



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113493407 A

(43)申请公布日 2021.10.12

(21)申请号 202010258425.8

A61K 31/496(2006.01)

(22)申请日 2020.04.03

A61K 31/5377(2006.01)

(71)申请人 中国医学科学院药物研究所

A61K 31/4709(2006.01)

地址 100050 北京市西城区南纬路甲2号

A61P 35/00(2006.01)

(72)发明人 肖志艳 景连栋 张浩超 杨亚军  
杨颖

(51)Int.Cl.

C07D 213/61(2006.01)

C07D 213/74(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 213/55(2006.01)

C07D 213/56(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 31/4427(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

权利要求书5页 说明书32页 附图1页

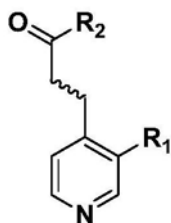
(54)发明名称

一种吡啶类化合物及其制法和药物用途

(57)摘要

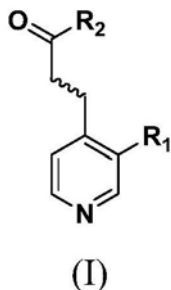
本发明属于医药技术领域,公开了一种新型吡啶类化合物及其制法和药物用途。具体公开了式(I)化合物所示的新型吡啶类化合物,及其药学上可接受的盐,所述化合物的制备方法和在制备CDK8抑制剂中的用途,含有所述化合物的药物制剂,以及所述化合物在制备预防和治疗与肿瘤

相关疾病药物中的应用。



(I)

1. 一种由下述通式 (I) 表示的吡啶类化合物及其药学上可接受的盐，



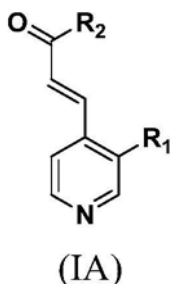
其中，

wavy选自双键或单键；

R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的咪唑基；所述的取代基为单取代或多取代基团，其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；

R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基胺基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3, -CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物及其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物是通式 (IA) 所示的化合物及其生理上可接受的盐，

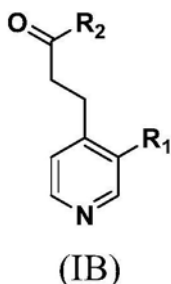


其中，

R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的咪唑基；所述的取代基为单取代或多取代基团，其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；

R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基胺基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3, -CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物及其生理上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物是通式 (IB) 所示的化合物及其生理上可接受的盐，

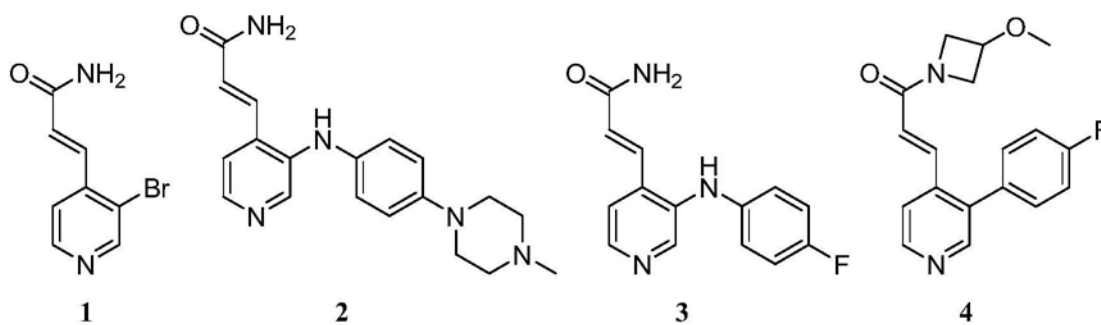


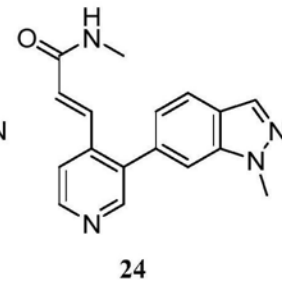
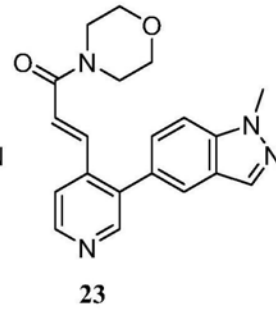
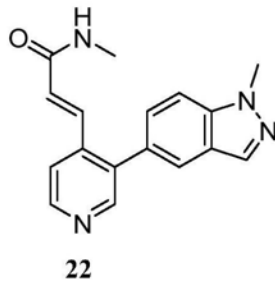
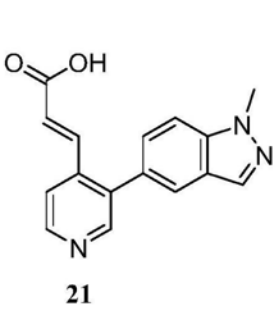
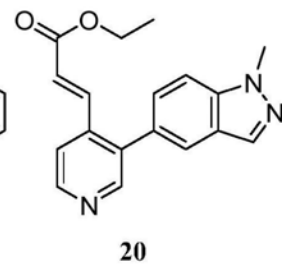
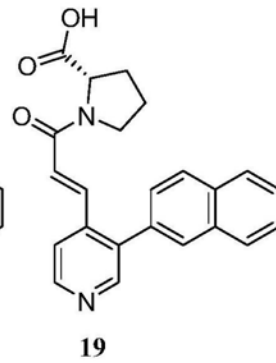
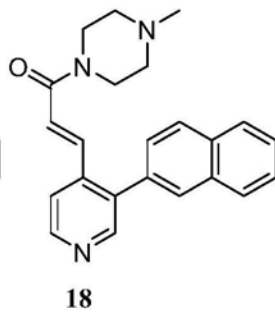
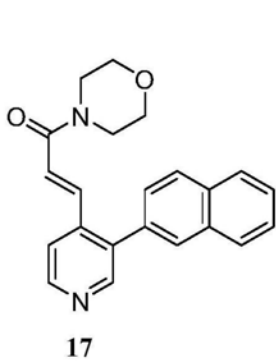
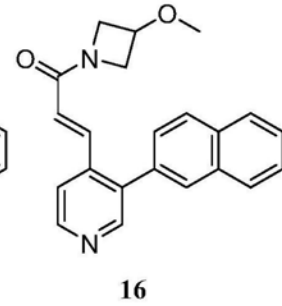
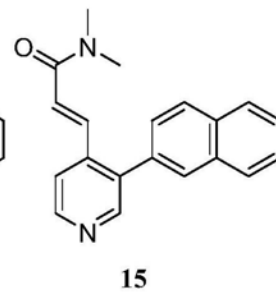
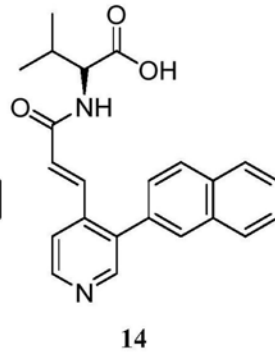
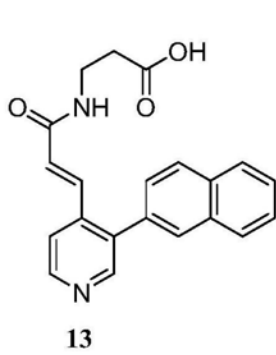
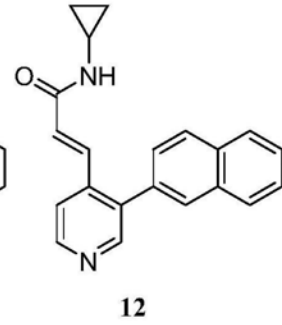
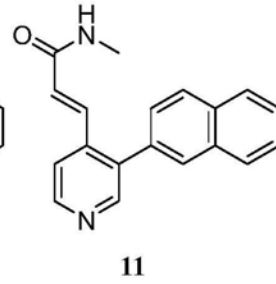
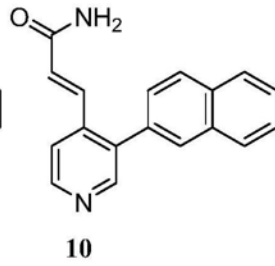
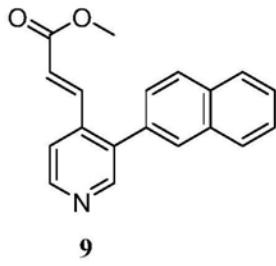
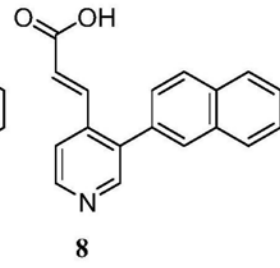
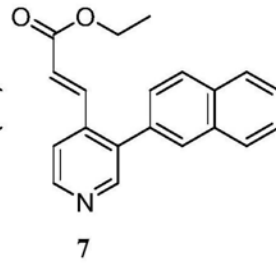
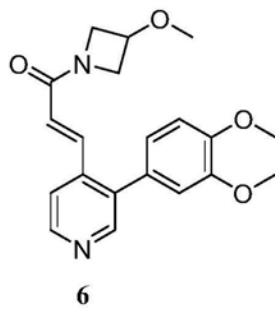
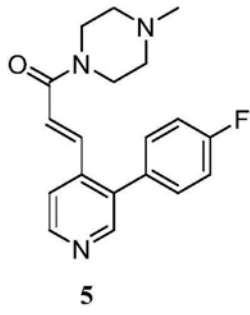
其中，

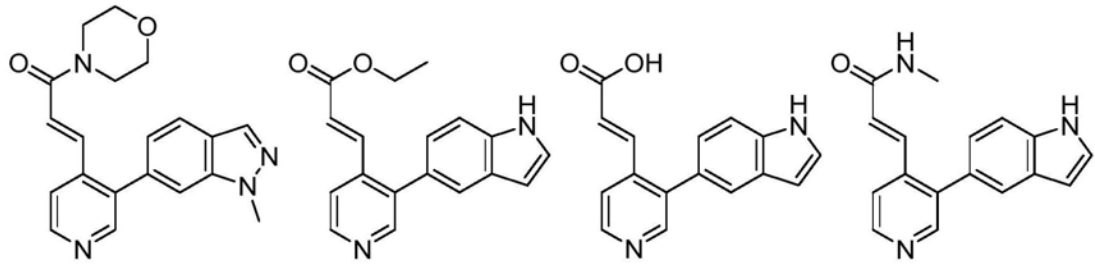
R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的吲唑基；所述的取代基为单取代或多取代基团，其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；

R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3、-CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

