并且这些盐是与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等以及与有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成。

“药学可接受的碱加成盐”指保留游离酸的生物效力和性质的盐，这些生物效力和性质不是生物学上或其它方面不期望的。通过将无机碱或有机碱与游离酸加成来制备这些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺、叔胺、包括天然取代胺在内的取代胺、环状胺以及碱性离子交换树脂如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组胺酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、

甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等的盐。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

“治疗有效量”指当将式(I)或式(II)的化合物给予哺乳动物，优选人时，足以实现对通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态如癌症的如下定义的治疗的式(I)或式(II)的化合物的量。构成“治疗有效量”的式(I)或式(II)的化合物的量取决于化合物、病症及其严重程度和要治疗的哺乳动物的年龄，但本领域普通技术人员可以根据其自身的知识和本发明公开内容常规地确定该量。

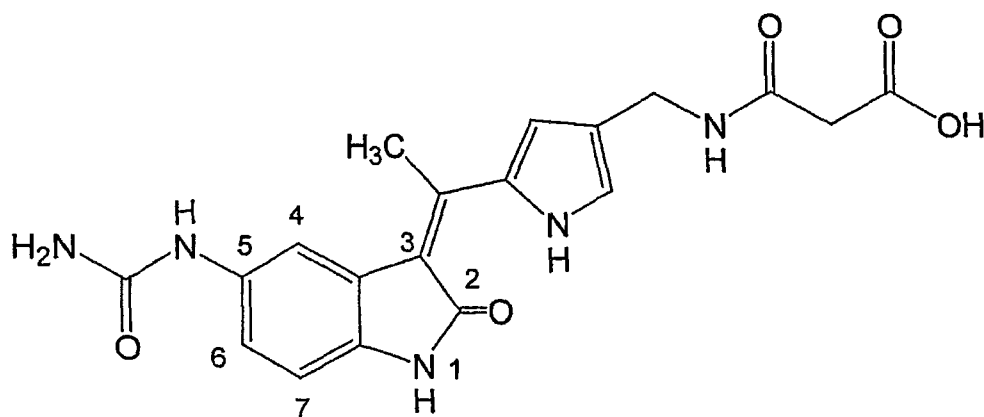
本文所用的“治疗”包括对哺乳动物，优选人中的如本文所公开的通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态例如癌症的治疗，且包括：

- (i) 预防哺乳动物发生该疾病状态，特别是当所述哺乳动物易患该疾病状态但尚未诊断为患有其时；
- (ii) 抑制该疾病状态，即阻止其发展；或者
- (iii) 缓解该疾病状态，即引起该病症消退。

式(I)或式(II)的化合物或其药物可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心，因此可产生对映体、非对映体以及其它可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的立体异构形式，对于氨基酸为(D)-或(L)-的立体异构形式。本发明意在包括所有这些可能的异构体以及它们的外消旋形式和旋光纯形式。旋光(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或者使用常规方法如反相 HPLC 拆分。除非特别说明，当本文所述的这些式中含有烯烃双键或其它几何不对称中心时，则这些式意在包括 E 和 Z 几何异构体以及所有的互变异构形式。此外，除非另外说明，本文中全部化合物的名称均意在包括所有的单个对映体、非对映体及其混合物以及外消旋混合物和非外消旋混合物。

本文所用的式(I)或式(II)的化合物的命名法是IUPAC命名系统的修改形式,其中本文的化合物命名为吲哚满酮中心部分的衍生物。

例如其中 m 是 1, n 是 1, A 是氧, R¹ 是 -CH₃、R² 是 -N(H)C(O)NH₂、R³ 和 R⁵ 各自是氢, 而 R⁶ 是 -CH₂N(H)C(O)-CH₂-C(O)OH 的式(I)的化合物, 即下式的化合物:



本文命名为 5-脲基-3-[1-(4-(羧基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮。

本发明的化合物的应用

本发明的化合物直接阻断 PDK-1 的活性或阻断 PDK-1 介导的 AKT 激活, 因此本发明的化合物可用于治疗多种与 PDK-1 或 AKT 活性有关的疾病状态。具体而言, 本发明的化合物通过抑制肿瘤进展中的关键过程, 包括细胞增殖、存活和肿瘤血管发生(Testa, J. R. and A. Bellacosa, "AKT plays a central role in tumorigenesis," Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 2001), Vol. 98, No. 20, pp. 10983-5; 以及 Vivanco, I. and C. L. Sawyers, "The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in humancancer," Nat. Rev. Cancer (2002), Vol. 2, No. 7, pp. 489-501)而用于治疗癌症。

此外, 预期本发明的化合物增加肿瘤对其它化疗药和放疗的敏感性 (Page, C. 等, "Overexpression of Akt/AKT can modulate chemotherapy-induced apoptosis," Anticancer Res. (2000), Vol. 20, No.

1A, pp. 407-16; 以及 Brognard, J. 等, "Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation," *Cancer Res.* (2001), Vol. 61, No. 10, pp. 3986-97)。

此外, 本发明的化合物作为 AKT 激活的抑制剂用于治疗结节性硬化症, 并作为免疫反应调节剂使用(参见例如 Cantrell, D., "Protein kinase B (Akt) regulation and function in Tlymphocytes," *Semin. Immunol.* (2002), Vol. 14, No. 1, pp. 19-26), 用于治疗自身免疫疾病如类风湿性关节炎和多发性硬化症。

本发明的化合物的测试

可以通过已知的体外和体内测定法或通过本文描述的测定法测试本发明的化合物以确定它们抑制 PDK-1 活性的能力。

例如, 本发明的化合物有效地阻断其中 PDK-1 介导 AKT 激活的测定, 在该测定法中测量 AKT 活性。因此, 本发明的化合物通过抑制 PDK-1 酶活性, 抑制 AKT 酶活性, 或者抑制 PDK-1 介导的 AKT 激活而阻断该测定。此外, 如以下所详细描述, 本发明的化合物阻断软琼脂中 PC-3 前列腺癌细胞和 MDA-468 乳腺癌细胞的集落形成和/或生长, 该方法是可能具有抗肿瘤活性的体外量度。

本发明的化合物和药物组合物的给予

纯品形式或适当的药物组合物形式的本发明的化合物或其药学可接受的盐的给予可以经任何接受的用于给予类似应用的活性剂的给药方式进行。本发明的药物组合物可以通过将本发明的化合物与适当的药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合来制备, 并可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂, 如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、软膏、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球和气雾剂。这些药物组合物的一般给药途径包括但不限于口服、局部、经皮、

吸入、肠胃外、舌下、直肠、阴道和鼻内途径。本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。将本发明的药物组合物配制为使得其中含有的活性成分在将所述组合物给予患者时为生物可利用的。要给予个体或患者的组合物采用单剂量单元或多剂量单元形式，其中例如片剂可以是单剂量单元，而装有气雾剂形式的本发明的化合物的容器可以容纳多剂量单元。制备这些剂量形式的实际方法对于本领域技术人员而言是已知的或者将是清楚的；例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。任何情况下要给予的组合物都含有治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐，用于根据本发明的教导治疗与 PDK-1 活性有关的疾病或病症。

本发明的药物组合物可以是固体形式或液体形式。一方面，载体是颗粒状的，因此该组合物是例如片剂或散剂形式。载体可以是液体，该组合物是例如口服糖浆剂、可注射用液体或用于例如吸入给药的气雾剂。

当欲用于口服给药时，所述药物组合物优选是固体或液体形式，半固体、半液体、混悬剂和凝胶剂形式也包括在本文认为是固体或液体形式的范围内。

作为用于口服给药的固体组合物，该药物组合物可以配制为散剂、颗粒剂、压片剂、丸剂、胶囊剂、口香糖、薄膜等形式。该固体组合物通常含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。此外，还可以存在一种或多种以下物质：粘合剂如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍树胶或明胶；赋形剂如淀粉、乳糖或糊精；崩解剂如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotex；助流剂如胶态二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂；和着色剂。

当该药物组合物是胶囊形式，例如明胶胶囊，则除了上述类型的材料外，它还可以含有液体载体如聚乙二醇或油。

该药物组合物可以是液体形式，例如酞剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂或混悬剂。作为两个实例，所述液体可以用于口服给药或用于经注射递送。当意欲口服给药时，优选的组合物除了含有本发明的化合物之外，还含有一种或多种甜味剂、防腐剂、染料/着色剂和增味剂。在意欲经注射给予的组合物中，还可以包含一种或多种表面活性剂、防腐剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、缓冲剂、稳定剂和渗透压调节剂。

本发明的液体药物组合物无论是溶液剂、混悬剂还是其它形式，都可以包含一种或多种以下辅剂：可以作为溶剂或悬浮介质的无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液优选生理盐水、林格氏液、等渗氯化钠、固定油如合成的单酸甘油酯或甘油二酯、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它溶剂；抗菌活性剂如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外制剂可以包封在安瓿、一次性注射器或多剂量的玻璃或塑料制成的小瓶中。生理盐水是优选的辅剂。可注射药物组合物优选是无菌的。

欲用于肠胃外给药或口服给药的本发明的液体药物组合物应含有将获得合适剂量的一定量的本发明的化合物。通常该量为组合物中有至少 0.01% 的本发明的化合物。当欲用于口服给药时，该量可以在所述组合物的重量的 0.1 至约 70% 之间变化。优选的口服药物组合物含有约 4% 至约 50% 的本发明的化合物。优选的根据本发明的药物组合物和制剂被制备为使得肠胃外剂量单元含有 0.01-1 重量% 的本发明的化合物。

本发明的药物组合物可以用于局部给药，在这种情况下所述载体可以适当地含有溶液剂、乳剂、软膏或凝胶剂基质。例如该基质可以含有一种或多种以下物质：矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蜡、矿物油、

稀释剂如水和乙醇以及乳化剂和稳定剂。增稠剂可以在用于局部给药的药物组合物中存在。如果欲经皮给药,所述组合物可以包含经皮药贴或电离子透入器件。局部制剂中本发明的化合物的浓度可以为约0.1至约10% w/v (重量/单位体积)。

本发明的药物组合物可以以例如栓剂的形式用于直肠给药,栓剂将在直肠中熔化并释放该药物。用于直肠给药的所述组合物可以含有油性基质作为非刺激性赋形剂。这些基质包括但不限于羊毛脂、可可脂和聚乙二醇。

本发明的药物组合物可以含有改良固体或液体剂量单元的物理形式的各种材料。例如,所述组合物可以含有在所述活性成分的周围形成包衣壳的材料。形成包衣壳的材料通常是惰性的,可以选自例如蔗糖、虫胶和其它包肠溶衣剂。或者,所述活性成分可以包在明胶胶囊中。

固体或液体形式的本发明的药物组合物可以含有与本发明的化合物结合的物质(agent),从而有助于该化合物的递送。可以具有这种能力的合适的物质包括单克隆或多克隆抗体、蛋白质或脂质体。

本发明的药物组合物可以由可作为气雾剂给予的剂量单元组成。术语气雾剂用于表示多种系统,从胶态性质的系统到由加压包装组成的系统。可以通过液化或压缩气体或者通过合适的分配活性成分的泵系统来递送药物。本发明的化合物的气雾剂可以以单相、二相或三相系统递送以递送活性成分。气雾剂的递送包括必要容器、激励器(activator)、阀门、辅助容器等,它们一起可以形成一套器件(kit)。本领域技术人员不用进行过度的实验就可以确定优选的气雾剂。

本发明的药物组合物无论是固体、液体或者气体形式都可以含有一种或多种已知的用于治疗通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态如癌症的药理学活性剂(pharmacological agent)。

本发明的药物组合物可以通过药学领域熟知的方法制备。例如，可以通过将本发明的化合物与无菌蒸馏水混合以形成溶液来制备欲通过注射给药的药物组合物。可以加入表面活性剂促进匀质溶液或悬浮液的形成。表面活性剂是与本发明的化合物非共价地相互作用的化合物，使得促进所述化合物在该含水递送系统中的溶解或均匀悬浮。

本发明的化合物或其药学可接受的盐以治疗有效量给予，所述治疗有效量将取决于多种因素，包括所使用的具体化合物的活性；该化合物的代谢稳定性和作用时间；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药方式和时间；排泄速率、药物组合；具体疾病或病症的严重程度；以及接受治疗的个体。一般而言，治疗有效的日剂量为每日约 0.1 mg 至约 20 mg/kg 体重的本发明的化合物或其药学可接受的盐；优选每日约 0.1 mg 至约 10 mg/kg 体重；最优选每日约 0.1 mg 至约 7.5 mg/kg 体重。

本发明的优选实施方案

在以上发明内容中所述的式(I)的化合物中，优选的一组化合物是这些化合物，其中：

m 是 1-4；

n 是 0-3；

A 是氧；

R^1 是氢或烷基；或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基；或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基；或者

R^1 是(任选被一个或多个选自烷基和 $-R^8-OR^7$ 的取代基取代的)杂环烷基;

每个 R^2 独立地选自杂环基、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N=C(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-S(O)_tR^7$ (其中 t 是 0-2)的取代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这组化合物中，优选的亚组化合物是这一亚组化合物，其中：

m 是 1；

n 是 0 或 3；

A 是氧；

R^1 是氢或烷基；

R^2 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ ；

R^3 是氢；

R^5 是氢或烷基；

R^6 独立地选自卤素、烷基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、

$-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-S(O)_tR^7$ (其中 t 是 0-2) 的取代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这一亚组化合物中, 优选的一类化合物是这类化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0、1、2 或 3;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

R^2 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-C(O)-R^9-C(O)OR^7$;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这类化合物中, 优选的化合物是选自以下的化合物:

5-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;

- 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-三氟乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 4-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-(N'-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(N'-苯基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-乙酰氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(吡啶-3-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(脲基)甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(吡啶-4-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-溴吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(哌啶-1-基甲基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-乙氧羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-氨基羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-(N-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-乙氧羰基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-(4-氨基哌啶-1-基羰基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(哌嗪-1-基甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-乙氧羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-吗啉-4-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-哌啶-1-基丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

4-乙氧羰基甲基氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(咪唑-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-4-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-4-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基磺酰基-3-[(4-羧基-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氨基磺酰基-3-[(3-甲基-4-(3-(哌啶-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(2-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

在上述优选的这组化合物中, 优选的另一亚组化合物是这一亚组化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0 或 1;

A 是氧;

R¹ 是氢或烷基;

R² 是 -R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁹-C(O)N(R⁷)₂ 或
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂;

R³ 是氢;

R⁵ 是氢或烷基;

R⁶ 独立地选自 -R⁸-N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷、
-R⁸-N(R⁷)C(O)R⁷、-R⁸-N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-N(R⁷)₂、
-R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁹-C(O)OR⁷ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)-R⁸-C(O)OR⁷;

每个 R⁷ 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R⁸ 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R⁹ 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这一亚组化合物中, 优选的化合物是选自以下的化合物:

5-脲基-3-[1-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(乙酰氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(((1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基)羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(氨基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚

满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(羟基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((1,1-二甲基乙氧羰基)-乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((2-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(羧基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-3-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((2-氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-((4-((1,2-二氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基)吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((1-氨基-2-甲氧羰基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-((3-氨基-1-乙酰氨基丙-1-基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(哌嗪-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(1-甲基哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((吗啉-4-基甲基)羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-((哌啶-1-基)乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-乙酰氨基-3-[1-(4-氨基甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;

5-氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; 和

5-乙酰氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮。

在上述优选的这组化合物中, 优选的另一亚组化合物是这一亚组化合物, 其中:

m 是 1;

n 是 0 或 1;

A 是氧;

R¹ 是氢或烷基;

R² 是 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 或
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R³ 是氢;

R⁵ 是氢或烷基;

R^6 独立地选自(任选被一个或多个选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-S(O)_pR^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-R^8-S(O)_pN(R^7)_2$ (其中 p 是 0-2)和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-O-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)R^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 和 $-R^8-S(O)_tR^7$ (其中 t 是 0-2)的取代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这一亚组化合物中, 优选的化合物是选自以下的化合物:

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧羰基甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

- 5-脲基-3-[(4-(3-氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3,4-二羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-(1,1-二甲基乙氧羰基)氨基乙酰氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(4-(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
- 5-脲基-3-[(4-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]

吲哚满-2-酮;

5-脲基-3-[(4-(嘧啶-5-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和

5-脲基-3-[(4-(5-甲氧基嘧啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

在上述优选的这组化合物中, 优选的另一亚组化合物是这一亚组化合物, 其中:

m 是 1-2;

n 是 0;

A 是氧;

R^1 是 (任选被一个或多个选自 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)OR^7$ 的取代基取代的)芳基; 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基; 或者

R^1 是 (任选被一个或多个选自烷基和 $-R^8-OR^7$ 的取代基取代的)杂环基烷基;

每个 R^2 独立地选自 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$;

R^3 是氢;

R^5 是氢;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链。

在优选的这一亚组化合物中, 优选的化合物是选自以下的化合物:

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(苯基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-3-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(4-甲氧基苯基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基苯基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)苯基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(2-甲氧基吡啶-5-基)亚甲基]吡啶满-2-酮;
 5-氨基-3-[(吡咯-2-基)(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丙-1-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; 和
 5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基乙酰氨基苯基)亚甲基]吡啶满-2-酮。

在上述优选的这组化合物中, 优选的另一亚组化合物是这一亚组化合物, 其中:

m 是 1-4;

n 是 0;

A 是氧;

R^1 是氢或烷基;

每个 R^2 独立地选自杂环基、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N=C(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2) 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2);

R^3 是氢;

R^5 是氢或烷基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

在优选的这一亚组化合物中，优选的化合物是选自以下的化合物：

5-(N' -氨基羰基脲基)-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-四唑-5-基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

