

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101166732 B

(45) 授权公告日 2013.04.17

(21) 申请号 200680014518.4

A61K 31/455 (2006.01)

(22) 申请日 2006.04.28

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

131498/2005 2005.04.28 JP

(56) 对比文件

WO 02066461 A1, 2002.08.29,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.10.29

审查员 王博

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2006/308937 2006.04.28

(87) PCT申请的公布数据

W02006/118231 JA 2006.11.09

(73) 专利权人 田边三菱制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 森冈雅彦 池上广 崎山诚

林正行 大池进介 藤野泰宽

阿部大辅 友实英雄

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 51 页

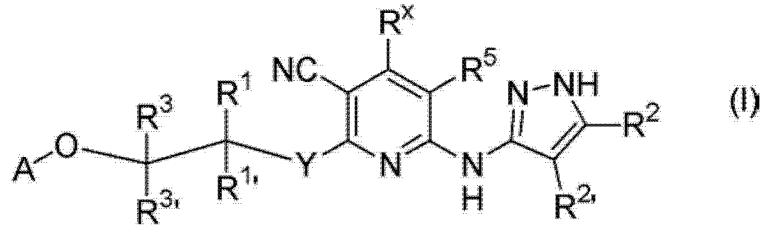
(54) 发明名称

氰基吡啶衍生物及其作为药物的应用

(57) 摘要

本发明可以提供一种用于癌症的治疗药物，其包含选自由下列各项组成的组的物质作为活性成分：新的氰基吡啶衍生物，其药用盐，水合物，水加合物和溶剂合物。

1. 一种由式 (I) 表示的氰基吡啶衍生物, 或其药用盐,



其中 $R^1, R^{1'}, R^3, R^{3'}$ 和 R^5 每个是氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^2 是氢原子, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基- C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫基,

$R^{2'}$ 是氢原子或 C_{1-6} 烷基,

Y 是 $N-R^A$,

R^A 是氢原子或 C_{1-6} 烷基,

A 是苯基或杂芳基, 其中所述苯基和杂芳基任选地被取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷硫基,

R^x 是 $-T-R^4$,

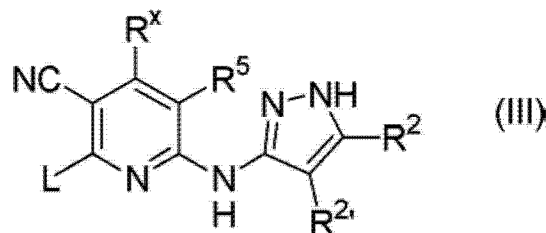
T 是价键或 C_{1-4} 亚烷基链, 且

R^4 是 $-R$, 卤素原子, $-OR$ 或 $-NR_2$, 其中 R 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基, 或杂芳基, 其中所述苯基和杂芳基任选地被取代基取代, 所述取代基选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷硫基, 所述杂芳基是 5- 或 6 元杂芳基, 其除了碳原子之外, 包含一种或两种选自氮原子, 硫原子和氧原子的 1-4 个杂原子。

2. 权利要求 1 的氰基吡啶衍生物或其药用盐, 其中, 在上述提及的式 (I) 中, $R^1, R^{1'}, R^3, R^{3'}$ 和 R^5 每个是氢原子, R^2 是 C_{1-6} 烷基, $R^{2'}$ 是氢原子, A 是任选地被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基的取代基取代的苯基, 或任选地被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基的取代基取代的吡啶基, 并且 R^x 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。

3. 一种癌症的预防和 / 或治疗剂, 其包含权利要求 1 或 2 的氰基吡啶衍生物, 或其药用盐。

4. 由下列式 (III) 表示的氰基吡啶衍生物,



其中 L 是卤素原子, 且 $R^2, R^{2'}, R^5$ 和 R^x 如权利要求 1 中定义。

5. 氰基吡啶衍生物, 其选自由下列化合物组成的组:

2- 氯 -6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -4- 甲基烟腈,

2- 氯 -6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -4- 苯基烟腈,

2- 氯 -6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -4-(4- 甲氧基苯基) 烟腈,

2- 氯 -6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -4-(吡啶 -3- 基) 烟腈,

6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -2- 氯烟腈,

2- 氯 -6-(5- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 基氨基) -4-(三氟甲基) 烟腈,

2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4,4'-联吡啶-3-腈,
2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟腈,
2-氯-4-(3-甲氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-4-(2-甲氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(2-噻吩基)烟腈,
2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3-甲基-2-噻吩基)烟腈,
2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(5-甲基-2-噻吩基)烟腈,
2-氯-4-(4-异丙氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,
2-氯-6-(5-异丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,
2-氯-4-乙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,
2-氯-5-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-4-环丙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-4-甲基-6-(5-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,
2-氯-4-(4-异丁基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-4-异丙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,
2-氯-6-(5-甲硫基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,和
2-氯-4-甲基-6-(1H-吡啶-3-基氨基)烟腈。

6. 一种极光激酶和 / 或微管蛋白聚合的抑制剂,其包含权利要求 1 或 2 的氰基吡啶衍生物、或其药用盐作为活性成分。

氰基吡啶衍生物及其作为药物的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及新的氰基吡啶衍生物及包含其作为活性成分的药剂。

背景技术

[0002] 蛋白激酶被认为是和GPCR(G蛋白偶联受体)一样重要的药物靶标。蛋白激酶的异常激活与许多与细胞过度生长相关的疾病相关。其实例包括炎性和增殖性疾病,即所谓过度生长疾病,如肿瘤,类风湿性关节炎,心脏疾病,神经功能性疾病,银屑病,哮喘,血管发生和在术后狭窄或再狭窄中的血管内平滑肌生长。据说蛋白激酶的异常直接和间接涉及400种人类疾病,因此一旦可以控制蛋白激酶的活性,认为各种疾病可以得到有效治疗。但是,仅存在几种化合物作为药品市售(非专利参考文献1)。

[0003] 已经阐明了蛋白质磷酸化反应对于导致癌症,遗传疾病等的细胞的有丝分裂进程是非常重要的,其中称为有丝分裂蛋白激酶的一系列丝氨酸/苏氨酸激酶发挥作用。有丝分裂蛋白激酶在特定的时机和位点对各种蛋白的底物进行磷酸化,由此进行精确的有丝分裂。然而,一旦其控制失效,在M期的各种事件如染色体分离中发生异常,导致细胞根本性特征改变。那些有丝分裂蛋白激酶的其中一种是极光激酶(aurora kinase)。极光激酶是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,其在细胞周期的M期中表达,并且因此被认为是M期进程中的一种重要的酶。其在从酵母到人类中都是高度保守的。存在人类极光1-3的同源物:极光2激酶和极光1激酶广泛存在于各种细胞中,但是极光3激酶位于睾丸中。编码极光2激酶的基因存在于染色体20的长臂上,并且该区域涉及许多癌症。激酶家族在M期中的重要性已经通过使用酵母,果蝇和*Caenorhabditis elegans*进行的极光2激酶同源基因的功能抑制实验得到揭示(非专利参考文献2和非专利参考文献3)。

[0004] 此外,已经阐述了极光2激酶在许多癌症中过表达的事实(非专利参考文献4,非专利参考文献5,非专利参考文献6,非专利参考文献7,非专利参考文献8,非专利参考文献9和非专利参考文献10)并且极光2激酶在正常细胞中的实验性过表达导致了显示恶性转化迹象的细胞(非专利参考文献11)。

[0005] 此外,有文献记载用反义寡核苷酸治疗人增生性细胞系抑制了极光2激酶的表达,因此抑制了细胞的生长(专利参考文献1)。认为此提示了异常细胞生长可以被极光2激酶活性的抑制所抑制,这对于治疗许多与异常细胞生长,如癌症相关的疾病是有用的。

[0006] 已经在专利参考文献等中报道了一些抑制极光2激酶的低分子量化合物。例如,可以提及专利参考文献2,专利参考文献3,专利参考文献4,专利参考文献5,专利参考文献6,专利参考文献7,非专利参考文献12,非专利参考文献13和非专利参考文献14。

[0007] 此外,有许多报道涉及极光1激酶参与癌症。例如,可以提及非专利参考文献15,非专利参考文献16,非专利参考文献17。在细胞周期的M期中,将复制的染色体相等地分为两个子细胞。在M期中,微管(微管蛋白聚合产物)形成纺锤体,其在染色体的物理迁移中起着关键作用。因此,微管蛋白聚合和解聚作用在染色体迁移和进一步的细胞分裂中起着重要作用。已知在临床上作为抗肿瘤药物广泛使用的紫杉醇,长春新碱等是作用在微管

蛋白上并且抑制其解聚和聚合的药剂（见非专利参考文献 18 和 19）。认为它们因此引起在细胞周期中的 M 期停滞（见非专利参考文献 20），并且显示抗肿瘤活性。

- [0008] 专利参考文献 1 :JP-A-2002-95479
- [0009] 专利参考文献 2 :W02001-21595
- [0010] 专利参考文献 3 :W02002-22601
- [0011] 专利参考文献 4 :W02002-66461
- [0012] 专利参考文献 5 :W02003-55491
- [0013] 专利参考文献 6 :W02005-013996
- [0014] 专利参考文献 7 :US-A-2005-0256102
- [0015] 非专利参考文献 1 :Irena Melnikova 等, Nature Reviews/Drug Discovery, 卷 3, 页 993-994, 2004
- [0016] 非专利参考文献 2 :David M. Glover 等, Cell, 卷 81, 页 95-105, 1995
- [0017] 非专利参考文献 3 :Daniela Berdnik 等, Current Biology, 卷 12, 页 640-647, 2002
- [0018] 非专利参考文献 4 :Hongyi Zhou 等, Nature Genetics, 卷 20, 页 189-193, 1998
- [0019] 非专利参考文献 5 :Takuji Tanaka 等, Cancer Research, 卷 59, 页 2041-2044, 1999
- [0020] 非专利参考文献 6 :C. Sakakura 等, British Journal of Cancer, 卷 84, 页 824-831, 2001
- [0021] 非专利参考文献 7 :Subrata Sen 等, Journal of the National Cancer Institute, 卷 94, 页 1320-1329, 2002
- [0022] 非专利参考文献 8 :Donghui Li 等, Clinical Cancer Research, 卷 9, 页 991-997, 2003
- [0023] 非专利参考文献 9 :Yung-Ming Jeng 等, Clinical Cancer Research, 卷 10, 页 2065-2071, 2004
- [0024] 非专利参考文献 10 :Sangeeta Rojanala 等, Molecular Cancer Therapeutics, 卷 3, No. 4, 页 451-457, 2004
- [0025] 非专利参考文献 11 :James R. Bischoff 等, EMBO Journal, 卷 17, 页 3052-3065, 1998
- [0026] 非专利参考文献 12 :Elizabeth A. Harrington 等, Nature Medicine, 卷 10, No. 3, 页 262-267, 2004
- [0027] 非专利参考文献 13 :Nicolas Keen 等, Nature Reviews Cancer, 卷 4, 页 927-936, 2004
- [0028] 非专利参考文献 14 :Daniele Faucelli 等, J. Med. Chem, 卷 48, 页 3080-3084, 2005
- [0029] 非专利参考文献 15 :Adams 等, Chromsoma, 卷 110, No. 2, 页 65-74, 2001
- [0030] 非专利参考文献 16 :W. Fischle 等, Nature, 卷 438, 页 1116-1122, 2005
- [0031] 非专利参考文献 17 :T. Hirota 等, Nature, 卷 438 页 1176-1180, 2005
- [0032] 非专利参考文献 18 :Manfredi J. J. ;Parness J. ;Horwitz S. B. J. Cell Biol. 1982, 94, 688-696.

[0033] 非专利参考文献 19 :Durko I. ;Juhasz A. Neurochem. Res. 1990, 15, 1135-1139.

[0034] 非专利参考文献 20 :Schiff P.B. ;Fant J. ;Horwitz S.B. Nature 1979, 227 (5698), 665-667.

[0035] 发明公开内容

[0036] 本发明待解决的问题

[0037] 本发明的目的是提供用于癌症的治疗药物,其具有极光激酶抑制作用和 / 或微管蛋白聚合抑制作用。

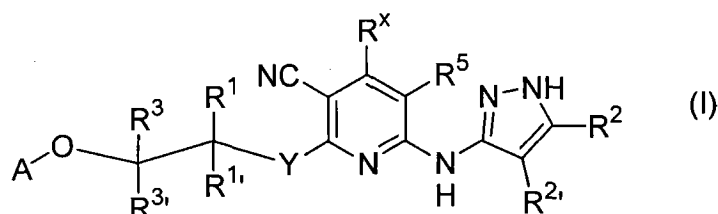
[0038] 解决所述问题的方式

[0039] 本发明人已经进行了集中研究,尝试解决前述问题并发现由下列式 (I) 表示的氰基吡啶衍生物,药用盐,水合物和溶剂合物显示了极光激酶抑制作用和 / 或微管蛋白聚合抑制作用,并具有强烈的抗癌作用。已经基于上述发现完成了本发明。

[0040] 因此,本发明提供下列各项。

[0041] (1) 由式 (I) 表示的氰基吡啶衍生物

[0042]



[0043] 其中 $R^1, R^{1'}, R^3, R^{3'}$ 和 R^5 每个是氢原子, 卤素原子或烷基, R^2 是氢原子, 羟基, 烷基, 烷氧基, 羟烷基, 烷硫基, 氨基甲酰基, 烷酰基氨基或胺,

[0044] $R^{2'}$ 是氢原子或烷基, 或 R^2 和 $R^{2'}$ 一起形成 5- 到 7- 元环状化合物,

[0045] Y 是 $N-R^A$ 或 S,

[0046] R^A 是氢原子或烷基,

[0047] A 是芳基或杂芳基,

[0048] R^x 是 $-T-R^4$,

[0049] T 是价键或 C_{1-4} 亚烷基链, 且

[0050] R^4 是 $-R$, 卤素原子, $-OR$ 或 $-NR_2$, 其中 R 是氢原子, 烷基, 芳基, 杂芳基或杂环, 或 R^x 和 R^5 一起形成 5- 到 7- 元环状化合物, 或其药用盐, 水合物, 水加合物或溶剂合物。

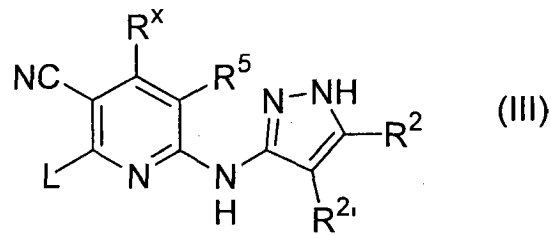
[0051] (2) 前述 (1) 的氰基吡啶衍生物, 其中, 在上面提及的式 (I) 中, T 是价键, R^4 是烷基, 芳基, 杂芳基或杂环, 且 A 是芳基或杂芳基, 或其药用盐, 水合物, 水加合物或溶剂合物。

[0052] (3) 前述 (1) 或 (2) 的氰基吡啶衍生物, 其中, 在上述提及的式 (I) 中, R^4 是烷基, 苯基, 吡啶基, 哌啶基或噻吩基, 且 A 是苯基, 吡啶基或噻吩基, 或其药用盐, 水合物, 水加合物或溶剂合物。

[0053] (4) 用于癌症的一种预防和 / 或治疗剂, 其包含前述 (1)-(3) 的氰基吡啶衍生物, 或其药用盐, 水合物, 水加合物或溶剂合物。

[0054] (5) 由下式 (III) 表示的氰基吡啶衍生物

[0055]



[0056] 其中 L 是卤素原子,且 R^2 , $R^{2'}$, R^5 和 R^x 如上定义,或其药用盐,水合物,水加合物或溶剂合物。

[0057] (6) 前述 (5) 的氰基吡啶衍生物,其选自由下列各项组成的组:化合物,或其药用盐,水合物,水加合物或溶剂合物:

[0058] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈 (nicotinonitrile),

[0059] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-苯基烟腈,

[0060] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(4-甲氧基苯基)烟腈,

[0061] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(吡啶-3-基)烟腈,

[0062] 6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-氯烟腈,

[0063] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(三氟甲基)烟腈,

[0064] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4,4'-联吡啶-3-腈,

[0065] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)烟腈,

[0066] 2-氯-4-(3-甲氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0067] 2-氯-4-(2-甲氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0068] 4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0069] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(2-噻吩基)烟腈,

[0070] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3-甲基-2-噻吩基)烟腈,

[0071] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(5-甲基-2-噻吩基)烟腈,

[0072] 2-氯-4-(4-异丙氧基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0073] 2-氯-6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,

[0074] 2-氯-6-(5-异丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈

[0075] 2-氯-4-乙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0076] 2-氯-6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,

[0077] 2-氯-5-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0078] 2-氯-5-氟-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0079] 2-氯-4-环丙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0080] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3-吗啉-4-基丙基)烟腈,

[0081] 2-1-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-6,7-二氢-5H-环戊(c)吡啶-4-腈,

[0082] 2-氯-4-甲基-6-(5-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0083] 2-氯-6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0084] 叔丁基 4-(2-氯-3-氰基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-1-羧酸酯,