4. 具有如下结构的化合物及其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自：





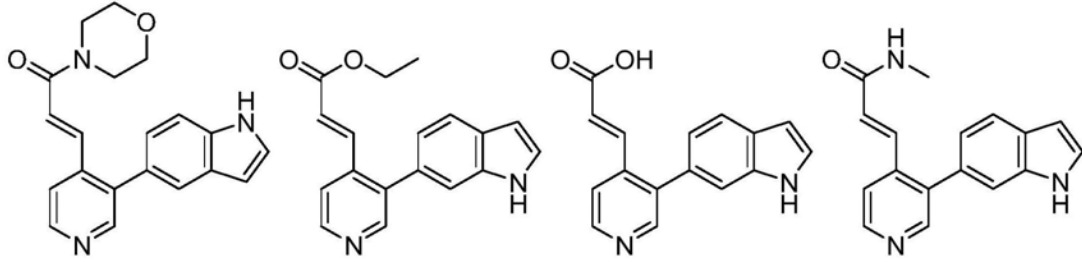


25

26

27

28

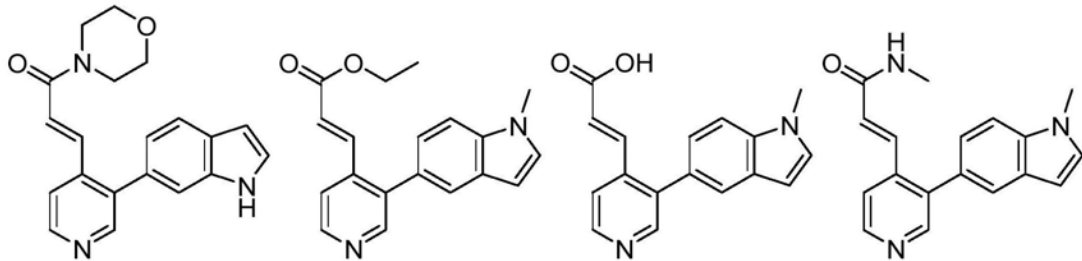


29

30

31

32

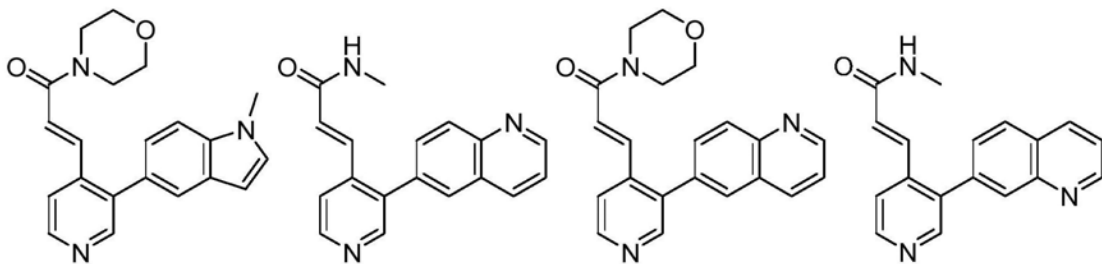


33

34

35

36

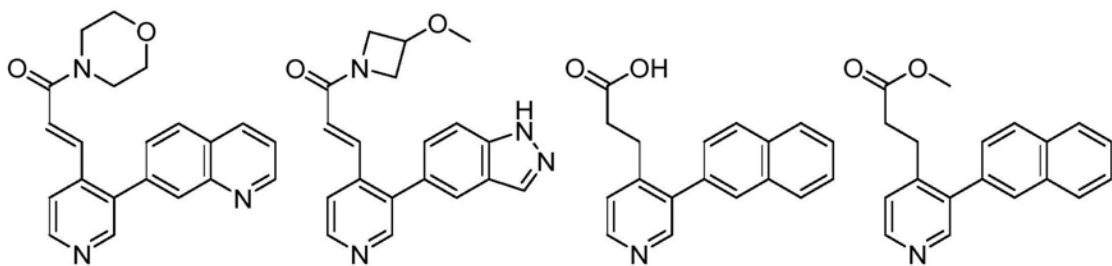


37

38

39

40

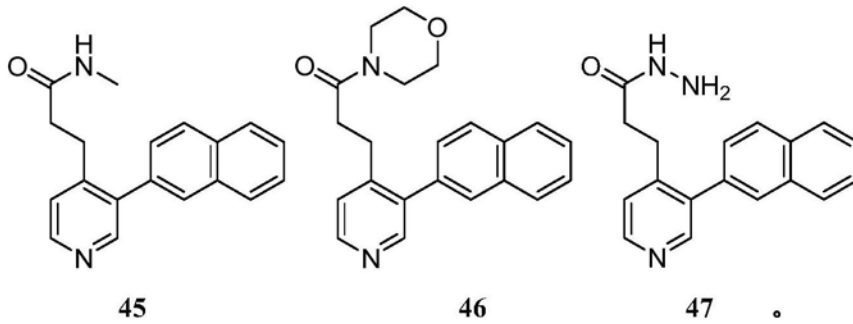


41

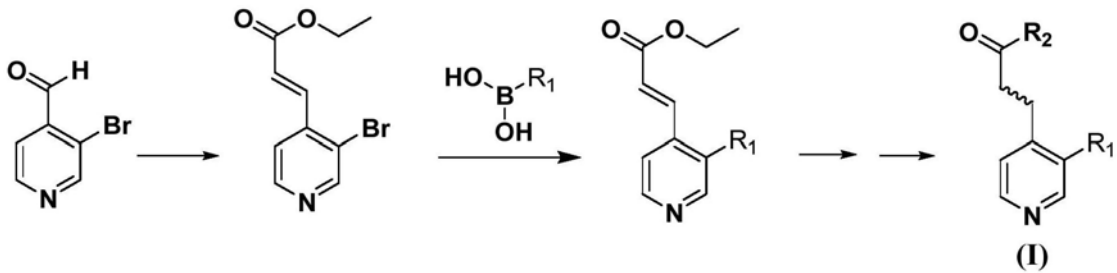
42

43

44



5. 权利要求1~4任一项所述化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:  
通式(I)化合物由3-溴异烟醛为起始原料得到:



~、 $R_1$ 及 $R_2$ 的定义同权利要求1-4任一项所述。

6. 一种含有有效剂量的如权利要求1~4任一项所述的任一化合物及其在药学上可接受的载体的药物组合物。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物选自片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂或各种微粒给药系统。

8. 如权利要求1~4任一项所述的化合物及其药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗CDK8相关疾病的药物中的应用。

9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于,所述的CDK8相关疾病选自选自肿瘤、免疫相关疾病。

10. 根据权利要求9的应用,其特征在于,所述的肿瘤包括直肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、黑色素瘤。

## 一种吡啶类化合物及其制法和药物用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的新型吡啶类化合物,以及它们药学上可接受的盐;这些化合物的药物组合物、制备方法,以及这些化合物在制备细胞周期蛋白依赖激酶8(cyclin-dependent kinase 8,CDK8)抑制剂中的用途,在制备预防或治疗CDK8相关疾病的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的重大疾病之一,抗肿瘤药物在临床治疗过程中发挥了巨大的作用。然而,随着人们生活习惯、饮食、环境等因素的改变,恶性肿瘤的发病率和发病机制也发生了显著的变化。与此同时,长期使用某一类药物,导致肿瘤细胞产生了耐药性。因此,结构新颖的与新作用途径的抗肿瘤药物的需求量与日俱增,对于此种药物的研发迫在眉睫。

[0003] 细胞周期蛋白依赖性激酶8(CDK8)是中介体复合物的的重要组成部分,与细胞周期蛋白C(Cyclin C)结合形成二聚体后对中介体复合物功能的发挥起到关键作用。CDK8涉及到多条调控通路,在很多的癌症样本中存在高表达,被认为是治疗结直肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌以及黑色素瘤等恶性肿瘤的潜在靶点。

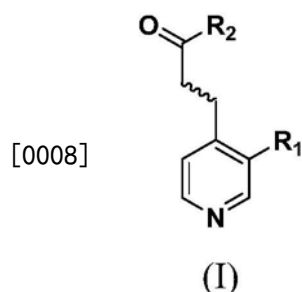
[0004] 目前,已有CDK8激酶小分子抑制剂报道,但由于药代动力学性质不稳、选择性差等诸多问题的存在还没有药物成功上市。鉴于此,本申请的发明人拟提供新的安全有效的具有分子靶向性的小分子抗肿瘤药物。

### 发明内容

[0005] 本发明解决的技术问题是提供一种式(I)所示的新型吡啶类化合物,其制备方法,药物组合物和在制备CDK8抑制剂中的用途,以及在制备预防或治疗与高尿酸血症有关的疾病中的用途。

[0006] 为了解决本发明的技术问题,本发明采用如下技术方案:

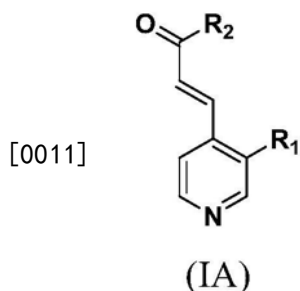
[0007] 本发明技术方案的第一方面是提供了一种由下述通式(I)表示的新型吡啶类化合物及其药学上可接受的盐,



[0009] 其中,~选自双键或单键;R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的吡啶基;所述的取代基为单取代或多取代基团,其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉

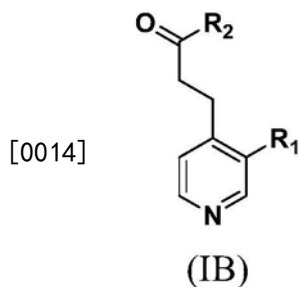
基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3、-CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

[0010] 优选的化合物为通式 (IA) 所述的化合物及其在药学上可接受的盐，



[0012] 其中, R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的吡啶基；所述的取代基为单取代或多取代基团, 其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3、-CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

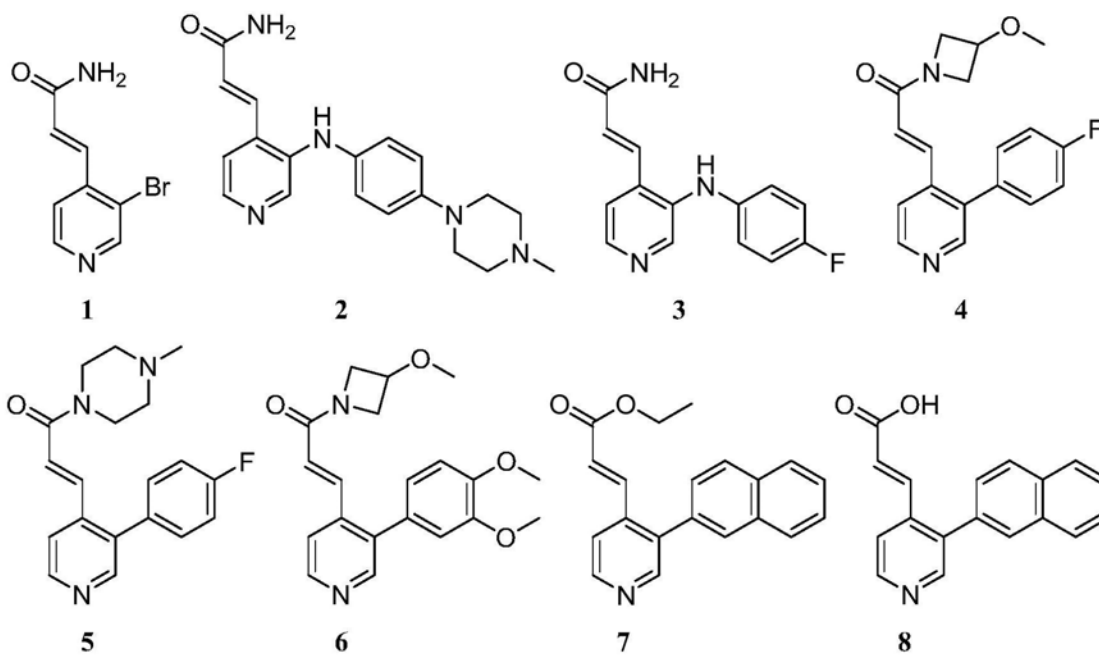
[0013] 优选的化合物为通式 (IB) 所述的化合物及其在药学上可接受的盐，