4-(吡咯-2-基)亚甲氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-(N' -(乙氧羰基甲基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-((1-吡咯-2-基)亚乙基)氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-胍基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮； 和

5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮。

在以上发明内容中所述的式(I)的化合物中，优选的另一组化合物是这组化合物，其中：

m 是 1-4；

n 是 0 或 1；

A 是氧；

R^1 是氢或烷基；

每个 R^2 独立地选自 $-R^8-N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)；

R^3 是氢；

R^5 是氢或烷基；

R^6 是 $-R^8-N(R^7)_2$ ；

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

在这组化合物中，优选的化合物选自：

6-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-甲基磺酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-氮甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

4-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-氮甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-(4,5-二氢噁唑-2-基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

和

5-氨基-3-[(4-(氮甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

在以上发明内容中所述的式(I)的化合物中，优选的另一组化合物是这组化合物，其中：

m 是 0-4；

n 是 0-3；

A 是氧；

R^1 是氢、烷基、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ ；

每个 R^2 独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、氰基、 $-R^8-OR^7$ 、 $-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)；

R^3 是氢或烷基；

R^5 是氢或烷基；

每个 R^6 独立地选自烷基和硝基；

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基；

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链。

在这组化合物中，优选的化合物选自：

- 6-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-溴-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 6-氟-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 6-甲基-3-[(1-甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 6-三氟甲基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5,6-二甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 7-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 6-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-甲氧基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-羟基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 7-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 7-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 4-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 4-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 5-(2-羟基乙基)氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；
- 6-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

6-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-二甲氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-甲基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5,6-二羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[(1-吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-3-[(4-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-苯基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-3-[(5-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-3-[(3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧基-3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氨基羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-甲氧基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-羟基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
4-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
4-甲氧基-5-甲氧羰基-7-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙氧羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(羧基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

5-氰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-氨基羰基-3-[3-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮;
5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(N,N-二乙基氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和
5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙基氨基羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

在以上所述的优选的式(I)的化合物中, 最优选的式(I)的化合物选自:

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[1-(4-(哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[1-(4-((2-氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(4-(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(4-(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(4-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
5-脲基-3-[(4-(3-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和

5-乙酰氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮。

在以上发明内容中所述的式(II)的化合物中，优选的一组化合物是这些化合物，其中：

m 是 0-4；

A 是氧；

R¹ 是氢或烷基；

每个 R² 独立地选自卤素、卤代烷基、卤代烯基、-R⁸-OR⁷ 和 -R⁸-N(R⁷)C(O)-R⁸-N(R⁷)₂；

R³ 是氢或烷基；

R⁴ 是萘基、吡啶基、(任选被一个或多个选自烷基和-R⁸-OC(O)R⁷ 的取代基取代的)呋喃基、吲哚基、(任选被一个或多个烷基取代的)咪唑基、喹啉基或(任选被一个或多个选自烷基、卤素和苯基的取代基取代的)吡啶基；

每个 R⁷ 独立地选自氢、烷基、-R⁹-OR⁷、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基；

每个 R⁸ 是键或直链或支链亚烷基链；且

每个 R⁹ 是直链或支链亚烷基链。

这组化合物中优选的化合物是选自以下的化合物：

5-脲基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吲哚满-2-酮；

5-羟基-3-[(咪唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-羟基-3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

3-[(咪唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

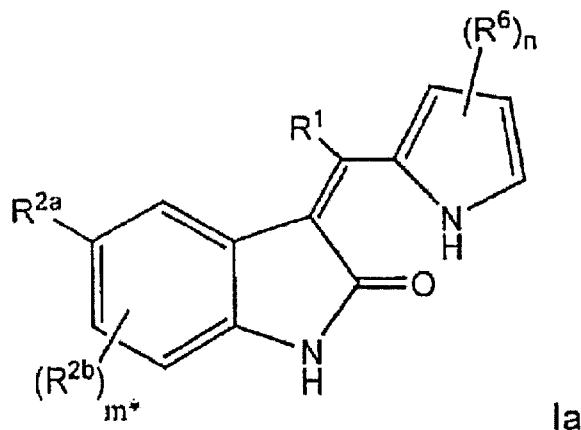
6-氟-3-[(吡啶-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

6-氟-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

5-溴-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮；

3-[(吡啶-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 6-氟-3-[(呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(5-甲基呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(5-(乙酰氧基甲基)呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(萘-1-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(萘-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 6-氟-3-[(吲哚-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(喹啉-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(5-甲基咪唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 3-[(1,3-二甲基-5-氯吡唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 和
 3-[(3-苯基吡唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮。

优选的式(I)的化合物包括下面式(Ia)的化合物或其药学可接受的盐:



其中:

R^1 是氢或烷基;

R^{2a} 是 $-R^8-S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、

$-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^7)\text{N}(\text{R}^7)_2$ 或
 $-\text{R}^8-\text{N}=\text{C}(\text{R}^7)_2$;

R^{2b} 选自对式(I)的化合物的描述中所述的 R^2 定义中列出的取代基;

m^* 是 0-3;

n 是 0-3;

每个 R^6 独立地选自卤素、烷基、硝基、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、(任选被一个或多个选自烷基、
 卤素、卤代烷基、氰基、硝基、 $-\text{R}^8-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{O}-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、
 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ (其中 p 是 0-2)、 $-\text{R}^8-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^7)_2$ (其中
 p 是 0-2)和 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 的取代基取代的)杂环基和(任选被
 一个或多个选自烷基、 $-\text{R}^8-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{O}-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、
 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 和 $-\text{R}^8-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ (其中 t
 是 0-2)的取代基取代的)芳基;

每个 R^7 独立地是氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基;

每个 R^8 是键或直链或支链亚烷基链; 且

每个 R^9 是直链或支链亚烷基链;

所述式(Ia)的化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂合物或多晶型物。

在式(Ia)的范围内优选的化合物包括这些化合物，其中：

R^1 是氢；

R^{2a} 是 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 或 $-R^8-N=C(R^7)_2$ ；且

m^* 是 0。

在式(Ia)的范围内更优选的化合物包括这些化合物，其中：

R^1 是氢；

R^{2a} 是 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 或 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ ；且

m^* 是 0。

式(I)和式(II)的化合物的制备

应理解，在以下的描述中，只有当所述化学式的取代基和/或变量的组合导致稳定的化合物，这样的组合才是允许的。

本领域技术人员还会理解，在以下描述的方法中，中间体化合物的官能团可能需要用合适的保护基保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧基。对于羟基而言，合适的保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅

烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。对于氨基、脒基和胍基而言,合适的保护基包括叔丁氧羰基(二甲基乙氧羰基)、苄氧羰基等。对于巯基而言,合适的保护基包括-C(O)-R (其中 R 是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。对于羧酸而言,合适的保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯。

可以根据本领域技术人员熟知的标准技术以及如本文所述引入或去除保护基。

保护基的使用在 Green, T.W.和 P. G. M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience 中有详细描述。保护基还可以是聚合物树脂如 Wang 树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。

本领域技术人员还会理解,尽管如发明内容部分所述,本发明的化合物的这些被保护的衍生物可能不具有相同的药理学活性,但是可以将它们给予患有通过抑制 PDK-1 活性而缓解的疾病状态的哺乳动物,且之后它们在体内被代谢成具有药理学活性的本发明的化合物。因此,这些衍生物可以被称为“前药”。本发明的化合物的所有的前药都包括在本发明的范围内。

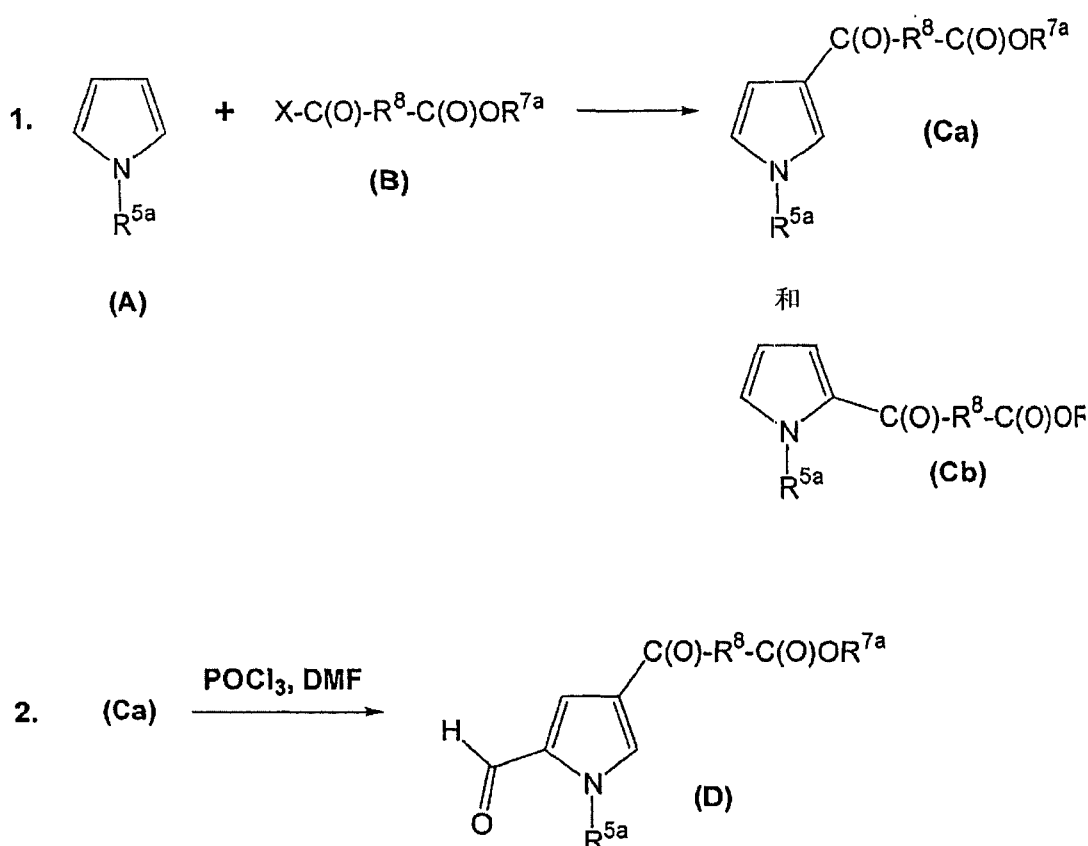
以下的反应路线例示其中 A 为 0 的式(I)的化合物的制备方法。应理解,本领域普通技术人员能够通过相似的方法或本领域技术人员已知的方法制备式(I)的其它化合物和式(II)的化合物。一般而言,起始成分可以从诸如 Aldrich 这样的来源获得,或根据本领域普通技术人员已知的来源合成(参见例如 Smith 和 March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley Interscience, New York))。此外, R 基团选自说明书中先前所示的成分,并且可以根据本领域普通技术人员已知的方案与起始成分、中间成分和/或终产物连接。

除非另外指出,在以下的反应路线中,各 R 基团如以上发明内容中所定义。

A. 式(D)的化合物的制备

式(D)的化合物是制备式(I)的化合物的中间体。如以下反应路线 1 中所示制备它们, 在反应路线 1 中 POCl_3 是磷酰氯; DMF 是二甲基甲酰胺; R^{5a} 是氢或氮保护基如苯基磺酰基; R^3 如以上发明内容中所定义; R^{7a} 是烷基或芳烷基, 而 X 是卤素:

反应路线 1



式(A)和式(B)的化合物可商购或可以根据本领域技术人员已知的方法制备。一般地, 式(Ca)和式(Cb)的化合物通过 Kato, M.等, Chem. Pharm. Bull. (1997), Vol. 45, No. 11, p. 1767 中描述的方法, 具体而言, 通过首先用保护或未保护的式(A)的吡咯化合物在标准 Friedel-Crafts 酰化条件下(例如在催化量的于非质子溶剂如二氯甲烷中的氯化铝存在下)处理式(B)的化合物来制备。在室温下将所得反应混合物搅拌约

8 至约 16 小时, 优选约 16 小时。萃取溶剂并浓缩, 得到式(Ca)和(Cb)的异构体的混合物, 将其经标准分离技术如色谱分离。

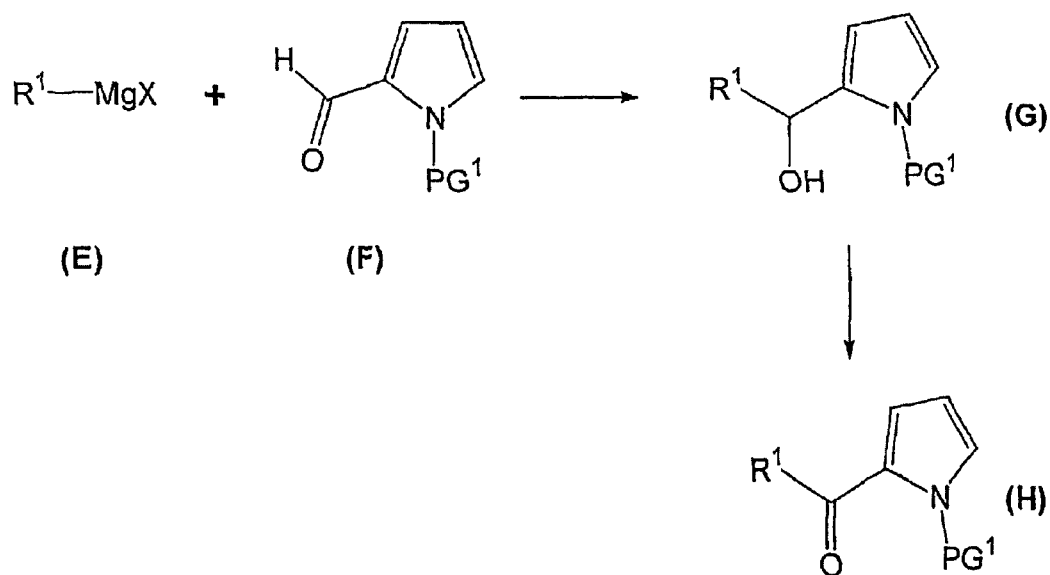
然后用标准 Vismeier-Haack 反应条件(例如在于非质子溶剂如二氯甲烷中的合适的二取代甲酰胺和磷酰氯存在下)处理式(Ca)的异构体。将所得反应混合物加热至约 50°C 与约 60°C 之间, 优选至约 55°C, 搅拌约 3 至 4 小时, 优选约 3.5 小时。加入强碱如氢氧化钠终止反应, 在室温下将所得反应混合物搅拌约 8 至约 16 小时。经标准分离技术如有机溶剂萃取、浓缩除去溶剂以及色谱从反应混合物中分离式(D)的化合物。

式(D)的化合物可以在标准水解条件下进一步水解得到其中 R^{7a} 为氢的化合物。

B. 式(H)的化合物的制备

式(H)的化合物是制备式(I)的化合物的中间体。如以下反应路线 2 中所示制备它们, 在反应路线 2 中 PG^1 是叔丁氧羰基(二甲基乙氧羰基); R^1 如以上发明内容中所描述; 而 X 是卤素:

反应路线 2



式(E)和式(F)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般而言,式(H)的化合物通过首先用式(E)的格氏试剂在约-30°C至约0°C,优选约-30°C的起始温度下处理在极性溶剂如四氢呋喃中的式(F)的化合物。使反应混合物在约1小时至2小时,优选约1.5小时的时间内逐渐暖至室温。然后将反应混合物倾入冰水中,搅拌约15分钟至约1小时,优选约30分钟。经标准分离技术如有机溶剂萃取、浓缩除去溶剂以及色谱从反应混合物中分离式(G)的化合物。此时如果需要,可以在标准条件下进一步处理式(G)的化合物以保护任何R¹官能团。

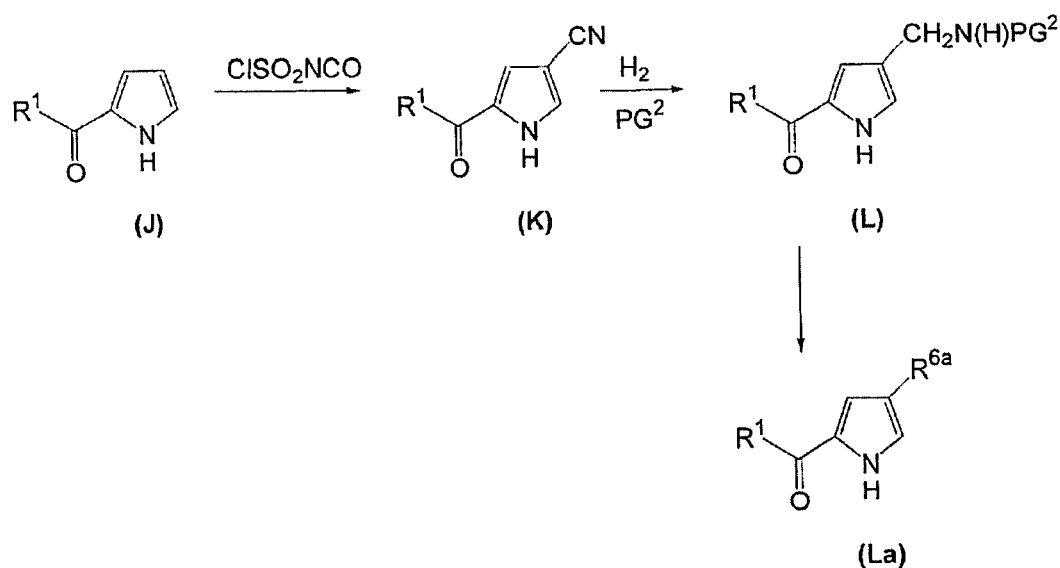
然后在标准氧化条件下将在非质子溶剂如二氯甲烷中的式(G)的化合物氧化得到相应的式(H)的酮,然后经标准脱保护技术将该酮脱保护。