[0085] 2-氯-6-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈,

[0086] 2-氯-4-(4-异丁基苯基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈,

[0087] 2-氯-4-异丙基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈,

[0088] 2-氯-6-(5-甲硫基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈,

[0089] 2-氯-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基氨基)烟腈,和

[0090] 4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈。

[0091] (7) 一种极光激酶和/或微管蛋白聚合的抑制剂,包含前述(1)-(3)任一项的氰基吡啶衍生物,或其药用盐,水合物,水加合物或溶剂合物作为活性成分。

[0092] 发明效果

[0093] 本发明可以提供用于癌症的治疗药物,其包含这样的物质作为活性成分,所述物质选自下列各项组成的组:由上述提及的式(I)表示的氰基吡啶衍生物,药用盐,水合物,水加合物和溶剂合物。

[0094] 实施本发明的最佳方式

[0095] 在下面详细阐述本发明。

[0096] 在下面定义由本发明的上述提及的式(I)表示的每个取代基。

[0097] R^1 , R^1' , R^3 , R^3' 或 R^5 的“卤素原子”的实例包括氟原子。

[0098] R^1 , R^1' , R^3 , R^3' 或 R^5 的“烷基”的实例包括 C_{1-6} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,环丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基等),和 C_{1-3} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基,异丙基)是特别优选的。

[0099] R^2 或 R^2' 的“烷基”的实例包括类似于前述 R^1 的烷基的那些。

[0100] R^2 的“烷硫基”的实例包括这样的烷硫基,其中所述烷基部分类似于前述 R^1 的“烷基”,如甲硫基,乙硫基,丙硫基,异丙硫基,环丙硫基,丁硫基等。

[0101] R^2 的“烷氧基”的实例包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基等。

[0102] R^2 的“羟基烷基”的实例包括羟基甲基,羟基乙基等。

[0103] R^2 的“氨基甲酰基”的实例包括甲基氨基甲酰基,乙基氨基甲酰基等。

[0104] R^2 的“烷酰基氨基”的实例包括乙酰基氨基,新戊酰基氨基等。

[0105] R^2 的“胺”的实例包括二甲基胺,二乙基胺等。

[0106] 由 R^2 和 R^2' 组合形成的“5-7元环状化合物”的实例包括苯,吡啶,嘧啶,吡咯,吡咯烷,哌啶,吗啉,高哌啶,四氢噻吩等。

[0107] R^A 的“烷基”的实例包括类似于前述 R^1 的“烷基”的那些。

[0108] R^1 , R^1' , R^2 , R^2' , R^3 , R^3' 或 R^A 的烷基任选地由适合的取代基取代。“取代基”的实例包括卤素原子(例如,氟原子,氯原子,溴原子,碘原子), C_{1-6} 烷基(甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基), 卤烷基(氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基等), 氰基,硝基,羟基, C_{1-6} 烷氧基(甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,叔丁氧基等), 硫基, C_{1-6} 烷硫基(甲硫基,乙硫基,正丙硫基,异丙硫基,正丁硫基等), 氨基, C_{1-6} 烷基氨基(甲基氨基,乙基氨基,正丙基氨基,异丙基氨基,正丁基氨基,二甲基氨基,二乙基氨基,正甲基-正乙基氨基等)等。

[0109] A 的“芳基”的实例包括苯基,1-萘基,2-萘基等,优选苯基。

[0110] A 的“杂芳基”的实例包括5-或6元杂芳基,其除了碳原子之外,包含一种或两种选自氮原子,硫原子和氧原子的1-4个杂原子(例如,噻吩基,呋喃基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,噻唑基,噁唑基,三唑基,苯并噻吩基,吡啶基,喹啉基, N-氧

代吡啶基等)。

[0111] A 的芳基和杂芳基任选地被适合的取代基取代。“取代基”的实例包括卤素原子(例如,氟,氯,溴,碘), C_{1-6} 烷基(甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基),卤烷基(氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基等),氰基,硝基,羟基, C_{1-6} 烷氧基(甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,叔丁氧基等),巯基, C_{1-6} 烷硫基(甲硫基,乙硫基,正丙硫基,异丙硫基,正丁硫基等),氨基, C_{1-6} 烷基氨基(甲基氨基,乙基氨基,正丙基氨基,异丙基氨基,正丁基氨基,二甲基氨基,二乙基氨基,正甲基-正乙基氨基等), C_{2-6} 烷酰基氨基(乙酰基氨基,丙酰基氨基等), C_{1-6} 链烷磺酰基氨基(甲烷磺酰基氨基,乙烷磺酰基氨基等),5-到7-元环状化合物(例如,哌啶,哌嗪,吡咯烷,吗啉,硫代吗啉等),羧基(甲基羧基,乙基羧基等),氨基甲酰基(甲基氨基甲酰基,乙基氨基甲酰基等),烷基羰基(甲基羰基,乙基羰基)等。这些取代基任选地被上述提及的取代基进一步取代。

[0112] T 的“ C_{1-4} 亚烷基链”是来自具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃的二价基团。具体实例包括亚甲基,亚乙基,亚丙基等。

[0113] R_4 的“卤素原子”的实例包括类似于前述 R^1 的“卤素原子”的那些。

[0114] R 的“烷基”的实例包括类似于前述 R^1 的“烷基”的那些,优选甲基,三氟甲基等。

[0115] R 的“芳基”的实例包括类似于前述 A 的芳基的那些,优选苯基。

[0116] R 的“杂芳基”的实例包括类似于前述 A 的“杂芳基”的那些,优选吡啶等。

[0117] R 的“杂环”的实例包括 5-至 7-元杂环,其除了碳原子之外,包含一种或两种选自氮原子,硫原子和氧原子的 1-3 个杂原子(例如,哌啶,哌嗪,吡咯烷,吗啉,硫代吗啉等)。

[0118] R 的烷基,芳基,杂芳基和杂环任选地被适合的取代基取代。“取代基”的实例包括卤素原子(例如,氟,氯,溴,碘), C_{1-6} 烷基(甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,己基),卤烷基(氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基等),氰基,硝基,羟基, C_{1-6} 烷氧基(甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,叔丁氧基等),巯基, C_{1-6} 烷硫基(甲硫基,乙硫基,正丙硫基,异丙硫基,正丁硫基等),氨基, C_{1-6} 烷基氨基(甲基氨基,乙基氨基,正丙基氨基,异丙基氨基,正丁基氨基,二甲基氨基,二乙基氨基,正甲基-正乙基氨基等), C_{2-6} 烷酰基氨基(乙酰基氨基,丙酰基氨基等), C_{1-6} 链烷磺酰基氨基(甲烷磺酰基氨基,乙烷磺酰基氨基等),5-到7-元环状化合物(例如,哌啶,哌嗪,吡咯烷,吗啉,硫代吗啉等),羧基(甲基羧基,乙基羧基等),氨基甲酰基(甲基氨基甲酰基,乙基氨基甲酰基等),烷基羰基(甲基羰基,乙基羰基)等。这些取代基任选地被上述提及的取代基进一步取代。

[0119] 在式 (I) 中, Y 优选地是 NH 或 S, 并且特别优选地是 NH。

[0120] 式 (I) 的化合物的药用盐的实例包括与无机酸或有机酸的酸加成盐。

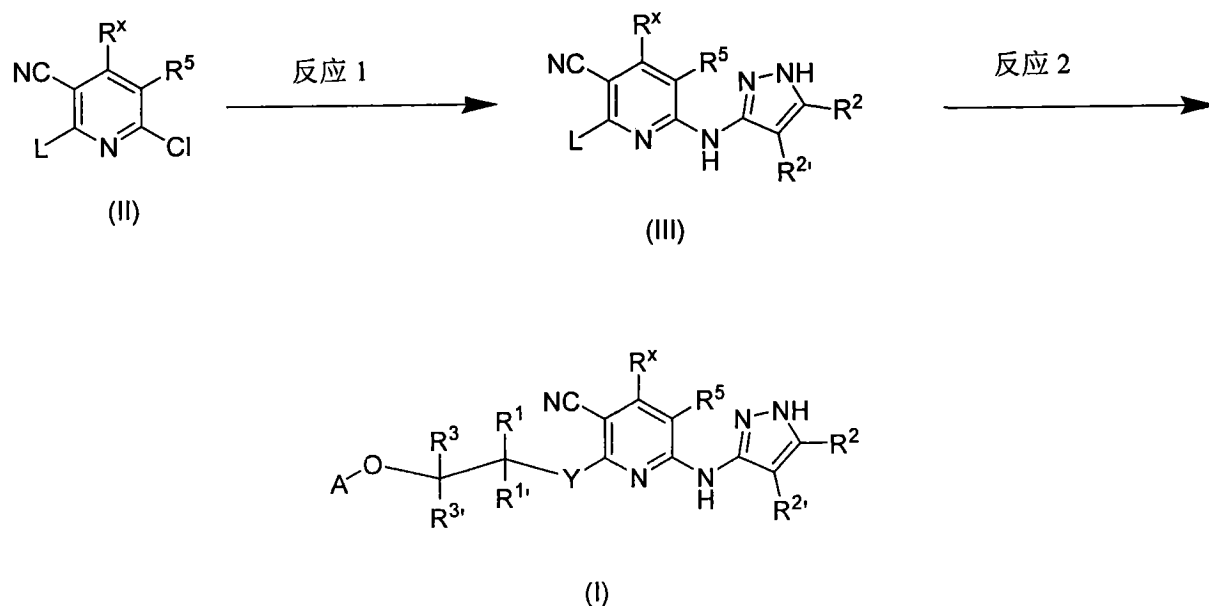
[0121] 式 (I) 的化合物的药用盐可以表示为水加合物,水合物或溶剂合物,并且这样的水加合物,水合物和溶剂合物也包括在本发明中。

[0122] 式 (I) 的化合物的旋光形式也包括在本发明中。

[0123] 包括在式 (I) 中的本发明的化合物可以通过下列方法进行合成。

[0124] 在下面的反应路线中,每个符号如上定义,除非另外指出。

[0125]



[0126] 作为按照本发明的式 (I) 的化合物的生产原材料, 使用式 (II) 的 2,6-二取代-3-氰基吡啶衍生物。可以通过已知方法生产起始化合物。(1)J. Org. Chem., 卷 25, p560 (2) JP-A-49-62477 (3) Bioorg Med Chem Lett, 11(2001) p475 (4) J. Org. Chem., 44(1979) p2693)。或者, 所述化合物可以通过下述步骤容易地进行合成: 使相应的 β-酮酸酯与 2-氰基乙酰胺在 DBU (二氮杂双环 [5,4,0] 十一碳烯) 存在的情况下反应, 并与苯基膦酰二氯一起加热处理所述沉淀物。在反应 1 中, 式 (II) 的化合物和 3-氨基吡啶衍生物在碱存在下在适合的溶剂中在室温或在加热下反应以产生式 (III) 的化合物。当碱不存在时, 通过升高反应温度热进行反应, 由此得到化合物 (III)。

[0127] 不会特别限制上述提及的碱, 只要其可以加速反应, 并且可以使用叔胺, 金属醇盐如叔丁醇钾等, 二氮杂双环 [5,4,0] 十一碳烯, 脒, 胍, 金属氢化物如氢化钠等, 金属氟化物如氟化钾等, 固体携带金属氟化物等。具体地, 优选叔胺 (三乙胺, Hunig's 碱)。

[0128] 可以加入的碱的量通常相对于该化合物是 0.1-30 当量, 优选地 1-10 当量。

[0129] 尽管只要其不抑制反应, 不对用于反应的溶剂进行限制, 优选的是四氢呋喃 (在下文称为 THF), 二甲亚砜 (在下文称为 DMSO), 1,4-二噁烷, N,N-二甲基甲酰胺 (在下文称为 DMF) 等。

[0130] 该反应的反应温度通常是 20°C 到 200°C, 优选 80°C 到 150°C。

[0131] 尽管反应时间根据温度或溶剂种类不同, 其通常是 30 分钟到 8 小时。

[0132] 类似的反应用其中式 (III) 的化合物的吡啶的氮被通用保护基保护的化合物进行, 由此可以获得相应的被保护的式 (III) 的化合物, 其可以在后来进行去保护也得到式 (III) 的化合物。

[0133] 在上述反应完成后, 按照常规方法可以从反应混合物中获得每个反应的目标产物。例如, 反应混合物是浓缩的, 或当固体存在时, 如果适合通过过滤去除固体, 并且当将所述溶液加入碱性或中性水中以容许结晶, 由此可以获得目标产物。当目标产物没有结晶时, 可以通过下列步骤获得目标产物: 用不可与水混溶的有机溶剂 (例如, 乙酸乙酯, 氯仿) 洗涤, 分离包含目标产物的有机层, 通过无水硫酸镁等干燥所述层并蒸发所述溶剂。

[0134] 如果需要, 可以通过常规方法进一步纯化获得的目标化合物, 例如, 再结晶, 再沉

淀,用溶剂洗涤,色谱法等。

[0135] 在反应 2 中,式 (III) 的化合物和胺衍生物或硫醇衍生物在碱存在情况下,在适合的溶剂中在加热下反应以得到式 (I) 的化合物。当所述碱是不存在时,通过升高反应温度来热进行反应,由此可以获得化合物 (I)。

[0136] 不会特别限制上述提及的碱,只要其可以加速反应,并且可以使用叔胺,金属醇盐如叔丁醇钾等,二氮杂双环 [5,4,0] 十一碳烯,脒,胍,金属氢化物如氢化钠等,碳酸氢钠等。具体地,优选碳酸氢钠。

[0137] 加入的碱的量通常相对于该化合物是 0.1-30 当量,优选地 1-10 当量。

[0138] 尽管只要其不抑制反应,不对用于反应的溶剂进行限制,优选的是 THF, DMSO, 1,4-二噁烷, DMF 等。

[0139] 该反应的反应温度通常是 60°C 到 200°C, 优选 80°C 到 150°C。

[0140] 尽管反应时间根据温度或溶剂种类不同,其通常是 1 小时到 100 小时。

[0141] 类似的反应用其中式 (III) 的化合物的吡啶的氮被通用保护基保护的化合物进行,由此可以获得相应的被保护的式 (I) 的化合物,其可以在后来进行去保护也得到式 (I) 的化合物。

[0142] 在上述反应完成后,按照常规方法可以从反应混合物中获得每个反应的目标产物。例如,反应混合物是浓缩的,或当固体存在时,如果适合通过过滤去除固体,并且当将所述溶液加入水中以容许结晶,由此可以获得目标产物。当目标产物没有结晶时,可以通过下列步骤获得目标产物:用不可与水混溶的有机溶剂(例如,乙酸乙酯,氯仿)洗涤,分离包含目标产物的有机层,通过无水硫酸镁等干燥所述层并蒸发所述溶剂。

[0143] 如果适合可以以任何纯度通过应用已知的分离和纯化方法获得用这种方式产生的本发明的式 (I) 的氰基吡啶衍生物,例如浓缩,提取,色谱法,再沉淀,再结晶等。

[0144] 可以通过已知方法从氰基吡啶衍生物产生式 (I) 的氰基吡啶衍生物的盐,水合物和溶剂合物。

[0145] 通过上述提及的方法获得的式 (I) 的化合物,或其药用盐,水合物,水加合物或溶剂合物具有强烈的极光激酶抑制作用和 / 或微管蛋白聚合抑制作用,以及抗癌作用,并且用于癌症的预防和 / 或治疗药物。

[0146] 本发明的化合物,其光学异构体,或其药用盐是低毒的并且可以安全使用。其剂量可以按照患者的状况,如年龄,一般状况,体重等适合地确定,并且当同时施用药剂时,根据条件如其种类,施用频率等,或理想效果的性质等适合地确定。一般而言,活性成分的每日剂量是 0.5-300mg/kg 体重,通常是 1-30mg/kg 体重,其可以每天以一份或多份进行施用。

[0147] 当将本发明的化合物用作药剂时,包含上述活性成分和一种或多种用于制剂的添加剂的药物组合物优选地进行配制和施用。

[0148] 适合用于施用的药物组合物的实例包括片剂,胶囊,散剂,溶液,酏剂等,并且适合于肠胃外施用的药物组合物的实例包括无菌液体药物组合物如溶液,混悬液等。

[0149] 不对用于制备药物组合物的制剂的添加剂的种类进行特别限制,可以按照药物组合物的各种形式选择用于制备制剂的适合的添加剂。用于制剂的添加剂可以是固体或液体,并且例如可以使用固体载体,液体载体等。固体载体的实例包括通用的明胶型胶囊。此外,例如可以在与一种或多种用于制剂的添加剂的情况下或在不使用用于制剂的添加剂的

情况下对活性成分进行压片,或可以将其制备为散剂和胶囊。这样的胶囊,片剂和粉末可以通常包含以相对于制剂的总重量的 5-95wt%,优选地 5-90wt%的比例包含活性成分,并且施用剂型优选地包含 5-500mg,优选地 25-250mg,的活性成分。作为液体载体,可以使用水或动物或植物油如石油,花生油,大豆油,矿物油,芝麻油或合成的油等。