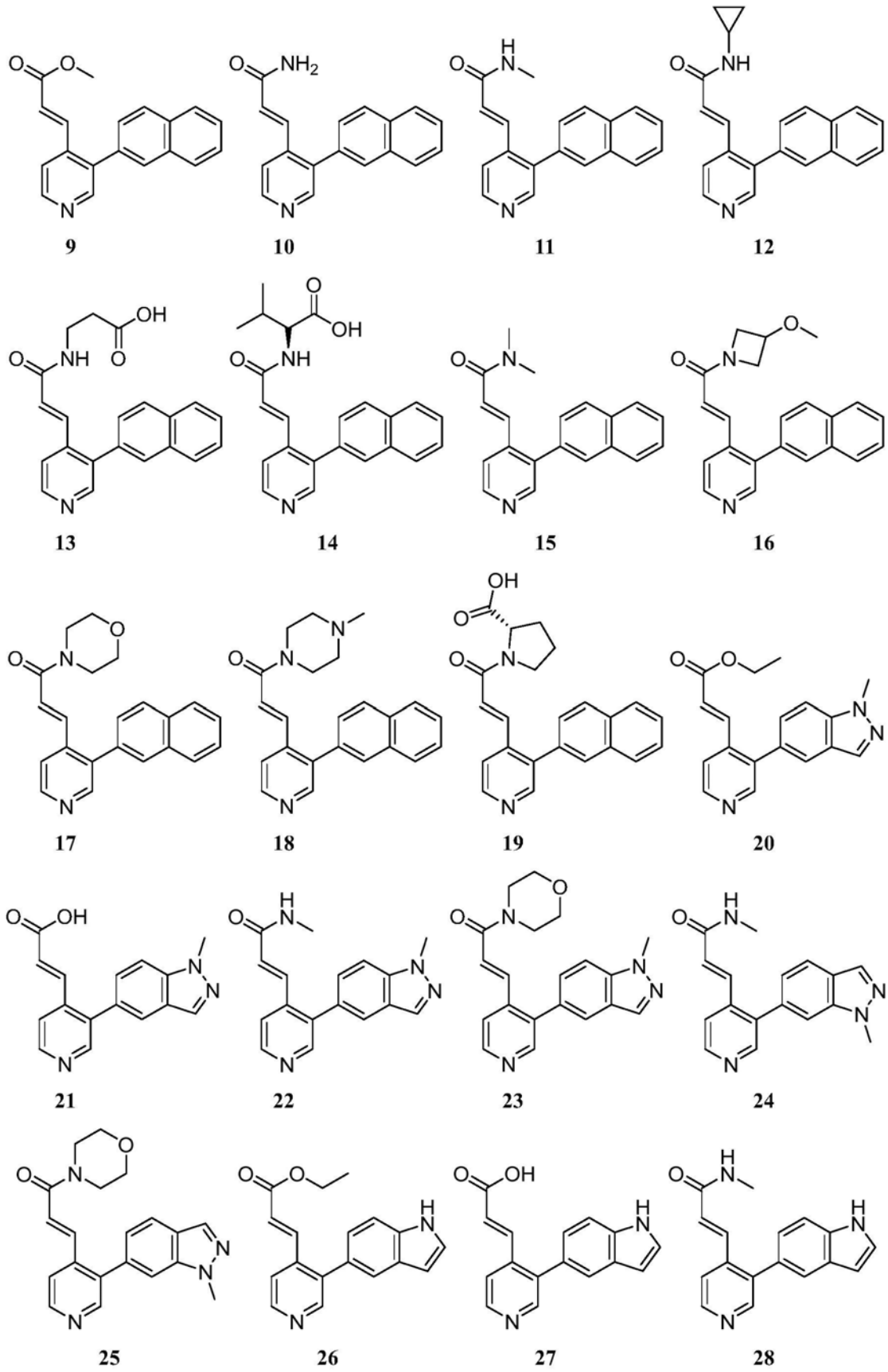
[0015] 其中, R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未取代的苯基、取代或未取代的萘基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的吡啶基；所述的取代基为单取代或多取代基团, 其各自独立地选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、三氟甲基、氰基、硝基；R<sub>2</sub>选自-NH<sub>2</sub>、-OH、-NHNH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, n=1, 2, 3、-CHR<sub>3</sub>COOH, R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>羟烷基。

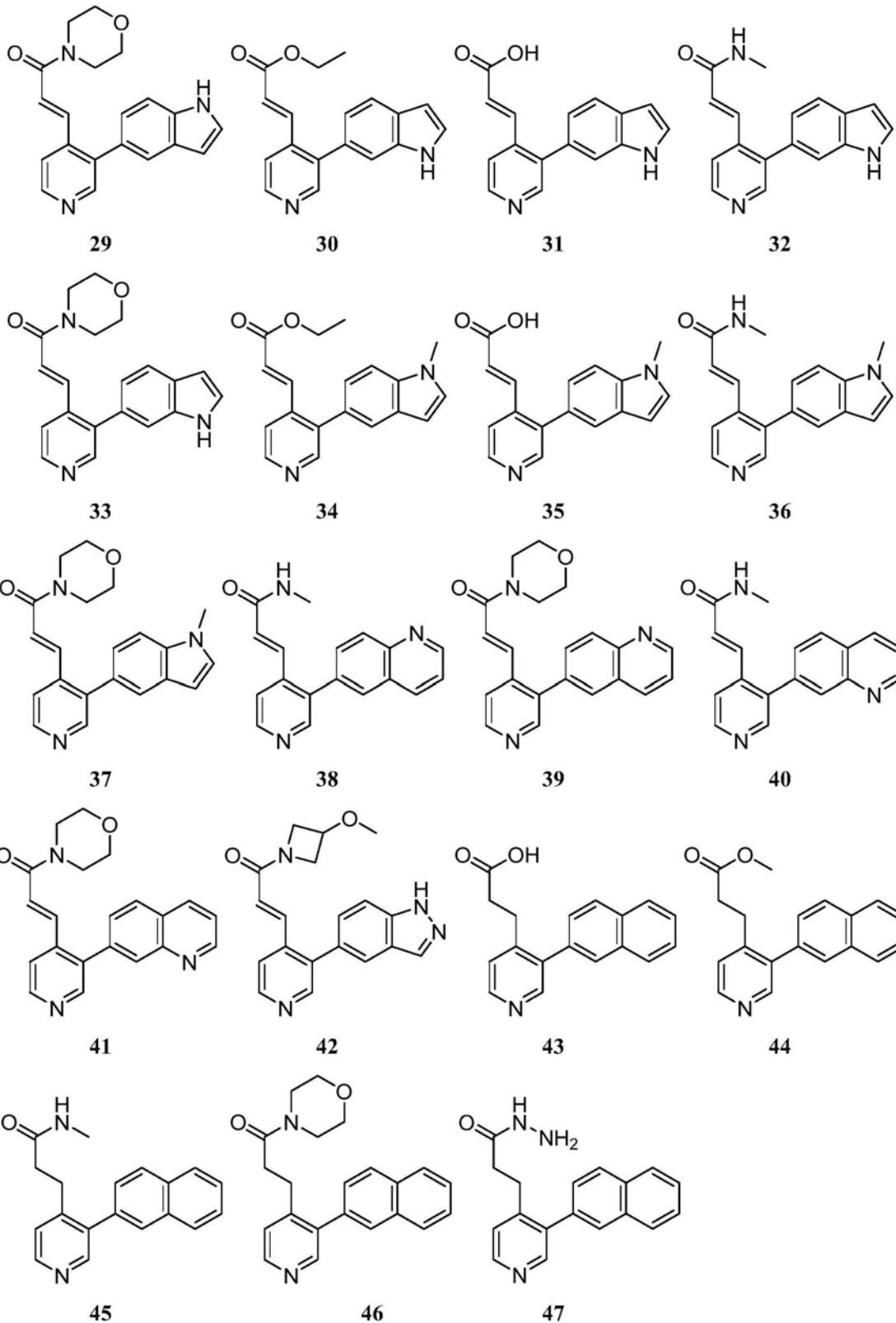
[0016] 更优选的化合物为下述的化合物及其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述的化合物选自:





[0017]

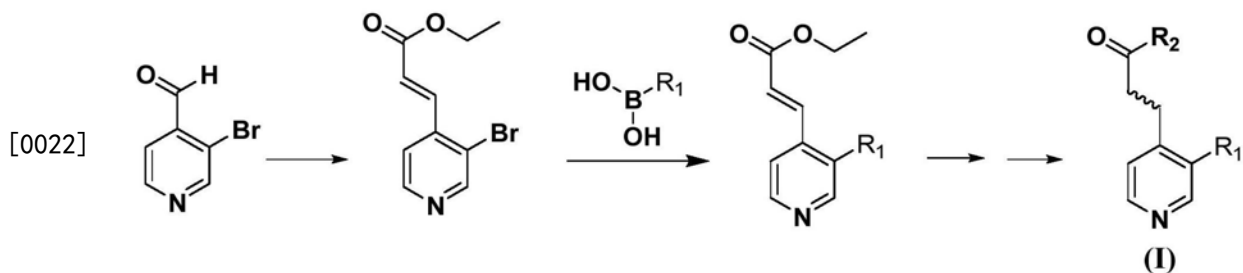




[0019]

[0020] 本发明技术方案的第二方面在于提供了第一方面所述化合物的合成方法,包括以下步骤:

[0021] 通式(I)化合物由3-溴异烟醛为起始原料得到:



[0023]  $\sim$ 、 $R_1$ 及 $R_2$ 的定义同本发明技术方案的第一方面所述。

[0024] 本发明技术方案的第三方面是提供一种药物组合物,其特征在于,所述的药物组合物含有有效剂量的本发明第一方面所述的任一新型吡啶类化合物及其药学上可接受的盐和在药学上可接受的载体或赋形剂。所述的药物组合物选自片剂、胶囊、丸剂、注射剂、缓释制剂、控释制剂或各种微粒给药系统。

[0025] 为了制成药剂,可将通式(I)化合物按已知方法与合适的制药载体物质、芳香剂、调味剂和颜料用已知的方法混合,并被制成片剂或包衣的片剂,或者将其与其它附加物质悬浮或溶解在水或油中。

[0026] 本发明化合物可用口服方法或非胃肠道用药。口服用药可以是片剂、胶囊剂、包衣剂,非经肠用药剂型有注射剂和栓剂等。这些制剂是按照本领域的技术人员所熟知的方法制备的。为制造片剂、胶囊剂、包衣剂所用的辅料是常规用的助剂,例如淀粉,明胶,阿拉伯胶,硅石,聚乙二醇,液体剂型所用的溶剂例如有水,乙醇,丙二醇,植物油类如玉米油,花生油,橄榄油等。含有本发明化合物的制剂中还可有其他助剂,例如表面活性剂,润滑剂,崩解剂,防腐剂,矫味剂,色素等。

[0027] 本发明技术方案的第四方面是提供了本发明的第一方面所述化合物及其药学上可接受的盐在制备CDK8抑制剂中的用途。

[0028] 本发明技术方案的第四方面还提供了第一方面所述的新型吡啶类化合物及其药学上可接受的盐在制备预防或治疗CDK8相关疾病的药物中的应用。所述的CDK8相关疾病选自肿瘤、免疫相关疾病。所述的肿瘤包括直肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、黑色素瘤。

[0029] 药理学研究表明,本发明的通式(I)化合物具有抑制CDK8的活性,从而达到治疗的目的。

[0030] 有益技术效果:

[0031] CDK8抑制剂对多种瘤株具有抑制作用,可能对直肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌以及黑色素瘤等恶性肿瘤具有治疗作用。作用特异性差是目前CDK8抑制剂研究面临的主要挑战之一。本发明化合物具有特异性抑制CDK8的特点和优势,有望提供新的安全有效的CDK8抑制剂作为小分子抗肿瘤药物。

## 附图说明

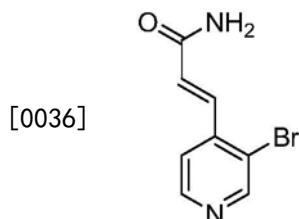
[0032] 图1. 化合物对CDK8的选择性抑制作用(目标化合物对激酶的单浓度抑制率( $10\mu\text{M}$ ))。

## 具体实施方式

[0033] 以下结合实施例对发明作进一步的说明,但这些实施例并不限制本发明的范围。

[0034] 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或质谱 (MS) 或高分辨质谱 (HRMS) 来确定的。NMR 位移 ( $\delta$ ) 以百万分之一 (ppm) 的单位给出。柱层析一般使用 200~300 目硅胶为载体。NMR 测定是用 INOVA-300, 测定溶剂为  $\text{CDCl}_3$ 、 $\text{DMSO-d}_6$  和  $\text{Acetone-d}_6$ , 内标为 TMS, 化学位移是以 ppm 作为单位给出。MS 的测定用 Agilent LC/MSD TOF 液质联用仪。

[0035] 实施例 1: 化合物 1 的制备



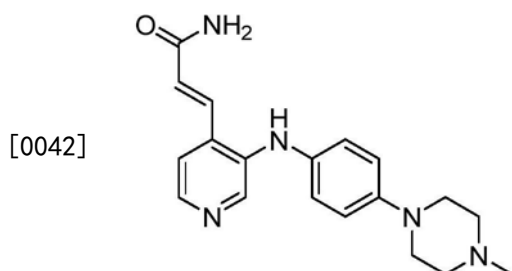
[0037] (1) 合成 (E)-3-(3-溴吡啶-4-基) 丙烯酸乙酯

[0038] 称取氢氧化钠 (含量 60%, 520mg) 置于干燥的圆底烧瓶, 加入 5mL 无水四氢呋喃, 在冰浴下缓慢滴加由 20mL 无水四氢呋喃溶解的磷酸基三乙酯 (2.912g, 13mmol), 滴加完毕, 在冰浴下继续搅拌反应 1h。向上述反应体系中继续滴加由 25mL 四氢呋喃稀释的 3-溴-4-醛基吡啶 (1.86g, 10mmol), 滴加完毕在室温下搅拌反应约 3h。反应完毕后蒸除溶剂, 利用乙酸乙酯和饱和食盐水萃取, 有机层合并浓缩得到浅黄色油状物, 经过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1) 得到白色固体 (1.8g, 产率 70%)。

[0039] (2) 合成 (E)-3-(3-溴吡啶-4-基) 丙烯酰胺

[0040] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基) 丙烯酸乙酯 (77mg, 0.3mmol) 溶于 2mL 7M 的  $\text{NH}_3$  的甲醇溶液中, 在室温下搅拌反应 24h, 中途补加 2mL  $\text{NH}_3$  的甲醇溶液。反应完毕, 蒸除溶剂, 硅胶柱层析纯化得到白色固体 (38mg, 产率 50%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.56 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (s, 1H), 6.83 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  165.31, 152.25, 148.87, 141.79, 134.55, 129.45, 121.62, 121.62; HR-ESI-MS:  $m/z=226.9824$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , calcd for  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}_2\text{O}$ : 226.9815.