或者,可以用R¹-有机锂基团处理式(F)的化合物得到相应的式(G)的化合物。

C. 式(L)和式(La)的化合物的制备

式(L)和式(La)是制备式(I)的化合物的中间体。如以下反应路线3中所示制备它们,在反应路线3中R¹如以上发明内容中所定义,PG²是氮保护基,而R^{6a}是-CH₂NH₂:

反应路线 3



式(J)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

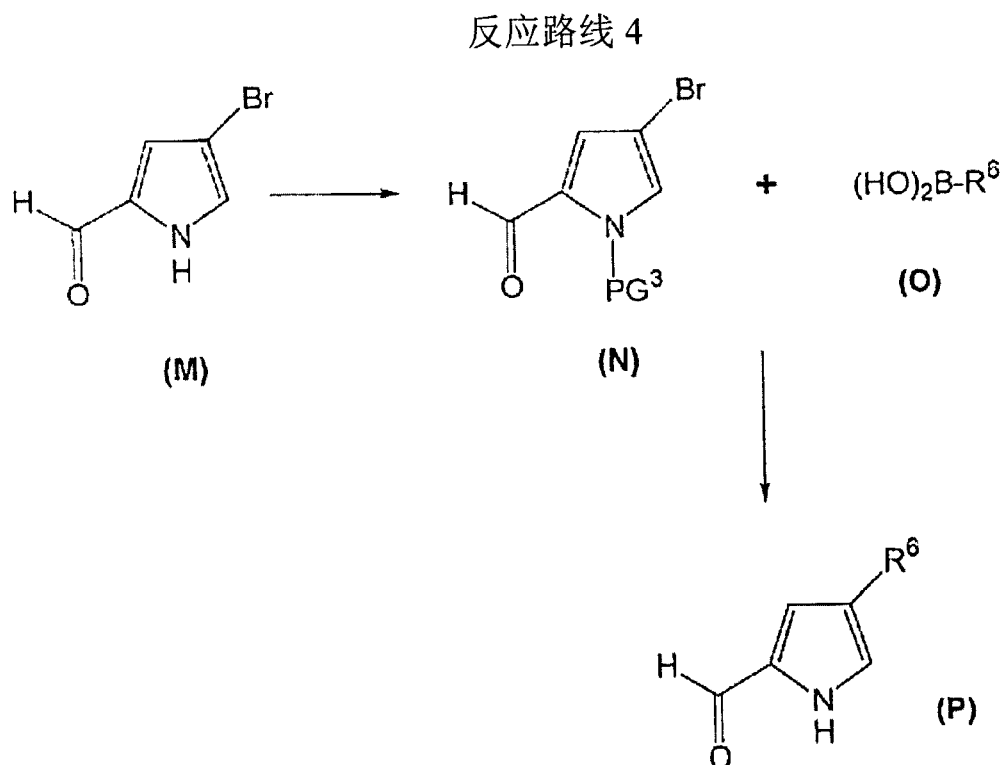
一般而言, 根据 Loader, C.等, Can J. Chem. (1981), Vol. 59, p. 2673 中描述的方法制备式(K)的化合物。具体而言, 将氯磺酰基异氰酸酯在非质子溶剂如乙腈中的溶液加入式(J)的化合物在非质子溶剂如乙腈中的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌约 2 小时至 3 小时, 优选约 2.5 小时。然后将反应混合物冷却至约 -5℃ 至约 5℃, 优选约 0℃, 并将二甲基甲酰胺加入该混合物中。将所得反应混合物加热至约 45℃ 至 55℃, 优选约 50℃, 保持约 5 分钟至 20 分钟, 优选约 10 分钟, 然后倾至冰上。经标准分离技术, 例如将产物溶于有机溶剂如乙酸乙酯中、将所得溶剂用活性炭过滤、蒸发该有机溶剂并将所得产物重结晶来将式(K)的化合物从反应混合物中分离出来。

然后在标准还原条件下, 例如在氮保护基前体如二碳酸二叔丁酯存在下通过催化氢化处理在质子溶剂如甲醇中的该化合物, 将式(K)的化合物还原得到式(L)的化合物, 该化合物经标准分离技术如过滤、浓缩和硅胶色谱从反应混合物中分离。

然后可以经标准氮脱保护技术将式(L)的化合物脱保护得到式(La)的化合物。然后可以用适当的酰化试剂或烷化试剂处理式(La)的化合物得到式(La)的化合物, 其中 R^{6a} 是 $-R^{8a}-N(R^7)_2$ 、 $-R^{8a}-N(R^7)C(O)R^7$ 、 $-R^{8a}-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^{8a}-N(R^7)C(O)-R^9-C(O)OR^7$ 、 $-R^{8a}-N(R^7)S(O)_t-R^8-N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2) 和 $-R^{8a}-N(R^7)S(O)_t-R^7$ (其中 t 是 1 或 2), 其中 R^{8a} 是 $-CH_2-$, 每个 R^7 、 R^8 和 R^9 如以上发明内容中所定义。

D. 式(P)的化合物的制备

式(P)的化合物是制备式(I)的化合物的中间体。如以下反应路线 4 中所示制备它们, 在反应路线 4 中 PG^3 是氮保护基, p 是 1-5, 而 R^6 是任选取代的芳基或任选取代的杂环基:



通过 Sonnet, P. E., J. Org. Chem., (1971), Fol. 36, p. 1005 中公开的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备式(M)的化合物。式(O)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

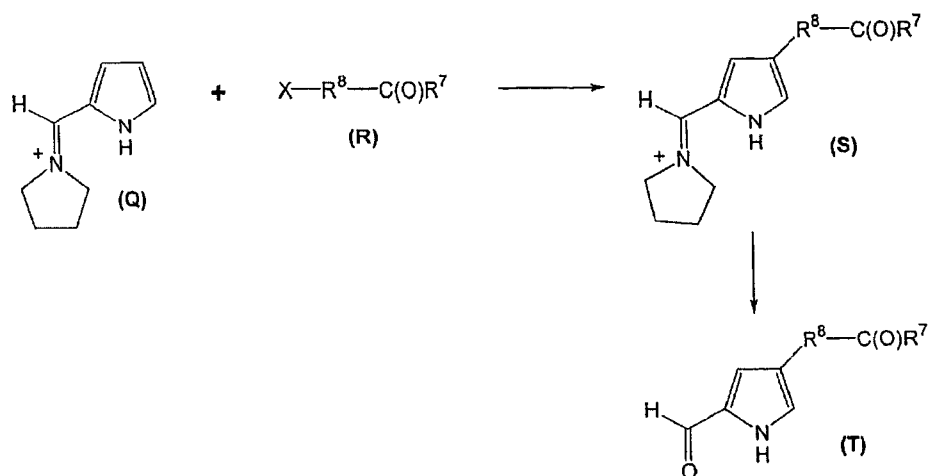
一般而言，式(P)的化合物通过首先制备式(M)的化合物来制备，式(M)的化合物通过 Sonnet, P. E. , J. Org. Chem., (1971), Fol. 36, p. 1005 中公开的方法制备。然后将式(M)的化合物溶于极性非质子溶剂如四氢呋喃中，并冷却至约-5℃至约 5℃，优选约 0℃。然后有用在非质子极性溶剂如四氢呋喃中的强碱如二异丙基酰胺锂处理反应混合物，然后将所得混合物在约-5℃至约 5℃，优选约 0℃的温度下搅拌约 15 分钟至约 2 小时，优选约 15 分钟。然后将氮保护基前体如甲苯磺酰氯加入反应混合物中。将所得反应混合物暖至室温。然后经标准分离技术，例如用有机溶剂稀释反应混合物、用水和盐水洗涤溶液、浓缩溶剂以及硅胶色谱将式(N)的化合物从反应混合物中分离出来。

然后在标准 Suzuki 偶联条件(Miyaura, N. and Suzuki, A., Chem. Rev. (1995), Vol. 95, p. 2457)下处理式(N)的化合物形成式(P)的化合物。具体而言，将式(N)的化合物溶于质子溶剂如乙醇中，并将所得溶液加热至低于回流温度。然后将摩尔量过量的式(O)的化合物加入溶液中，用非质子有机溶剂如甲苯稀释所得的反应混合物，并搅拌所得的混合物直至反应物完全溶解。然后在碱如碳酸氢钠存在下将钯催化剂如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 加入反应混合物中，并将反应混合物在回流温度下搅拌过夜。然后经标准分离技术如有机溶剂萃取、浓缩和色谱从反应混合物中分离式(P)的化合物。

E. 式(T)的化合物的制备

式(T)的化合物是制备式(I)的化合物的中间体。如以下反应路线 5 中所示制备它们，在反应路线 5 中 R^7 是卤代烷基，而 R^8 是直接键：

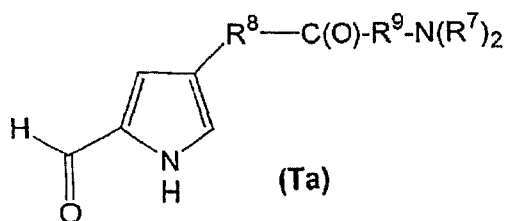
反应路线 5



式(R)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。式(Q)的化合物可以根据 Sonnet, P. E., J. Org. Chem., (1971), Fol. 36, p. 1005 中公开的方法或根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般而言, 式(T)的化合物通过首先用路易斯碱如氯化铝处理在非质子溶剂如二氯乙烷中的式(Q)的化合物来制备。将反应混合物冷却至约-5℃至约 5℃, 优选约 0℃, 然后用等摩尔量的式(R)的化合物处理。将反应混合物在约-5℃至约 5℃, 优选约 0℃下搅拌约 8 小时至约 16 小时, 优选约 16 小时。通过将反应混合物倾至碎冰上终止反应。然后将所得式(S)的化合物在标准碱水解条件下例如用碳酸氢钠处理来水解。然后经标准分离技术如有机溶剂萃取和浓缩从反应混合物中分离式(T)的化合物。

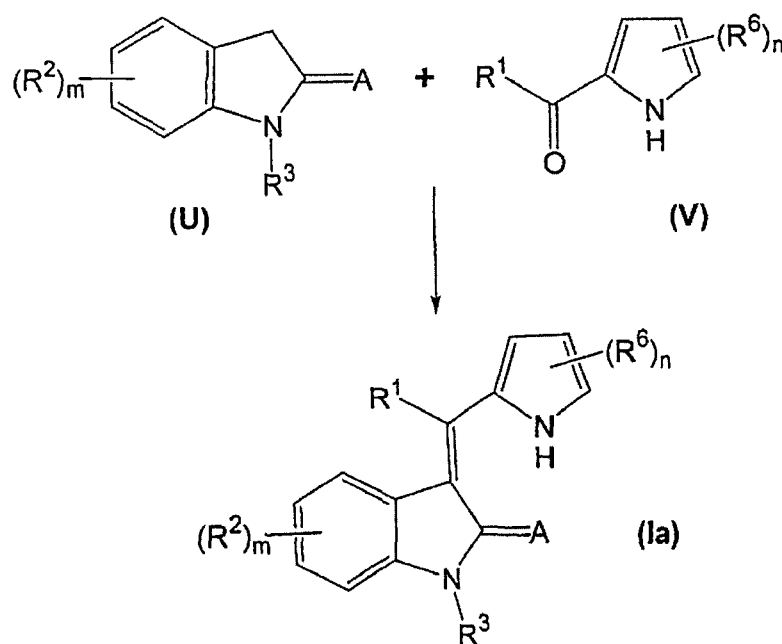
可以进一步用合适取代的 N-杂环基处理式(T)的化合物形成其中 R^7 是杂环基烷基的式(T)的化合物, 然后该化合物可在本文描述的随后反应方案中使用制备本发明的化合物。或者, 可以进一步用式 $\text{HN}(R^7)_2$ 的合适取代胺处理式(T)的化合物形成下面的其中 R^9 和 R^7 如以上发明内容中所定义的式(Ta)的化合物, 该化合物可以用于本文描述的随后反应方案中制备本发明的化合物:



F. 式(Ia)的化合物的制备

式(Ia)的化合物是式(I)的化合物, 并如以下反应路线 6 中所示制备, 在反应路线 6 中 n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^6 如以上发明内容中所定义:

反应路线 6



式(U)和式(V)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法或本文公开的方法制备。式(U)的化合物中未保护的胺基必须在反应前保护。

一般而言, 其中 R^1 是氢、 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 的式(Ia)的化合物通过在约 75°C 至 85°C , 优选在约 85°C 的温度下在醇, 优选甲醇或乙醇和催化量的碱, 优选哌啶存在下用式(V)的化合物处理式(U)的化合物约 2 小时至 4 小时, 优选约 3 小时来制备。经标准分离技术如

色谱从反应混合物中分离式(Ia)的化合物。

或者, 其中 R^1 是以上发明内容中所述的烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基或任选取代的杂环基烷基的式(Ia)的化合物通过在催化量的碱, 优选哌啶存在下将式(U)的化合物和式(V)的化合物的混合物加热至约 120°C 至约 140°C , 优选约 130°C , 保持约 8 小时至约 16 小时, 优选约 16 小时来制备。冷却时, 经标准分离技术如硅胶色谱从反应混合物中分离式(Ia)的化合物。

或者, 其中 R^1 是 $-R^8-C(O)OR^7$ 或 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 的式(Ia)的化合物通过首先用在极性溶剂如乙醇中的其中 R^1 是 $-R^8-C(O)C(O)OR^7$ 或 $-R^8-C(O)C(O)N(R^7)_2$ 的式(V)的化合物在碱如三乙胺存在下处理式(U)的化合物来制备。将所得反应混合物回流约 12 小时至约 55 小时, 优选约 55 小时。然后经标准分离技术如浓缩和反相 HPLC 从反应混合物中分离其中 R^1 是 $-R^8-C(O)OR^7$ 的式(Ia)的化合物。

或者, 其中 R^1 是 $-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 的式(Ia)的化合物通过首先用其中 R^1 是 $-R^8-C(O)C(O)N(R^7)_2$ 的式(V)的化合物在催化量的碱, 优选哌啶存在下处理式(U)的化合物来制备。将所得反应混合物在微波炉中在约 150°C 至约 160°C , 优选约 160°C 的温度下加热约 1 分钟至 5 分钟, 优选约 5 分钟。然后将反应混合物溶于非质子溶剂, 优选二氯甲烷中, 然后经标准分离技术如酸或碱洗涤、浓缩和色谱分离其中 R^1 是 $-R^8-C(O)OR^7$ 的式(Ia)的化合物。

其中 R^2 基团是其中 R^7 是烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳烷基或杂环基烷基的 $-R^8-OR^7$ 的式(Ia)的化合物可以在标准路易斯酸裂解条件下, 例如用摩尔量过量的在非质子溶剂如二氯甲烷中的三溴化硼处理该化合物而转化为相应的其中 R^7 是氢的化合物。

其中 R^2 基团含有末端氨基的式(Ia)的化合物可以例如与酰化试剂或烷化试剂、异氰酸酯或硫异氰酸酯反应得到其中 R_2 是 $-R^8-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)_2$ (其中 t 是 1

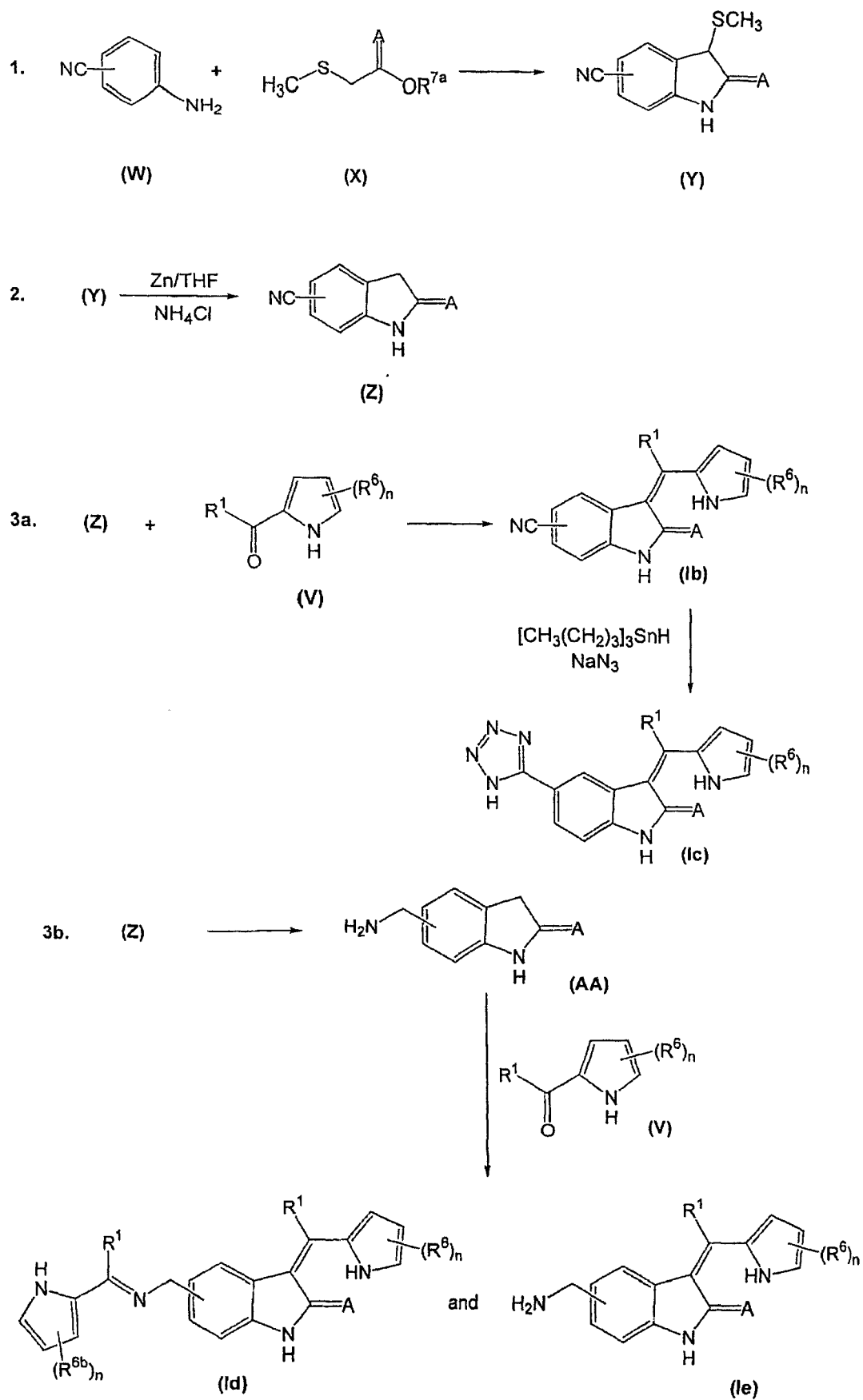
或2)、 $-R^8-N(R^7)S(O)_tN(R^7)C(O)OR^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、 $-R^8-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^9-N(R^7)_2$ 、 $-R^8-N(R^7)-R^9-C(O)N(R^7)_2$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)OR^7$ 、
 $-R^8-N(R^7)C(O)-R^8-N(R^7)-R^8-C(O)-R^8-N(R^7)_2$ 或 $-N(R^7)C(=NR^7)N(R^7)_2$ 的
 式(Ia)的化合物。