[0150] 通常,此外,优选盐水,右旋糖或相关的蔗糖溶液和乙二醇如乙二醇,丙二醇,聚乙二醇等作为液体载体。具体而言,可以使用盐水制备注射剂以包含一般地 0.5-20 重量%,优选地 1-10 重量%的活性成分。

[0151] 【实施例】

[0152] 在下面,通过参考实施例和药理学实验实施例更详细地解释本发明,不将其理解为限制性的。

[0153] 使用四甲基硅烷 (TMS) 作为内标,将 $^1\text{H-NMR}$ 的化学位移表示为以 ppm 表示的相对 δ 值。对于偶合常数,明显的多重性使用以 hertz (Hz) 表示的 s(单重峰),d(双重峰),t(三重峰),m(多重峰),dd(双多重峰),brs(宽单重峰)等显示。使用由 Merck 生产的硅胶进行薄层色谱法并使用由 Fuji Silysia Chemical 生产的硅胶进行柱色谱法。

[0154] 此外,通过无水硫酸钠或无水硫酸镁干燥提取中的有机溶液,除非另外特别指出。

[0155] (参考例 1) 2,6-二氯-4-苯基烟腈的合成

[0156] 向 3-氧代-3-苯基-丙酸乙酯 (18g:94mmol) 和 2-氰基乙酰胺 (7.9g:94mmol) 在 2-丙醇中的混悬液中加入二氮杂双环 [5,4,0] 十一碳烯 (在下文称为 DBU,14mL),将所述混合物在回流下加热 22 小时,容许冷却到室温。加入 1N-盐酸溶液 (140mL),并过滤不溶物质以得到固体 (9.4g)。将此溶解在苯基膦酰二氯 (150mL) 中,并将所述混合物在 182°C 加热 4.5 小时。容许反应混合物冷却到室温,并将其倾入冷水中 (700mL)。不可溶的物质通过过滤收集,干燥,并溶解于氯仿:乙醇溶液 (1L,1:1)。该溶液用活性炭处理,并浓缩,将获得的残余物从乙醇中结晶以得到 2,6-二氯-4-苯基烟腈 (10.7g,产率:28%)。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.79 (s, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 3H)

[0158] (参考例 2) 2',6'-二氯-3,4'-联吡啶-3'-腈的合成

[0159] 向 3-氧代-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯 (10.5g,54mmol) 和 2-氰基乙酰胺 (6g,65mmol) 在乙醇中的溶液加入 DBU (9mL,60mmol),并在回流下加热所述混合物 12 小时。不可溶的物质通过过滤收集以得到固体 (5.8g)。在 180°C,将 4.65g 的这些溶解在苯基膦酰二氯中,并处理所述混合物 3 小时。容许所述反应混合物冷却到室温,并倾入冷水中 (600mL)。用 1N 氢氧化钠溶液中和该混合物,并将不可溶的物质通过过滤收集。用乙酸乙酯提取滤液,并将提取物进行浓缩以干燥。合并获得的固体和上述不可溶的物质,并将其溶解在甲醇中。所述溶液用活性炭处理,并将其进行浓缩以得到 2',6'-二氯-3,4'-联吡啶-3'-腈 (2.44g)。

[0160] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 8.77 (d-样, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (t-样, 1H)

[0161] (参考例 3) 2,6-二氯-4-(2-噻吩基)烟腈的合成

[0162] 向 3-氧代-3-(2-噻吩基)丙酸乙酯 (87g,390mmol) 和 2-氰基乙酰胺 (34g,410mmol) 在乙醇中的溶液中缓慢加入氢氧化钾 (22g),同时在加热下进行搅拌。在回流下

加热所述混合物达 72 小时,并容许冷却到室温,将不可溶的物质通过过滤收集以得到固体(43g)。将该固体缓慢加入苯基膦酰二氯,并将所述混合物在 180°C 处理 5 小时。容许所述混合物冷却到室温,并倾入冷水中。将不可溶的物质通过过滤收集,用饱和的碳酸氢钠水溶液彻底洗涤,干燥,并溶解于氯仿。所述溶液用活性炭处理,并浓缩,将所述残余物从 2-丙醇:乙酸乙酯混合物中结晶以得到 2,6-二氯-4-(2-噻吩基)烟腈(8.6g)。

[0163] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :8.1-8.0(m, 3H), 7.33(t, 1H) (参考例 4) 2,6-二氯-4-环丙基-烟腈的合成

[0164] 向 3-环丙基-3-氧代丙酸乙酯(99g, 635mmol) 和 2-氰基乙酰胺(54g, 635mmol) 在 2-丙醇中的溶液中加入 DBU(95mL), 并在回流下加热所述混合物达 58 小时,容许冷却到室温,并将其倾入 1N 盐酸(1L) 中。将得到的不可溶性物质通过过滤收集(固体 A)。将 3.48g 的这些加入苯基膦酰二氯,并将所述混合物在 130°C 处理 10 小时。将不可溶的物质通过过滤收集并用乙醇洗涤以得到 2,6-二氯-4-环丙基-烟腈(1.4g)。

[0165] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :7.30(s, 1H), 2.2-2.1(m, 1H), 1.32-1.26, 1.14-1.10(每个 m, 每个 2H)

[0166] (参考例 5) 2,6-二氯-4-(3-(吗啉-4-基)丙基)烟腈的合成

[0167] 将在参考例 4 中获得的固体 A(11g) 用苯基膦酰二氯(150mL) 在 180°C 处理 22 小时,所述混合物容许冷却到室温,并倾入冷水中。通过过滤收集粘土质不可溶性物质,并通过硅胶柱色谱法进行纯化以得到固体(2,6-二氯-4-(3-氯丙基)烟腈)(8g)。将 1g 的这些溶解于二氯甲烷,并将所述溶液与吗啉(0.4mL) 在三乙胺(在下文称为 TEA, 1.22mL) 存在下进行反应。将反应混合物通过硅胶柱色谱法进行纯化以得到白色晶体形式的 2,6-二氯-4-(3-(吗啉-4-基)丙基)烟腈(740mg)。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :6.82(s, 1H) 3.7-3.6(m, 10H), 2.76(dd, 2H), 2.1-2.0(m, 2H)

[0169] (参考例 6) 叔丁基 4-(2,6-二氯-3-氰基吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯的合成

[0170] 向叔丁基 4-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-1-羧酸酯(104g, 349mmol) 和 2-氰基乙酰胺(29.3g, 349mmol) 在乙醇(600mL) 中的溶液中加入氢氧化钾(23g, 349mmol), 并在回流下加热所述混合物达 27hr。将不可溶的物质通过过滤收集以得到固体(48.7g)。将 6.5g 的这些加入苯基膦酰二氯(65mL), 将所述混合物在 140°C 处理达 21hr, 并容许冷却到室温。将乙酸乙酯(450mL) 加入其中。将在该方法中得到的不可溶性物质通过过滤收集以得到包含粗制 2,6-二氯-(4-哌啶-4-基)烟腈的固体(3.27g)。将该固体溶解于二氯甲烷(80mL), 并在冰冷下加入 TEA(4.8mL) 和二碳酸二叔丁酯(3.7g), 将所述混合物在室温下搅拌 9 小时。将乙酸乙酯加入所述反应混合物,用水洗涤有机层,并将其进行浓缩。将所述残余物通过硅胶柱色谱法进行纯化以得到叔丁基 4-(2,6-二氯-3-氰基吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯(2.3g)。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) :7.25(s, 1H), 3.15-3.05(m, 1H), 2.85(t, 2H), 1.91-1.86(m, 2H), 1.67-1.56(m, 4H), 1.47(s, 9H)

[0172] (参考例 7) 2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙胺二盐酸盐的合成

[0173] 在冰冷下,向叔丁基 N-(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(49.9g, 310mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(42g, 340mmol) 在二氯甲烷(500mL) 中的溶液中缓慢加入甲苯磺酰氯(59g,

310mmol)。混合物容许冷却到室温,搅拌 15hr,用水和饱和盐水洗涤,并将其浓缩以得到 2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(98g)。将 66g(209mmol)的这些溶解于 DMF(500mL),并加入 5-羟基-2-甲基吡啶(22.8g,209mmol)和碳酸铯(102g,314mmol),将混合物在 100℃搅拌 2 小时。容许所述反应混合物冷却到室温,倾入冷水中,并用乙酸乙酯提取三次。有机层用饱和盐水洗涤,并浓缩以得到晶体(35g)。所述晶体用叔丁基-甲基醚洗涤以得到白色晶体形式的叔丁基(2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基甲酸酯(24.5g)。在室温,将晶体用 2N-HCl/二噁烷溶液(140ml)处理,获得的不可溶性物质通过过滤收集以得到 2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙胺二盐酸(17.6g)的目标化合物。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.49(d, 1H), 8.42(br-s, 2H), 8.05(dd, 1H), 7.78(d, 1H), 4.40(t, 2H) 3.23-3.13(m, 2H)

[0175] (参考例 8) 3-(2-氨基乙氧基)苯并腈盐酸盐的合成

[0176] 使用在参考例 7 中合成的 2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基 4-甲基苯磺酸酯(4g, 12.7mmol)和取代参考例 7 中的 5-羟基-2-甲基吡啶的 3-氰基苯酚,获得 3-(2-氨基乙氧基)苯并腈盐酸盐(0.75g)。

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.23(br-s, 3H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.34-7.30(m, 1H), 4.24(t, 2H), 3.19(t, 2H)

[0178] IR(纯的): 2905, 2225, 1595 cm^{-1}

[0179] [原材料合成例 1] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈

[0180] 将 2,6-二氯-4-甲基烟腈(38.2g, 204mmol), 3-氨基-5-甲基吡啶(23.8g, 245mmol), 碘化钾(34g)和 TEA(34ml)溶解于 DMF(400ml),并将所述混合物在 100℃搅拌 8hr。

[0181] 在搅拌后,将反应混合物加入冷水(3L),并容许加温到室温。使用 Buechner 漏斗通过过滤收集不可溶的物质以得到固体(98g)。将该固体溶解于 DMF(500ml),并缓慢加入 aq. 0.5N-NaOH(1L)。所述残余物用 KIRIYAMA 漏斗过滤并用甲醇(300ml)洗涤过滤的产物。过滤的产物是 38g。通过在加热下将该过滤的产物悬浮在乙酸乙酯(400ml)-甲醇(80ml)的混合溶剂中 3 小时来洗涤并通过过滤收集以得到需要的产物 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈(在下文称为化合物 A, 15.3g, 产率:31%)。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.08(1H, s), 10.25(1H, s), 7.15(1H, br-s), 6.04(1H, br-s), 2.40(3H, s), 2.26(3H, s).

[0183] $m/z = 248$ (M+H)

[0184] [原材料合成例 2] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-苯基烟腈

[0185] 使用 2,6-二氯-4-苯基烟腈并以和原材料合成例 1 相同的方式,获得 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-苯基烟腈(在下文称为化合物 B)。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.13(1H, s), 10.59(1H, s), 7.70-7.40(5H, m), 6.05(1H, br-s), 2.20(3H, s).

[0187] [原材料合成例 3] 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(4-甲氧基苯基)烟腈

[0188] 使用 2,6-二氯-4-(4-甲氧基苯基)烟腈并以与原材料合成例 1 相同的方式,获得 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(4-甲氧基苯基)烟腈(在下文称为化合

物 C)。

[0189] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :12.12(1H, s), 10.41(1H, s), 7.55(2H, d), 7.11(2H, d), 6.10(1H, br-s), 3.84(3H, s), 2.22(3H, s).

[0190] [原材料合成例 4]2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(吡啶-3-基)烟腈

[0191] 使用 2,6-二氯-4-(吡啶-3-基)-3-烟腈并以与原材料合成例 1 相同的方式, 获得 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(吡啶-3-基)烟腈 (在下文称为化合物 D)。

[0192] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :12.12(1H, s), 10.56(1H, s), 8.76(1H, d), 8.71(1H, d), 8.10-7.90(1H, m), 7.70-7.40(1H, m), 6.13(1H, br-s), 2.33(3H, s).

[0193] [原材料合成例 5]2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-烟腈

[0194] 使用 2,6-二氯烟腈并以与原材料合成例 1 相同的方式, 获得 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-烟腈 (在下文称为化合物 E)。

[0195] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :12.12(1H, s), 10.40(1H, s), 7.97(1H, d), 7.28(1H, br-s), 6.11(1H, br-s) 2.22(3H, s).

[0196] [原材料合成例 6]2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(三氟甲基)烟腈

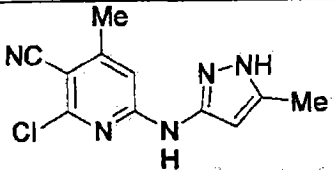
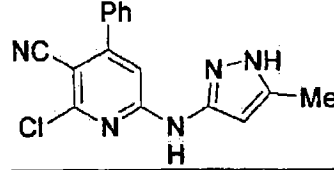
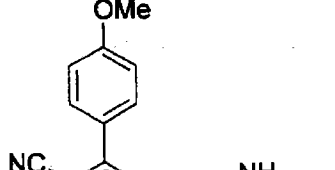
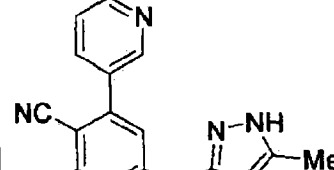
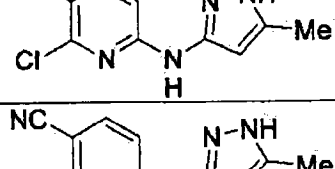
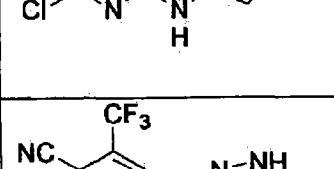
[0197] 使用 2,6-二氯-4-(三氟甲基)烟腈并以与原材料合成例 1 相同的方式, 获得 2-氯-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(三氟甲基)烟腈 (在下文称为化合物 F)。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :12.31(1H, s), 11.04(1H, s), 7.22(1H, br-s), 6.46(1H, br-s), 2.36(3H, s).

[0199] 原材料合成化合物 1-6 显示在下面的表中。

[0200] 【表 1】

[0201]

原材料合成例 1		原材料合成例 2	
原材料合成例 3		原材料合成例 4	
原材料合成例 5		原材料合成例 6	

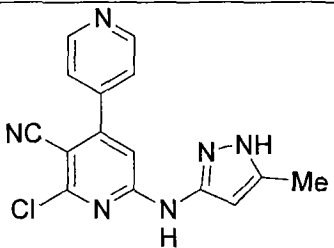
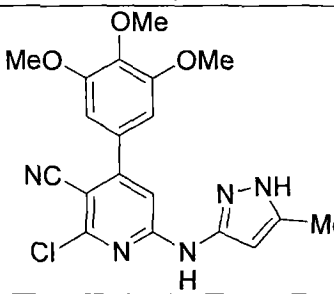
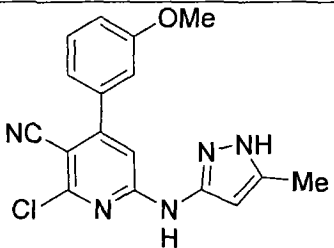
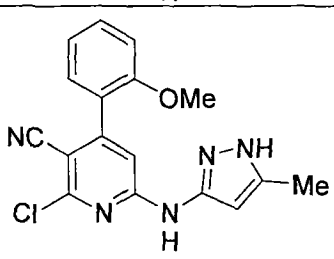
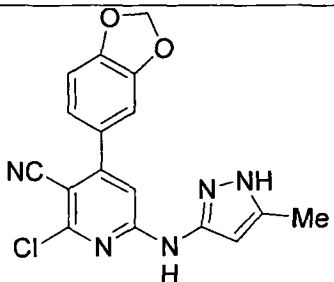
[0202] 此外, 以相同的方式合成下列原材料化合物。

[0203] 原材料合成例 7 :2-氯-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-4,4'-联吡啶-3-腈

- [0204] 原材料合成例 8 :2- 氯 -6-((5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 氨基) -4- (3,4,5- 三甲氧基苯基) 烟腈
- [0205] 原材料合成例 9 :2- 氯 -4- (3- 甲氧基苯基) -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0206] 原材料合成例 10 :2- 氯 -4- (2- 甲氧基苯基) -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0207] 原材料合成例 11 :4- (1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基) -2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0208] 原材料合成例 12 :2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- (2- 噻吩基) 烟腈
- [0209] 原材料合成例 13 :2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- (3- 甲基 -2- 噻吩基) 烟腈
- [0210] 原材料合成例 14 :2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- (5- 甲基 -2- 噻吩基) 烟腈
- [0211] 原材料合成例 15 :2- 氯 -4- (4- 异丙氧基苯基) -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0212] 原材料合成例 16 :2- 氯 -6- (5- 环丙基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- 甲基烟腈
- [0213] 原材料合成例 17 :2- 氯 -6- (5- 异丙基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- 甲基烟腈
- [0214] 原材料合成例 18 :2- 氯 -4- 乙基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0215] 原材料合成例 19 :2- 氯 -6- (5- 乙基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- 甲基烟腈
- [0216] 原材料合成例 20 :2- 氯 -5- 甲基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0217] 原材料合成例 21 :2- 氯 -5- 氟 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0218] 原材料合成例 22 :2- 氯 -4- 环丙基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0219] 原材料合成例 23 :2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- (3- (吗啉 -4- 基) 丙基) 烟腈
- [0220] 原材料合成例 24 :2-1- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -6,7- 二氢 -5H- 环戊 (c) 吡啶 -4- 腈
- [0221] 原材料合成例 25 :2- 氯 -4- 甲基 -6- (5- (甲硫基) -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0222] 原材料合成例 26 :2- 氯 -6- (5- 环丙基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0223] 原材料合成例 27 :叔丁基 4- (2- 氯 -3- 氰基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 吡啶 -4- 基) 哌啶 -1- 羧酸酯
- [0224] 原材料合成例 28 :2- 氯 -6- (5- 乙氧基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) -4- 甲基烟腈
- [0225] 原材料合成例 29 :2- 氯 -4- (4- 异丁基苯基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0226] 原材料合成例 30 :2- 氯 -4- 异丙基 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0227] 原材料合成例 31 :2- 氯 -6- (5- 甲硫基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0228] 原材料合成例 32 :2- 氯 -4- 甲基 -6- (1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0229] 原材料合成例 33 :4- (1- 乙酰基哌啶 -4- 基) -2- 氯 -6- (5- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基) 烟腈
- [0230] 原材料合成实例 7-33 显示在下面的表中。