[0041] 实施例 2: 化合物 2 的制备



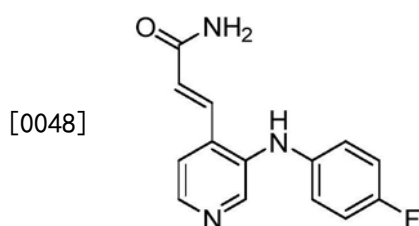
[0043] (1) 合成 (E)-3-(3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶-4-基) 丙烯酸乙酯

[0044] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基) 丙烯酸乙酯 (512mg, 2mmol), 对哌嗪基苯胺 (420mg, 2.2mmol), X-phos (95mg, 0.2mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (92mg, 0.1mmol), 叔丁醇钠 (269mg, 2.8mmol) 置于圆底烧瓶中, 加入 10mL 甲苯。向反应体系通入氮气吹扫 5min, 随后在氮气保护下加热至回流反应约 8h。反应完毕, 降至室温, 蒸除溶剂, 采用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取, 有机层合并浓缩得到粗产品, 经过硅胶柱层析得到固体 (366mg, 产率 50%)。

[0045] (2) 合成 (E)-3-(3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶-4-基) 丙烯酰胺

[0046] (E)-3-(3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(110mg, 0.3mmol)溶于2mL 7M的NH<sub>3</sub>的甲醇溶液中,在室温下搅拌反应24h,中途补加2mL NH<sub>3</sub>的甲醇溶液。反应完毕,蒸除溶剂,硅胶柱层析纯化得到白色固体(45mg,产率45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.71 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.43-6.47 (m, 2H), 6.27 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 3.05 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.42 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ166.21, 151.99, 144.93, 143.72, 142.65, 137.66, 133.42, 133.16, 129.51, 125.93, 120.10, 107.89, 107.23, 103.82, 54.54, 54.54, 47.97, 47.97, 45.66; HR-ESI-MS: m/z = 338.1970 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O: 338.1975.

[0047] 实施例3:化合物3的制备



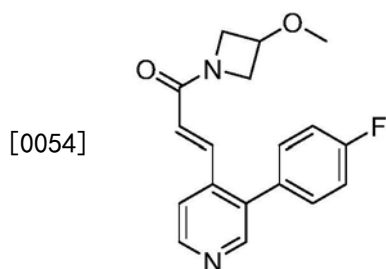
[0049] (1) 合成(E)-3-(3-((4-氟苯基)氨基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯

[0050] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(512mg, 2mmol), 对氟苯胺(244mg, 2.2mmol), X-phos(95mg, 0.2mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(92mg, 0.1mmol), 叔丁醇钠(269mg, 2.8mmol)置于圆底烧瓶中,加入10mL甲苯。向反应体系通入氮气吹扫5min,随后在氮气保护下加热至回流反应约8h。反应完毕,降至室温,蒸除溶剂,采用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取,有机层浓缩得到粗产品,经过硅胶柱层析得到固体(300mg,产率50%)。

[0051] (2) 合成(E)-3-(3-((4-氟苯基)氨基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

[0052] (E)-3-(3-((4-氟苯基)氨基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(86mg, 0.3mmol)溶于2mL 7M的NH<sub>3</sub>的甲醇溶液中,在室温下搅拌反应24h,中途补加2mL NH<sub>3</sub>的甲醇溶液。反应完毕,蒸除溶剂,硅胶柱层析纯化得到白色固体(38mg,产率45%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.40 (s, 1H), 8.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 6.72 (d, J=15.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ166.17, 142.85, 142.65, 140.55, 140.54, 137.91, 133.03, 132.95, 126.12, 120.18, 118.44, 118.37, 115.87, 115.65; HR-ESI-MS: m/z = 258.1036 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub>O: 258.1037.

[0053] 实施例4:化合物4的制备



[0055] (1) 合成(E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯

[0056] (E)-3-(3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1024mg,4mmol), (4-氟苯基)硼酸(616mg, 4.4mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1272mg,12mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (140mg,0.2mmol),溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2),向混合体系中通入氮气吹扫5min。随后在氮气保护下油浴加热回流反应过夜。反应完毕,蒸除溶剂,用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取,有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱)得到白色固体(564mg,产率52%)。

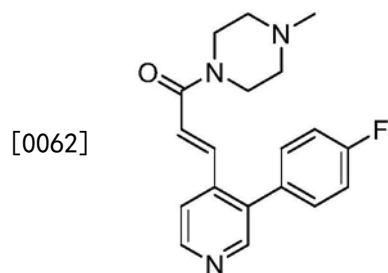
[0057] (2)合成(E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酸

[0058] (E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(678mg,2.5mmol),溶于10mL乙醇和中,随后向体系中加入7.5mL 1N的NaOH水溶液(7.5mmol),在室温下搅拌反应约2h。反应完全后,蒸除有机溶剂,向残留物中加入蒸馏水约5mL,残留物全部溶解,先用乙酸乙酯萃取去除部分杂质,分离得到水层,向其中加入1N HCl水溶液,调节pH至弱酸性。调节完毕,析出大量白色固体,过滤并用蒸馏水洗涤,干燥得到白色固体产物(528mg,产率87%)。

[0059] (3)合成(E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酰-3-甲氧基氮杂环丁胺

[0060] (E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酸称取(122mg,0.5mmol),3-甲氧基氮杂环丁胺盐酸盐(52mg,0.6mmol),HATU(228mg,0.6mmol),DIEA(129mg,1.5mmol),溶于5mL二氯甲烷中,在室温下搅拌反应约6h。反应完毕,反应液分别采用饱和碳酸钠溶液,0.5N盐酸溶液,饱和食盐水洗涤,有机层浓缩得到粗产品,粗产品经过硅胶柱层析得到白色固体产物(94mg,产率60%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.60(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.59(s, 1H), 7.56(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.32(m, 1H), 7.27-7.29(m, 1H), 7.14-7.20(m, 2H), 6.51(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.36-4.40(m, 1H), 4.22-4.27(m, 2H), 4.09-4.11(m, 1H), 3.94-3.99(m, 1H), 3.33(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 164.14, 150.66, 148.78, 139.69, 135.30, 135.18, 132.52, 132.49, 131.88, 131.79, 122.57, 120.47, 115.69, 115.47, 68.41, 56.81, 55.39, 54.66; HR-ESI-MS:  $m/z=313.1346$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ : 313.1347.

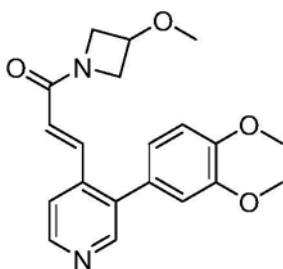
[0061] 实施例5:化合物5的制备



[0063] (E)-3-(3-(4-氟苯基)吡啶-4-基)丙烯酸与N-甲基哌嗪反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.59(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.57(s, 1H), 7.54(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.13-7.18(m, 2H), 6.91(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 3.70(s, 2H), 3.58(s, 2H), 2.41(t,  $J=15.6\text{Hz}$ , 4H), 2.31(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 163.48, 150.67, 148.70, 139.88, 136.65, 135.14, 132.61, 132.58, 131.89, 131.81, 123.47, 120.44, 115.67, 115.45, 55.02, 54.25, 45.54, 44.92, 41.57; HR-ESI-MS:  $m/z=326.1658$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}$ : 326.1663.

[0064] 实施例6:化合物6的制备

[0065]



[0066] (1) 合成(E)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯

[0067] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1024mg, 4mmol), 3,4-二甲氧基苯硼酸(800mg, 4.4mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1272mg, 12mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (140mg, 0.2mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5min。随后在氮气保护下油浴加热回流反应过夜。反应完毕, 蒸除溶剂, 用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱)得到白色固体(677mg, 产率54%)。

[0068] (2) 合成(E)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基)丙烯酸

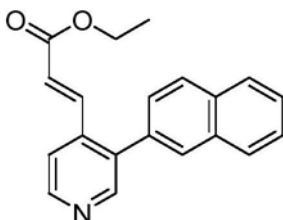
[0069] (E)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(783mg, 2.5mmol), 溶于10mL乙醇和中, 随后向体系中加入7.5mL 1N的NaOH水溶液(7.5mmol), 在室温下搅拌反应约2h。反应完全后, 蒸除有机溶剂, 向残留物中加入蒸馏水约5mL, 残留物全部溶解, 先用乙酸乙酯萃取去除部分杂质, 分离得到水层, 向其中加入1N HCl水溶液, 调节pH至弱酸性。调节完毕, 析出大量白色固体, 过滤并用蒸馏水洗涤, 干燥得到白色固体产物(628mg, 产率89%)。

[0070] (3) 合成(E)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基)丙烯酰-3-甲氧基氮杂环丁胺

[0071] (E)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-4-基)丙烯酸与3-甲氧基氮杂环丁胺盐酸盐反应, 合成方法及操作与化合物4相同。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.87 (m, 2H), 6.52 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.24-4.27 (m, 2H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  164.32, 150.74, 148.80, 148.64, 148.17, 139.48, 136.10, 135.96, 128.39, 122.31, 121.89, 120.38, 113.40, 111.77, 68.42, 56.81, 55.58, 55.55, 55.39, 54.66; HR-ESI-MS:  $m/z = 355.1651$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ : 355.1652.

[0072] 实施例7: 化合物7的制备

[0073]

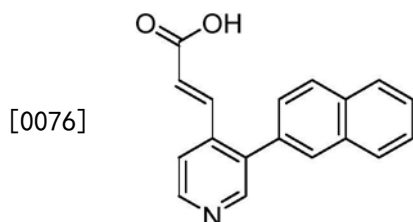


[0074] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1024mg, 4mmol), 2-萘硼酸(757mg, 4.4mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1272mg, 12mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (140mg, 0.2mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5min。随后在氮气保护下油浴加热回流反应过夜。反应完毕, 蒸除溶剂, 用饱和食盐水和乙酸乙酯萃取, 有机层合并浓缩



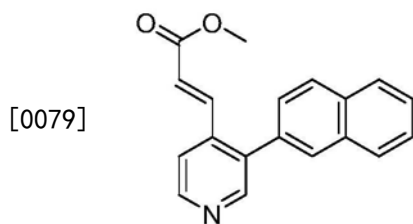
得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱)得到白色固体(800mg,产率53%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.52 (d, J=12.8Hz, 1H), 7.52 (dd, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 6.90 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.14 (q, J=5.6Hz, 2H), 1.19 (t, J=5.6Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.62, 151.05, 149.00, 139.95, 138.87, 136.43, 133.48, 132.81, 132.36, 128.99, 128.21, 128.20, 127.71, 127.67, 126.91, 126.88, 123.42, 120.49, 60.49, 14.10; HR-ESI-MS: m/z = 304.13345 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N: 304.13375.

[0075] 实施例8: 化合物8的制备



[0077] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(758mg, 2.5mmol), 溶于5mL乙醇和5mL四氢呋喃中, 随后向体系中加入7.5mL 1N的NaOH水溶液(7.5mmol), 在室温下搅拌反应约2h。反应完全后, 蒸除有机溶剂, 向残留物中加入蒸馏水约5mL, 残留物全部溶解, 先用乙酸乙酯萃取去除部分杂质, 分离得到水层, 向其中加入1N HCl水溶液, 调节pH至弱酸性。调节完毕, 析出大量白色固体, 过滤并用蒸馏水洗涤, 干燥得到白色固体(600mg, 产率87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00-8.04 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=15.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.82, 150.92, 148.91, 139.29, 139.06, 136.29, 133.52, 132.74, 132.27, 128.83, 128.11, 128.11, 127.62, 127.58, 126.78, 126.77, 124.53, 120.36; HR-ESI-MS: m/z = 276.1019 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N: 276.1019.