可以以与美国专利 5,691,364 中所述方法相似的方法处理其中 R^2 是氰基的式(Ia)的化合物形成其中 R^2 是 $-C(=NR^7)-N(R^7)_2$ 的本发明的化合物。

G. 式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)的化合物的制备

式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物是式(I)的化合物，如以下反应路线 7 中所示制备，在反应路线 7 中 A 是氧， R^{7a} 是烷基，而 n 、 R^1 和 R^6 如以上发明内容中所描述：

反应路线 7



式(X)和式(W)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。式(V)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法或本文公开的方法制备。

一般而言, 式(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物通过首先制备式(Y)和式(Z)的化合物来制备, 式(Y)和式(Z)的化合物通过 PCT 公开专利申请 WO99/10325 中所述的方法制备。

在碱如哌啶存在下, 向式(Z)的化合物在质子溶剂如乙醇中的悬浮液中加入式(V)的化合物。将反应混合物回流约 2 小时至约 3 小时, 优选约 2 小时。经标准分离技术如沉淀、过滤和有机溶剂萃取从反应混合物中分离式(Ib)的化合物。

然后在标准基团环化条件下用氢化三丁基锡(0.68 g, 2.1 mmol)和 NaN_3 (0.39 g, 2.52 mmol)处理在有机溶剂如甲苯中的式(Ib)的化合物。将反应混合物回流过夜, 约 8 至约 16 小时, 优选约 16 小时。然后经标准分离技术如浓缩、过滤和蒸发溶剂从反应混合物中分离式(Ic)的化合物。

或者, 在标准催化氢化反应条件下将式(Z)的化合物氢化得到式(AA)的化合物, 将其经标准分离技术如过滤和浓缩溶剂从反应混合物中分离出来。

然后在催化碱如哌啶存在下用摩尔量过量的式(V)的化合物处理式(AA)的化合物。将所得溶液在微波反应器中混合, 在微波反应器中加热至约 155°C 至约 165°C, 优选约 160°C, 保持约 5 分钟至约 10 分钟, 优选约 8 分钟。通过将产物重新溶于极性非质子溶剂如二甲亚砜中来从反应混合物中分离式(Id)的化合物, 并经标准技术如反相 HPLC 纯化。

或者, 用碱如二异丙基乙胺处理在质子溶剂如乙醇中的式(AA)的化合物。约 10 分钟至 30 分钟后, 优选约 20 分钟后, 将式(V)的化合物和催化碱如吡咯烷加入溶液中。将所得的反应混合物在约 50°C

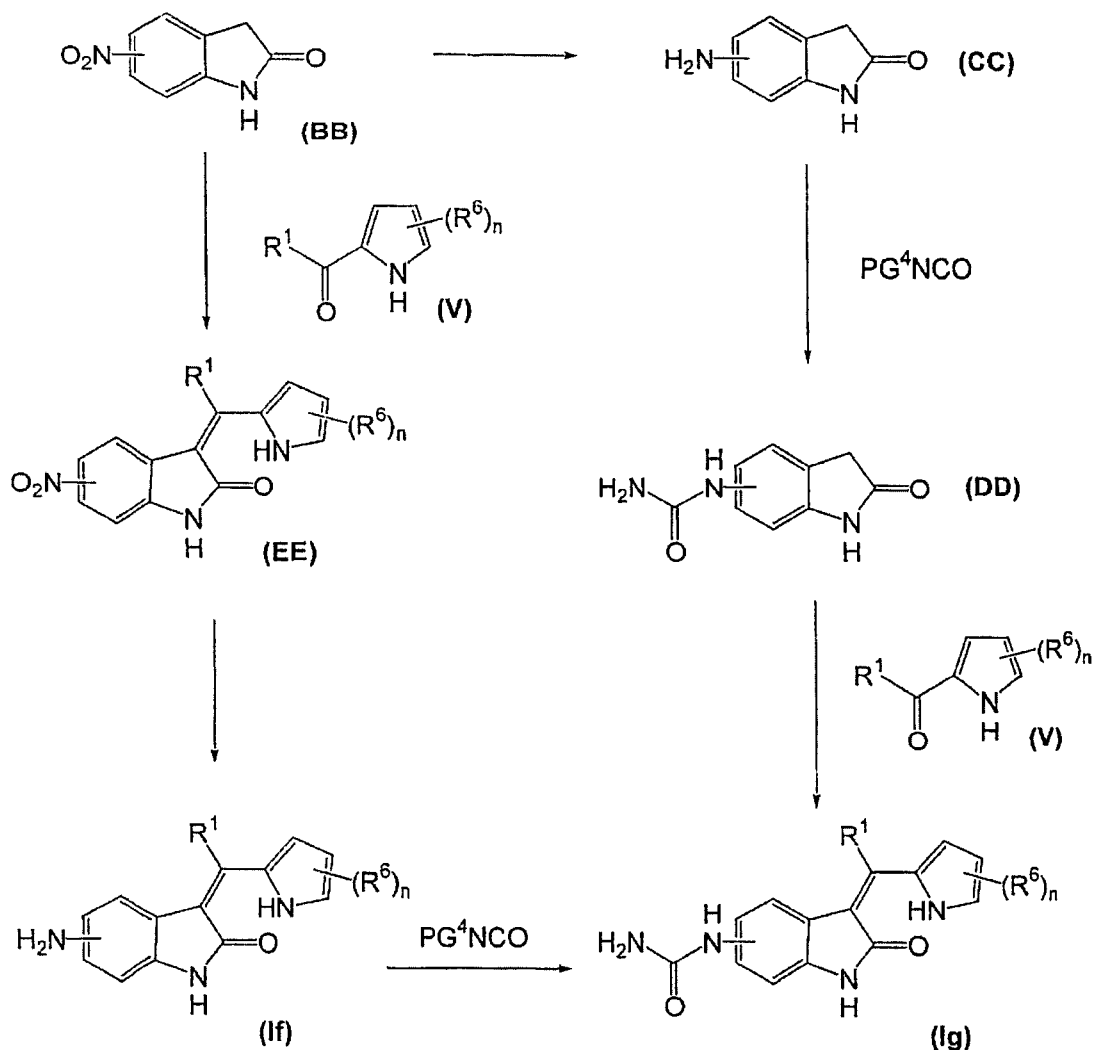
至约 70℃，优选约 60℃的温度下搅拌约 2 小时至约 4 小时，优选约 3 小时。然后经标准分离技术如溶剂浓缩和反相 HPLC 从反应混合物中分离式(Ie)的化合物。

式(Ie)的化合物可以进一步例如与酰化试剂或烷化试剂、异氰酸酯或硫异氰酸酯反应得到其中 R^2 是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^9-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)-\text{R}^8-\text{C}(\text{O})-\text{R}^8-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(=\text{NR}^7)\text{N}(\text{R}^7)_2$ 的式(Ie)的化合物。

H. 式(I_f)和式(I_g)的化合物的制备

式(I_f)和式(I_g)的化合物是式(I)的化合物，如反应路线 8 中所示制备，在反应路线 8 中 n 、 R^1 和 R^6 如以上发明内容中所描述，而 PG^4 是异氰酸酯保护基，例如三甲基甲硅烷基：

反应路线 8



式(BB)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。式(V)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法或本文公开的方法制备。

一般而言, 式(Ig)的化合物通过首先将式(BB)的化合物在标准催化氢化条件下还原为式(CC)的化合物来制备。

然后用摩尔量过量的保护的异氰酸酯处理在非质子极性溶剂, 例如四氢呋喃和二甲基甲酰胺的混合物中的式(CC)的化合物。然后将所得反应混合物在室温下搅拌约 8 小时至约 20 小时, 优选约 18 小时。经标准分离技术如过滤、有机溶剂洗涤及蒸发溶剂从反应混合物中分离式(DD)的化合物。

然后在催化量的哌啶存在下，用式(V)的化合物处理在质子溶剂，优选乙醇中的式(DD)的化合物。将所得反应混合物回流约 8 小时至 20 小时，优选约 18 小时。冷却后，经标准分离技术如过滤和有机溶剂洗涤从反应混合物中分离式(Ig)的化合物。

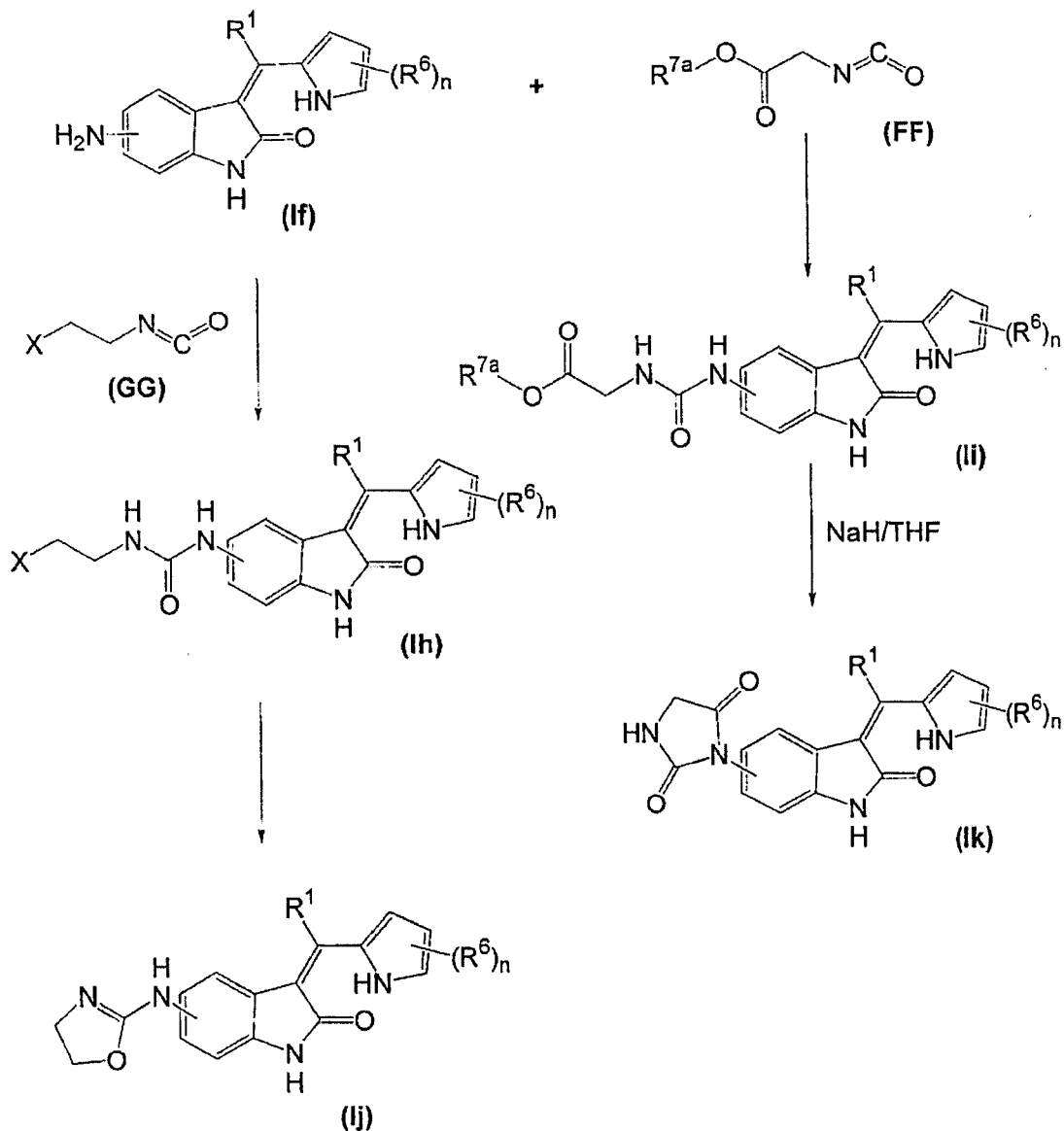
一般而言，式(If)的化合物通过首先用摩尔量过量的式(V)的化合物在催化量的哌啶存在下处理式(BB)的化合物来制备。将所得反应混合物在封闭的试管反应器中加热至约 80 至 90°C，优选约 85°C，保持约 2 小时至约 4 小时，优选约 3 小时。冷却后，经标准分离技术如研磨、过滤和有机溶剂洗涤从反应混合物中分离式(If)的化合物。

然后可以以如以上对式(CC)的化合物所述用保护的异氰酸酯处理式(If)的化合物形成相应的式(Ig)的化合物。

I. 式(Ih)、(Ii)、(Ij)和(Ik)的化合物的制备

式(Ih)、(Ii)、(Ij)和(Ik)的化合物是式(I)的化合物，如以下反应路线 9 中所示制备，在反应路线 9 中 X 是卤素，n、R¹和 R⁶如以上发明内容中所描述，而 R⁷是烷基

反应路线 9



式(FF)和式(GG)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般而言, 式(Ih)和(Ij)的化合物通过首先用式(GG)的化合物在室温下处理在极性非质子溶剂如四氢呋喃中的式(If)的化合物来制备。将所得反应混合物在约 40 至约 50℃, 优选约 45℃ 的温度下搅拌约 1 小时至约 3 小时, 优选约 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 经标准

分离技术如浓缩溶剂和硅胶色谱从反应混合物中分离式(Ih)的化合物。

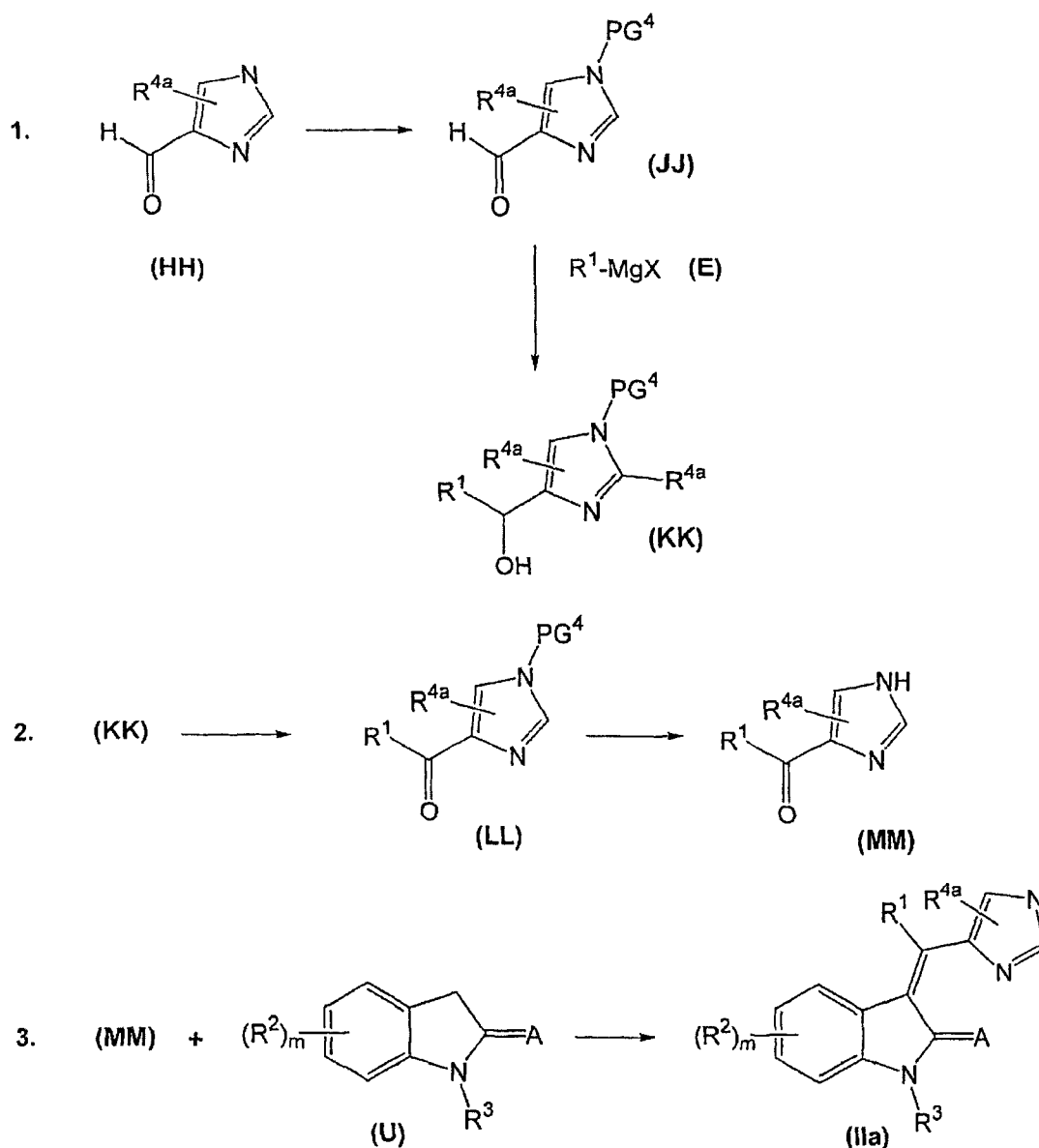
然后用碱如三乙胺处理在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺中的式(Ih)的化合物,并将反应混合物在室温下搅拌约8小时至约20小时,优选约16小时。然后经标准分离技术如过滤和反相HPLC纯化从反应混合物中分离式(Ij)的化合物。