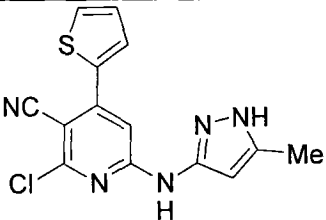
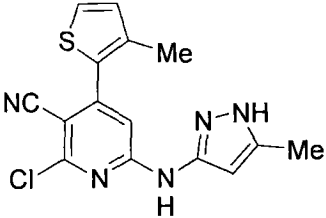
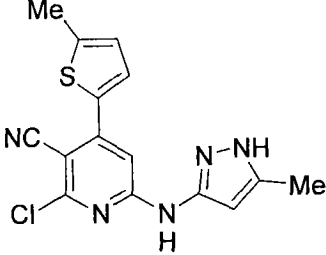
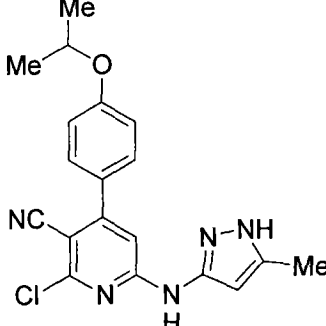
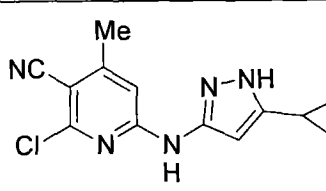
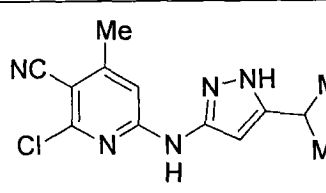
[0231] 表 2

[0232]

	化合物	NMR (ppm)
原材料合成实施例 7		12.15(s,1H),10.60(s,1H),8.75(d,2H), 7.66(d,2H),6.14(br-s,1H),2.27(s,3H)
原材料合成实施例 8		12.15(s,1H),10.35(s,1H),6.95(br-s,1H), 6.90(s,2H),6.68(br-s,1H),3.85(s,6H), 3.75(s,3H)
原材料合成实施例 9		12.13(s,1H),10.47(s,1H),7.47(t,1H), 7.14-7.11(m,3H),6.2-5.7(m,2H), 3.82(s,3H), 2.23(s,3H)
原材料合成实施例 10		12.11(s,1H),10.43(s,1H),7.48(d,1H), 7.28(d,1H),7.17(d,1H),7.06(dd,1H), ,6.4-5.6(m,2H),3.78(s,3H),2.20(s,3H)
原材料合成实施例 11		12.12(s,1H),10.43(s,1H),7.2-7.0(m,2H), 6.10(s,2H),1.97(s,3H)

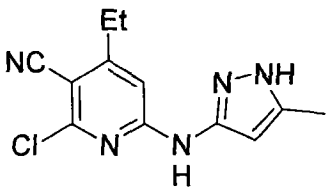
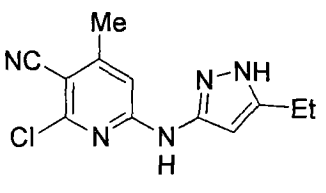
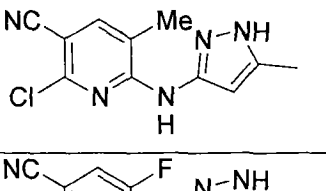
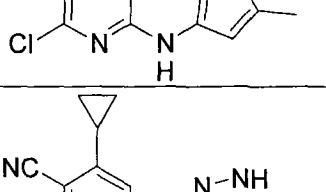
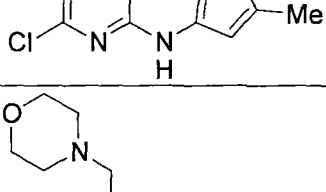
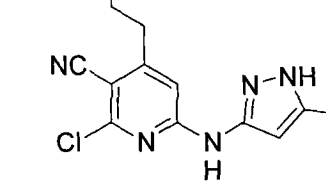
[0233] 表 3

[0234]

原材料合成实施例 12		12.17(s,1H),10.49(s,1H),7.85(d,1H), 7.74(d,1H),7.27(dd,1H),6.06(br-s,1H) 2.20(s,3H)
原材料合成实施例 13		12.14(s,1H),10.54(s,1H),7.68(d,1H), 7.06(d,1H),2.21,2.20(each s,each 3H)
原材料合成实施例 14		12.15(s,1H),10.43(s,1H),7.58(d,1H), 6.96(d,1H),6.02(br-s,1H), 2.52,2.20(each s, each 3H)
原材料合成实施例 15		8.09(s,1H),7.47(d,2H),7.16(s,1H), 6.94(d,2H),6.06(s,1H),4.60(dt,1H), 2.31(s,3H),1.37,1.35(each s,each 3H)
原材料合成实施例 16		12.14(s,1H),10.24(s,1H)7.21(br-s,1H), 5.96(br-s,1H),2.37(s,3H),1.89(m,1H) 0.93(m,2H),0.68(m,2H)
原材料合成实施例 17		12.14(s,1H),10.27(s,1H),7.24(br-s,1H), 6.05(br-s,1H),2.93(m,1H),2.37(s,3H) 1.22(d,6H)

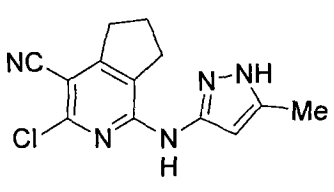
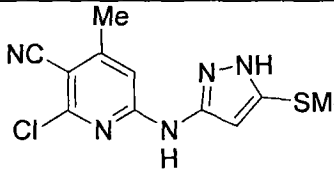
[0235] 表 4

[0236]

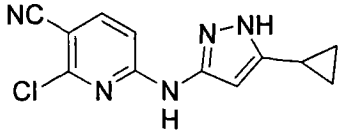
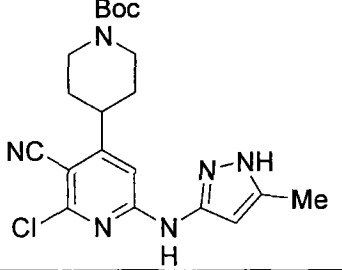
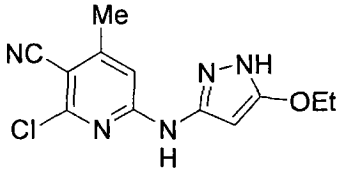
原材料合成 实施例 18		12.10(s,1H),10.28(s,1H),7.21(br-s,1H), 6.06(br-s,1H),2.67(q,2H),2.19(s,1H) 1.71(t,3H)
原材料合成 实施例 19		12.13(s,1H),10.27(s,1H),7.20(br-s,1H), 6.08(br-s,1H),2.59(q,2H),2.37(s,3H) 1.19(t,3H)
原材料合成 实施例 20		12.86(s,1H),9.26(s,1H),7.81(s,1H), 6.35(s,1H),2.25(s,3H),2.21(s,3H),
原材料合成 实施例 21		12.02(s,1H),10.32(s,1H),8.07(d,1H), 6.32(s,1H),2.22(s,3H)
原材料合成 实施例 22		12.07(s,1H),10.14(s,1H),6.90(br-s,1H), 6.01(br-s,1H),2.18(s,3H),2.03(m,1H) ,1.3-1.1(m,2H)0.8-0.6(m,2H)
原材料合成 实施例 23		11.06(s,1H),6.80(s,1H),5.17(s,1H), 4.93(br-s,1H),3.7-3.4(m,8H),2.97(q,2H), 2.68(t,1H),2.05(s,3H),1.80(t,2H)

[0237] 表 5

[0238]

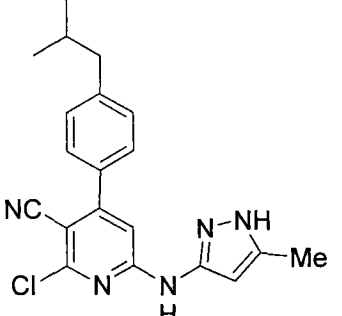
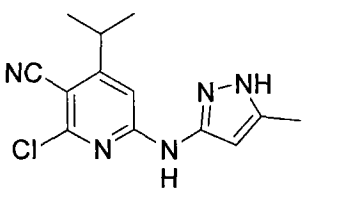
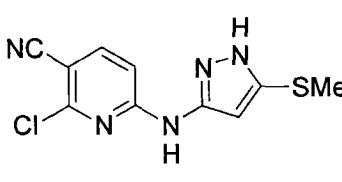
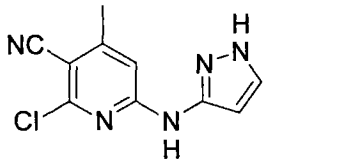
原材料合成实 施例 24		12.12(s,1H),9.59(s,1H),6.36(s,1H), 2.94(t,2H),2.81(t,2H),2.23(s,3H), , 2.14-2.06(m,2H)
原材料合成实 施例 25		12.66(s,1H),10.39(s,1H),7.10(br-s,1H), 6.34(s,1H),2.47,2.36(each s, each3H)

[0239]

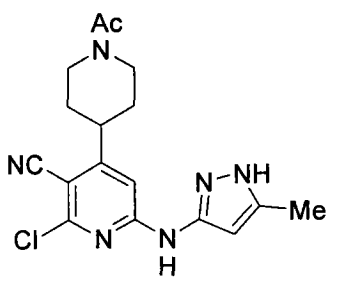
原材料合成实施例 26		12.17(s,1H),10.38(s,1H),7.97(d,1H), 7.28(br-s,1H),6.00(br-s,1H),1.89(m,1H) 0.93(m,2H),0.68(m,2H)
原材料合成实施例 27		12.10(s,1H),10.30(s,1H),6.05(br-s,1H), 4.06(d,2H),3.6-2.8(m,5H),2.18(s,3H), 1.84-1.79(m,2H),1.40(s,9H)
原材料合成实施例 28		12.00(s,0.67H),11.56(s,0.33H), 10.24(s,1H),7.27(br-s,0.67H),6.68(br-s,0.33H) 5.62(br-s,1H),4.15-4.00(m,2H), 2.38(s,3H),1.40-1.10(m,3H)

[0240] 表 6

[0241]

原材料合成实施例 29		12.11(s,1H),10.45(s,1H),7.48(d,2H), 7.32(d,2H),6.6-5.8(m,1H),2.6-2.4(m,2H), 2.20(s,3H),1.88(m,1H), 0.88,0.86(each s, each 3H)
原材料合成实施例 30		12.10(s,1H),10.27(s,1H),7.30(br-s,1H), 6.06(s,1H),3.03(m,1H),2.19(s,3H), 1.22,1.20(each s, each 3H)
原材料合成实施例 31		12.70(s,1H),10.53(s,1H),8.00(d,1H), 7.30-7.10(br-s,1H),6.39(br-s,1H), 2.47(s,3H)
原材料合成实施例 32		12.42(s,1H),10.36(s,1H),7.67(s,1H), 7.18(br-s,1H)6.32(br-s,1H),2.38(s,3H)

[0242]

<p>原材料合成实施例 33</p>		<p>12.13(s,1H),10.33(s,1H),7.34(br-s,1H), 6.04(br-s,1H),4.52(d,1H),3.93(d,1H), 3.18(t,1H),2.92(t,1H),2.60(t,1H), 2.19(s,3H),2.01(s,3H),2.0-1.7(m,2H), 1.6-1.3(m,2H)</p>
--------------------	---	---

[0243] [实施例 1]

[0244] 化合物 B(300mg, 972 μ mol), 2- 苯氧基乙胺 (254 μ l) 和碳酸氢钠 (817mg) 加入 DMSO(10ml), 将所述混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌达 27hr。搅拌后, 将反应混合物加入冷水, 用乙酸乙酯提取混合物。用饱和的盐水洗涤有机层, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中洗涤以得到目标化合物: 2-(2- 苯氧基乙基氨基)-6-(5- 甲基-1H- 吡唑-3- 基氨基)-4- 苯基烟腈 (130mg)。

[0245] 1 H-NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :11.87(1H, br-s), 9.69(1H, br-s), 7.50(5H, m), 7.28(2H, t), 6.97-6.93(4H, m), 6.38(1H, br-s), 6.25(1H, br-s), 4.18(2H, t), 3.82(2H, q), 2.06(3H, s)。

[0246] [实施例 2]

[0247] 将化合物 A(400mg, 1.63mmol), 2- 苯氧基乙胺 (638 μ l) 和碳酸氢钠 (1.37g) 加入 DMSO(12ml), 并将所述混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌达 27hr。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2- 苯氧基乙基氨基)-6-(5- 甲基-1H- 吡唑-3- 基氨基)-4- 甲基烟腈 (66mg)。

[0248] 1 H-NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :11.84(1H, br-s), 9.48(1H, br-s), 7.27(2H, t), 6.95-6.90(3H, m), 6.79(1H, br-s), 6.31-6.15(2H, m), 4.12(2H, t), 3.75(2H, q), 2.19(3H, s), 2.04(3H, s)。

[0249] $m/z = 349$ (M+H)

[0250] [实施例 3]

[0251] 将化合物 F(300mg, 1.00mmol), 2- 苯氧基乙基胺 (261 μ l) 和碳酸氢钠 (837mg) 加入 DMSO(10ml), 并将所述混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌达 27hr。搅拌后, 将反应系统加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。将有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2- 苯氧基乙基氨基)-6-(5- 甲基-1H- 吡唑-3- 基氨基)-4- 三氟甲基烟腈 (80mg)。

[0252] 1 H-NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :12.04(1H, br-s), 10.23(1H, br-s), 7.38(1H, br-s), 7.27(2H, t), 6.98-6.91(3H, m), 6.52-6.35(2H, m), 4.15(2H, t), 3.80(2H, q), 2.06(3H, s)。

[0253] [实施例 4]

[0254] 将化合物 C(300mg, 885 μ mol), 2- 苯氧基乙胺 (290 μ l) 和碳酸氢钠 (743mg) 加入

DMSO(10ml),并将所述混合物在 100℃搅拌达 27hr。

[0255] 搅拌后,将所述反应混合物加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-苯氧基乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(4-甲氧基苯基)烟腈(87mg)。

[0256] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.87(1H, br-s), 9.63(1H, br-s), 7.45(2H, d), 7.26(2H, t), 7.06(2H, d), 6.98-6.91(3H, m), 6.88(1H, br-s), 6.41(1H, br-s), 6.25(1H, br-s), 4.17(2H, t), 3.82(5H, m), 2.05(3H, s)。

[0257] [实施例 5]

[0258] 化合物 A(300mg, 1.22mmol), 2-(4-甲氧基苯氧基)乙胺盐酸盐(489mg)和碳酸氢钠(1.37g)加入 DMSO(10ml),并将所述混合物在 100℃搅拌达 27 小时。搅拌后,将反应混合物逐滴加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:2-(2-(4-甲氧基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈盐酸盐(98mg)。

[0259] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.06(1H, br-s), 7.03(1H, br-s), 6.88-6.81(4H, m), 6.28(1H, s), 6.23(1H, s), 4.07(2H, t), 3.75(2H, q), 3.68(3H, s), 2.23(3H, s), 2.13(3H, s)。

[0260] [实施例 6]

[0261] 将化合物 D(150mg, 483 μmol), 2-苯氧基乙胺(127 μl)和碳酸氢钠(400mg)加入 DMSO(3ml),并将所述混合物在 100℃搅拌达 27 小时。搅拌后,将反应混合物逐滴加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。将有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-苯氧基乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(吡啶-3-基)烟腈(82mg)。

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.06(1H, br-s), 10.22(1H, br-s), 8.72-8.69(2H, m), 7.98(1H, dd), 7.65(1H, dd), 7.29-7.23(2H, m), 6.96-6.90(3H, m), 6.16(1H, br-s), 4.23(2H, t), 3.67(2H, t), 2.22(3H, s)。

[0263] $m/z = 412$ (M+H)

[0264] [实施例 7]

[0265] 将化合物 A(400mg, 1.63mmol), 2-(吡啶-2-基氧基)乙胺(674 μl)和碳酸氢钠(1.37g)加入 DMSO(12ml),并将所述混合物在 100℃搅拌达 27 小时。搅拌后,将所述反应混合物加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:2-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈二盐酸盐(68mg)。

[0266] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.33(1H, br-s), 8.15(1H, d), 7.72(1H, dd), 7.21(1H, br-s), 6.98(1H, dd), 6.83(1H, d), 6.31(1H, s), 6.23(1H, s), 4.45(2H, t), 3.78(2H, t), 2.24(3H, s), 2.18(3H, s)。

[0267] [实施例 8]

[0268] 将化合物 A (400mg, 1.63mmol), 2-(2-甲氧基苯氧基)乙胺盐酸盐 (1.10g) 和碳酸氢钠 (1.37g) 加入 DMSO (12ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈 (89mg)。

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.83 (1H, br-s), 10.06 (1H, br-s), 6.98-6.82 (4H, m), 6.72 (1H, br-s), 6.25 (1H, br-s), 6.19 (1H, br-s), 4.11 (2H, t), 3.76 (5H, m), 2.19 (3H, s), 2.05 (3H, s). $m/z = 379$ (M+H)

[0270] [实施例 9]

[0271] 将化合物 A (1.53g, 6.25mmol), 2-(3-氟苯氧基)乙胺盐酸盐 (1.79g) 和碳酸氢钠 (5.25g) 加入 DMSO (30ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将反应混合物逐滴加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 并将所述残余物通过硅胶柱色谱法进行纯化。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(3-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈盐酸盐 (308mg)。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.90 (1H, s), 7.28 (1H, dd), 6.98 (1H, br-s), 6.83-6.72 (3H, m), 6.25 (1H, s), 6.24 (1H, s), 4.15 (2H, t), 3.76 (2H, t), 2.22 (3H, s), 2.11 (3H, s). $m/z = 367$ (M+H)

[0273] [实施例 10]

[0274] 将化合物 A (200mg, 813 μmol), 2-(4-氟苯氧基)乙胺盐酸盐 (466mg) 和碳酸氢钠 (683mg) 加入 DMSO (6ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2-(4-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈 (38mg)。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.84 (1H, s), 9.47 (1H, s), 7.09 (1H, t), 6.98-6.94 (2H, m), 6.78 (1H, br-s), 6.32-6.10 (2H, m), 4.10 (2H, t), 3.74 (2H, q), 2.19 (3H, s), 2.06 (3H, s).