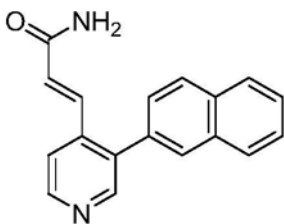
[0078] 实施例9: 化合物9的制备



[0080] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与甲醇反应得到, 其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 2H), 6.87 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.65 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.96, 150.98, 148.93, 139.95, 138.80, 136.35, 133.42, 132.74, 132.29, 128.86, 128.14, 128.12, 127.62, 127.56, 126.82, 126.79, 123.10, 120.44, 51.75; HR-ESI-MS: m/z = 290.1173 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 290.1176.

[0081] 实施例10: 化合物10的制备

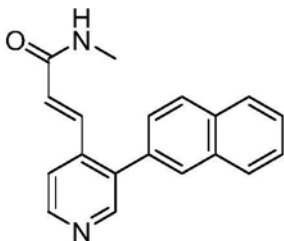
[0082]



[0083] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯NH<sub>3</sub>的甲醇溶液反应得到,其合成方法及操作与化合物1相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ8.69 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 2H), 7.94 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.55 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.47 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ166.16, 151.40, 149.41, 140.44, 136.68, 135.37, 134.22, 133.25, 132.75, 129.18, 128.59, 128.54, 128.09, 128.09, 127.93, 127.19, 127.19, 120.35; HR-ESI-MS: m/z=275.1178 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O: 275.1179.

[0084] 实施例11: 化合物11的制备

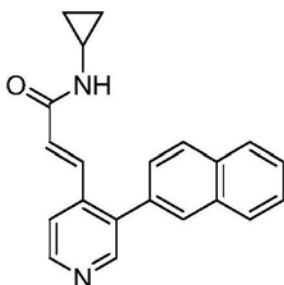
[0085]



[0086] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与甲胺盐酸盐反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.71 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.47 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.88 (d, J=4.8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.41, 150.09, 148.08, 140.94, 136.41, 133.92, 133.44, 132.73, 132.31, 128.75, 128.11, 128.09, 127.68, 127.61, 127.54, 126.79, 126.74, 120.23, 25.66; HR-ESI-MS: m/z=289.1334 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O: 289.1335.

[0087] 实施例12: 化合物12的制备

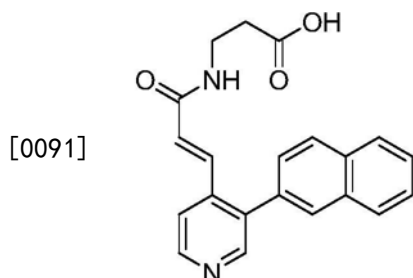
[0088]



[0089] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与环丙胺反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.71 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (dt, J=6.9, 3.8Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, J=15.7Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.50 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 6.44 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 0.80 (dt, J=6.9, 5.5Hz, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

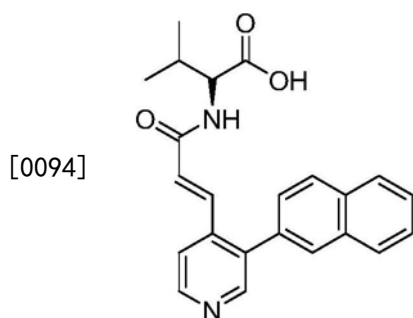
165.09, 150.98, 149.00, 140.00, 136.25, 134.22, 133.78, 132.81, 132.32, 128.75, 128.18, 128.12, 127.69, 127.68, 127.02, 126.80, 126.78, 119.83, 22.58, 5.87, 5.87; HR-ESI-MS:  $m/z = 315.15018 [M+H]^+$ , calcd for  $C_{21}H_{19}ON_2$ : 315.14919.

[0090] 实施例13: 化合物13的制备



[0092] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), 3-氨基丙氨酸甲酯 (84mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到白色固体产物 (110mg, 产率61%)。白色固体 (110mg, 0.5mmol) 溶于无水乙醇中, 滴加2ml 1M的NaOH水溶液, 室温搅拌反应约2h。反应完毕, 减压蒸干反应液, 蒸馏水溶解, 加入乙酸乙酯洗涤, 水相经1M的HCl水溶液调PH至5左右, 有白色固体析出, 抽滤, 得白色固体 (85mg, 产率82%)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.38 (t,  $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.02 (td,  $J = 6.9, 4.4$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.50 (dd,  $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.33 (q,  $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.42 (t,  $J = 6.7$ Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (125MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.91, 164.02, 150.17, 148.13, 140.91, 136.56, 134.19, 133.48, 132.79, 132.37, 128.83, 128.20, 128.17, 127.70, 127.66, 127.64, 126.88, 126.83, 120.20, 35.03, 33.69; HR-ESI-MS:  $m/z = 347.13937 [M+H]^+$ , calcd for  $C_{21}H_{19}O_3N_2$ : 347.13902.

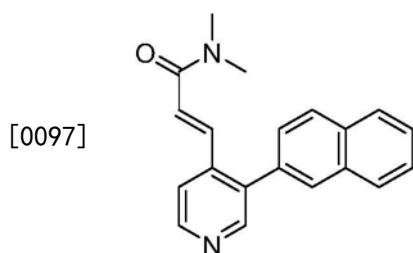
[0093] 实施例14: 化合物14的制备



[0095] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), L-缬氨酸乙酯盐酸盐 (109mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色油状物。淡黄色油状物 (116mg, 0.3mmol) 溶于无水乙醇中, 滴加2ml 1M的NaOH水溶液, 室温搅拌反应约2h。反应完毕, 减压蒸干反应液, 蒸馏水溶解, 加入乙酸乙酯洗涤, 水相经1M的HCl水溶液调PH至5左右, 有白色固体析出, 抽滤, 得白色固体 (110mg, 产率73%)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.70

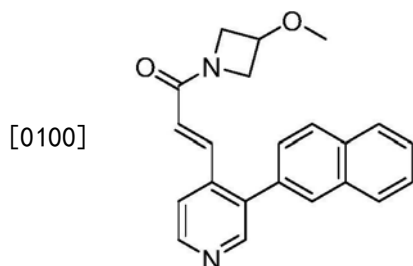
(s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.01 (ddd, J=9.6, 4.7, 3.3Hz, 2H), 7.95 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.50 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.21 (dd, J=8.5, 5.6Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 0.89 (t, J=6.9Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.66, 164.12, 150.89, 148.87, 139.74, 136.21, 134.67, 133.61, 132.65, 132.17, 128.61, 128.00, 127.97, 127.52, 127.52, 126.71, 126.63, 126.63, 119.51, 57.25, 29.81, 19.01, 17.85; HR-ESI-MS:  $m/z=375.17050$  [M+H] $^+$ , calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_2$ : 375.17032.

[0096] 实施例15: 化合物15的制备



[0098] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与二甲胺盐酸盐反应得到, 其合成方法及操作与化合物4相同。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.94 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.55 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.66, 150.82, 148.70, 140.02, 136.38, 136.33, 133.78, 132.69, 132.19, 128.69, 128.04, 128.00, 127.59, 127.56, 126.70, 126.66, 123.72, 120.44, 36.82, 35.28; HR-ESI-MS:  $m/z=303.1491$  [M+H] $^+$ , calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ : 303.1492.

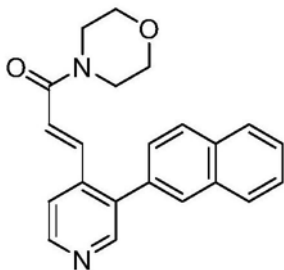
[0099] 实施例16: 化合物16的制备



[0101] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与3-甲氧基氮杂环丁胺盐酸盐反应得到, 其合成方法及操作与化合物4相同。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H), 7.80 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.59 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.49 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 2H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164.17, 150.76, 148.70, 139.83, 136.26, 135.43, 133.68, 132.72, 132.26, 128.72, 128.08, 128.07, 127.60, 127.58, 126.75, 126.73, 122.51, 120.46, 68.39, 56.82, 55.37, 54.65; HR-ESI-MS:  $m/z=345.1597$  [M+H] $^+$ , calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ : 345.1598.

[0102] 实施例17: 化合物17的制备

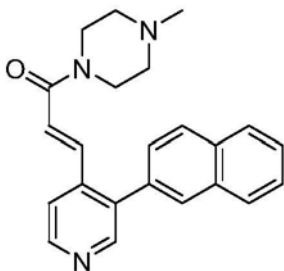
[0103]



[0104] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与吗啉反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 7.81 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.42 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.65, 150.85, 148.72, 139.93, 136.99, 136.2, 133.80, 132.73, 132.23, 128.71, 128.08, 128.05, 127.64, 127.60, 126.71, 126.71, 123.11, 120.41, 66.30, 66.01, 45.57, 42.05; HR-ESI-MS: m/z = 345.1598 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 345.1598.

[0105] 实施例18: 化合物18的制备

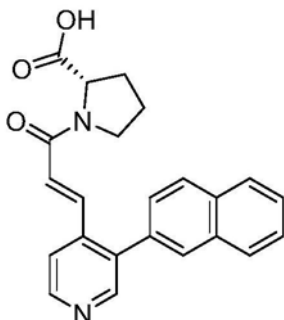
[0106]



[0107] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与N-甲基哌嗪反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 6.87 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (d, J=27.7Hz, 4H), 2.29 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.39, 150.75, 148.62, 139.84, 136.74, 136.10, 133.72, 132.63, 132.13, 128.61, 127.99, 127.96, 127.56, 127.51, 126.62, 126.62, 123.26, 120.34, 54.91, 54.13, 45.44, 44.80, 41.44; HR-ESI-MS: m/z = 358.19046 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ON<sub>3</sub>: 358.19139.

[0108] 实施例19: 化合物19的制备

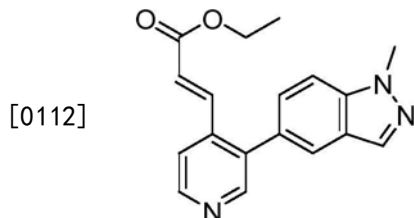
[0109]



[0110] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸与L-脯氨酸甲酯盐酸盐反应得到,其合成方法及操作与化合物4相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.68 (d, J=5.2Hz, 2H), 8.08-7.80

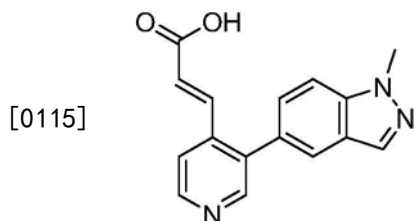
(m, 6H), 7.60 (dd,  $J=7.2, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.29-7.04 (m, 1H), 4.96-4.21 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 172.53, 162.65, 150.45, 148.46, 139.69, 136.21, 135.96, 133.58, 132.51, 132.03, 128.30, 127.71, 127.71, 127.23, 127.14, 126.30, 126.30, 124.49, 120.16, 58.42, 46.34, 28.37, 23.92; HR-ESI-MS:  $m/z=373.15472$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_2$ : 373.15467.

[0111] 实施例20: 化合物20的制备



[0113] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (1228mg, 4.8mmol), 1-甲基引唑-5-硼酸 (845mg, 4.8mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2035mg, 19.2mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  (168mg, 0.24mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中 (体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5次。随后在氮气保护下油浴加热回流反应12h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯, 蒸馏水洗涤, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1洗脱) 得白色固体 (870mg, 产率59%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.66 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=8.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.12 (q, 7.2Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.20 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H). HR-ESI-MS:  $m/z=308.13956$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_3$ : 308.13935.

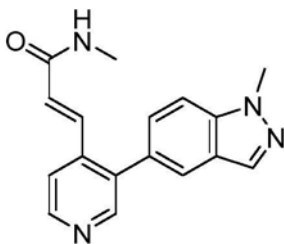
[0114] 实施例21: 化合物21的制备



[0116] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-引唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (615mg, 2.0mmol) 溶于 20ml 无水乙醇中, 滴加 1M 的 NaOH 水溶液 3ml, 室温搅拌 4h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入蒸馏水溶解, 乙酸乙酯洗涤, 水层以 1M 的 HCl 水溶液调 pH 至 5 左右, 析出淡黄色固体 (470mg, 产率 84%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.62 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.11 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 167.01, 150.99, 148.37, 139.22, 138.96, 138.62, 136.59, 132.70, 128.11, 127.90, 125.14, 123.51, 121.87, 120.16, 109.83, 35.41; HR-ESI-MS:  $m/z=280.10889$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_3$ : 280.10805.