一般而言,式(Ii)和(Ik)的化合物通过首先用式(FF)的化合物在室温下处理在极性非质子溶剂如四氢呋喃中的式(If)的化合物来制备。将所得反应混合物搅拌约8小时至约20小时,优选约16小时。经标准分离技术如浓缩和硅胶色谱从反应混合物中分离式(Ik)的化合物。

J. 式(IIa)的化合物的制备

式(IIa)的化合物是其中 R^4 是任选取代的咪唑-4-基的式(II)的化合物,如以下反应路线10中所示制备,在反应路线10中m、A、 R^1 、 R^2 和 R^3 如以上发明内容中所描述:

反应路线 10



式(HH)和式(U)的化合物可商购或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般而言,式(IIa)的化合物通过首先用氮保护基前体二碳酸二叔丁酯在室温下在催化量的碱如二甲氨基吡啶存在下处理在极性非质子溶剂如四氢呋喃中的式(HH)的化合物来制备。然后经标准分离技术如有机萃取和浓缩溶剂从反应混合物中分离式(JJ)的化合物。

然后在室温下用适当的式(E)的格氏试剂处理在极性非质子溶

剂如四氢呋喃中的式(JJ)的化合物,处理时间为约8小时至约20小时,优选约16小时。然后经标准分离技术如乙酸乙酯萃取和浓缩从反应混合物中分离式(KK)的化合物。

将式(KK)的化合物溶于非质子溶剂如二氯甲烷中,然后用氧化剂如氧化锰处理。将所得反应混合物在室温下搅拌约8小时至约20小时,优选约16小时。然后经标准分离技术如过滤、浓缩和硅胶色谱纯化从反应混合物中分离式(LL)的化合物。

然后使用标准氮脱保护技术将式(LL)的化合物脱保护形成式(MM)的化合物。

然后如本文所述,即在约75℃至140℃,优选约135℃的温度下在催化量的哌啶存在下,用式(U)的化合物处理式(MM)的化合物,形成式(IIa)的化合物,将其经标准分离技术从反应混合物中分离出来。

可以在标准还原条件下进一步处理其中 R^2 是硝基的式(IIa)的化合物形成相应的氨基取代的式(IIa)的化合物,可以在标准条件下进一步处理该化合物形成相应的脒基取代的式(IIa)的化合物,所述标准条件例如用摩尔量过量的适当取代的异氰酸酯处理氨基取代的化合物。

以上制备的所有的以游离碱或游离酸形式存在的本发明的化合物可以通过用适当的无机或有机酸或碱处理而转化为它们的药学可接受的盐。以上制备的化合物的盐可以经标准技术转化为它们的游离碱或游离酸形式。

以下提供具体实施例作为指导以有助于本发明的实践,其无意于限制本发明的范围。

制备 1

式(C)和式(D)的化合物

A. 用(甲酯基)丙酰氯(27.05 g)处理 $AlCl_3$ (24.02 g)和二氯甲烷(400 mL)的混合物。然后逐滴加入吡咯(10.01 g)在二氯甲烷(150 mL)

中的溶液。搅拌过夜后,将反应混合物倾入冰水(500 mL)中。然后用二氯甲烷(500 mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(500 mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并浓缩,得到 γ -氧代-1-H-吡咯-3-丁酸乙酯(5.14 g)。

B.用 POCl_3 (1.5 mL)处理 0°C 的 DMF (1.2 mL)在 1,2-二氯乙烷(25 mL)中的溶液。将所得溶液暖至室温,然后用 γ -氧代-1-H-吡咯-3-丁酸乙酯(2.06 g)在 1,2-二氯乙烷(10 mL)中的溶液处理。将反应混合物加热至 55°C 。3.5 小时后,加入 1N NaOH (16 mL)终止反应,然后在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯(150 mL)萃取反应混合物,干燥(MgSO_4)有机层,浓缩。将所得油状物使用 4:1 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 (100 g) 色谱,得到 5-甲酰基- γ -氧代-1-H-吡咯-3-丁酸乙酯(0.54 g)。

制备 2

式(G)和式(H)的化合物

A.在氮气下将 -30°C 的 N-(二甲基乙氧羰基)吡咯-2-甲醛(10 g, 50 mmol)在 THF (500 mL)中的溶液逐滴加入 3-[双(三甲基甲硅烷基)氨基]苯基氯化镁(55 mL, 1 M 溶液, 在 THF 中, 55 mmol)中。加完后将反应混合物逐渐升温,在 0°C 下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 15 分钟。将反应混合物倾入冰水中,搅拌 30 分钟。用乙醚(1 L)萃取反应混合物。将合并的有机层干燥(MgSO_4),浓缩。使用 1:1 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 (700 g) 色谱,得到[N-(二甲基乙氧羰基)吡咯-2-基](3-氨基苯基)甲醇(11.2 g)。

B. 用二碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate) (7.6 g, 34.8 mmol) 处理[N-(二甲基乙氧羰基)吡咯-2-基] [(3-氨基苯基)甲醇(9.26 g, 32.1 mmol)在二氯甲烷(30 mL)中的溶液,将混合物回流 15 小时。将溶液浓缩,经 SiO_2 (700 g) 色谱纯化,得到[N-(二甲基乙氧羰基)吡咯-2-基][3-N-(二甲基乙氧羰基)氨基苯基]甲醇(12.7 g)。

C. 用 MnO_2 (12.5 g, 0.147 mol) 份份处理[N-(二甲基乙氧羰基)吡

咯-2-基][3-N-(二甲基乙氧羰基)氨基苯基]甲醇(12.7 g, 0.033 mol)在二氯甲烷(50 mL)中的溶液。2 日后, 加入另外的二氯甲烷(40 mL), 将混合物回流 1 小时。滤除固体, 将滤液浓缩, 得到[N-(二甲基乙氧羰基)吡咯-2-基][3-N-(二甲基乙氧羰基)氨基苯基]甲酮。

制备 3

式(K)的化合物

A. 将氯磺酰基异氰酸酯在乙腈(25 mL)中的溶液逐滴加入 0℃ 的 2-乙酰基吡咯(10.9 g, 100 mmol)在乙腈(25 mL)中的溶液中。反应混合物由黄色变为黑色, 在室温下搅拌 2.5 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 加入 DMF (10 mL)。然后将所得反应混合物加热至 50℃, 保持 10 分钟, 然后倾至冰上, 得到深色产物。将产物溶于乙酸乙酯中, 用活性炭处理, 并过滤。蒸发乙酸乙酯得到褐色产物。从乙酸乙酯中重结晶得到 4-氰基-2-乙酰基吡咯(4.5 g), 为褐色固体。

B. 以相似的方法制备其它的式(K)的化合物。

制备 4

式(L)的化合物

A. 在氮气下向 2-乙酰基-4-氰基吡咯(3.6 g, 26.86 mmol)和二碳酸二叔丁酯(10.2 g, 46.78 mmol)在甲醇(200 mL)中的溶液中加入 10% 炭载钯(0.8 g)。将反应混合物在氢气(45 psi)下振摇 2 小时。通过硅藻土(celite)过滤, 浓缩得到紫色油状物, 将其用己烷/乙酸乙酯经 SiO₂ 色谱纯化, 得到 2-乙酰基-4-(二甲基乙氧羰基)氨基甲基吡咯(5.1 g)。

B. 以相似的方法制备其它的式(L)的化合物。

制备 5

式(N)的化合物

根据 Sonnet, P. E., J. Org. Chem. (1971), Vol. 36, p. 1005 的方法制

备 4-溴吡咯-2-甲醛。将 4-溴吡咯-2-甲醛(2.61 g)和四氢呋喃(100 mL)的溶液冷却至 0℃。逐滴加入 LDA (7.5 mL, 2 N 溶液, 在 THF 中), 将混合物在 0℃下搅拌 1 小时。然后加入甲苯磺酰氯(2.88 g)。将所得反应混合物暖至室温, 过夜。用乙酸乙酯(100 mL)稀释反应混合物, 用水(100 mL)和盐水(100 mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩。将深色固体用 4:1 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 色谱, 得到 N-甲苯磺酰基-4-溴-2-吡咯甲醛(3.8g)。

制备 6

式(P)的化合物

A. 将 N-甲苯磺酰基-4-溴-2-吡咯甲醛(198 mg, 0.603 mmol)溶于无水乙醇(20 mL)中, 并低于回流下加热。向该暖溶液中加入 3-甲氧基苯基硼酸(140 mg, 0.921 mmol), 将所得混合物用甲苯(20 mL)稀释, 搅拌至溶解。向该匀质溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (683 mg, 0.591 mmol), 然后加入饱和 NaHCO_3 (5 mL), 将所得溶液回流下搅拌过夜。然后用乙酸乙酯(50 mL)稀释反应混合物, 用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩得到浆状物。向该浆状物中加入二氯甲烷(5 mL)直至得到非匀质溶液, 然后用 20%乙酸乙酯在己烷(20 mL)中的溶液稀释, 使用于己烷中的 20%乙酸乙酯经 SiO_2 色谱纯化, 得到产物(130 mg)。然后将产物溶于甲醇和乙酸乙酯中, 用 20% KOH (20 mL)处理所得溶液。搅拌过夜后, 除去甲醇, 用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取反应混合物。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩。残余物经反相 HPLC (乙腈/水)纯化, 得到 4-(3-甲氧基苯基)-2-吡咯甲醛(70 mg)。

B. 以相似的方法制备其它的式(P)的化合物。

制备 7

式(S)和式(T)的化合物

A. 用氯化铝(1.93 g)处理 1-(1H-吡咯-2-基亚甲基)吡咯烷鎓高氯酸盐(5.2 g)在二氯乙烷(100 mL)中的溶液。将混合物冷却至 0℃, 然后用 2-溴乙酰氯(2.2 mL)处理。在 0℃下搅拌过夜后, 将混合物倾至碎冰上。加入乙醚(60 mL)和碳酸氢钠(1.93 g), 将混合物搅拌直至冰完全融化。将所得混合物用乙醚萃取并浓缩, 得到 4-(溴乙酰基)-2-吡咯甲醛(1.88 g)。

B. 以相似的方法制备其它的式(T)的化合物。

制备 8

式(Y)的化合物

A. 根据 PCT 公开的专利申请 WO 99/10325 中描述的方法, 将氮气下的 4-氰基苯胺(10 g, 84 mmol)在无水二氯甲烷(200 mL)中的溶液冷却至-78℃。向该搅拌的溶液中加入叔丁基次氯酸酯(10.9 mL, 84 mmol)在无水二氯甲烷(20 mL)中的溶液。将所得溶液搅拌 10 分钟。逐滴加入甲硫基乙酸乙酯(10.9 mL, 84 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液。1 小时后, 向溶液中逐滴加入三乙胺(12 mL, 86 mmol), 并将所得反应混合物在 1 小时内暖至室温。用水和盐水洗涤反应混合物, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩得到橙色油状物。将该油状物溶于乙醚(200 mL)中, 并用 2N HCl (15 mL)处理。在室温下剧烈搅拌反应混合物 18 小时。过滤收集所得固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥得到 5-氰基-3-甲硫基吲哚满-2-酮(11 g), 为固体。

B. 以相似的方法制备其它的式(Y)的化合物。

制备 9

式(Z)的化合物

A. 根据 PCT 公开的专利申请 WO 99/10325 中描述的方法, 向室

温下的 5-氰基-3-甲硫基吡啶满-2-酮(11g, 53.92 mmol)在四氢呋喃(200 mL)中的溶液中加入饱和氯化铵溶液(200 mL), 然后加入活性锌(50 g)。在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。将该混合物通过硅藻土过滤。分离有机层, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩得到半固体产物。将该产物使用己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 色谱, 得到褐色固体, 将其用乙醚洗涤得到 5-氰基吡啶满-2-酮(6 g), 为灰白色固体。

B. 以相似的方法制备其它的式(Z)的化合物。

制备 10

式(AA)的化合物

A. 在 40 psi 和室温下, 将 5-氰基吡啶满-2-酮(5 g, 31.64 mmol)和 10%炭载钯(500 mg)的浆液氢化 24 小时。通过硅藻土垫过滤并浓缩, 得到 5-氨基吡啶满-2-酮(5.5 g), 为橙色油状物。

B. 以相似的方法制备其它的式(AA)的化合物。

制备 11

式(CC)和式(DD)的化合物

A. 将 5-硝基吡啶满-2-酮(2.0 g, 11.13 mmol)和 10%炭载钯(500 mg)在甲醇(100 mL)中的悬浮液在 45 psi 下氢化 2 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 所得滤饼用甲醇洗涤。浓缩滤液得到 5-氨基吡啶满-2-酮, 为褐色固体(1.6 g)。

B. 向 5-氨基吡啶满-2-酮(8.76, 58.79 mmol)在四氢呋喃:二甲基甲酰胺(400 mL : 60 mL)中的溶液中逐滴加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(10.6 mL, 78.68 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。有褐色固体形成, 将其过滤分离, 用乙醚洗涤, 真空干燥得到 5-脲基吡啶满-2-酮(8.5 g)。

C. 以相似的方法制备其它的式(CC)和(DD)的化合物。

制备 12

式(EE)的化合物

A. 将 5-硝基吡啶满-2-酮(1.08 g, 8.8 mmol)、2-乙酰基-4-(二甲基乙氧羰基氨基)甲基吡咯(1.5 g, 6.3 mmol)和哌啶(2.5 mL)置于密闭试管反应器中,并在 85℃下预热的油浴中搅拌。3 小时后,加入另外的 5-硝基吡啶满-2-酮(0.5 g),将反应物另外搅拌 1 小时。将反应混合物冷却,用乙醇研磨,在室温下放置过夜。通过过滤分离形成的固体,用乙醇洗涤得到 5-硝基-3-[(4-(二甲基乙氧羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮(0.8 g),为黄色固体;¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 2.84 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H) ppm。

B. 以相似的方法制备其它的式(EE)的化合物。

制备 12

式(JJ)、(KK)、(LL)和(MM)的化合物

A. 在室温下向咪唑-4-甲醛(13.65 g, 140 mmol)在四氢呋喃(300 mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁酯(32.6 g, 150 mmol)和催化量的二甲氨基吡啶。室温下 30 分钟后所得白色悬浮液变为浅黄色澄清溶液。用水终止反应,用碳酸氢钠水溶液碱化。用乙酸乙酯萃取所得反应混合物,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到 27.4 g 1-(二甲基乙氧羰基)咪唑-4-甲醛,为白色固体。

B. 在室温下向 1-(二甲基乙氧羰基)咪唑-4-甲醛(9.3 g, 47 mmol)在四氢呋喃(200 mL)中的溶液中加入甲基格氏试剂(6.6 mL, 50 mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。用水终止反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到 10 g 4-(1-羟基乙基)-1-(二甲基乙氧羰基)咪唑,为油状物。

C. 将 4-(1-羟基乙基)-1-(二甲基乙氧羰基)咪唑(8.7 g, 41 mmol)

溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入 MnO_2 (10.7 g, 123 mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤、浓缩, 经硅胶柱色谱纯化得到 4 g 4-乙酰基-1-(二甲基乙氧羰基)咪唑和未反应的原料。

D. 将 4-乙酰基-1-(二甲基乙氧羰基)咪唑(1 g, 4.8 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩得到 0.7 g 白色固体, 4-乙酰基咪唑, 为 TFA 盐。

E. 以相似的方法制备其它的式(JJ)、(KK)、(LL)和(MM)的化合物。

实施例 1

式(IA)的化合物

A. 根据 Crestini, C.; Saladino, R. *Synth. Commun.* (1994), Vol. 24, NO. 20, p. 2835 的方法制备 5-甲氧基吲哚满-2-酮。用哌啶(0.05 g, 0.65 mmol)处理 5-甲氧基吲哚满-2-酮(0.41 g, 2.5 mmol)和 2-吡咯甲醛(0.25 g, 2.6 mmol)在乙醇(5 mL)中的溶液。然后将反应混合物加热至 85°C 。保持 3 小时。将反应物冷却至室温后, 将反应混合物使用 3:1 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 (12 g)色谱, 得到 5-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; (0.48 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.74 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm。