[0276] [实施例 11]

[0277] 将化合物 A (400mg, 1.63mmol), 2-(吡啶-4-基氧基)乙胺 (540 μl) 和碳酸氢钠 (1.32g) 加入 DMSO (12ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈 (23mg)。

[0278] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.85 (1H, br-s), 9.48 (1H, br-s), 8.36 (2H, d), 6.97 (2H, d), 6.84 (1H, br-s), 6.26-6.45 (2H, m), 4.22 (2H, t), 3.76 (2H, q), 2.19 (3H, s), 2.05 (3H, s).

[0279] [实施例 12]

[0280] 将化合物 A (13g, 53mmol), 2-(吡啶-3-基氧基)乙胺 (11g, 80mmol) 和碳酸氢钠 (45g) 加入 DMSO (130ml), 将所述混合物在 130℃ 搅拌 20 小时。搅拌后, 将所述反应混合物

加入冷水,并过滤不可溶性物质(20g)。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈二盐酸盐(15.5g)。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.94(1H, br-s), 8.66(1H, d), 8.47(1H, d), 8.11(1H, dd), 7.88(1H, dd), 7.02(1H, br-s), 6.26(1H, s), 6.21(1H, s), 4.40(2H, t), 3.82(2H, br-s), 2.22(3H, s), 2.15(3H, s).

[0282] $m/z = 350$ (M+H)

[0283] [实施例 13]

[0284] 将化合物 A(300mg, 1.22mmol), 2-(2-氟苯氧基)乙胺盐酸盐(700mg)和碳酸氢钠(1.02g)加入 DMSO(10ml),并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后,将所述反应混合物加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:2-(2-(2-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈盐酸盐(126mg)。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.10(1H, br-s), 7.22-7.10(2H, m), 7.08(1H, t), 7.06(1H, br-s), 6.92(1H, dd), 6.27(1H, s), 6.24(1H, s), 4.21(2H, t), 3.80(2H, t), 2.23(3H, s), 2.13(3H, s).

[0286] [实施例 14]

[0287] 将化合物 E(400mg, 1.72mmol), 2-苯氧基乙胺(674 μ l)和碳酸氢钠(1.44g)加入 DMSO(12ml),并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后,将所述反应混合物加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-苯氧基乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈(85mg)。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.86(1H, s), 9.59(1H, br-s), 7.50(1H, d), 7.27(2H, t), 6.96-6.90(3H, m), 6.90(1H, br-s), 6.31(1H, br-s), 6.24(1H, br-s), 4.13(2H, t), 3.76(2H, q), 2.04(3H, s).

[0289] [实施例 15]

[0290] 将化合物 E(400mg, 1.72mmol), 2-(3-氟苯氧基)乙胺盐酸盐(984mg)和碳酸氢钠(1.44g)加入 DMSO(12ml),并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后,将反应混合物逐滴加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-(3-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈(123mg)。

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.87(1H, s), 9.59(1H, s), 7.50(1H, d), 7.27(1H, dd), 6.91(1H, br-s), 6.86-6.72(3H, m), 6.32(1H, br-s), 6.22(1H, br-s), 4.16(2H, t), 3.75(2H, q), 2.06(3H, s).

[0292] [实施例 16]

[0293] 将化合物 A(300mg, 1.22mmol), 2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙胺盐酸盐(824mg)和碳酸氢钠(1.02g)加入 DMSO(10ml),并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后,将所述反应混合物加入冷水,并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤,并浓

缩,将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-(3-氯-4-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈(26mg)。

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.80(1H, br-s), 9.47(1H, br-s), 7.18(1H, dd), 7.30(1H, t), 6.96(1H, dd), 6.94(1H, br-s), 6.25(1H, br-s), 6.19(1H, br-s), 4.14(2H, t), 3.73(2H, q), 2.19(3H, s), 2.07(3H, s).

[0295] $m/z = 401$ (M+H)

[0296] [实施例 17]

[0297] 将化合物 E(400mg, 1.72mmol), 2-(吡啶-3-基氧基)乙胺(711 μ l) 和碳酸氢钠(1.44g) 加入 DMSO(12ml), 并将所述混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈(52mg)。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.87(1H, s), 9.59(1H, s), 8.30(1H, d), 8.16(1H, d), 7.50(1H, d), 7.40(1H, dd), 7.30(1H, dd), 6.93(1H, br-s), 6.32(1H, br-s), 6.22(1H, br-s), 4.22(2H, t) 3.77(2H, q) 2.04(3H, s).

[0299] [实施例 18]

[0300] 将化合物 D(202mg, 650 μ mol), 2-(3-氟苯氧基)乙胺盐酸盐(357mg) 和碳酸氢钠(540mg) 加入 DMSO(3ml), 将所述混合物在 130 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 24 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 并将所述残余物通过硅胶柱色谱法进行纯化(90mg)。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(3-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(吡啶-3-基)烟腈二盐酸盐(22mg)。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.49(1H, br-s), 9.03(1H, s), 8.93(1H, d), 8.52(1H, d), 8.03(1H, dd), 7.50-7.20(3H, m), 6.90-6.60(3H, m), 6.45(1H, s), 6.34(1H, s), 4.18(2H, t), 3.81(2H, t-like), 2.11(3H, s).

[0302] [实施例 19]

[0303] 将化合物 E(400mg, 1.72mmol), 2-(2-氟苯氧基)乙胺盐酸盐(787mg) 和碳酸氢钠(1.49g) 加入 DMSO(12ml), 并将所述混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(2-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈盐酸盐(51mg)。

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.96(1H, br-s), 7.57(1H, d), 7.22-7.14(2H, m), 7.12-7.00(2H, m), 6.96-6.90(1H, m), 6.30(1H, d), 6.27(1H, s), 4.21(2H, t), 3.79(2H, t), 2.10(3H, s).

[0305] [实施例 20]

[0306] 将化合物 A(300mg, 1.22mmol), 2-(3,5-二氟苯氧基)乙胺盐酸盐(767mg) 和碳酸氢钠(1.02g) 加入 DMSO(10ml), 并将所述混合物在 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物, 有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:

2-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈盐酸盐 (56mg)。

[0307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :9.94 (1H, br-s), 6.98 (1H, br-s), 6.79-6.70 (3H, m), 6.24 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.76 (2H, t), 2.22 (3H, s), 2.13 (3H, s).

[0308] [实施例 21]

[0309] 将化合物 A (300mg, 1.22mmol), 2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐 (549mg) 和碳酸氢钠 (1.02g) 加入 DMSO (10ml), 并将所述混合物在 100°C 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物: 2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈 (88mg)。

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :11.85 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.13 (1H, d), 6.80 (1H, br-s), 6.25 (1H, br-s), 6.19 (1H, br-s), 4.16 (2H, t), 3.74 (2H, q), 2.38 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.05 (3H, s). $m/z = 364$ (M+H)

[0311] [实施例 22]

[0312] 将化合物 A (300mg, 1.22mmol), 2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐 (547mg) 和碳酸氢钠 (1.02g) 加入 DMSO (10ml), 并将所述混合物在 100°C 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈二盐酸盐 (87mg)。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :10.01 (1H, br-s), 8.30 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.10 (1H, br-s), 6.24 (1H, s), 6.21 (1H, s), 4.41 (2H, t), 3.83 (2H, br-s), 2.53 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.17 (3H, s).

[0314] $m/z = 364$ (M+H)

[0315] [实施例 23]

[0316] 将化合物 A (300mg, 1.22mmol), 2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐 (584mg) 和碳酸氢钠 (1.02g) 加入 DMSO (10ml), 并将所述混合物在 100°C 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将反应混合物逐滴加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈二盐酸盐 (30mg)。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) :9.78 (1H, br-s), 8.01 (1H, d), 7.61 (1H, d), 6.99 (1H, br-s), 6.23 (1H, br-s), 6.15 (1H, s), 4.37 (2H, t), 3.79 (2H, br-s), 2.59 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.15 (3H, s).

[0318] [实施例 24]

[0319] 将化合物 A (200mg, 813 μmol), 2-(2-氯苯氧基)乙胺 (280 μl) 和碳酸氢钠 (683mg) 加入 DMSO (6ml), 并将所述混合物在 100°C 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物:

2-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基烟腈盐酸盐 (18mg)。

[0320] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :9.97(1H, br-s), 7.41(1H, d), 7.25(1H, t), 7.16(1H, d), 7.00(1H, br-s), 6.94(1H, t), 6.24(2H, br-s), 4.21(2H, t), 3.80(2H, br-s), 2.22(3H, s), 2.09(3H, s).

[0321] [实施例 25]

[0322] 将化合物 E(200mg, 858 μmol), 2-(2-氯苯氧基)乙胺 (295 μl) 和碳酸氢钠 (721mg) 加入 DMSO(6ml), 并将所述混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈盐酸盐 (50mg)。

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :10.04(1H, br-s), 7.58(1H, d), 7.41(1H, d), 7.26(1H, t), 7.17(1H, d), 7.08(1H, br-s), 6.95(1H, t), 6.30(1H, d), 6.27(1H, br-s), 4.22(2H, t), 3.81(2H, br-s), 2.08(3H, s).

[0324] [实施例 26]

[0325] 将化合物 C(200mg, 589mmol), 2-(2-氯苯氧基)乙胺 (202 μl) 和碳酸氢钠 (495mg) 加入 DMSO(6ml), 并将所述混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(2-氯苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-(4-甲氧基苯基)烟腈盐酸盐 (12mg)。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :9.74(1H, br-s), 7.44(2H, d), 7.43(1H, d), 7.27(1H, t), 7.19(1H, d), 7.07(2H, d), 6.95(1H, t), 6.90(1H, br-s), 6.41(1H, br-s), 6.24(1H, br-s), 4.25(2H, t), 3.85(3H, s), 3.84(2H, br-s), 2.07(3H, s).

[0327] [实施例 27]

[0328] 化合物 E(300mg, 1.29mmol), 2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐 (577mg) 和碳酸氢钠 (1.08g) 加入 DMSO(10ml), 将所述混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物: 2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈二盐酸盐 (79mg)。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) :9.92(1H, s), 8.52(1H, d), 8.11(1H, dd), 7.78(1H, d), 7.56(1H, d), 7.06(1H, br-s), 6.34(1H, d), 6.21(1H, s), 4.38(2H, t), 3.81(2H, br-s), 2.64(3H, s), 2.14(3H, s).

[0330] [实施例 28]

[0331] 将化合物 E(300mg, 1.29mmol), 2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐 (577mg) 和碳酸氢钠 (1.08g) 加入 DMSO(10ml), 并将所述混合物在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化

合物:2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈二盐酸盐(34mg)。

[0332] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):9.96(1H, br-s),8.28(1H, d),8.14(1H, d),7.79(1H, dd),7.56(1H, d),7.12(1H, br-s),6.32(1H, d),6.21(1H, s),4.42(2H, t),3.84(2H, br-s),2.54(3H, s),2.16(3H, s)。

[0333] [实施例 29]

[0334] 将化合物 E(250mg, 1.07mmol), 2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙胺盐酸盐(512mg)和碳酸氢钠(901mg)加入 DMSO(10ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应混合物加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤。将其转化为盐酸盐以得到目标化合物 2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈二盐酸盐(20mg)。

[0335] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):9.78(1H, br-s),8.12(1H, d),8.00(1H, d),7.63(1H, d),7.10(1H, br-s),6.29(1H, d),6.14(1H, s),4.43(2H, t),3.93(2H, br-s),2.61(3H, s),2.53(3H, s),2.23(3H, s)。

[0336] [实施例 30]

[0337] 将化合物 E(272mg, 1.17mmol), 2-(4-三氟甲氧基苯氧基)乙胺盐酸盐(450mg)和碳酸氢钠(983mg)加入 DMSO(8ml), 并将所述混合物在 100℃ 搅拌达 27 小时。搅拌后, 将所述反应系统加入冷水, 并用乙酸乙酯提取所述混合物。有机层用饱和盐水进行洗涤, 并浓缩, 将所述残余物通过悬浮在乙酸乙酯中进行洗涤以得到目标化合物:2-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈(38mg)。

[0338] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):9.87(1H, br-s),7.55(1H, d),7.26(1H, d),7.05(1H, br-s),7.04(2H, d),6.30(1H, d),6.25(1H, br-s),4.17(2H, t),3.77(2H, br-s),2.06(3H, s)。

[0339] 各个实施例化合物 1-30 的结构式显示在下面的表中。

[0340] 表 7

[0341]

实施例 1		实施例 2	
实施例 3		实施例 4	
实施例 5		实施例 6	
实施例 7		实施例 8	
实施例 9		实施例 10	
实施例 11		实施例 12	
实施例 13		实施例 14	

[0342] 表 8

[0343]

实施例 15		实施例 16	
实施例 17		实施例 18	
实施例 19		实施例 20	
实施例 21		实施例 22	
实施例 23		实施例 24	
实施例 25		实施例 26	
实施例 27		实施例 28	
实施例 29		实施例 30	

[0344] 以相同的方式合成下面所述的化合物。

[0345] 实施例 31 :2-((2-((2-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

[0346] 实施例 32 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0347] 实施例 33 :2-(2-(6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

- [0348] 实施例 34 :6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0349] 实施例 35 :6-(5-异丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0350] 实施例 36 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0351] 实施例 37 :4-乙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0352] 实施例 38 :4-乙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0353] 实施例 39 :2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-乙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0354] 实施例 40 :2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-异丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈
- [0355] 实施例 41 :2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-(3-吗啉-4-基丙基)烟腈
- [0356] 实施例 42 :2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基烟腈
- [0357] 实施例 43 :6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0358] 实施例 44 :6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)-5-甲基-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0359] 实施例 45 :4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0360] 实施例 46 :4-环丙基-2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0361] 实施例 47 :2-(2-(2-乙基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0362] 实施例 48 :2-(2-(2-乙基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-乙基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0363] 实施例 49 :4-甲基-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0364] 实施例 50 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-((吡啶-3-基氧基)丙基氨基)烟腈
- [0365] 实施例 51 :6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0366] 实施例 52 :4-环丙基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0367] 实施例 53 :6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(6-甲基吡

啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0368] 实施例 54 :1-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6,7-二氢 5H-环戊[c]吡啶-4-腈

[0369] 实施例 55 :4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0370] 实施例 56 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(1-甲基-2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0371] 实施例 57 :5-氟-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0372] 实施例 58 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-((2-苯氧基乙基)氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0373] 实施例 59 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-((2-甲基-1-((吡啶-3-基氧基)甲基)丙基)氨基)烟腈

[0374] 实施例 60 :2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0375] 实施例 61 :6-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0376] 实施例 62 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(噻啶-1-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0377] 实施例 63 :N-(3-(2-((3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0378] 实施例 64 :2-(2-(2-氨基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0379] 实施例 65 :6-(5-环丙基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0380] 实施例 66 :6'-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2'-((2-苯氧基乙基)硫代)-3,4'-联吡啶-3'-腈