[0117] 实施例22: 化合物22的制备

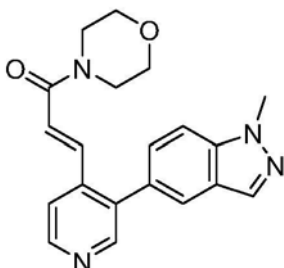
[0118]



[0119] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (140mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺 (40.5mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (100mg, 产率68%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.61 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.18, (d, J=4.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.78 (dt, J=8.6, 0.9Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.64 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.78 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.66 (d, J=4.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.45, 150.98, 148.40, 139.89, 138.94, 136.47, 134.28, 132.69, 128.24, 127.90, 126.74, 123.50, 121.77, 119.73, 109.80, 35.41, 25.56; HR-ESI-MS: m/z = 293.13940 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>4</sub>: 293.13969.

[0120] 实施例23: 化合物23的制备

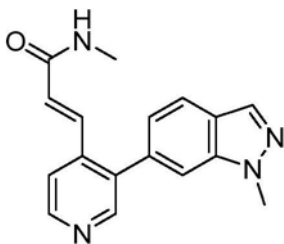
[0121]



[0122] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (140mg, 0.5mmol), 吗啉 (52mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (110mg, 产率63%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.98 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.78 (dt, J=8.7, 0.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.59 (dd, J=8.1, 4.0Hz, 4H), 3.52-3.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.57, 150.75, 147.98, 140.08, 138.95, 137.08, 136.63, 132.68, 128.22, 127.93, 123.50, 122.80, 121.82, 120.35, 109.80, 66.22, 65.95, 45.48, 41.96, 35.41; HR-ESI-MS: m/z = 349.16483 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: 349.16590.

[0123] 实施例24: 化合物24的制备

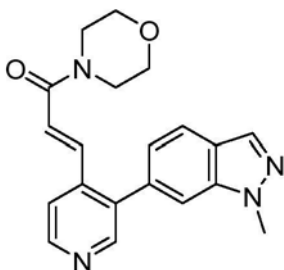
[0124]



[0125] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (140mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺 (40.5mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (105mg, 产率70%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.66-8.64 (m, 2H), 8.65 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.71 (q, J=0.9Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.29 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 6.78 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.65 (d, J=4.7Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.40, 150.84, 148.80, 139.93, 139.51, 136.47, 134.06, 134.01, 132.33, 126.93, 122.77, 122.53, 120.68, 119.62, 110.54, 35.34, 25.56; HR-ESI-MS: m/z=293.13937 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>: 293.13969.

[0126] 实施例25: 化合物25的制备

[0127]

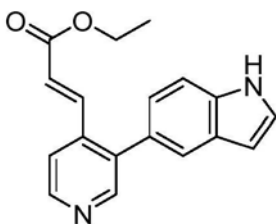


[0128] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-咪唑-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (140mg, 0.5mmol), 吗啉 (52mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (160mg, 产率92%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67-8.65 (m, 2H), 8.14 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.52-3.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 163.57, 150.81, 148.60, 139.87, 139.49, 136.94, 136.54, 134.05, 132.33, 122.90, 122.76, 122.56, 120.69, 120.18, 110.61, 66.22, 65.93, 45.47, 41.95, 35.34; HR-ESI-MS: m/z=349.16684 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: 349.16590.

[0129] 实施例26: 化合物26的制备



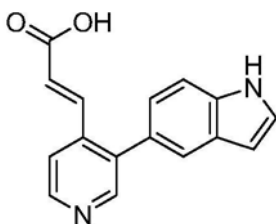
[0130]



[0131] (E)-3-(3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1228mg, 4.8mmol), 吡啶-5-硼酸(773mg, 4.8mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2035mg, 19.2mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (168mg, 0.24mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5次。随后在氮气保护下油浴加热回流反应12h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯, 蒸馏水洗涤, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1洗脱)得白色固体(700mg, 产率50%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 11.32(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.59(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.54(s, 1H), 7.53(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46(t,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06(dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.53-6.51(m, 1H), 4.14(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.20(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。HR-ESI-MS: $m/z=293.12799$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2$ :293.12845.

[0132] 实施例27:化合物27的制备

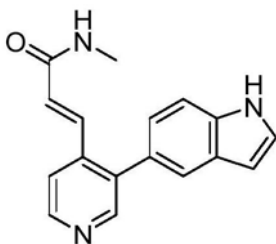
[0133]



[0134] (E)-3-(3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(585mg, 2.0mmol)溶于20ml无水乙醇中, 滴加1M的NaOH水溶液6ml, 室温搅拌10h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入蒸馏水溶解, 乙酸乙酯洗涤, 水层以1M的HCl水溶液调PH至5左右, 析出淡黄色固体(225mg, 产率85%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 11.29(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.44(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.81(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48(s, 1H), 7.42(t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.02(s, 1H), 6.73(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 6.52(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  169.69, 151.51, 148.21, 142.53, 137.88, 136.29, 135.98, 131.38, 128.34, 128.13, 126.87, 123.59, 121.80, 120.24, 111.98, 101.98; HR-ESI-MS: $m/z=265.09689$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2$ :265.09715.

[0135] 实施例28:化合物28的制备

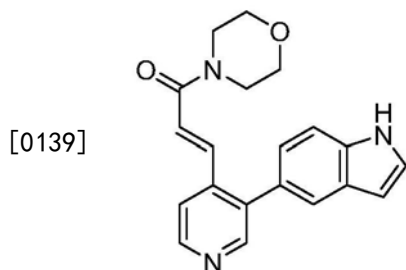
[0136]



[0137] (E)-3-(3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸(140mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺(40.5mg, 0.6mmol), HATU(228mg, 0.6mmol), DIEA(129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中,

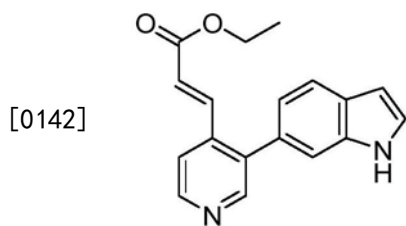
在室温下搅拌反应约6h。反应完毕,反应液分别采用饱和碳酸钠溶液,0.5N盐酸溶液,饱和食盐水洗涤,有机层浓缩得到粗产品,粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体(80mg,产率58%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.29 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.17 (q, J=4.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.51-6.50 (m, 1H), 2.66 (d, J=4.8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.58, 151.02, 147.74, 139.67, 137.70, 135.34, 134.77, 127.65, 126.61, 126.35, 126.18, 122.83, 121.23, 119.56, 111.40, 101.32, 25.56; HR-ESI-MS: m/z=278.12817 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>: 278.12879.

[0138] 实施例29: 化合物29的制备



[0140] (E)-3-(3-(1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸(132mg, 0.5mmol), 吗啉(52mg, 0.6mmol), HATU(228mg, 0.6mmol), DIEA(129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体(100mg, 产率60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.06 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 3.71-3.70 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.50-3.49 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.54, 149.52, 146.01, 141.28, 138.29, 137.17, 135.43, 127.65, 126.50, 126.12, 123.10, 122.81, 121.37, 120.83, 111.48, 101.35, 66.22, 65.93, 45.48, 41.96; HR-ESI-MS: m/z=334.15463 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 334.15500.

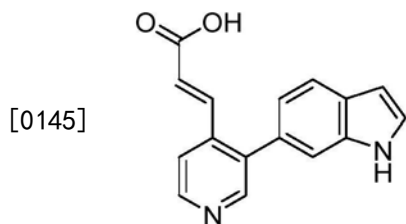
[0141] 实施例30: 化合物30的制备



[0143] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1228mg, 4.8mmol), 吡啶-6-硼酸频那醇酯(1215mg, 5.0mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2035mg, 19.2mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(168mg, 0.24mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5次。随后在氮气保护下油浴加热回流反应12h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯, 蒸馏水洗涤, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1洗脱)得白色固体(1000mg, 产率71%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.85 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.53

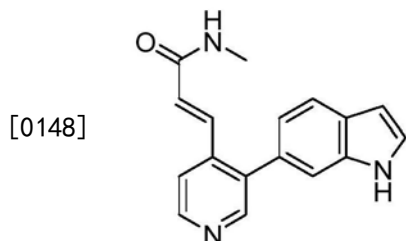
(t, J=2.4Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H); HR-ESI-MS: m/z = 293.12872 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 293.12845.

[0144] 实施例31: 化合物31的制备



[0146] (E)-3-(3-(1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (585mg, 2.0mmol) 溶于20ml无水乙醇中, 滴加1M的NaOH水溶液4ml, 室温搅拌6h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入蒸馏水溶解, 乙酸乙酯洗涤, 水层以1M的HCl水溶液调PH至5左右, 析出淡黄色固体 (423mg, 产率80%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.31 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07, (dd, J=15.6, 1.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.56 (dd, J=15.6, 1.2Hz, 1H), 6.49 (t, J=2.4Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169.07, 150.65, 147.58, 141.71, 136.89, 135.69, 135.47, 130.71, 129.35, 126.98, 126.18, 120.73, 119.80, 119.55, 112.54, 100.83; HR-ESI-MS: m/z = 265.09796 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 265.09715.

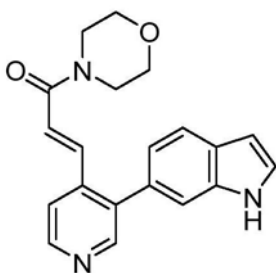
[0147] 实施例32: 化合物32的制备



[0149] (E)-3-(3-(1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (140mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺 (40.5mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (78mg, 产率57%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.18 (q, J=4.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 2.67 (d, J=4.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 164.56, 150.97, 147.94, 139.64, 137.42, 135.67, 134.81, 128.60, 127.24, 126.50, 126.27, 120.77, 120.03, 119.67, 112.66, 100.93, 25.57; HR-ESI-MS: m/z = 278.12878 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>: 278.12879.

[0150] 实施例33: 化合物33的制备

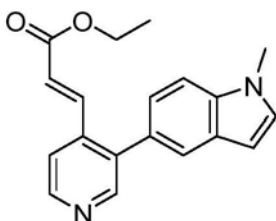
[0151]



[0152] (E)-3-(3-(1H-吲哚-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸(132mg, 0.5mmol), 吗啉(52mg, 0.6mmol), HATU(228mg, 0.6mmol), DIEA(129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体(50mg, 产率30%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.69(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.70(d, J=8.0Hz, 1H), 7.64(d, J=15.6Hz, 1H), 7.52(d, J=5.2Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 6.83(d, J=15.6Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 3.71-3.62(m, 4H), 3.64-3.59(m, 2H), 3.50-3.44(m, 2H); <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ164.75, 151.19, 147.62, 141.21, 139.18, 138.24, 135.82, 129.72, 127.76, 125.55, 122.41, 121.75, 120.94, 120.79, 112.47, 102.50, 66.74, 66.66, 46.26, 42.39; HR-ESI-MS: m/z=334.15472[M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 334.15500.

[0153] 实施例34: 化合物34的制备

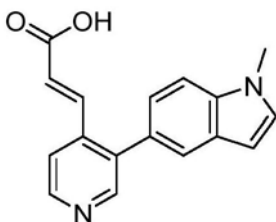
[0154]



[0155] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1228mg, 4.8mmol), 1-甲基吲哚-5-硼酸(962mg, 5.5mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2035mg, 19.2mmol), (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(168mg, 0.24mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5次。随后在氮气保护下油浴加热回流反应12h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯, 蒸馏水洗涤, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1洗脱)得白色固体(1000mg, 产率71%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.64(s, 1H), 8.59(d, J=5.2Hz, 1H), 7.86(d, J=5.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=1.6Hz, 1H), 7.54(d, J=16.0Hz, 1H), 7.44(d, J=3.2, 0.8Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.84(d, J=16.0Hz, 1H), 6.51(dd, J=3.2, 0.8Hz, 1H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H); HR-ESI-MS: m/z=307.14426[M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 307.14410.