B. 用 BBr_3 溶液(2.0 mL, 1M 溶液, 在二氯甲烷中, 20 mmol, 5.0 当量)处理 5-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮(0.10 g, 0.4 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。在室温下搅拌过夜后, 浓缩所得反应混合物。将所得油状物使用 1:3 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 (5 g)色谱, 得到 5-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; (0.04 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.30 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.78 (m, 1H),

6.98 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.60 (s, 1H) ppm。

C. 或者, 将 5-甲氧基吲哚满-2-酮(0.50 g, 3.1 mmol)、2-乙酰基吡咯(0.28 g, 2.4 mmol)和哌啶(0.60 g, 0.6 mmol)的混合物置于密封试管中, 并熔化。将该反应器密闭, 将混合物加热至 130℃, 过夜。然后将反应物冷却至室温, 并溶于乙酸乙酯(2 mL)中。使用 2:1 己烷/乙基乙酯进行色谱(SiO_2 , 15 g), 得到 5-甲氧基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; (0.24 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.68 (m, 1H) ppm。

D. 用 BBr_3 溶液(1.5 mL, 1M 溶液, 在二氯甲烷中, 1.5 mmol, 3.0 当量)处理 5-甲氧基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(0.12 g, 0.5 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液。在室温下搅拌过夜后, 用水(10 mL)终止反应。分离有机层。水层用饱和碳酸氢钠溶液中和, 用乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。将合并的有机层浓缩。使用乙腈/水经反相 HPLC 得到 5-羟基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; (0.04 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.74 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm。

E. 以与以上 A 和 B 部分或 C 和 D 部分中所述方法相似的方法, 使用适当的取代的原料, 制备以下化合物:

5-乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.16 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 6.44 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.06 (s, 1H) ppm;

5-(吡啶-3-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.74 (s, 3H), 6.36 (m, 1H), 6.88 (d,

1H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.98 (s, 1H) ppm;

5-(吡啶-4-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.92 (s, 3H), 6.50 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.92 (d, 2H), 10.54 (s, 1H), 11.18 (s, 1H) ppm;

5-胍基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (s, 3H), 6.40 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.96 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.74 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.96 (s, 1H) ppm;

5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基磺酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H), 2.72 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 9.90 (s, 1H), 11.00 (s, 1H) ppm;

5-(4-氨基哌啶-1-基)羰基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.4 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) ppm;

6-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6.38 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 13.24 (s, 1H) ppm;

5-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.39 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.30 (s, 1H) ppm;

5-溴-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.38 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 10.97 (s, 1H), 13.29 (s, 1H) ppm;

6-氟-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.37 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 13.19 (s, 1H) ppm;

6-甲基-3-[(1-甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.29 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.38 (s, 1H) ppm; 和 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 (s, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 10.32 (s, 1H) ppm;

6-三氟甲基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.72 (s, 1H) ppm; 和 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (s, 3H), 6.28 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.47 (s, 1H) ppm;

5-(4-甲氧基)苯基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.70 (m, 6H), 6.34 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 10.51 (m, 1H) ppm;

5-(4-(1,1-二甲基)乙基)苯基-3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

3-[(1-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.8 (s, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 10.4 (s, 1H) ppm;

(Z)-3-[(1-苯基磺酰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (m, H), 6.80 d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 8.30 (m, 1H), 10.6 (s, 1H) ppm;

(E)-3-[(1-苯基磺酰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 10.6 (s, 1H) ppm;

3-[(3,5-二甲基-4-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.00 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 10.7 (s, 1H) ppm;

5,6-二甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.76 (s, 1H) ppm;

4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

7-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.20 (s, 1H) ppm;

3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.10 (t, 3H), 2.60 (q, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) ppm;

5-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.36 (s, 3H), 6.36 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 8.00 (m, 1H) ppm;

6-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.43 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.08 (s, 1H) ppm;

5-甲氧基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, 3H), 2.72 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.16 (m, 1H), 6.64-6.78 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 10.58 (s, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(5-乙基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (t, 3H), 2.70 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 10.50 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.0 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.85 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 11.0 (s, 1H) ppm;

7-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.80 (s, 3H), 6.36 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.92 (m, 1H),

7.22 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

7-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.36 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 9.44 (m, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

4-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.92 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

4-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.28 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.76 (s, 1H) ppm;

5-(2-羟基乙基)氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 4.62 (br s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

6-甲氧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.77 (s, 3H), 6.32 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 2H), 10.84 (s, 1H) ppm;

3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 11.0 (br, 1H) ppm;

6-羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.26 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 9.50 (m, 1H),

10.70 (s, 1H) ppm;

5-二甲氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.60 (s, 6H), 6.40 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.30 (s, 1H) ppm;

5-甲基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (d, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

5-甲氧基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 10.70 (s, 1H) ppm;

5-羟基-4-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.38 (s, 3H), 6.30 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.60 (s, 1H) ppm;

5,6-二羟基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.20 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.38 (s, 1H) ppm;

5-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[(1-吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(4-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (s, 3H), 6.15 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.52 (s, 1H) ppm;

5-甲基磺酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.92 (s, 3H), 6.32 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

5-苯基氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 6.90-6.96 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.20 (br, s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(5-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (s, 3H), 6.14 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.56 (s, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (s, 3H), 6.52-6.64 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.52 (s, 1H) ppm;

5-甲氧基-3-[(4-硝基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (s, 3H), 6.78 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 10.96 (s, 1H) ppm;

5-甲氧羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.90 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.25 (s, 1H) ppm;

5-氨基羰基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) δ 6.35 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.10 (s, 1H) ppm;

3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 5.96 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 10.76 (s, 1H) ppm;

5-甲氧基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.96 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 10.56 (s, 1H) ppm;

5-甲氧基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.76 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (s, 1H) ppm;

5-羟基-1-甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (s, 1), 6.34 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.06 (brs, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 5.96 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.44 (s, 1H) ppm;

4-羧基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 11.05 (s, 1H) ppm;

5-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00 (s, 3H), 6.32 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.78 (s,

1H), 10.78 (s, 1H) ppm;

4-甲氧基-5-甲氧羰基-7-氯-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 11.68 (s, 1H) ppm;

5-三氟乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.34 (m, 1H), 6.76 (dm 2H), 7.24 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 11.14 (s, 1H) ppm;

4-乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.00 (s, 3H), 10.8 (s, 1H) 6.30 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 10.0 (s, 1H) ppm;

5-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.70 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) ppm;

5-氨基羰基-3-[3-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.08 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.10 (s, 1H) ppm;

4-乙氧羰基甲基氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (t, 3H), 3.90 (d, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 10.6 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.98

(s, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.82 (s, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.50-7.52 (m, 3H), 11.40 (s, 1H) ppm;

5-乙酰氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.90 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 10.96 (s, 1H) ppm;

5-(1,1-二甲基乙氧基)羰基氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60 (s, 9H), 2.92 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.12 (s, 1H) ppm;

5-氨基乙酰氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.10 (m, 3H), 10.32 (s, 1H), 11.00 (s, 1H) ppm;

5-乙氧羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 5.70 (t, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 10.60 (t, 1H) ppm;

5-氨基羰基甲基氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 5.60 (t, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 10.62 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[(4-羧基-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.74 (m,

4H), 6.98 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.24 (s, 1H) ppm;

5-氨基磺酰基-3-[(3-甲基-4-(3-(哌啶-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.82 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm

5-乙酰氨基-3-[1-(4-氨基甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.04 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.96 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 9.90 (s, 1H), 11.00 (s, 1H) ppm; 和

5-乙酰氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.96 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.16 (s, 1H) ppm。

F. 或者, 用三乙胺(1.0 mL, 7.2 mmol)处理 5-氨基磺酰基吲哚满-2-酮(1.0 g, 4.7 mmol)、2-乙氧羰基羰基吡咯(2.5 g, 14.5 mmol)在乙醇(120 mL)中的混合物。将反应混合物回流 24 小时。将反应混合物浓缩至约 20 mL, 用另外的三乙胺(0.2 mL, 1.44 mmol)处理, 并回流 55 小时。然后将反应物冷却至室温, 浓缩。用乙腈/水经反相 HPLC 得到 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙氧羰基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (t, 3H), 4.50 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 11.50 (s, 1H) ppm; (45 mg)和 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(羧基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.50 (s, 1H) ppm; (48 mg)。

G. 以相似的方法, 不过用可根据本领域技术人员已知的方法或根据 Archibald, J. L.等, J. Med. Chem. (1974), Vol. 17, pp. 736-739 中公开的方法制备的适当取代的(氨基羰基)羰基吡咯代替 2-乙氧羰基羰基吡咯制备以下化合物:

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(氨基羰基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.00 (br s, 2H), 8.25 (s, 1H), 11.20 (s, 1H) ppm; 和

5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(N,N-二乙基氨基羰基)亚甲基]-吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm。

H. 或者, 将 5-氨基磺酰基吡啶满-2-酮(0.22 g, 1.0 mmol)、2-(乙基氨基)羰基羰基吡咯(0.33 g, 2.0 mmol)和哌啶(0.2 mL, 2.0 mmol)的混合物在微波炉中 160°C 下照射 5 分钟。将反应混合物溶于二氯甲烷(25 mL)中。所得混合物用 0.2 N HCl (25 mL)和饱和碳酸氢钠(25 mL)洗涤、干燥(硫酸镁)并浓缩, 使用己烷/乙酸乙酯经 SiO_2 (10 g)色谱得到 5-氨基磺酰基-3-[(吡咯-2-基)(乙基氨基羰基)亚甲基]吡啶满-2-酮; (45mg), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.16 (t, 3H), 3.36 (q, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.20 (br s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.85 (t, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm。

实施例 2

式(1B)和式(1C)的化合物

A. 向 5-氰基吲哚满-2-酮(158 mg, 1 mmol)在乙醇(15 mL)中的悬浮液中加入 2-乙酰基吡咯(95 mg, 1 mmol)和哌啶(0.1 mL)。将反应混合物回流 2 小时。有金色产物从反应混合物中沉淀, 过滤, 并用乙醇洗涤得到 5-氰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; (160 mg) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.80 (s, 3H), 6.40 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm。

B. 用氢化三丁基锡(0.68 g, 2.1 mmol)和 NaN_3 (0.39 g, 2.52 mmol) 处理 5-氰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(100 mg, 0.42 mmol) 在甲苯中的溶液。所得反应混合物回流过夜。浓缩得到残余物, 将其溶于甲醇中, 并在室温下放置过夜。有橙色固体形成, 过滤并真空干燥, 得到 5-四唑-5-基-3-[1-(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; (29 mg) 为橙色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.22 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 11.22 (s, 1H) ppm。

C. 以与上述方法相似的方法, 不过使用适当取代的原料制备以下本发明的化合物:

5-氰基-3-[1-(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.40 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.40 (s, 1H) ppm。

实施例 3

式(1D)和式(1E)的化合物

A. 将 5-氨基吲哚满-2-酮(160 mg, 1 mmol)、2-乙酰基吡咯(190 mg, 1.74 mmol)和哌啶(0.4 mL)在微波炉反应容器中混合在一起, 并在微波炉反应器中加热至 160°C , 保持 8 分钟。将所得黑色固体溶于

DMSO 中, 经反相 HPLC (乙腈/水)纯化得到 5-((1-吡咯-2-基)亚乙基)氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; (20 mg)为三氟乙酸盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.74 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 4.90 (d, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 11.28 (brs, 1H) ppm。

B. 或者, 用二异丙基乙胺(DIEA) (3 mL)处理 5-氨基甲基吲哚满-2-酮乙酸盐(220 mg, 1 mmol)在乙醇(10 mL)中的溶液。20 分钟后, 加入 2-吡咯甲醛(95 mg, 1 mmol)和吡咯烷(0.05 mL), 将反应混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。浓缩溶剂得到油状物, 经反相 HPLC (乙腈/水)纯化得到 5-氨基甲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; 为三氟乙酸盐 (70 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.98 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.20 (brs, 2H), 11.00 (s, 1H) ppm。

C. 以与以上 A 和 B 部分中所述相似的方法, 不过使用适当取代的原料, 制备以下本发明的化合物:

5-氨基甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.80 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.38 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (brs, 2H), 11.08 (s, 1H) ppm;

4-(吡咯-2-基)亚甲氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.2 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 6.7 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.8 (dd, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 11.7 (m, 2H) ppm。

实施例 4

式(IF)的化合物

A. 向 5-硝基-3-[(4-(二甲基乙氧羰基氨基甲基)-吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮(0.8 g, 2 mmol)在乙酸乙酯/吡啶(60 mL/9 mL)中的悬浮液中加入氯化锡(II)二水合物, 将反应混合物回流 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 将滤液在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用水洗涤, 再次通过硅藻土过滤。然后用盐水洗涤有机层并浓缩, 得到 5-氨基-3-[(4-(二甲基乙氧羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮, 为红色固体(0.68 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 10.52 (s, 1H) ppm。在标准条件下水解得到 5-氨基-3-[(4-(氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.26 (s, 1), 7.38 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 10.18 (s, 1H) ppm。

B. 以与上述相似的方法不过使用适当取代的原料制备下面式(I_f)的化合物:

6-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.30 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 11.04 (s, 1H) ppm;

4-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.30 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.15 (dd, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 10.6 (s, 1H) ppm;

5-氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.68 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 10.60 (s, 1H) ppm;

5-氨基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 6.38 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 11.02 (s, 1H) ppm;

5-氨基-3-[1-(4-(2-氨基乙基氨甲酰基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.52 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.6 (s, 2H), 8.42 (t, 1H), 11.06 (s, 1H) ppm; 和

5-氨基-3-[(吡咯-2-基)(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)丙-1-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.70 (d, 2H), 4.70 (t, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 11.38 (s, 1H) ppm。

实施例 5

式(IG)的化合物

A. 向 5-脲基吲哚满-2-酮(326 mg, 1.71 mmol)在乙醇中的溶液中加入 4-溴-2-吡咯甲醛(297 mg, 1.71 mmol)和哌啶(0.2 mL)。将反应混合物回流 18 小时。将混合物冷却并过滤, 得到金色固体, 将其用乙醇和乙醚洗涤, 得到 5-脲基-3-[(4-溴吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; (453 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 6.96 (s, 1H), 7.02-7.04 (dd, 1H); 7.41-7.42 (m, 1H); 7.52-7.53 (m, 1H); 7.73-7.74 (d, 1H); 8.34 (s, 1H); 10.82 (bd, 1H); 13.5 (bs, 1H) ppm。

B. 或者, 向 5-氨基-3-[(4-(氨甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; (178 mg, 0.46 mmol)在 THF (30 mL)中的溶液中加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(0.3 mL, 2.90 mmol), 并在室温下将反应混合物搅拌 18 小时。滤出沉淀, 用 THF 洗涤, 得到褐色化合物 5-脲基-3-[1-(4-(1,1-

二甲基乙氧羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; (130 mg, 68%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.98 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 4.04 (d, 2H), 5.70 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm.