[0381] 实施例 67 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(3-噻吩基氧基)乙硫基)烟腈

[0382] 实施例 68 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(噻吩基氧基)乙基氨基)烟腈

[0383] 实施例 69 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙硫基)烟腈

[0384] 实施例 70 :N-(3-(2-((3-氰基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)环丙烷羧酰胺

[0385] 实施例 71 :N-(3-(2-(3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)苯甲酰胺

[0386] 实施例 72 :叔丁基-4-(3-氰基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-((2-苯氧基乙基)硫代)吡啶-4-基)哌啶-1-羧酸酯

[0387] 实施例 73 :N-(3-(2-((3-氰基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0388] 实施例 74 :N-(3-(2-((3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)环丙烷羧酰胺

[0389] 实施例 75 :6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-((2-苯氧基乙基)硫代)-4-哌啶-4-基烟腈

[0390] 实施例 76 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-((3-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基)基)乙基氨基)烟腈

[0391] 实施例 77 :6-(4,6-二氢-1H-噻吩并[3,4,c]吡唑-3-基氨基)-4-甲基-2-((2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)乙基)氨基)烟腈

[0392] 实施例 78 :6-(5-(二甲基氨基)-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基-2-((2-(6-甲基吡啶-3-基)氧基乙基)氨基)烟腈

[0393] 实施例 79 :4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0394] 实施例 80 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙硫基)烟腈

[0395] 实施例 81 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(噻啶-1-基氧基)乙硫基)烟腈

[0396] 实施例 82 :6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙硫基)烟腈

[0397] 实施例 83 :6-(5-羟基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0398] 实施例 84 :6-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-甲基烟腈

[0399] 实施例 85 :6-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0400] 实施例 86 :5-氟-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈

[0401] 实施例 87 :2-(2-(6-乙基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

[0402] 实施例 88 :2-(2-(3-氰基苯氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

[0403] 实施例 89 :2-(2-(3-硝基苯氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

[0404] 实施例 90 :2-(2-(6-溴吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)烟腈

[0405] 实施例 91 :2-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0406] 实施例 92 :2-((1S)-1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲

基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0407] 实施例 93 :4-甲基-2-((1S)-1-甲基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0408] 实施例 94 :2-((1S)-1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0409] 实施例 95 :2-(2-(2-氨基吡啶-3-基氧基乙基)氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0410] 实施例 96 :2-(1-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0411] 实施例 97 :2-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0412] 实施例 98 :2-(2-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0413] 实施例 99 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0414] 实施例 100 :3-((5-氰基-4-甲基-6-(2-(2-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)吡啶-2-基)氨基)-正丙基-1H-吡啶-5-羧酰胺

[0415] 实施例 101 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-烟腈

[0416] 实施例 102 :4-甲基-2-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0417] 实施例 103 :2-(2-(3-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0418] 实施例 104 :2-(2-(4-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0419] 实施例 105 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(3-吗啉-4-基苯氧基)乙基氨基)烟腈

[0420] 实施例 106 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(3-吗啉-4-基苯氧基)乙基氨基)烟腈

[0421] 实施例 107 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(4-吗啉-4-基苯氧基)乙基氨基)烟腈

[0422] 实施例 108 :2-(2-(2-氟苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0423] 实施例 109 :2-(2-(2-甲基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈

[0424] 实施例 110 :2-(2-(4-(二甲基氨基)苯氧基)乙基氨基)-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

[0425] 实施例 111 :2-(2-(4-(二甲基氨基)苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈

- [0426] 实施例 112 :2-(2-(4-甲基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈
- [0427] 实施例 113 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)乙基氨基)-烟腈
- [0428] 实施例 114 :4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)乙基氨基)烟腈
- [0429] 实施例 115 :4-(1-(正甲基甘氨酸基)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-((2-苯氧基乙基)氨基)烟腈
- [0430] 实施例 116 :4-(1-(N,N-二甲基-β-丙氨酸基)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-苯氧基乙基氨基)烟腈
- [0431] 实施例 117 :2-2-(3-氰基苯氧基)乙基氨基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基烟腈
- [0432] 实施例 118 :乙基 3-(2-((3-氰基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基吡啶-2-基)氨基)乙氧基)苯甲酸酯
- [0433] 实施例 119 :甲基 4-(2-(3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基)乙氧基)苯甲酸酯
- [0434] 实施例 120 :4-(2-(3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基乙氧基)苯甲酸
- [0435] 实施例 121 :4-(1-(氮杂环丁烷-3-基羰基)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-苯氧基乙基氨基)烟腈
- [0436] 实施例 122 :4-(1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-苯氧基乙基氨基)烟腈
- [0437] 实施例 123 :4-(2-(3-氰基-4-甲基-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)吡啶-2-基)氨基乙氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
- [0438] 实施例 124 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-4-哌啶-4-基-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0439] 实施例 125 :4-(1-(N,N-二甲基-β-丙氨酸)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0440] 实施例 126 :4-(1-(正甲基甘氨酸)哌啶-4-基)-6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0441] 实施例 127 :6-(5-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-4-(2-噻吩基)烟腈
- [0442] 实施例 128 :6-(5-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基氨基)-4-甲基-2-(2-(6-甲基吡啶-3-基氧基)乙基氨基)烟腈
- [0443] 实施例 129 :4-甲基-2-(2-(6-甲基-1-氧基-吡啶-3-基氧基)乙基氨基)-6-(5-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基氨基)烟腈
- [0444] 实施例化合物的结构式和分析数据显示在下面。
- [0445] 【表 9】
- [0446]

EX	结构式	NMR(ppm). 和 Mass
31		9.82(br-s, 1H), 9.50(br-, 1H), 8.24(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.46(dd, 1H), 6.86(br-s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.20(br-s, 1H), 4.40(s, 2H), 4.28(dd, 2H), 3.84(dd, 2H), 2.80(s, 6H), 2.20(s, 3H), 2.08(s, 3H)
32		11.84(s, 1H), 9.90(br-s, 1H), 7.10-7.00(m, 4H), 6.86(br-s, 1H), 6.52(br-s, 1H), 5.44(s, 1H), 3.60-3.44(m, 6H), 3.40-3.10(m, 6H), 2.04(s, 3H), 2.00(s, 3H) m/z=434(M+H)
33		9.92(br-s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.02(d, 2H), 6.96(br-s, 1H), 6.24(d, 1H), 4.14(dd, 2H), 3.90-3.68(m, 6H), 3.40-3.24(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.04(s, 3H)
34		9.52(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.28(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 6.86(br-s, 1H), 6.16(br-s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.24(dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 2.20(s, 6H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.84-1.78(m, 2H), 1.54-1.48(m, 2H) m/z=376(M+H)
35		9.56(s, 1H), 8.38(br-s, 1H), 8.25(br-s, 1H), 7.58(br-s, 1H), 7.48(br-s, 1H), 6.86(br-s, 1H), 6.30(br-s, 1H), 6.19(br-s, 1H), 4.24(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.11(d, 6H)
36		10.08(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.48(dd, 1H), 8.15(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.14(br-s, 1H), 6.34(d, 1H), 6.24(s, 1H), 4.40(dd, 2H), 3.84(dd, 2H), 2.15(s, 3H)
37		9.84(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.76(dd, 1H), 6.92(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.40(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 2.56(s, 3H), 2.54(q, 2H), 2.14(s, 3H), 1.14(t, 3H)

[0447] 【表 10】

[0448]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
38		9.84(s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 6.92(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.36(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 2.62(s, 3H), 2.54(q, 2H), 2.14(s, 3H), 1.14(t, 3H)
39		9.88(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.60(d, 1H), 6.94(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.36(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 2.60(s, 3H), 2.56(q, 2H), 2.50(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.12(t, 3H)
40		9.64(s, 1H), 8.09(d, 1H), 7.61(d, 1H), 6.91(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.21(s, 1H), 4.36(t, 2H), 3.82(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.15(d, 6H)
41		13.71(br-s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.61(d, 1H), 6.81(br-s, 1H), 6.01(s, 1H), 5.58(s, 1H), 4.31, (t-like, 2H), 4.0-3.0(m, 10H), 2.6-2.2(m, 2H), 2.74, 2.27, 2.05(each s, each 3H), 1.9-1.6(m, 2H) m/z=491(M+H)
42		9.56(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.60(d, 1H), 6.88(br-s, 1H), 6.22(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.37(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.60-2.40(masked signal, 2H), 2.47(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.11(t, 3H)
43		9.72(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 6.92(br-s, 1H), 6.24(s, 2H), 4.35(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.60-2.40(masked signal, 2H), 2.21(s, 3H), 1.10(t, 3H)
44		9.14(br-s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.10(br-s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.34(dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 2.60(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.08(s, 3H)
45		9.66(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.54(d, 1H), 6.87(br-s, 1H), 6.39(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.37(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.20(s, 3H)

[0449] 【表 11】

[0450]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
46		9.94(s,1H),8.07(d,1H),7.58(d,1H), 7.05(s,1H),6.15(s,1H),5.88(s,1H), 4.35(t-like,2H),3.79(t-like,2H), 2.58,2.48,2.15(each s, each 3H), 1.90(m,1H),1.2-0.9(m,2H),0.8-0.6(m,2H) m/z=404(M+H)
47		9.92(s,1H),8.30(d,1H),8.14(dd,1H), 7.80(dd,1H),7.06(br-s,1H),6.28(s,1H), 6.22(s,1H),4.40(dd,2H),3.88(br-s,2H), 2.92(q,2H),2.22(s,3H),2.18(s,3H), 1.14(t,3H) m/z=378(M+H)
48		9.86(s,1H),8.30(d,1H),8.14(d,1H), 7.78(dd,1H),7.56(d,1H),7.06(br-s,1H), 6.32(d,1H),6.20(s,1H),4.42(dd,2H), 3.86(br-s,2H),2.92(q,2H),2.18(s,3H), 1.14(t,3H)
49		12.40(s,1H),9.65(s,1H),7.95(d,1H), 7.29(d,1H),7.11(dd,1H),6.84(t,1H), 6.53(s,1H),6.17(s,1H),4.13(t,2H), 3.78(m,2H), 2.32,2.30,2.18(each s, each 3H), m/z=396(M+H)
50		9.86(br-s,1H),8.58(d,1H),8.42(d,1H), 8.03(dd,1H),7.81(dd,1H),7.51(d,1H), 7.07(br-s,1H),6.29(d,1H),6.25(s,1H), 5.01(m,1H),3.68(m,2H),2.11(s,3H), 1.34(d,3H)
51		9.66(br-s,1H),8.61(s,1H),8.44(s,1H), 8.00(d,1H),7.81(m,1H),6.92(br-s,1H), 6.21(s,1H),6.13(s,1H),4.33(t,2H), 2.20(s,3H),1.79(m,1H),0.85(m,2H), 0.59(m,2H)
52		9.79(br-s,1H),8.29(d,1H),8.14(d,1H), 7.78(dd,1H),7.01(br-s,1H),6.17(s,1H), 5.93(br-s,1H),4.41(t,2H),3.84(m,2H), 2.54(s,3H),2.16(s,3H),1.93(m,1H), 1.09(m,2H),0.71(m,2H)
53		9.65(s,1H),8.50(d,1H),8.08(dd,1H), 7.77(d,1H),6.90(br-s,1H),6.21(s,1H), 6.10(s,1H),4.33(t,2H),3.79(m,2H), 2.62(s,3H),2.20(s,3H),1.79(m,1H), 0.86(m,2H),0.59(m,2H)

[0451] 【表 12】

[0452]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
54		9.60(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 7.16(br-s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.34(dd, 2H), 3.88(br-s, 2H), 2.88-2.50(m, 4H), 2.64(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.10-2.00(m, 2H) m/z=390(M+H)
55		9.70(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 6.93(br-s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.34(t, 2H), 3.80(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.20(s, 3H) m/z=396(M+H)
56		9.60(s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.26(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.50(m, 2H), 6.55(d, 1H), 6.32(br-s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.60(m, 1H), 4.33(m, 1H), 4.03(m, 1H), 2.07(s, 3H), 1.33(d, 3H)
57		9.78(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.07(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.33(t, 2H), 3.73(m, 2H), 2.62, 2.12(each s, each 3H)
58		10.34(s, 1H), 9.10(s, 2H), 7.3-7.0(m, 3H), 7.07(br-s, 1H), 7.0-6.8(m, 2H), 6.31, 6.27(each s, each 1H), 4.11(t, 2H), 3.76(m, 2H), 3.5-2.8(m, 5H), 2.09(s, 3H), 2.0-1.6(m, 4H) m/z=418(M+H)
59		9.59(s, 1H), 8.44(d, 1H), 8.28(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.53(m, 2H), 6.41(d, 1H), 6.26(m, 2H), 4.35(m, 3H), 2.15(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.00(d, 6H)
60		9.83(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.04(br-s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.25(d, 1H), 4.35(t, 2H), 3.81(m, 2H), 2.63(s, 3H), 2.37(s, 3H)
61		9.77(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.00(br-s, 1H), 6.08(s, 1H), 5.65(s, 1H), 4.35(t, 2H), 4.02(q, 2H), 3.80(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.25(t, 3H)

[0453] 【表 13】

[0454]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
62		9.54(br-s, 1H), 8.58(d, 2H), 7.12(dd, 1H), 6.88(br-s, 1H), 6.28(br-s, 1H), 6.20(br-s, 1H), 4.48(dd, 2H), 3.78(dd, 2H), 2.20(s, 3H), 2.10(s, 3H) m/z=351(M+H)
63		10.16(br-s, 1H), 9.50(br-s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 6.88(br-s, 1H), 6.26(br-s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.28(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 2.20(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.10(s, 3H)
64		9.88(br-s, 1H), 8.20(br-s, 2H), 7.50(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.16(br-s, 1H), 6.74(dd, 1H), 6.26(br-s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.20(dd, 2H), 3.84(dd, 2H), 2.24(s, 3H), 2.16(s, 3H)
65		9.66(s, 1H), 8.49(d, 1H), 8.32(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 6.97(m, 1H), 6.27(m, 1H), 6.15(s, 1H), 4.28(t, 2H), 3.79(m, 2H), 1.75(m, 1H), 0.82(m, 2H), 0.57(m, 2H)
66		11.92(s, 1H), 9.80(br-s, 1H), 8.67(s-like, 2H), 7.90(dd, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.4-7.2(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.0-6.8(m, 3H), 6.27(br-s, 2H), 4.15(t, 2H), 3.9-3.7(m, 2H), 1.97(s, 3H) m/z=429(M+H)
67		10.06(s, 1H), 7.40(d, 1H), 6.80(d, 2H), 6.58(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.14(dd, 2H), 3.60(dd, 2H), 2.30(s, 3H), 2.14(s, 3H)
68		9.84(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 6.94(br-s, 1H), 6.76(d, 2H), 6.56(d, 1H), 6.26(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.04(dd, 2H), 3.72(dd, 2H), 2.20(s, 3H), 2.10(s, 3H)
69		9.90(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.30(dd, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 6.83(br-s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.40(dd, 2H), 3.68(dd, 2H), 2.30(s, 3H), 2.06(s, 3H)

[0455] 【表 14】

[0456]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
70		11.24(br-s, 1H), 9.92(br-s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 6.32(d, 1H), 6.20(s, 1H), 4.44(dd, 2H), 3.88(br-s, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.08-0.92(m, 4H)
71		10.04(br-s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.84(d, 2H), 7.64(dd, 1H), 7.60-7.40(m, 3H), 7.08(br-s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.34(dd, 2H), 3.82(br-s, 2H), 2.20(s, 3H), 2.10(s, 3H)
72		12.04(s, 1H), 9.96(s, 1H), 7.27(t, 2H), 7.0-6.9(m, 4H), 6.13(br-s, 1H), 4.21(t, 2H), 4.15-4.0(m, 2H), 3.63(t, 2H), 2.9-2.7(m, 3H), 2.10(s, 3H), 1.79(d, 2H), 1.5-1.35(m, 11H)
73		10.00(br-s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.60-7.44(m, 3H), 7.40(ddd, 1H), 7.10(br-s, 1H), 6.30(d, 1H), 6.22(s, 1H), 4.34(dd, 2H), 3.82(br-s, 2H), 2.10(s, 3H)
74		11.26(br-s, 1H), 9.96(br-s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.14(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.44(dd, 2H), 3.88(br-s, 2H), 2.50-2.40(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.08-0.92(m, 4H)