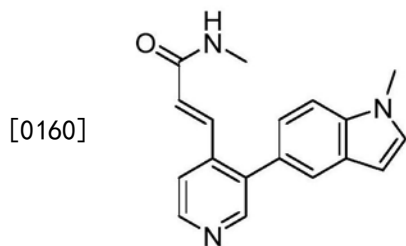
[0156] 实施例35: 化合物35的制备

[0157]



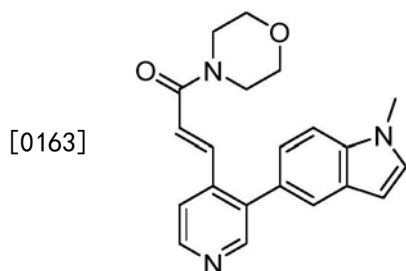
[0158] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(613mg, 2.0mmol)溶于20ml无水乙醇中,滴加1M的NaOH水溶液4ml,室温搅拌6h。反应完毕,蒸除溶剂,加入蒸馏水溶解,乙酸乙酯洗涤,水层以1M的HCl水溶液调PH至5左右,析出淡黄色固体(334mg,产率60%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.61 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.81 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.51 (dd, J=3.2, 1.2Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ167.08, 151.06, 147.85, 138.98, 137.65, 135.87, 130.68, 128.04, 126.63, 122.90, 122.90, 121.53, 121.53, 120.03, 109.81, 100.60, 32.51; HR-ESI-MS: m/z=279.11383[M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>:279.11280.

[0159] 实施例36:化合物36的制备



[0161] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸(139mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺(40.5mg, 0.6mmol), HATU(228mg, 0.6mmol), DIEA(129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中,在室温下搅拌反应约6h。反应完毕,反应液分别采用饱和碳酸钠溶液,0.5N盐酸溶液,饱和食盐水洗涤,有机层浓缩得到粗产品,粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体(130mg,产率90%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.65 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.20 (q, J=4.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.11 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.51 (dd, J=2.8, 0.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.67 (d, J=4.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.44, 149.85, 146.66, 141.01, 137.93, 135.92, 134.40, 130.71, 128.01, 126.98, 126.32, 122.86, 121.54, 120.12, 109.84, 100.63, 32.51, 25.58; HR-ESI-MS: m/z=292.14410[M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>3</sub>:292.14444.

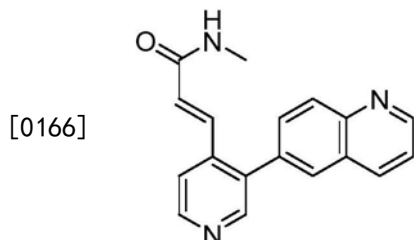
[0162] 实施例37:化合物37的制备



[0164] (E)-3-(3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸(139mg, 0.5mmol), 吗啉(52mg, 0.6mmol), HATU(228mg, 0.6mmol), DIEA(129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中,在室温下搅拌反应约6h。反应完毕,反应液分别采用饱和碳酸钠溶液,0.5N盐酸溶液,饱和食盐水洗涤,有机层浓缩得到粗产品,粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体(110mg,产率63%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.70 (s, 1H), 8.62 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.6Hz,

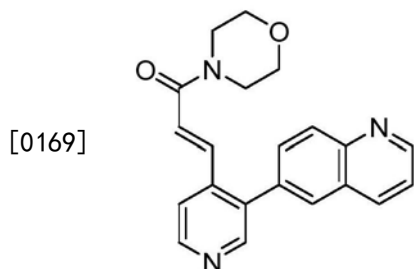
1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.85 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.52 (dd, J=3.2, 0.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ164.68, 151.09, 147.31, 141.81, 139.05, 138.78, 136.41, 129.97, 128.64, 126.96, 123.46, 122.48, 122.14, 120.86, 109.52, 101.38, 66.7, 66.69, 46.28, 42.38, 33.00; HR-ESI-MS: m/z = 348.16931 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 348.17065.

[0165] 实施例38: 化合物38的制备



[0167] (E)-3-(3-(喹啉-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺 (40.5mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (80mg, 产率55%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.99 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.45 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.20 (q, J=4.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.65 (d, J=4.8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.34, 151.17, 150.80, 149.10, 146.93, 139.96, 136.22, 135.43, 134.28, 133.83, 131.10, 129.01, 128.92, 127.64, 127.31, 122.04, 119.86, 25.57; HR-ESI-MS: m/z = 290.12762 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>3</sub>: 290.12879.

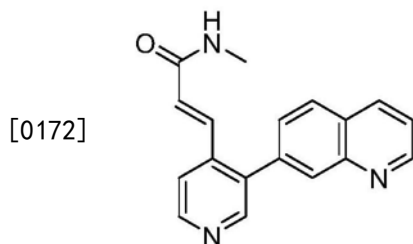
[0168] 实施例39: 化合物39的制备



[0170] (E)-3-(3-(喹啉-6-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), 吗啉 (52mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (80mg, 产率46%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.99 (dd, J=4.4, 2.0Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.51-3.47 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR

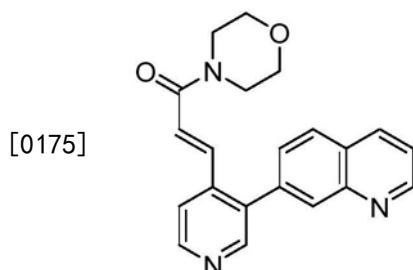
(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.48, 151.19, 150.77, 148.89, 146.90, 139.87, 136.69, 136.20, 135.52, 134.31, 131.14, 129.00, 128.96, 127.61, 123.21, 122.06, 120.35, 66.21, 65.92, 45.47, 41.96; HR-ESI-MS: m/z = 346.15396 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 346.15500.

[0171] 实施例40: 化合物40的制备



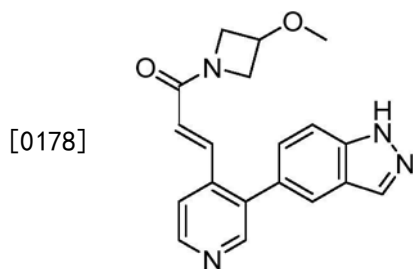
[0173] (E)-3-(3-(喹啉-7-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), 盐酸甲胺 (40.5mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (90mg, 产率62%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.99 (dd, J=4.0, 1.6Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.21 (q, J=5.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.70 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.32 (d, J=15.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.66 (d, J=4.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ164.35, 151.27, 150.73, 149.15, 147.24, 139.98, 137.27, 135.86, 135.35, 133.95, 129.57, 128.39, 128.12, 127.33, 127.20, 122.00, 119.98, 25.57; HR-ESI-MS: m/z = 290.12878 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 290.12879.

[0174] 实施例41: 化合物41的制备



[0176] (E)-3-(3-(喹啉-7-基)吡啶-4-基)丙烯酸 (138mg, 0.5mmol), 吗啉 (52mg, 0.6mmol), HATU (228mg, 0.6mmol), DIEA (129mg, 1.0mmol), 溶于10mL二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应约6h。反应完毕, 反应液分别采用饱和碳酸钠溶液, 0.5N盐酸溶液, 饱和食盐水洗涤, 有机层浓缩得到粗产品, 粗产品经过硅胶柱层析得到淡黄色固体 (112mg, 产率65%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.99 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 8.71 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.69 (dd, J=5.2, 0.8Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.00-7.99 (m, 1H), 7.63 (dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ163.47, 151.30, 150.70, 148.94, 147.20, 139.87, 137.31, 136.76, 135.87, 135.44, 129.62, 128.40, 128.17, 127.17, 123.24, 122.01, 120.45, 66.21, 65.91, 45.47, 41.96; HR-ESI-MS: m/z = 346.15503 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 346.15500.

[0177] 实施例42:化合物42的制备



[0179] (1) (E)-3-(3-(1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯

[0180] (E)-3-(3-溴吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(1228mg, 4.8mmol), 1H-咪唑-5-硼酸频那醇酯(1342mg, 5.5mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2035mg, 19.2mmol),  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (168mg, 0.24mmol), 溶于甲苯、乙醇和水的混合溶液中(体积比=1:1:0.2), 向混合体系中通入氮气吹扫5次。随后在氮气保护下油浴加热回流反应12h。反应完毕, 蒸除溶剂, 加入乙酸乙酯, 蒸馏水洗涤, 有机层合并浓缩得到固体粗产品。粗产品经过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1洗脱)得白色固体(1014mg, 产率72%)。

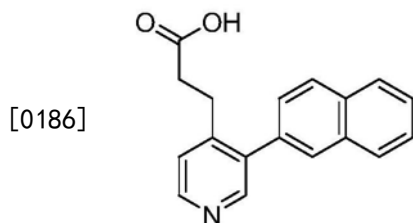
[0181] (2) (E)-3-(3-(1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸

[0182] (E)-3-(3-(1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(586mg, 2.0mmol) 溶于20ml 无水乙醇中, 滴加1M的NaOH水溶液4ml, 室温搅拌6h。反应完毕, 反应完毕, 蒸除溶剂, 加入蒸馏水溶解, 乙酸乙酯洗涤, 水层以1M的HCl水溶液调PH至5左右, 析出淡黄色固体(329mg, 产率62%)。

[0183] (3) (E)-3-(3-(1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酰-3-甲氧基环丁胺

[0184] (E)-3-(3-(1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基)丙烯酸和3-甲氧基环丁胺盐酸盐反应得到, 方法及操作和化合物4相同。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 10.92(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.62(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.07(d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.68(d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.68(m, 1H), 7.51(d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.28(d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 4.36-4.42(m, 1H), 4.20-4.31(m, 2H), 4.06-4.16(m, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 3.32(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 164.25, 151.05, 148.29, 139.71, 139.37, 136.81, 135.75, 133.80, 128.21, 127.95, 122.98, 122.10, 121.71, 120.37, 110.37, 68.40, 56.81, 55.38, 54.65; HR-ESI-MS:  $m/z=335.1503$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_4$ : 335.1503.

[0185] 实施例43:化合物43的制备



[0187] (1) 合成3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙酸乙酯

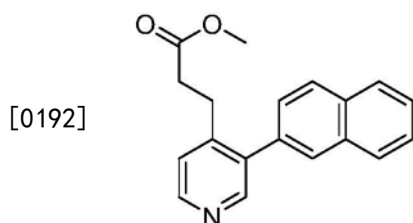
[0188] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯(464mg, 1.53mmol) 溶于5mL乙醇中, 加入Pd/C(44mg, 10%), 加上常压氢气球, 置换瓶内气体三次, 随后在室温下搅拌反应约3h。反应完毕后由硅藻土滤除钯碳, 甲醇洗涤滤饼数次, 滤液减压浓缩, 正相柱层析得白色固体(443mg, 产率95%)。



[0189] (2) 合成3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙酸

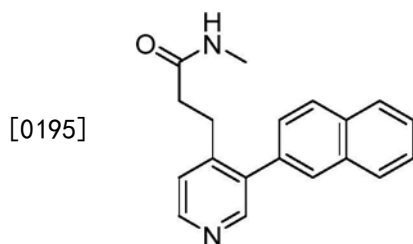
[0190] 3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙酸乙酯(610mg, 2.0mmol)溶于20ml无水乙醇中,滴加1M的NaOH水溶液4ml,室温搅拌6h。反应完毕,反应完毕,蒸除溶剂,加入蒸馏水溶解,乙酸乙酯洗涤,水层以1M的HCl水溶液调PH至5左右,析出淡黄色固体(338mg,产率61%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.21 (br s, 1H), 8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (q, J=3.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.8Hz, 1H), 2.87 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.47 (t, J=8.0Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ173.37, 149.82, 148.61, 147.11, 137.04, 134.91, 132.86, 132.16, 128.05, 128.05, 127.94, 127.63, 127.33, 126.55, 126.46, 123.54, 33.27, 27.09; HR-ESI-MS: m/z = 278.11853 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>N: 278.11756.

[0191] 实施例44: 化合物44的制备



[0193] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸甲酯发生还原反应得到,合成方法及操作和化合物43相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.90 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.58 (t, J=8.0Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ172.14, 149.74, 148.52, 146.60, 136.91, 134.70, 132.73, 132.03, 127.95, 127.92, 127.83, 127.50, 127.20, 126.44, 126.36, 123.39, 51.27, 32.76, 26.75; HR-ESI-MS: m/z = 292.13425 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N: 292.13321.