C. 以与以上 A 或 B 部分中所述相似的方法使用适当取代的原料制备下面的式(Ig)的化合物:

5-脲基-3-[(4-(2-(咪唑-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.85 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.21 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.95 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.05 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.19 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (d, 2H) ppm;

5-脲基-3-[(4-((3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.83 (d, 6H), 3.41-4.20 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 9.82 (s, 1H), 10.82 (s, 1);

5-脲基-3-[(4-((3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.83 (d, 6H), 3.41-4.20 (m, 5H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 8.38 (m, 2H), 9.98 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡

咪唑满-2-酮: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.83 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.24 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.81 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]咪唑满-2-酮: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.14 (m, 2), 3.25 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.14 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]咪唑满-2-酮: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.81 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 4.43 (m, 2), 6.74 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.81 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]咪唑满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.81 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 3.40 (水掩蔽的峰, m, 4H), 5.77 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.83 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]咪唑满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (sm, 6H), 3.26 (m 2H), 3.64 (m, 2H), 5.78 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1), 7.26 (s, 1), 8.76 (t, 1H), 9.30 (brs 1H), 10.78 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]咪

噪满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.83 (bs, 4H); 3.10 (bs, 4H); 5.78 (s, 2H), 6.75-6.77 (d, 1H); 6.99-7.02 (dd, 1H); 7.25-7.27 (d, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.45-7.49 (dd, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.73-7.75 (d, 1H); 7.86-7.87 (m, 1H); 8.36 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), ; 13.46 (s, 1H) ppm; 加有几滴 D_2O 以澄清的同一样品: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 加几滴 D_2O) δ 2.78 (s, 3H); 3.10 (bs, 4H); 3.31 (bs, 4H); 6.77-6.79 (d, 1H); 6.99-7.01 (dd, 1H); 7.22-7.23 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.43-7.47 (t, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.71-7.73 (d, 1H); 7.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲噪满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.45 (m, 6H), 2.18 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 2.74 (m, 4H), 5.81 (s, 2), 6.70 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基乙基)-3,5-二甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲噪满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H), 2.27 (m, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 10.58 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲噪满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.90 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 3H), 4.25 (d, 1H), 4.90 (br d, 1H), 5.75 (br s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)羧基苯基)吡咯-2-基)亚

甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75-2.00 (bm, 2H), 3.20-3.23 (d, 1H), 3.49-3.61 (m, 2H), 4.23 (bs, 1H), 4.33 (bs, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.74-6.76 (d, 1H), 7.03-7.05 (dd, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.40-7.44 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.48 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 5.78 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.38 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (t, 1), 7.97 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.65 (m, 2H), 10.68 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(吡啶-4-基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.75 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.65 (d, 2H), 10.65 (s, 1H), 11.33 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.64 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基乙基)-3-甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.61

(m, 4H), 2.76 (s, 3H), 3.88 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.63 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(嘧啶-5-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.78 (s, 2H), 6.75-6.77 (d, 1H), 7.05-7.07 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 10.82 (s, 1H), 13.34 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(5-甲氧基嘧啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.88 (s, 3H), 5.78 (s, 2H), 6.75-6.77 (d, 1H), 7.03-7.06 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.18-8.12 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.78-10.79 (bd, 1H) ppm;

5-(脲基)甲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 5.50 (brs, 2H), 6.36 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 10.98 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚丙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 5.82 (br s, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.95 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.80 (br s, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.35 (br s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H), 5.36 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.73 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.68 (d, 1H),

6.84 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.8 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(3-氨基乙酰氨基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.70 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.04 (brs, 3H) ppm;

5-脲基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.72 (s, 3H), 5.70 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-(N'-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.04 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 6.00 (t, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.88 (s, 1H) ppm;

5-(N'-苯基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76 (s, 3H), 6.38 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

5-(N-乙基脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.02 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 11.10 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.40 (s, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.1-7.16 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 8.80 (m, 2H), 11.00 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(2-甲氧基吡啶-5-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (s, 3H), 5.38 (s, 1H), 5.76 (m, 2H), 6.22 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.65 (brs, 2H), 6.32 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.85 (b, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.18 (s, 1H) ppm;

5-(N'-氨基羰基脲基)-3-[(吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.38 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.85 (b, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.30 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(吡啶-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.4 (s, 1H), 5.6 (m, 3H), 6.2 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 11 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(吡咯-2-基)(4-甲氧基苯基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.8 (s, 3H), 5.4 (m, 1H), 5.6 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.2 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.68 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 5.78 (brs, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.02 (brs, 2H), 8.26 (s, 1H), 10.88 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(乙酰氨基甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 5.74 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.72 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[-(4-(((1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基)-羰基氨基-甲基)吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 5.68 (brs, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.38 (s, 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(氨基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 4.22 (d, 2H), 5.88 (brs, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (brs, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 10.96 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (s, 3H), 3.74 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 5.68 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 9.16 (t, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(羟基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3H), 3.82 (d, 2H), 4.24 (d, 2H), 5.44 (t, 1H), 5.72 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 1.62 (d, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.88 (d, 2H), 4.18 (d, 2H), 5.68 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚

满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70 (m, 2H), 1.82 (d, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 5.70 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.32 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-((1,1-二甲基乙氧羰基)乙酰氨基)-甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 5.70 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.32 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(1-(1,1-二甲基乙氧羰基)吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.24 (s, 9H), 1.80 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 4.18 (m, 3H), 5.64 (brs, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.40 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-((2-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)乙基)-羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (s, 9H), 2.22 (t, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 4.18 (m, 3H), 5.70 (brs, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(羧基乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.64 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 5.68 (brs, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(吡咯烷-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.06 (brs, 1H), 4.35 (m, 2H), 5.72 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (brs, 1), 8.88 (t, 1H), 9.24 (brs, 1H), 10.88 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(吡啶-3-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.66 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.74 (q, 1H), 9.22 (m, 2H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-((2-氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.44 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 5.72 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.70 (brs, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.86 (s, ppm;

5-脲基-3-[1-((4-((1,2-二氨基乙基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基)吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.36 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.50 (brs, 4H), 8.70 (brs, 4H), 9.00 (t, 1H), 10.84 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-((1-氨基-2-甲氧羰基乙基)羰基氨基)-甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.70 (s, 3H), 2.78 (dq, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.20 (br, 1H), 4.44 (dd, 1H), 5.76 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.36 (brs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (t, 1H), 10.86 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-((3-氨基-1-乙酰氨基丙-1-基)羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.78 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.35 (q, 1H), 5.74 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.70 (brs, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.86 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(哌嗪-2-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (s, 3H), 3.08 (m, 4H),

3.52 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.24 (dq, 2H), 5.74 (brs, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.92 (brs, 1H), 10.84 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(1-甲基哌啶-4-基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76 (m, 2H), 1.90 (d, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.74 (d, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.20 (d, 2H), 5.72 (brs, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.98 (brs, 1H), 10.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[1-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基羰基氨基)甲基吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64 (m, 4H), 1.86 (d, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.74 (d, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 4.18 (d, 2H), 5.72 (brs, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.80 (s, 1), 8.38 (t, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.22 (brs, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(哌啶-1-基甲基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (m, 2H); 1.51 (m, 4H); 2.41 (m, 4H); 3.46 (bs 2H); 5.77 (s, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 7.05-7.07 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.10-8.11 (m, 1H); 8.34 (s, 1H); 10.83 (bs, 1H); 13.91 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.14 (s, 3H); 2.32 (bs, 4H); 2.49 (bs, 4H); 3.52 (s, 2H); 5.77 (s, 1H); 6.74-6.76 (d, 1H); 6.96 (s, 1H), 7.02-7.04 (dd, 1H); 7.29 (d, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.25-7.30 (d, 1H); 8.08-8.09 (m, 1H); 8.34 (s, 1H); 10.84 (bs, 1H); 12.12 (bs, 2H); 14.79 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.79 (s, 3H); 5.77 (s, 2H); 6.74-6.78 (m, 2H); 7.02-7.04 (dd, 1H); 7.15-7.20 (m, 2H); 7.26-7.30 (m, 2H); 7.57 (s, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 10.76 (bs, 1H); 13.51 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.76 (s, 3H); 5.76 (s, 2H); 6.74-6.76 (s, 1H); 6.93-6.95 (ddd, 2H); 7.04 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H), 7.52-7.55 (ddd, 2H), 7.56 (s, 1H); 7.71-7.73 (m, 2H); 8.32 (s, 1H); 10.74 (bs, 1H); 13.55 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.59-6.61 (dd, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 6.98-7.04 (m, 4H); 7.13-7.18 (m, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.33 (s, 1H); 9.36 (bs, 1H); 10.76 (bs, 1H); 13.53 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05 (s, 3H), 5.77 (s, 2H); 6.74-6.78 (d, 1H); 7.04-7.07 (dd, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.27-7.28 (m, 2H); 7.41-7.44 (m, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.71-7.72 (d, 2H); 7.79 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 9.95 (s, 1H); 10.76 (bs, 1H); 13.53 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.92 (s, 2H); 6.74-6.78 (d, 1H); 7.09-7.12 (dd, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.34-7.38 (dd, 1H); 7.41-7.44 (m, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.66-7.68 (d, 1H); 7.71-7.73 (d, 2H) 7.83 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.71 (bs, 1H); 10.79 (bs, 1H); 13.5 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.03-7.06 (dd, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.34-7.40 (dd, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.75-7.76 (d,

1H); 7.90-7.91 (d, 1H); 7.97-8.00 (dt, 1H); 8.33 (bs, 1H); 8.39-8.40 (dd, 1H); 8.87-8.89 (d, 1H); 10.77-10.79 (d, 1H); 13.42 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.19 (bs, 4H), 3.64 (bs, 4H); 3.99 (bs, 3H); 4.19 (s, 2H); 4.78 (bs, 1H); 5.82 (bs, 2H); 6.59-6.62 (ddd, 1H); 6.98-6.99 (m, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.04-7.05 (d, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.12-7.14 (m, 2H); 7.25-7.30 (m, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.77-7.78 (m, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.38 (bs, 1H); 13.83 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(哌嗪-1-基甲基羰基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.85-3.00 (bs, 4H); 3.35-3.45 (bs, 4H); 5.77 (bs, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.01-7.04 (dd, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.07-8.09 (dd, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.62-8.74 (bs, 1H); 10.86 (s, 1H); 13.32 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-甲氧羰基甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.64 (s, 3H); 4.65 (s, 2H); 5.75 (bs, 2H); 6.54-6.56 (dd, 1H); 6.69-6.71 (d, 1H); 6.88-6.71 (d, 1H); 6.94 (s, 1H); 6.97-6.99 (d, 1H); 7.01-7.04 (dd, 1H); 7.08-7.12 (dd, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.67 (s, 1H); 7.70 (s, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.32 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-甲氧羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.84 (s, 3H); 5.78 (s, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.04-7.06 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.77-7.78 (d, 3H); 7.94-7.96 (d, 3H); 8.35 (s, 1H); 10.80 (bs, 1H); 13.41 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.05-7.07

(dd, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.39-7.46 (m, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.67-7.69 (d, 1H); 7.73-7.76 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 10.78 (bs, 1H); 13.49 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3,4-二甲氧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮;
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.75 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 5.77 (s, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 6.93-6.95 (d, 1H); 7.02-7.04 (dd, 1H); 7.12-7.14 (dd, 1H); 7.17-7.21 (dd, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.73-7.75 (dd, 2H); 8.33 (s, 1H); 10.74 (bs, 1H); 13.55 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-羧基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.19 (bs, 2H); 6.71-6.73 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.43-7.45 (m, 2H); 7.59-7.63 (m, 3H); 7.83 (s, 1H); 7.93-7.95 (d, 2H); 9.74 (bs, 1H); 10.74 (bs, 1H); 13.55 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3,4-二羟基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.57 (s, 2H); 6.69-6.75 (m, 2H); 6.86-6.89 (dd, 1H); 6.97-7.12 (m, 2H); 7.56-7.60 (m, 1H); 7.71-7.73 (m, 2H); 8.32-8.33 (m, 1H); 8.74 (bs, 1H); 10.69-10.73 (bd, 1H); 13.60 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基氨基)甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H); 4.14-4.16 (d, 2H); 5.77 (bs, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 7.04-7.07 (m, 2H); 7.22 (bs, 1H); 7.29-7.33 (dd, 1H); 7.39-7.42 (dd, 1H); 7.46-7.48 (m, 2H); 7.61 (s, 1H); 7.71-7.72 (d, 1H); 7.76-7.77 (dd, 1H); 8.33 (s, 1H); 10.76 (s, 1H); 13.51 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.06 (s, 2H); 5.77 (bs, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.01-7.04 (dd, 1H); 7.26-7.28 (m, 2H); 7.41-7.45 (dd, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.62-7.64 (d, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.79-7.80

(dd, 1H); 8.17 (bs, 2H); 8.36 (s, 1H); 10.76 (s, 1H); 13.46 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-乙酰氨基甲基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.89 (s, 3H); 4.26-4.29 (d, 2H); 5.77 (bs, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 7.03-7.06 (dd, 1H); 7.07-7.09 (d, 1H), 7.24 (m, 1H); 7.29-7.33 (dd, 1H); 7.49-7.50 (m, 2H); 7.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H); 7.78 (m, 1H); 8.33-8.37 (m, 2H); 10.76 (s, 1H); 13.51 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(1,1-二甲基乙氧羰基)氨基甲基羰基-氨基甲基-苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40 (s, 9H); 3.58-3.60 (d, 2H); 4.30-4.32 (d, 2H); 5.77 (bs, 2H); 6.74-6.76 (d, 1H); 7.01-7.08 (m, 3H); 7.28-7.31 (m, 2H); 7.47-7.50 (m, 2H); 7.57 (s, 1H); 7.73-7.74 (d, 1H); 7.82 (bs, 1H); 8.30-8.33 (m, 2H); 10.76 (bs, 1H), 13.48 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-甲基磺酰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.20 (s, 3H); 5.77 (bs, 2H); 6.75-6.77 (d, 1H); 7.04-7.06 (dd, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.75-7.76 (d, 1H); 7.85-7.90 (m, 4H); 7.97 (m, 1H); 8.35 (s, 1H); 10.81 (bs, 1H); 13.39 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-乙氧羰基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.18 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.85 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-羧基乙基)羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.5 (被 DMSO 掩蔽, t, 2H), 3.02 (t, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.84 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (m, 1H), 1.66 (t, 3H), 1.79 (d, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.75 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-乙氧羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.83 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (m, 6H), 2.79 (m, 4H), 5.93 (s, 2), 6.74 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.95 (s, ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-吗啉-4-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.16 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.51-3.69 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 9.82 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 10.81 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(吡啶-3-基甲基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.52 (d, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.65-8.82 (m, 3H), 10.81 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-羧基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.78 (m, 4H), 5.93 (s, 2), 6.72 (d, 1), 7.19 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.73 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(3-哌啶-1-基丙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.81 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (s, 6H), 3.17 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.32 (m, 2H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(3-甲基-4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.38 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.80 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-苯基吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.77 (s, 2H); 6.74-6.76 (dd, 1H); 7.02-7.05 (dd, 1H); 7.17-7.21 (dd, 1H); 7.26 (dd, 1H); 7.34-7.38 (dd, 2H); 7.56-7.62 (m, 3H); 7.74 (d, 1H); 7.81-7.82 (dd, 1H); 8.33 (s, 1H); 10.76 (s, 1H); 13.50 (bs, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-(4-(2-哌啶-1-基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.37 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.82 (d, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.61 (m, 2H),

5.77 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 9.00 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-((吗啉-4-基甲基)羰基氨基甲基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /TFA) δ 3.10-3.20 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.85 (t, 1H) ppm;

5-脲基-3-[(4-((哌啶-1-基)乙酰氨基)甲基吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 /TFA) δ 1.40 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 5H), 3.00 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.90 (t, 1H), 9.64 (br s, 1H) ppm; 和

5-脲基-3-[(4-(4-(2-二甲氨基乙基)氨基羰基苯基)吡咯-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.84 (d, 6H), 3.26 (t, 2H), 3.59 (q, 2H), 5.77 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.90 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 9.27 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm。

实施例 6

式(IH)和式(IJ)的化合物

A. 在室温下用 2-溴乙基异氰酸酯(105 mg, 0.63 mmol)处理 5-氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(150 mg, 0.63 mmol)在无水四氢呋喃(15 mL)中的溶液。将所得反应混合物在 45°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩。使用 2:1 己烷/乙酸乙酯进行 SiO_2 (5 g) 色谱, 得到 5-(N'-(2-溴乙基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮和 5-(4,5-二氢噁唑-2-基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮

的混合物(120 mg)。

B. 用三乙胺(61 mg, 0.6 mmol)处理 5-(N'-(2-溴乙基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮、5-(4,5-二氢噁唑-2-基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(120 mg)和 DMF (5 mL)的溶液。搅拌过夜后,将反应物倾入水(25 mL)中得到固体,滤出。经反相 HPLC (乙腈/水)纯化得到 5-(4,5-二氢噁唑-2-基氨基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮;(26 mg); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.76 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.20 (s, 1H) ppm。

C. 以如上所述相似的方法制备其它的式(Ih)和式(Ik)的化合物。

实施例 7

式(II)和式(IK)的化合物

A. 在室温下用异氰酸根合乙酸乙酯(195 mg, 1.5 mmol)处理 5-氨基-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(360 mg, 1.5 mmol)在四氢呋喃 (15 mL)中的溶液。搅拌过夜后,加入甲醇(5 mL),并将反应物浓缩。用 1:2 己烷/乙酸乙酯经 SiO_2 (7.2 g)色谱得到 5-(N'-(乙氧羰基甲基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (t, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.96 (d, 2H), 4.22 (q, 2H), 6.44 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.02 (s, 1H) ppm; (200 mg)。

B. 用 NaH (16 mg, 0.40mol)处理 5-(N'-(乙氧羰基甲基)脲基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮(95 mg, 0.25 mmol)在四氢呋喃 (2.5 mL)中的溶液。搅拌过夜后,加入乙酸乙酯(15 mL)和水(5 mL),用 6 N HCl 中和反应混合物。干燥(NaSO_4)有机层,浓缩得到粗产物(90 mg)。经反相 HPLC (乙腈/水)纯化得到 5-(2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-[1-(吡咯-2-基)亚乙基]吲哚满-2-酮; (8 mg); ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 2.72 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.14 (s, 1H) ppm。

B. 以如上所述相似的方法制备式(Ii)和式(Ik)的化合物。

实施例 8

式(IIA)的化合物

A. 将于密封试管中的 4-乙酰基咪唑(0.7 g, 3.1 mmol)和 5-硝基吡啶满-2-酮(0.56 g, 3.1 mmol)在哌啶存在下在 135°C 下加热。30 分钟后, 将反应混合物冷却至室温, 浓缩。乙醇中重结晶得到 0.66 g 5-硝基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吡啶满-2-酮。

B. 将 5-硝基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吡啶满-2-酮(0.55 g, 2 mmol)悬浮于乙酸乙酯(50 mL)中, 加入氯化锡(4.6 g, 20 mmol)。将所得反应混合物在 70°C 下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 并加入碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取得到 0.4 g 5-氨基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吡啶满-2-酮。

C. 将 5-氨基-3-[1-(咪唑-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮(0.3 g, 1.3 mmol)悬浮于四氢呋喃(100 mL)中, 并加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(0.5 mL, 3.75 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 日。浓缩反应混合物, 溶于乙腈/水/TFA 中。过滤收集可溶性固体, 溶于 DMSO 中, 经 HPLC 纯化得到 80 mg 5-脒基-3-[1-(咪唑-4-基)亚乙基]吡啶满-2-酮; 为橙色固体; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.6 (s, 3H), 5.8 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 11.1 (s, 1H) ppm。

D. 以与以上 A-C 部分中所述相似的方法, 不过使用适当取代的原料, 制备下面的式(IIa)的化合物:

5-羟基-3-[1-(咪唑-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 6.70 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 11.02 (s, 1H) ppm;

5-羟基-3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.76 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 11.22 (s, 1H) ppm;

3-[(咪唑-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 11.7 (s, 1H) ppm;

3-[(咪唑-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.00 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 11.6 (s, 1H) ppm;

6-氟-3-[(吡啶-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.68 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.11 (dd, 1H), 10.78 (s, 1H) ppm;

6-氟-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63-6.71 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.72 (d, 2H), 10.84 (s, 1H) ppm;

3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81-6.90 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.73 (d, 2H), 10.66 (s, 1H) ppm;

5-溴-3-[(吡啶-4-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.78-6.88 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.75 (d, 2H), 10.82 (s, 1H) ppm;

3-[(吡啶-3-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.82-6.91 (m, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.63 (m, 1H)

ppm;

6-氟-3-[(呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.69 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 10.70 (m, 1H) ppm;

3-[(5-甲基呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.52 (s, 3H), 6.46 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 10.47 (m, 1H) ppm;

3-[(5-(乙酰氧基甲基)呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.16-7.28 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 10.53 (m, 1H) ppm;

3-[(5-乙基呋喃-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.4 (t, 3H) ppm;

3-[(3-甲基噻吩-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.41 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 10.60 (m, 1H) ppm;

3-[(5-甲基噻吩-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.52 (m, 1H) ppm;

3-[(4-溴噻吩-2-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 10.67 (m, 1H) ppm;

3-[(蔡-1-基)亚甲基]吲哚满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.69 (dd, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H),

7.65 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 10.65 (m, 1H) ppm;

3-[(蔡-2-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.62 (m, 1H) ppm;

6-氟-3-[(吡啶-3-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.81 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.05 (m, 1H) ppm;

3-[(喹啉-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.65-6.72 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.03 (m, 1H), 10.72 (m, 1H) ppm;

3-[(5-甲基咪唑-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.50 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.0 (s, 1H) ppm;

3-[(1,3-二甲基-5-氯吡唑-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 10.6 (s, 1H) ppm; 和

3-[(3-苯基吡唑-4-基)亚甲基]吡啶满-2-酮; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.80 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.5 (s, 1H) ppm。

实施例 9

该实施例例示用于口服给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物组合物的制备:

A.