[0457] 【表 15】

[0458]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
75		12.04(s, 1H), 9.99(s, 1H), 7.28(t, 2H) 7.0-6.88(m, 4H), 6.13(br-s, 1H), 4.21(t, 2H) 3.63(t, 2H), 3.12(d, 2H), 2.8-2.6(m, 3H) 2.11(s, 3H), 1.76(d, 2H), 1.76(d, 2H), 1.51(q, 2H) m/z=435(M+H)
76		9.72(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.14(s, 1H), 6.98(d, 1H), 6.94(br-s, 1H), 6.20(br-s, 2H), 4.26(s, 2H), 4.20(dd, 2H), 3.72(dd, 2H), 2.20(s, 3H), 2.06(s, 3H)
77		9.32(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 6.90(br-s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.34(t, 2H), 3.87(s, 2H), 3.78(m, 2H), 3.71(s, 2H), 2.48(s, 3H), 2.21(s, 3H)
78		10.31(s, 1H), 8.39(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.17(br-s, 1H), 6.18(s, 1H), 5.82(s, 1H), 4.30(t, 2H), 3.82(m, 2H), 2.85(s, 6H), 2.55(s, 3H), 2.26(s, 3H)
79		10.67(s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 6.30, 6.29(each s, each 1H), 4.6-4.3(m, 3H), 4.1-3.7(m, 3H), 3.3-2.5(m, 3H), 2.48, 2.20, 2.00(each s, each 3H), 1.9-1.2(m, 4H)
80		9.92(br-s, 1H), 8.40(d, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 6.80(br-s, 1H), 6.08(s, 1H), 4.34(dd, 2H), 3.64(dd, 2H), 2.28(s, 3H), 2.12(s, 3H)

[0459] 【表 16】

[0460]

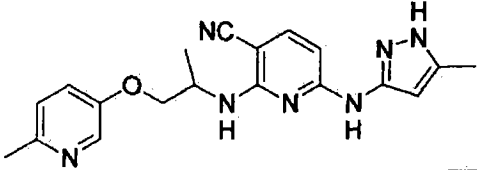
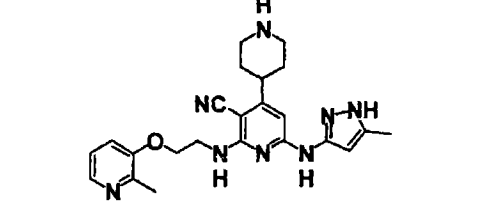
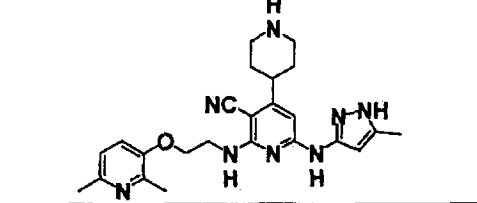
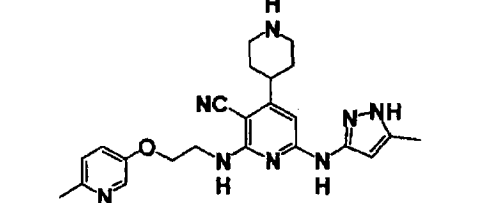
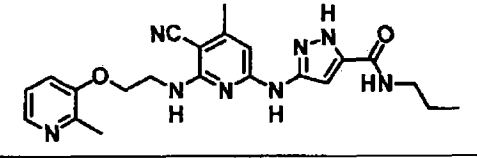
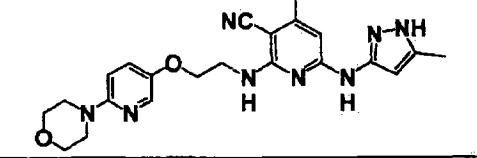
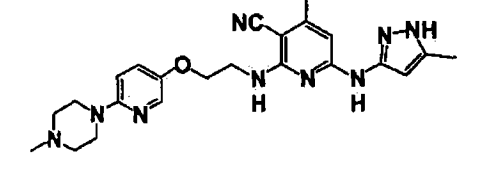
EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
81		9.92(br-s, 1H), 8.60(d, 2H), 7.14(t, 1H), 6.80(br-s, 1H), 6.10(br-s, 1H), 4.50(dd, 2H), 3.54(dd, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18(s, 3H)
82		10.04(br-s, 1H), 8.40(d, 1H), 7.82(dd, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 6.90(br-s, 1H), 6.10(br-s, 1H), 4.36(dd, 2H), 3.60(dd, 2H), 2.14(s, 3H) m/z=367(M+H)
83		10.47(s, 1H), 8.48(br-s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.15(br-s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.86(s, 1H), 4.42(br-s, 2H), 3.81(br-s, 2H), 2.63(s, 3H), 2.25(s, 3H) m/z=366(M+H)
84		9.96(br-s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.06(br-s, 1H), 6.20(s, 1H), 6.10(s, 1H), 4.32(dd, 2H), 3.80(br-s, 2H), 2.60(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.90-1.80(m, 1H), 0.96-0.84(m, 2H), 0.70-0.60(m, 1H)
85		9.98(br-s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.10(br-s, 1H), 6.24(d, 1H), 6.10(s, 1H), 4.36(dd, 2H), 3.80(br-s, 2H), 2.60(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.90-1.80(m, 1H), 0.92-0.82(m, 2H), 0.70-0.60(m, 1H)
86		9.51(s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.7-7.5(m, 2H), 6.96(t-like, 1H), 6.26(s, 1H), 4.32(t, 2H), 3.74(dd, 2H), 2.44, 2.07(each s, each 3H) m/z=368(M+H)
87		9.74(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.80(dd, 1H), 6.92(br-s, 1H), 6.24(br-s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.36(dd, 2H), 3.88(br-s, 2H), 2.92(q, 2H), 2.20(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.24(t, 3H)
88		9.51(s, 1H), 7.6-7.1(m, 4H), 6.83(t, 1H), 6.21, 6.16(each s, each 1H), 4.18(t, 2H), 3.73(dd, 1H), 2.19, 2.03(each s, each 3H) m/z=374(M+H)

[0461] 【表 17】

[0462]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
89		9.51(s,1H),7.79(dd,1H),7.69(t,1H), 7.54(dd,1H),7.41(dd,1H),6.85(t,1H), 6.22,6.17(each s,each 1H), 4.26(t,2H),3.76(dd,2H), 2.16,2.14(each s, each s)
90		9.68(s,1H),8.12(d,1H),7.54(d,1H), 7.52(dd,1H),7.40(dd,1H),7.00(br-s,1H), 6.30(d,1H),6.20(s,1H), 4.20(dd,2H),3.72(dd,2H),2.06(s,3H)
91		9.83(s,1H),8.84(br-s,1H),8.66(br-s,1H), 7.00-6.80(m,5H),6.23(br-s,2H),4.11(t,2H) ,3.75(s,3H),3.8-3.5(masked,2H), 3.39(d,2H),3.15-2.95(m,2H), 2.95-2.8(m,1H),2.07(s,3H), 2.00-1.70(m,4H)
92		10.28(br-s,1H),8.54(d,1H),8.12(dd,1H), 7.77(d,1H),7.60(d,1H),6.96(br-s,1H), 6.32(d,1H),6.21(s,1H),4.7-4.58(m,1H), 4.39(dd,1H),4.19(dd,1H),2.65(s,3H), 2.19(s,3H)1.33(d,3H)
93		10.32(br-s,1H),8.52(d,1H),8.11(dd,1H) 7.76(d,1H),6.86(br-s,1H),6.26(s,1H) 6.21(s,1H),4.7-4.55(m,1H),4.38(dd,1H) 4.21(dd,1H),2.65(s,3H),2.24(s,3H), 2.21(s,3H),1.32(d,3H) m/z=378(M+H)
94		10.24(br-s,1H),9.3-9.1(m,2H),8.51(d,1H) 8.11(dd,1H),7.77(d,1H),6.77(br-s,1H), 6.30(br-s,1H),6.20(s,1H),4.7-4.58(m,1H), 4.40(dd,1H),4.20(dd,1H),3.4-3.3(m,2H) 3.1-2.95(m,1H),2.65(s,3H),2.18(s,3H) 1.95-1.75(m,4H),1.32(d,3H)
95		10.00(br-s,1H),8.20(br-s,2H),7.58(d,1H), 7.52(d,1H),7.44(d,1H),7.24(br-s,1H), 6.74(dd,1H),6.32(d,1H),6.22(s,1H), 4.24(dd,2H),3.82(br-,2H),2.20(s,3H)

[0463] 【表 18】

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
96		9.92(br-s, 1H), 8.54(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 6.76(br-s, 1H), 6.30(d, 1H), 6.18(s, 1H), 4.64-4.54(m, 1H), 4.34(dd, 2H), 4.12(dd, 2H), 2.62(s, 3H), 2.14(s, 3H), 1.34(d, 3H)
97		10.35(br-s, 1H), 9.22(br-s, 2H), 8.30(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.20(br-s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.25(s, 1H), 4.41(dd, 2H), 3.81(dd, 2H), 3.40-3.36(m, 2H), 3.04-2.86(m, 3H), 2.68(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.04-1.84(m, 4H)
98		10.12(br-s, 1H), 9.24(br-s, 2H), 8.04(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.08(br-s, 1H), 6.28(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.38(dd, 2H), 3.78(dd, 2H), 3.36-3.32(m, 2H), 3.00-2.82(m, 3H), 2.62(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.16(3H, s), 1.96-1.76(m, 4H)
[0464] 99		10.24(br-s, 1H), 9.22(br-s, 2H), 8.50(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.78(d, 1H), 7.10(br-s, 1H), 6.30(s, 1H), 6.24(s, 1H), 4.38(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 3.38-3.34(m, 2H), 3.02-2.84(m, 3H), 2.66(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.00-1.80(m, 4H)
100		9.65(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.17(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 6.90(br-s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.29(t, 2H), 3.84(m, 2H), 3.15(q, 2H), 2.41(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.48(q, 2H), 0.86(t, 3H)
101		9.50(br-s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 6.88(dd, 1H), 6.80(br-s, 1H), 6.26(br-s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.10(dd, 2H), 3.80-3.60(m, 6H), 3.34(dd, 4H), 2.20(s, 3H), 2.08(s, 3H)
102		9.70(br-s, 1H), 9.48(br-s, 1H), 7.90(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.76(br-s, 1H), 6.20(br-s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.20(d, 2H), 4.10(dd, 2H), 3.80-3.64(m, 2H), 3.50-3.40(m, 2H), 3.10-2.94(m, 4H), 2.82(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.06(s, 3H)

[0465] 【表 19】

[0466]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
103		10.00(br-s, 1H), 9.10-8.80(m, 2H), 7.28(dd, 1H), 6.96(br-s, 1H), 6.82-6.70(m, 3H), 6.30(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.16(dd, 2H), 3.74(br-s, 2H), 3.40(d, 2H), 3.14-2.86(m, 3H), 2.06(s, 3H), 2.00-1.70(m, 4H)
104		9.84(br-s, 1H), 9.00-8.70(m, 2H), 7.08(dd, 2H), 6.92(dd, 2H), 6.30(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.10(dd, 1H), 3.74(br-s, 2H), 3.44(d, 2H), 3.16-2.84(m, 3H), 2.08(s, 3H), 1.96-1.74(m, 4H)
105		10.24(s, 1H), 9.50(s, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.80(br-s, 1H), 6.54(d, 1H), 6.46(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.24(br-s, 2H), 4.10(dd, 2H), 3.80-3.60(m, 6H), 3.06(dd, 4H), 2.22(s, 3H), 2.14(s, 3H)
106		9.64(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.90(br-s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.46(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.30(br-s, 1H), 6.16(s, 1H), 4.14(dd, 2H), 3.80-3.60(m, 6H), 3.06(dd, 4H), 2.06(s, 3H)
107		9.54(s, 1H), 6.92(d, 2H), 6.88(d, 2H), 6.80(br-s, 1H), 6.20(br-s, 2H), 4.08(dd, 2H), 3.80-3.68(m, 6H), 3.06(br-s, 4H), 2.20(s, 3H), 2.08(s, 3H)
108		9.92(br-s, 1H), 9.00-8.80(m, 2H), 7.24-6.90(m, 5H), 6.30(br-s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.20(dd, 2H), 3.80(br-s, 2H), 3.40(d, 2H), 3.14-2.84(m, 3H), 2.08(s, 3H), 2.00-1.76(m, 4H)
109		10.00(br-s, 1H), 9.06-8.86(m, 2H), 7.14(dd, 2H), 6.96(br-s, 1H), 6.80-6.70(m, 3H), 6.26(br-s, 2H), 4.12(dd, 2H), 3.76(br-s, 2H), 3.38(d, 2H), 3.10-2.86(m, 3H), 2.24(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.00-1.74(m, 4H)

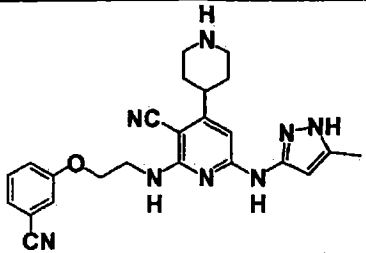
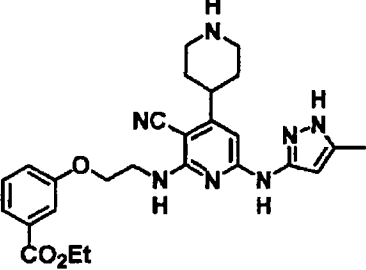
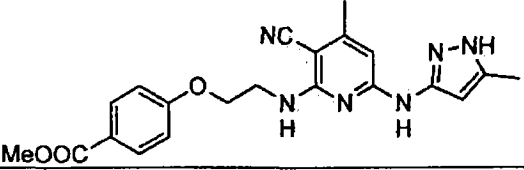
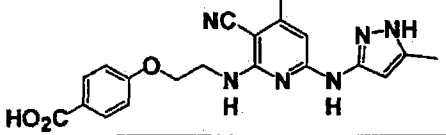
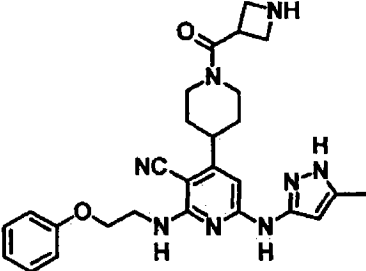
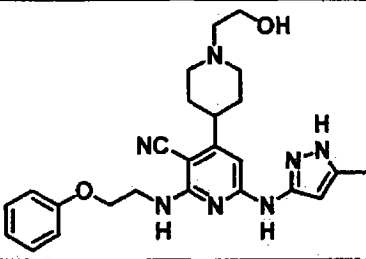
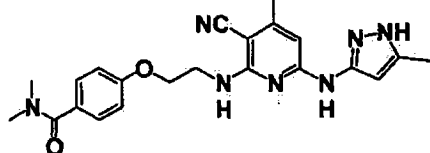
[0467] 【表 20】

[0468]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
110		9.76(br-s, 1H), 7.50-6.92(m, 5H), 6.24(s, 2H), 4.20(dd, 2H), 3.80(br-s, 2H), 3.60-3.40(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.06(t, 6H)
111		9.80(br-s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.50-6.96(m, 5H), 6.32(d, 1H), 6.24(s, 1H), 4.20(dd, 2H), 3.80(br-s, 2H), 3.60-3.40(m, 4H), 2.08(s, 3H), 1.00(t, 6H)
112		9.68(br-s, 1H), 8.70(br-s, 1H), 8.40(br-s, 1H), 7.06(d, 2H), 6.86(br-s, 1H), 6.84(d, 2H), 6.24(br-s, 2H), 4.10(dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 3.40(d, 2H), 3.10-2.80(m, 3H), 2.22(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.00-1.68(m, 4H)
113		9.62(br-s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.74(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.12(d, 2H), 6.94(br-s, 1H), 6.32(br-s, 1H), 6.24(br-s, 1H), 4.20(dd, 2H), 3.80(dd, 2H), 2.06(s, 3H)
114		9.50(br-s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.74(d, 2H), 7.12(d, 2H), 6.84(br-s, 1H), 6.24(br-s, 1H), 6.20(br-s, 1H), 4.20(dd, 2H), 3. 78(dd, 2H), 2.20(s, 3H), 2.06(s, 3H)
115		9.69(s, 1H), 8.76(br-s, 2H), 7.27(dd, 2H), 7.0-6.8(m, 4H), 6.28(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.52(d, 1H), 4.2-4.1(m, 1H), 4.13(t, 2H), 4.1-3.9(m, 1H), 3.9-3.6(masked, 3H), 3.17(t, 1H), 2.9-2.7(m, 2H), 2.57(t-like, 3H), 2. 05(s, 3H), 1.86(d, 2H), 1.6-1.4(m, 2H)
116		9.71(br-s, 2H), 7.27(t-like, 2H), 7.0-6.8(m, 4H), 6.30(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.56(d, 1H), 4.13(t, 2H), 4.1-3.9(m, 1H), 3.9-3.6(masked, 2H), 3.28(m, 2H), 3.15(t, 1H), 3.0-2.8(m, 3H), 2.78(d, 6H), 2.68(t, 1H), 2.06(s, 3H), 1.84(t, 2H), 1.6-1.3(m, 2H)