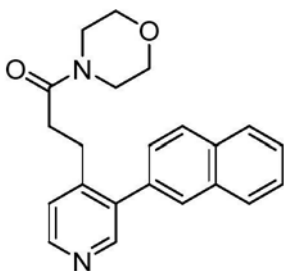
[0194] 实施例45: 化合物45的制备



[0196] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺发生还原反应得到,合成方法及操作和化合物43相同。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.52 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.02 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.93 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.58 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.58 (dd, J=2.4, 0.8Hz, 1H), 7.54 (dd, J=6.8, 1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.85 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.49 (d, J=4.0Hz, 3H), 2.31 (t, J=6.4Hz, 2H); HR-ESI-MS: m/z = 291.15018 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 291.14919.

[0197] 实施例46: 化合物46的制备

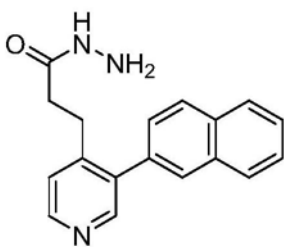
[0198]



[0199] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸吗啉发生还原反应得到,合成方法及操作和化合物43相同。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=10.8Hz, 1H), 8.00 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.2, 0.8Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.43 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.19 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169.54, 149.74, 148.58, 147.68, 137.07, 134.98, 132.85, 132.14, 128.10, 128.03, 127.95, 127.63, 127.46, 126.59, 126.49, 123.86, 65.99, 65.90, 45.15, 41.39, 32.21, 27.39; HR-ESI-MS: m/z = 347.17636 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 347.17540.

[0200] 实施例47: 化合物47的制备

[0201]



[0202] (E)-3-(3-(萘-2-基)吡啶-4-基)丙烯酸乙酯 (30mg, 0.1mmol), 水合肼 (25mg, 5mmol), 溶于5mL乙醇中, 将反应体系加热至回流, 反应约4h。反应完毕, 蒸除溶剂, 采用少量乙酸乙酯洗涤, 得到白色絮状固体 (15mg, 产率51%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.93 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.91 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 170.20, 149.80, 148.52, 147.38, 136.96, 134.84, 132.82, 132.13, 128.05, 128.02, 127.87, 127.57, 127.36, 126.49, 126.40, 123.46, 33.10, 27.57; HR-ESI-MS: m/z = 292.1444 [M+H]<sup>+</sup>, calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ON<sub>3</sub>: 292.1444.

[0203] 药理实验:

[0204] 实施例1: 体外激酶抑制活性测试

[0205] 化合物以DMSO溶液稀释100倍, 与缓冲溶液 (50mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM EGTA), 激酶和抗体的混合物以及Tracer混合, 振摇30s, 然后在室温下孵育60min。随后在酶标仪上读取Emission Ratio (ER, AF647 Emission (665nm) 与Europium Emission (615nm) 的比值) 并分析。IC<sub>50</sub>测试中, 化合物以3倍梯度稀释, 共测试10个浓度。测试中设置空白对照, 阳性对照以sorafenib为参考。结果以“空白对照的ER与测试样品的ER之差”和“空白对照的ER与阳性对照的ER之差”的百分比给出, 百分比越大说明化合物与激

酶结合得越好。表1是本发明化合物的CDK8激酶的体外抑制活性结果。

[0206] 表1

化合物	CDK8/cyclin C (10 $\mu$ M)	CDK8/cyclin C IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1</b>	81%	2420 $\pm$ 258
<b>2</b>	75%	ND
<b>3</b>	70%	ND
<b>4</b>	77%	ND
<b>5</b>	84%	1213 $\pm$ 28
<b>6</b>	87%	1215 $\pm$ 29
<b>7</b>	102%	53.34 $\pm$ 1.90
<b>8</b>	102%	5.0 $\pm$ 0.2
<b>9</b>	102%	40.6 $\pm$ 0.5
<b>10</b>	102%	10.5 $\pm$ 0.3
[0207] <b>11</b>	101%	12.4 $\pm$ 1.8
<b>12</b>	102%	40.08 $\pm$ 4.34
<b>13</b>	91%	869.55 $\pm$ 13.93
<b>14</b>	77%	ND
<b>15</b>	100%	30.1 $\pm$ 1.4
<b>16</b>	100%	42.8 $\pm$ 5.2
<b>17</b>	99%	60.3 $\pm$ 0.5
<b>18</b>	101%	43.64 $\pm$ 1.53
<b>19</b>	67%	ND
<b>20</b>	100%	101.85 $\pm$ 0.78
<b>21</b>	102%	34.61 $\pm$ 0.55
<b>22</b>	98%	86.74 $\pm$ 0.12

	23	95%	355.9±0.56
	24	99%	121.6±4.10
	25	89%	853.1±13.15
	26	100%	107.35±2.33
	27	102%	17.02±2.38
	28	100%	51.88±0.30
	29	97%	190.15±7.71
	30	104%	12.1±0.04
	31	103%	2.35±0.01
	32	103%	18.65±0.13
	33	102%	43.89±0.085
	34	100%	144.05±4.03
	35	102%	26.76±0.29
[0208]	36	99%	77.6±3.90
	37	97%	247.05±13.79
	38	97%	250.1±3.96
	39	80%	1588±42.43
	40	82%	1761.5±105.36
	41	33%	ND
	42	98%	146.4±8.2
	43	101%	50.52±0.13
	44	98%	258.6±24.75
	45	100%	21.1±0.64
	46	100%	45.52±2.00
	47	102%	7.7±0.3
	索拉菲尼	100%	0.10±0.02 (μM)

[0209] ND:Not Determined,未测试。

[0210] 实施例2:体外激酶选择性活性测试

[0211] 本发明选取了13个具有代表性的有效抑制剂对12种激酶进行选择测试。其中4种为CDK亚型,包括CDK2、CDK6、CDK7和CDK9;另外8种为Aurora A、BRAF、EGFR、FGFR1、FLT3、JAK1、PDGFRA和GSK3A。本发明所选的13个化合物的激酶选择性在10μM的浓度下测定。如表2及图1所示,本发明所述13个化合物均显示出CDK8的选择性抑制作用。

[0212] 表2本发明13个化合物对13种激酶的抑制作用

激酶	抑制率% (10 $\mu$ M)												
	7	8	11	12	16	17	18	22	28	30	32	33	36
CDK8/ Cyclin C	102	101	102	102	100	99	101	98	100	104	103	102	99
CDK2/ Cyclin A	5	4	-7	7	0	1	3	7	7	9	6	8	7
CDK6/ Cyclin D1	-2	5	-2	-4	0	-7	-14	2	-1	-9	4	-14	-1
CDK7/ Cyclin H	2	11	9	15	5	14	9	26	13	24	28	46	9
/MNAT1													
[0213] CDK9/ Cyclin T1	11	31	-1	9	2	-2	4	6	12	22	3	-6	17
BRAF	59	39	21	38	30	32	14	10	32	43	13	19	28
Aurora A	7	6	33	11	4	5	4	6	8	17	12	12	7
EGFR	-1	17	10	19	5	7	10	1	17	1	10	4	9
PDGFR $\alpha$	7	8	2	16	7	7	11	5	8	20	17	17	9
JAK1	-6	8	0	13	4	0	-4	0	11	-2	13	1	5
FGFR1	5	27	16	22	16	19	17	7	41	9	13	22	38
GSK3 $\alpha$	33	16	39	47	23	33	28	32	39	40	41	28	48
FLT3	20	27	15	36	24	20	37	21	43	54	46	33	35

[0214] CDK:细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin dependent kinase);BRAF:肉瘤滤过性病毒致癌基因同源体B1(v-raf murine sarcomaviral oncogene homolog B1);Aurora A:极光激酶A(Aurora kinase A);EGFR:表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor);PDGFR $\alpha$ :血小板衍生生长因子受体 $\alpha$ (Platelet-derived growth factor receptor $\alpha$ );JAK1:Janus激酶1(Janus kinase 1);FGFR1:成纤维细胞生长因子受体1(Fibroblast Growth Factor Receptor-1);GSK3 $\alpha$ :糖原合酶激酶3 $\alpha$ (glycogen synthase kinase 3 $\alpha$ );FLT3:FMS样的酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase)。

[0215] 实施例3:体外抗肿瘤细胞活性测试

[0216] 本发明采用SRB方法对31个分子水平活性较好的化合物进行细胞毒活性测试,选取细胞瘤株分别为A549、MDA-MB-231、KB、KB-VIN和MCF-7,测试结果见表2。首先,将经胰蛋白酶处理的细胞悬浮液加入到96孔板中,细胞密度为4000-11000个/孔。然后,加入经稀释的化合物溶液,与细胞混匀,孵育三天后,粘附的细胞采用10%的冰浴后的三氯乙酸固定并由0.04%的磺酰罗丹明B(sulforhodamine B)染色。利用酶标仪(ELx800,BioTek)测量515nm下的吸光度值。IC<sub>50</sub>值由三次独立的实验结果去平均值得到。

[0217] 表2

化合物	IC <sub>50</sub> (μM) ± SD				
	A549	MDA-MB-231	KB	KB-VIN	MCF-7
<b>7</b>	5.385±0.073	8.090±0.294	>10	8.891±0.155	8.323±0.528
<b>9</b>	0.764±0.005	4.708±0.318	6.727±0.061	5.459±0.084	8.170±0.386
<b>10</b>	16.010±1.186	32.629±1.673	>40	36.151±3.036	26.242±2.287
<b>11</b>	6.618±0.018	8.681±0.044	15.601±1.08	7.658±0.081	9.336±0.147
<b>12</b>	5.842±0.068	8.415±0.131	6.051±0.100	4.771±0.063	6.837±0.102
<b>15</b>	5.804±0.185	7.989±0.252	7.759±0.141	4.932±0.027	8.187±0.087
<b>17</b>	8.408±0.009	8.977±0.235	21.593±0.306	8.479±0.113	19.864±1.497
<b>20</b>	5.027±0.206	10.574±0.277	11.920±0.946	>10	7.327±0.133
<b>22</b>	>10	13.382±0.869	>10	>10	12.647±0.252
<b>26</b>	7.436±0.383	12.846±1.168	>10	>10	12.694±1.164
<b>30</b>	5.737±0.015	7.975±0.172	7.863±0.169	7.700±0.132	6.880±0.196
<b>32</b>	7.835±0.161	7.681±0.317	>10	10.906±0.351	9.230±0.548
<b>34</b>	1.721±0.270	10.221±0.153	6.254±0.093	8.188±0.275	8.669±0.257
<b>35</b>	14.372±1.650	>10	13.871±0.175	>10	13.183±0.354
<b>36</b>	6.453±0.007	8.551±0.185	7.082±0.131	5.693±0.203	7.119±0.129
<b>45</b>	10.392±0.213	8.975±0.329	48.618±14.250	7.471±0.354	11.953±0.791

[0218]

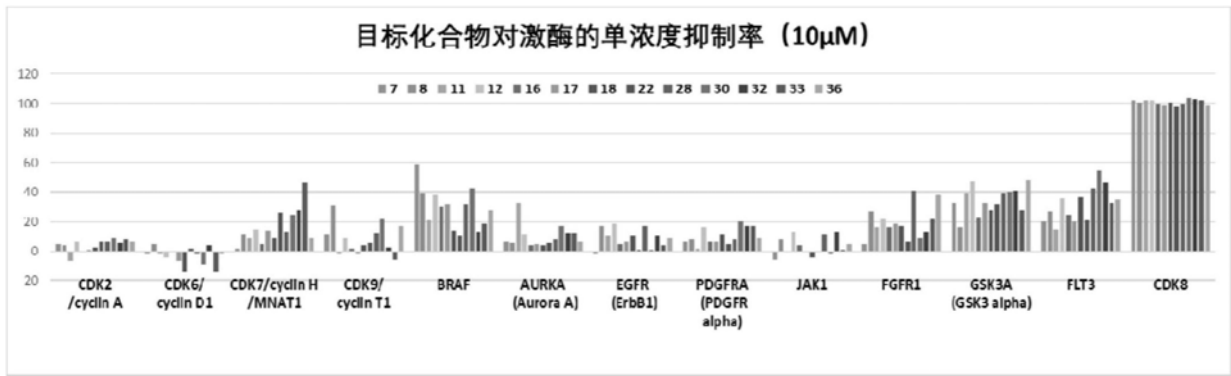


图1