成分	%重量/重量
本发明的化合物	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

将上述成分混合，分装至硬明胶胶囊中，每粒胶囊含 100 mg，每粒胶囊将为约一整天的剂量。

B.

成分	%重量/重量
本发明的化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	69.6%
PVP (聚乙烯吡咯烷酮)	0.9%

将除硬脂酸镁以外的上述成分混合，用水作为制粒液体进行制粒。然后将制剂干燥，与硬脂酸镁混合，并用适当的压片机制成片剂。

C.

成分	
本发明的化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
聚山梨糖醇酯 80	1.0 g
水	加至足量 100 ml

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和聚山梨糖醇酯 80 中。然后在搅拌下加入足量的水使溶液为 100 ml，将溶液过滤并装入瓶中。

D.

成分	%重量/重量
本发明的化合物	20.0%
花生油	78.0%
Span 60	2.0%

将上述成分熔化、混合并装入软弹性胶囊中。

E.

成分	%重量/重量
本发明的化合物	1.0%
甲基纤维素或羧甲基纤维素	2.0%
0.9%盐水	加至足量 100 ml

将本发明的化合物溶于纤维素/盐水溶液中，过滤并装入瓶中待用。

实施例 10

该实施例例示用于肠胃外给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分

本发明的化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
聚山梨糖醇酯 80	1.0 g
0.9%盐水	加至足量 100 ml

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400、聚山梨糖醇酯 80 中。然后在搅拌下加入足量的 0.9%盐水得到 100 mL 静脉内注射用溶液，将该溶通过 0.2 μ m 膜滤器过滤，并在无菌条件下包装。

实施例 11

该实施例例示栓剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	%重量/重量
本发明的化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将各成分一起熔化，在蒸气浴上混合，并倾入容纳 2.5 g 总重量的模中。

实施例 12

该实施例例示用于吹入给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	%重量/重量
微粉化的本发明的化合物	1.0%
微粉化乳糖	99.0%

将所述成分研磨、混合并装入配有定量泵的吹入器中。

实施例 13

该实施例例示雾化形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	%重量/重量
本发明的化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明的化合物溶于乙醇中，并与水混合。然后将制剂装入配有定量泵的雾化器中。

实施例 14

该实施例例示气雾剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备:

成分	%重量/重量
本发明的化合物	0.10%
抛射剂 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明的化合物分散于油酸和该抛射剂中。然后将所得混合物倾入带有计量阀的气雾剂容器中。

实施例 15

基于细胞的测定法

A. 材料

前列腺癌细胞(PC-3)和乳腺癌细胞(MDA-468)从 ATCC (Manassas, VA)获得。哺乳动物蛋白提取试剂(MPER)、Halt 蛋白酶抑制剂混合物、BCA 蛋白试剂和 Supersignal Western Chemiluminescent 试剂从 Pierce Chemical Co.(Rockford, IL)获得。10% Tris-甘氨酸凝胶(1.0 mm, 15-孔)和硝酸纤维素(0.2 微米)从 Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA)获得。琼脂购于 EM Science。抗磷酸-AKT (Thr308, # 9275)多克隆抗体、抗磷酸-S6-激酶(Thr389, # 9205)多克隆抗体以及抗兔 IgG-HRP 缀合物从 Cell Signaling Technologies (Beverly, MA)获得。氮蓝四唑试剂和星形孢菌素购于 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)。LY294002 购于 Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI)。所有其它材料均是试剂级质量的材料。

B. 细胞生长条件

PC-3 细胞在补加有 7% (v/v)胎牛血清(fcs)和 2 mM 谷氨酰胺的 F12K 培养基中生长。MDA-468 细胞在补加有 10% (v/v) fcs、2 mM

谷氨酰胺、1 mM 丙酮酸钠、0.1 mM 非必需氨基酸、10 mM Hepes 和 1 µg/ml 胰岛素的 MEM-α 中生长。所有细胞系都在 37°C、5%CO₂ 气氛的加湿培养箱中培养。

C. 使用蛋白印迹分析的细胞测定法

用化合物处理细胞阻断了 AKT 和/或 s6-激酶的激活,其由 AKT 的磷酸化活性形式的水平(用磷酸-Thr-308-AKT 抗体检测)或 S6 激酶的磷酸化活性形式的水平(用磷酸-Thr-389-S6-激酶抗体检测)所反映。为进行该测定法,将 PC-3 细胞以每孔 100000-120000 个细胞种于 24-孔板(Corning Costar)中,培养过夜至 90%汇合。第二天,用 1.5 mL PBS 洗涤细胞一次,并将培养基用含低血清(0.1 % fcs)的生长培养基(饥饿培养基)代替。经过第二夜过夜培养后,将培养基用 0.5 mL/孔的饥饿培养基代替。一些测定还在正常生长培养基(7% fcs, PC-3 或 10% fcs, MDA-468)中进行。用 DMSO 终浓度为 1 % v/v (每 0.5 mL 培养基加 5 µl)的载体对照(DMSO)或本发明的化合物处理细胞,将细胞培养所述时间。通过吸去培养基终止培养,用 1.0 mL PBS 洗涤各孔,用 0.1 mL 补加有蛋白酶抑制剂(Halt 试剂)和磷酸酶抑制剂(1 mM NaF, 1 mM 钒酸钠)的 MPER 试剂裂解细胞。将细胞裂解物简单离心除去不溶碎片,取等分试样做蛋白质分析(BCA)和蛋白质印迹分析。对于蛋白质印迹分析,将裂解物与 Laemmli SDS 样品缓冲液混合,煮沸,加样至 10%Tris-甘氨酸凝胶中,将每条泳道中加的蛋白的量标准化。将电泳后的凝胶转移至硝酸纤维素纸上,用在含有 0.1%吐温 20 的 Tris-缓冲盐水中的 5%牛奶进行封闭,并与一抗(磷酸-AKT-Thr308 @ 1:667, 磷酸-S6 激酶 @ 1:1000)一起温育过夜。将印迹用封闭缓冲液洗涤三次,与抗兔 IgG-HRP @ 1:2000 一起温育 1 小时。将洗涤的印迹用 Supersignal Western Chemiluminescent 检测系统显影,用 Bio Rad CCD 相机扫描胶片,并用 Bio Rad Quantity-One 软件将磷酸-蛋白带定量。

D. 软琼脂效力测定法

用本发明的化合物处理铺在软琼脂中的 PC-3 和 MDA-468 细胞显示了集落生长的剂量依赖性抑制(以集落大小和数量来测定)。化合物处理的软琼脂中的 PC-3 和 MDA-468 细胞的生长时间约为 2 星期。为进行该测定法, 在培养板(Corning 35 mm × 10 mm)底层铺一层于生长培养基中的 0.5%琼脂, 每孔 2 ml。用胰蛋白酶处理细胞, 用 21 号针将其分散为单细胞, 并接种于 0.3%琼脂/生长培养基的顶层, 1.5 mL/板, 每板含有 4500 个细胞。第二天, 第一次加入载体或化合物处理, 体积为 1.0 mL 的含 1% DMSO 的 0.3%琼脂/生长培养基。调整化合物的浓度使之反映板中琼脂的总体积。细胞生长 7 天, 进行第二次处理(加入另外的 1 mL 0.3%琼脂)。每隔几天目测集落的生长和存活情况。在第 12-14 天加入氮蓝四唑(0.5 mg/mL PBS), 每板 0.3 mL, 并允许存活的集落显色 1-2 天。用 Bio Rad CCD 相机扫描培养板, 并使用 ImagePro 软件定量集落数目和总染色面积。

E. AKT2 和 PDK-1 表达和纯化

通过将 AKT2 经 BamH1 和 Bgl2 限制酶切位点克隆入 pBlueBacHis2A (Invitrogen Corp.) 中构建 pHisAKT2, 在来源于该载体的 38 个氨基酸的 N 末端 His 标签序列之后形成融合蛋白。该新的 N 末端序列+AKT2 的前 10 个残基如下:

MPRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDRWGSMNE
VSVIKEG (AKT2 为下划线部分, His-6 为黑体)。相似地, 通过将

PDK-1 在 EcoR1 克隆位点处克隆入 pBlueBacHis2A (Invitrogen Corp.) 中构建 pHisPDK-1, 在 N 末端 His- 标签 (...ICSWYHGILDMARTTSQLYD...的前面序列(PDK-1 序列为下划线部分))之后形成融合蛋白。新的 N 末端序列+PDK-1 的前 10 个残基如下:

MPRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDRWGSELEI
CSWYHGILDMARTTSQLYD...(PDK-1 是下划线部分, His-6 为黑
体)。

含有 His-标记的 AKT2 或 His-标记的 PDK-1 的 cDNA 的重组杆状病毒以下面的方法制备。pHisAKT2 或 pHisPDK-1 与 Bac-N-Blue (Invitrogen)病毒 DNA 共转染入 SF-21 细胞中, 3-4 天后, 分离病毒上清液, 并将重组病毒进行噬斑纯化。选择表达 His-标记的 AKT2 (HisAKT-V)或 His-标记的 PDK-1 (HisPDK-1-V)的 cDNA 克隆, 扩增作为原种用于下面描述的重组蛋白的表达。

为表达 His-标记的 AKT2 和 PDK-1, 用重组病毒(即 HisPDK-1-V 或 HisAKT2-V)感染 10 升 SF-21 昆虫细胞悬液, 感染后 3-4 天收集细胞并冻存。为纯化重组的 His-标记的 AKT2 和 PDK-1, 将细胞沉淀冻融, 匀浆(在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中, 补加有 10% TritonX-100、0.5 M NaCl、2 g/l NaF、2.5 μ g/mL 抑肽酶、5 μ g/mL 亮抑酶肽、1.25 μ g/mL 抑胃酶肽、0.1% β -巯基乙醇和 1 mM 钒酸酯(vanadate)、10 mM 咪唑, 调节 pH 至 7.6), 并通过连续两轮 Ni^{2+} 亲和层析然后凝胶过滤来纯化。将酶以小的等分部分冷冻, 并在 -80°C 下储存于 pH 7.5 的 50 mM Tris-HCl、pH 7.5 的 150 mM NaCl、0.1 mM EGTA、0.1 mM EDTA、0.2 μ M 苯脒、0.1% β -巯基乙醇和 0.25 M 蔗糖中。适合于化合物测定的重组酶也可以从 Upstate Biotechnology 购买(PDK-1 目录号 14-280; AKT2 目录号 14-422)。

实施例 16

酶测定法

A. AKT2 的 PDK-1 依赖性激活及其之后的酶活性

通过测定 PDK-1 依赖性的 AKT 激活的测定法来评价化合物的特征, 所述测定 PDK-1 依赖性的 AKT 激活的测定法通过已发表的

方法(例如 Alessi, D. R. 等, “Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase B,” *Current Biology* (1997), Vol. 7, pp. 261-269)的改良来进行。

纯化的人 AKT2 的活性通过其中该酶在磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂)存在下首先被 PDK-1 激活的测定法常规地测定。一旦激活,用闪烁亲近测定法(SPA)测定 AKT2 依赖性的肽底物磷酸化。

磷脂囊泡如下制备:将磷脂酰胆碱(Sigma 目录号 P-1287)和磷脂酰丝氨酸(Sigma 目录号 P-6641)各 2.2 mg 转移至硼硅玻璃试管中,并在氮气下干燥。将 1 mg PIP₂ (Biomol 目录号 PH-106)悬浮于 pH 7.5 的 9.5 mL 10 mM HEPES 中并转移至该干燥的脂质中。将试管涡旋混合至产生乳状悬浮液。然后将试管置于外套中有冰水的杯型破碎头(cup horn)超声仪(Branson Instruments)中,中等功率超声 20 分钟直至获得透明的磷脂囊泡制剂。将囊泡悬浮液分为等分部分冷冻于 -80℃ 备用。

测定在 96 孔聚丙烯 V 形底培养板中进行。在室温下温育 2 小时。体积为 60 μL 的测定混合物含有: pH 7.2 的 15 mM MOPS、1 mg/mL 牛血清白蛋白、18 mM β 甘油磷酸酯、0.7 mM 二硫苏糖醇、3 mM EGTA, 10 mM MgOAc, 7.5 μM ATP, 0.2 μCi [γ-³³P]ATP, 7.5 μM 生物素化肽底物(生物素-ARRRDGGGAQPFRPRAATF)、0.5 μL 含有 PIP₂ 的磷脂囊泡、60 pg 纯化的重组人 PDK-1 和 172 ng 纯化的重组人 AKT2。加入来自 DMSO 中的储备液中的受试化合物。DMSO 终浓度为 2.5%, 温育完后, 将 10 μL 测定混合物转移至 96 孔透明底聚苯乙烯板(Wallac Isoplate)中, 该板中含有悬浮于含有 50 mM EDTA 和 0.1% Triton X-100 的 200 μL pH 7.4 的磷酸盐缓冲盐水中的 0.33 mg 链霉抗生物素包被的 SPA 珠(Amersham 目录号 RPNQ0007)。简单地振摇后, 在室温下放置过夜以使 SPA 珠沉降于板底。用 Wallac

MicroBeta 闪烁计数器测量的产物形成的量与温育时间和所加入的 PDK-1 及无活性的 AKT2 的量成正比。以低于最适水平加入 PDK-1, 这样使得该测定法能够灵敏地检测出 AKT2 激活抑制剂以及直接的 AKT2 激酶抑制剂。该测定法的 z' -因子大于 0.7。

已显示肽底物的苏氨酸磷酸残基上的磷酸化依赖于温育过程中产生的活化的 AKT2。ATP、 Mg^{2+} 、PDK-1、AKT2 或含有 PIP_2 的囊泡不存在时没有观察到磷酸化。但是, 当加入纯化的活化的人 AKT1 (购于 Upstate Biotechnology) 后, 无论 PDK-1 或含 PIP_2 的囊泡存在与否都可以容易地观察到磷酸化。

B. PDK-1 活性的直接测定法

使用滤膜结合实验方案直接测定重组人 PDK-1 的活性。在室温下温育 4 小时, 终体积为 60 μ L, 其中含有: pH 7.5 的 50 mM Tris-HCl、0.1 mM EGTA、0.1 mM EDTA、0.1% β -巯基乙醇、1 mg/mL 牛血清白蛋白、10 mM MgOAc、10 μ M ATP、0.2 μ Ci [γ - 33 P]ATP、7.5 μ M 底物肽(H_2N -ARRRGVTTKTFCGT)和 60 ng 纯化的人 PDK-1。加入 25 mM EDTA 终止酶反应。将一部分反应混合物点样至 Whatman P81 磷酸纤维素纸上。用 0.75% 磷酸将滤纸洗涤三次除去未反应的 [γ - 33 P]ATP, 并用丙酮洗涤一次。干燥后, 用 Fuji phosphoimager 定量与滤膜结合的标记肽。

如果需要, 还可以将 Biondi, R.M. 等, "Identification of a pocket in the PDK-1 kinase domain that interacts with PIF and the C-terminal residues of PKA," EMBO J. (2000) Vol. 19 (5), pp. 979-88 中公开的方法修改用于测定本发明的化合物的 PDK-1 抑制活性。

所有的本申请中参考和/或申请数据单中列出的美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均以其全部内容引入本文作为参考。

从前述应理解，虽然为例示的目的本文描述了本发明的具体实施方案，但是在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以作出各种修改。因此，本发明除被所附的权利要求书所限制外是非限制的。