[0469] 【表 21】

[0470]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
117		9.64(br-s, 1H), 8.68(br-s, 1H), 8.36(br-s, 1H), 7.70-7.28(m, 4H), 6.88(br-s, 1H), 6.20(br-s, 2H), 4.22(dd, 2H), 3.76(dd, 2H), 3.48-3.44(m, 2H), 3.20-2.80(m, 3H), 2.06(s, 3H), 2.00-1.66(m, 4H) m/z=443(M+H)
118		9.69(s, 1H), 8.77(br-s, 1H), 8.55(br-s, 1H), 7.6-7.2(m, 4H), 6.91(br-s, 1H), 6.28(br-s, 1H), 6.23(br-s, 1H), 4.30(q, 2H), 4.21(t, 2H), 3.78(m, 2H), 3.6-3.3(masked, 2H), 3.1-3.0(m, 2H), 3.0-2.8(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.0-1.6(m, 4H), 1.30(t, 3H)
119		11.84(br-s, 1H), 9.48(br-s, 1H), 7.89(d, 2H), 7.06(d, 2H), 6.83(t-like, 1H), 6.32-6.13(m, 2H), 4.22(t, 2H), 3.81(s, 3H), 3.77(q, 2H), 2.19(s, 3H), 2.04(s, 3H)
120		7.70(d, 2H), 6.82(d, 2H), 6.76(br-s, 1H), 6.18(br-s, 2H), 4.10(dd, 2H), 3.72(dd, 2H), 2.18(s, 3H), 2.06(s, 3H)
121		11.85(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.74(br-s, 1H) 8.66(br-s, 1H), 7.30(t-like, 2H), 7.0-6.9(m, 3H), 6.82(br-s, 1H), 6.21(br-s, 2H), 4.54(d, 1H), 4.2-4.0(m, 6H), 3.95(m, 1H), 3.76(m, 2H), 3.61(d, 1H), 3.09(t, 1H), 2.9-2.6(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.9-1.7(m, 2H), 1.6-1.3(m, 2H)
122		11.88(br-s, 1H), 9.66(br-s, 1H), 9.22(br-s, 1H), 7.4-6.9(m, 5H), 6.87(br-s, 1H), 6.23(br-s, 2H), 5.33(br-s, 1H), 4.13(t, 2H), 3.76(m, 2H), 3.9-3.5(m, 4H), 3.5-3.1(m, 4H), 2.85(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.0-1.8(m, 4H)
123		9.80(br-s, 1H), 7.34(d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.94(br-s, 1H), 6.26(br-s, 2H), 4.20(dd, 2H), 3.74(dd, 2H), 2.72(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.10(s, 3H)

[0471] 【表 22】

[0472]

EX	结构式	NMR(ppm) 和 Mass
124		10.00(s, 1H), 9.06(br-s, 2H), 8.64(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.86(dd, 1H), 7.02(br-s, 1H), 6.31(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.39(t, 2H), 3.82(m, 2H), 3.42-3.35(m, 2H), 3.10-2.95(m, 2H), 2.95-2.85(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.00-1.75(m, 4H)
125		10.21(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.63(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.83(dd, 1H), 6.98(br-s, 1H), 6.33(s, 1H), 6.20(s, 1H), 4.55(d, 1H), 4.38(t, 2H), 4.1-3.9(m, 1H), 3.81(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.15(t, 1H), 3.0-2.8(m, 3H), 2.77(d, 6H), 2.67(t, 1H), 2.12(s, 3H), 1.84(t, 2H), 1.6-1.3(m, 2H)
126		9.77(s, 1H), 8.82(br-s, 2H), 8.60(d, 1H), 8.42(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.78(dd, 1H), 6.95(br-s, 1H), 6.31(s, 1H), 6.19(s, 1H), 4.53(d, 1H), 4.36(t, 2H), 4.2-4.1(m, 1H), 4.1-3.9(m, 1H), 3.9-3.7(m, 3H), 3.17(t, 1H), 2.9-2.7(m, 2H), 2.57(t-like, 3H), 2.10(s, 3H), 1.85(d, 2H), 1.6-1.3(m, 2H)
127		10.1(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.9-7.1(m, 1H), 7.61(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.12(s, 1H), 6.58, 6.21(each s, each 3H), 4.39(t, 2H), 3.84(br-s, 1H), 2.48, 2.14(each s, each 3H), m/z=432(M+H)
128		9.55(s, 1H), 8.44(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 6.85(t, 1H), 6.26(s, 2H), 4.32(s, 2H), 4.30(t, 2H), 3.77(dd, 2H), 2.54, 2.17(each s, each 3H) m/z=380(M+H)
129		9.72(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.34(d, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.86(br-s, 1H), 6.40, 6.09(each s, each 1H), 4.14(t, 2H), 3.66(dd, 2H), 2.26, 2.18, 2.10(each s, each 3H) m/z=380(M+H)

[0473] 药理学实验实施例 1:极光 2 激酶活性抑制作用

[0474] (1) 极光 2 激酶的制备

[0475] 从 HeLa 细胞 (ATCC No. CCL-2) 中通过常规方法提取总的 RNA, 并通过逆转录酶反应合成 cDNA。使用 cDNA 作为模板, 进行 PCR 反应。进行 PCR 反应的引物序列是 SEQ ID NO: 1 (5'-GGA ATT CCA TAT GGA CCGATC TAA AGA AAA CTG-3') 和 SEQ ID NO: 2 (5'-GGG GGG CTC GAGAGA CTG TTT GCT AGC TGA TTC-3')。

[0476] 通过 PCR 反应获得的序列与在前面引用的文献 (The EMBO Journal 卷 17 No. 11 p3052-3065 1998) 中报道的编码极光 2 激酶的基因的序列相同。

[0477] 将编码极光 2 激酶的扩增基因引入大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 表达载体 pET32a (由 Novagen 生产) 中以得到重组子。可以按照 Sambrook 等, “Molecule Cloning-Experiment Manual, second ed. (1989 Cold Spring Harbor Laboratory press)”, 和 Ausubel 等, “Current Protocols in Molecular Biology, (1999 John Wiley and Sons Inc.)” 获得所述重组子。

[0478] 随后, 将所述重组子引入蛋白质过表达大肠杆菌 BL21R 菌株 (Novagen) 以得到用于过表达极光 2 激酶的大肠杆菌菌株。

[0479] 在包含氨苄青霉素 (50ug/ml) 的 LB 培养基中培养过表达极光 2 激酶的大肠杆菌菌株。在 37°C 摇动培养 1 小时后, 诱导极光 2 激酶的表达, 将培养温度设定在 25°C, 加入 IPTG (SIGMA) 到最终浓度为 0.1mM, 并在 25°C 进行摇动培养 24 小时。随后, 培养基在 7000rpm 离心 10 分钟并收集菌体。

[0480] 将收集的菌体悬浮在 36ml 的裂解缓冲液 [50mM Tris pH 6.8, 150mM NaCl, 20mM β -甘油磷酸, 0.3mM Na₃V04, 50mM NaF, 2mM PMSF (苯基甲基磺酰氟), 1 片蛋白酶抑制剂混合物 (Boehringer Mannheim)] 中并通过超声波进行破裂。此外, 为了离解在蛋白质之间的非特异性结合, 加入 4ml 的 10% NP-40 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

[0481] 接着, 将在缓冲液中的重组极光 2 激酶吸收在 Ni-NTA 琼脂糖珠 (QIAGEN) 上, 并且将携带重组极光 2 激酶的珠用 50ml 的 K 缓冲液 (1MKCl/1xTNT), G 缓冲液 (30% 甘油, 0.5M KCl/1xTNT) 洗涤以得到极光 2 激酶。

[0482] (2) 极光 2 激酶测定

[0483] 将包含所述化合物的酶反应缓冲液 (200mM Tris-HCl (pH 7.0), 100mM MgCl₂) (1.5 μ l), 50mM 二硫苏糖醇 (1.5 μ l), 1mM 肽底物 [LRRASLG] (1.5 μ l), 水 (2.5 μ l) 和 DMSO 溶液 (1.5 μ l) 加入每个孔中。

[0484] 将用酶稀释缓冲液 [50mM Tris-HCl (pH 6.8), 200mM NaCl, 50% 甘油, 1mg/ml BSA] 稀释的极光 2 激酶 (1mg/ml) (1.5 μ l) 加入除“空白”孔之外的所有的孔中。将不含极光 2 激酶的酶稀释缓冲液 (1.5 μ l) 加入所述“空白”孔。向“全体 (total)”孔中加入不包含化合物的 DMSO 溶液 (1.5 μ l)。

[0485] 接着, 将包含 1.2 μ Ci [(γ -³²P)ATP (Muromachi Yakuhin, 比活度 > 3500Ci/mmol)] 的 28 μ M ATP 溶液 (5 μ l) 加入所有的测试孔中, 随后在室温温育 60 分钟。将反应混合物 (5 μ l) 点在磷酸纤维素 (Wattman, p81) 过滤器上从而容许将磷酸化的 ³²P- 标记的肽吸附在过滤器上。将过滤器用 0.75% 磷酸溶液洗涤 4 次, 去除未反应的产物并使用 BAS5000 (FUJI FILM) 计数反应的 ³²P。

[0486] 将“空白” (不含酶) 的计数设置为 0%, 将“全体” (不含化合物) 的计数设置为 100%。使用这些对照值, 测定酶抑制活性的 K_i 值。

[0487] (3) 评价结果

[0488] 按照上述提及的 (2) 极光 2 激酶测定法的操作步骤评估化合物。结果, 证实本发明的式 (I) 的化合物抑制了极光 2 激酶活性。

[0489] 所述结果揭示了本发明的实施例的化合物显示了强烈的极光 2 激酶活性抑制作

用。

[0490] 【表 23】

[0491]

测试物质	Ki (μM)	测试物质	Ki (μM)	测试物质	Ki (μM)
实施例 1	0.019	实施例 2	0.003	实施例 3	0.015
实施例 4	0.015	实施例 5	0.026	实施例 6	0.003
实施例 7	0.006	实施例 8	0.006	实施例 9	0.001
实施例 10	0.003	实施例 11	0.024	实施例 12	0.002
实施例 13	0.002	实施例 14	0.003	实施例 15	0.002
实施例 16	0.003	实施例 17	0.002	实施例 18	0.002
实施例 19	0.001	实施例 20	0.002	实施例 21	0.002
实施例 22	0.004	实施例 23	0.010	实施例 24	0.001
实施例 25	0.002	实施例 26	0.013	实施例 27	0.003
实施例 28	0.004	实施例 29	0.066	实施例 30	0.080

[0492] 药理学实验实施例 2:极光 1 激酶活性抑制作用

[0493] (1) 极光 1 激酶测定

[0494] 将包含所述化合物的酶反应缓冲液 (200mM Tris-HCl (pH7.0), 100mM MgCl₂) (1.5 μl), 50mM 二硫苏糖醇 (5 μl), 1mM 肽底物 [LRRWSLG] (1.5 μl), 水 (4.83 μl) 和 DMSO 溶液 (1.5 μl) 加入每个孔中。

[0495] 将 0.6mg/ml 酶溶液 (UPSTATE) (0.17 μl) 加入除“空白”孔之外的所有的孔中。将不含极光 2 激酶的水 (0.17 μl) 加入所述“空白”孔。向“全体”孔中加入不包含化合物的 DMSO 溶液 (1.5 μl)。

[0496] 接着, 将包含 1.2 μCi [(γ -³²P)ATP (Muromachi Yakuhin, 比活度 > 3500Ci/mmol)] 的 24 μM ATP 溶液 (5 μl) 加入所有的测试孔中, 随后在室温温育 60 分钟。将反应混合物 (5 μl) 点在磷酸纤维素 (Wattman, p81) 过滤器上从而容许将磷酸化的 ³²P- 标记的肽吸附在过滤器上。将过滤器用 0.75% 磷酸溶液洗涤 4 次, 去除未反应的产物并使用 BAS5000 (FUJI FILM) 计数反应的 ³²P。

[0497] 将“空白” (不含酶) 的计数设置为 0%, 将“全体” (不含化合物) 的计数设置为 100%。使用这些对照值, 测定酶抑制活性的 Ki 值。

[0498] (3) 评价结果

[0499] 按照上述提及的 (1) 极光 1 激酶测定法的操作步骤评估化合物。结果, 证实本发明的式 (I) 的化合物抑制了极光 1 激酶活性。

[0500] 下列化合物显示 0.1 μM 或更低的 Ki。实施例 2, 实施例 12, 实施例 13, 实施例 21, 实施例 25, 实施例 27, 实施例 28, 实施例 34, 实施例 35。

[0501] 药理学实验实施例 3 :微管蛋白聚合抑制作用

[0502] (1) 微管蛋白聚合测定

[0503] 将微管蛋白聚合反应混合物 (50 μ L) (80mM Pipes pH = 6.9, 0.5mM MgCl₂, 1mM EGTA, 1mM GTP, 3.3mg/ml 猪脑微管蛋白 :细胞骨架, 10 μ M 化合物) 在 96 孔平底板中在冰冷下进行制备。将其置于平板阅读器 (IWAKI 小平板阅读器, EZS-ABS) 中, 温度控制在 37°C, 由此, 起始温度依赖型微管蛋白聚合反应。因为当微管蛋白聚合进行时, 反应混合物的浊度增加, 因此每隔一分钟测量在 405nm 的吸光度进行 30 分钟以监测聚合反应。在 30 分钟的测量中, 取三次浊度的每分钟的差异 (一般是在反应起始后立即出现的那些), 计算三次值的平均值, 将其作为最大聚合速率。抑制百分比 (%) = (C-T)/C \times 100, 其中 T 是包含所述化合物的反应混合物的最大聚合速率, 且 C 是不包含所述化合物的反应混合物的最大聚合速率。

[0504] (2) 评价结果

[0505] 按照上述操作方法评价化合物, 结果证实了本发明的式 (I) 的化合物具有被抑制的微管蛋白聚合。与前面对极光激酶抑制活性的评价结果结合, 阐明了本发明的实施例的化合物显示对极光激酶和微管蛋白聚合的双重抑制活性。

[0506] 【表 24】

[0507]

测试物质	抑制率 (%)	测试物质	抑制率 (%)	测试物质	抑制率 (%)
实施例 1	51	实施例 11	42	实施例 21	63
实施例 2	69	实施例 12	44	实施例 22	79
实施例 3	36	实施例 13	69	实施例 23	77
实施例 4	63	实施例 14	55	实施例 24	73
实施例 5	51	实施例 15	69	实施例 25	51
实施例 6	<0	实施例 16	65	实施例 26	48
实施例 7	63	实施例 17	67	实施例 27	57
实施例 8	42	实施例 18	79	实施例 28	69
实施例 9	86	实施例 19	59	实施例 29	42
实施例 10	44	实施例 20	75	实施例 30	34

[0508] 药理学实验实施例 4 :癌细胞生长抑制作用

[0509] 使用包含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基 (由 SIGMA 生产), 将人前列腺癌细胞系 PC-3, 人胰腺癌细胞系 PK-8, 和人乳腺癌细胞系 MDA-MB-453 在 37°C 在 5% CO₂ 下进行培养。使用包含 10% 胎牛血清的 DMEM/F-12 培养基 (由 SIGMA 生产), 将人结肠癌细胞系 HCT-116, 人结肠癌细胞系 SW620, 人卵巢癌细胞系 SKOV-3, 人前列腺癌细胞系 DU-145 和人胰腺癌细胞系 PANC-1 在 37°C 在 5% CO₂ 下进行培养。将这些细胞接种在 96 孔板中, 并培养

一天。向其中加入用培养基稀释的化合物直到终浓度为 0.00064-20 μ M (最终 DMSO 浓度, 0.4%)。在进一步培养 3 天后, 将 WST-8 (0.16mg/mL) 加入培养基并将所述培养基培养 2 小时。从在 450nm 的吸光度中减去在 650nm 的吸光度。通过化合物加入组的吸光度相对于无化合物加入组的吸光度的减少率来表示生长抑制活性, 并且从剂量-反应曲线测定 IC_{50} 值, 所述剂量反应曲线是对通过改变化合物的浓度获得的吸光度的减少率与化合物的浓度作图所获得的。将所述值显示在表中。

[0510] 本发明的实施例 12, 21, 22 和 23 显示在较宽范围内的良好的癌细胞生长抑制作用。

[0511] 【表 25】

[0512] 细胞增值抑制活性值 IC_{50} [nM]

号	细胞系			
	HCT116	SW620	PC3	SKOV3
实施例 2	11	8	17	10
实施例 9	17	<6.4	<6.4	<6.4
[0513] 实施例 12	2	<6.4	7	1
实施例 21	7	5	4	3
实施例 22	4	<6.4	15	4
实施例 23	37	40	21	8
实施例 28	3	<6.4	<6.4	<6.4

[0514]

号	细胞系			
	PK8	DU145	MDAMB-453	PANC-1
实施例 2	18	7	7	1292
实施例 9	83	647	<6.4	1179
实施例 12	4	7	3	9
实施例 21	8	13	12	14
实施例 22	7	8	<6.4	<6.4
实施例 23	13	50	40	3
实施例 28	<6.4	19	4	6176

[0515] (在表中 < 6.4 显示 IC_{50} 值少于 6.4nM)

[0516] 工业应用性

[0517] 根据本发明, 可以提供包含这样的物质作为活性成分的用于癌症的治疗药物, 所

述物质选自由下列各项组成的组：新的氰基吡啶衍生物，药用盐，水合物，水加合物和溶剂合物。

[0518] 本申请基于在日本提交的专利申请号 2005-131498，将其全部内容并入本文作为参考。