



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104854088 B

(45)授权公告日 2018.02.16

(21)申请号 201380063540.8

J.里沃利尔 D.卡尼托

(22)申请日 2013.12.06

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104854088 A

代理人 曹立莉

(43)申请公布日 2015.08.19

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

12306536.9 2012.12.07 EP

13157372.7 2013.03.01 EP

61/734,451 2012.12.07 US

C07D 209/18(2006.01)

C07D 401/06(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.06.05

A61K 31/4196(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/075776 2013.12.06

A61P 11/00(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(续)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/086964 EN 2014.06.12

(56)对比文件

CN 102481285 A,2012.05.30,

(73)专利权人 生物控制技术公司

地址 法国巴黎

专利权人 国家科学研究中心

审查员 陆涛

(72)发明人 C.博格雷特 C.吉洛 J.鲁利奥

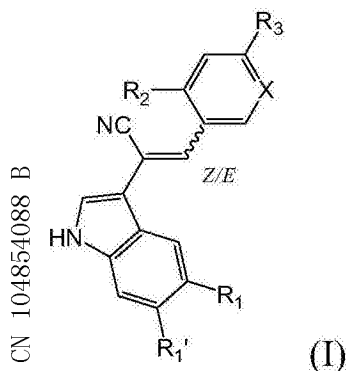
权利要求书5页 说明书83页 附图2页

(54)发明名称

用于治疗癌症、病毒感染和肺病的新型吡啶
衍生物

(57)摘要

本发明涉及一类新型吡啶衍生物,其具有具
体的MK1p2抑制性并用作治疗剂,特别是用于治
疗癌症、病毒感染和肺病。



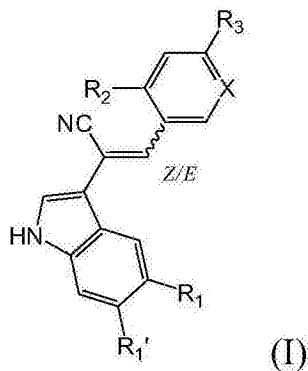
[接上页]

(51) Int.Cl.

C07F 9/40(2006.01)

C07F 9/09(2006.01)

1. 式 (I) 化合物:



其中:

-X代表氮原子、C-CN单元或N+-O-单元;

-R₁和R₁' 是: 一个为H而另一个表示卤素或(C₁-C₆) 烷氧基;

-R₂代表:

■基团(C₁-C₆) 烷氧基或苯氧基, 所述基团任选地被至少一个卤素取代; 或基团硫基-(C₁-C₆) 烷基、硫基-苯基、硫基-吡啶基或硫基-(C₁-C₆) 烷基-苯基, 所述基团任选地被至少一个卤素或(C₁-C₆) 烷氧基取代,

■-NR₄R₅单元或S-(C₁-C₆) 烷基-NR₄R₅单元, 其中R₄和R₅代表(C₁-C₆) 烷基,

■呋喃基或三唑基, 或任选地被至少一个卤素或三氟甲基取代的苯基, 或

■卤素,

前提是如果R₁或R₁' 是(C₁-C₃) 烷氧基, 那么R₂不为卤素; 且

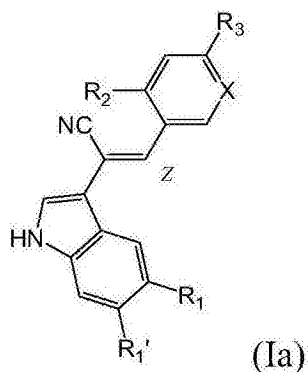
-R₃代表氢;

或式 (I) 化合物的一种药学上可接受的盐;

前提是所述化合物不为(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈。

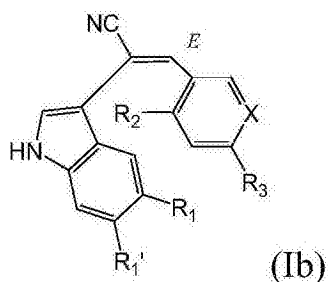
2. 权利要求1的化合物, 其中R₁和R₁' 是: 一个为H而另一个表示(C₁-C₃) 烷氧基。

3. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物具有式 (Ia):



其中X、R₁、R₁'、R₂和R₃如权利要求1所定义。

4. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物具有式 (Ib):



其中X、R₁、R₁'、R₂和R₃如权利要求1所定义。

5. 权利要求1的化合物, 其中R₁'为H。

6. 权利要求1的化合物, 其中R₁代表选自溴和氯的卤素。

7. 权利要求1的化合物, 其中R₁为H。

8. 权利要求1的化合物, 其中R₁'为选自以下的卤素: 溴、氯或氟。

9. 根据权利要求1的化合物, 其中R₂代表:

■ 基团 (C₁-C₆) 烷氧基, 其选自: 甲氧基、乙氧基和异丙氧基, 或苯氧基, 它们任选地被氟取代;

■ 卤素, 其选自氯,

■ -NR₄R₅单元或S-(C₁-C₆) 烷基-NR₄R₅单元, 其中R₄和R₅代表甲基或乙基;

■ 基团, 其选自: 硫基-甲基、硫基-乙基、硫基-苄基、硫基-吡啶基和硫基-苯基, 其任选地被至少一个氟取代;

■ 苯基, 其任选地被至少一个溴或三氟甲基取代; 或

■ 杂芳基, 其选自: 呋喃基或三唑基。

10. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自:

- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈, 盐酸盐;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(甲基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;

- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(苯基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((3,4-二甲氧基苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(4-氟苯氧基)苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基苄腈;
- (E)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(二甲基氨基)苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(二甲基氨基)苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(乙基硫基)苄腈;
- (Z)-2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(呋喃-3-基)吡啶-1-氧化物;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(三氟甲氧基)苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(三氟甲氧基)苄腈;
及它们的药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物选自:

- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;

- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(甲基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基苄腈;
- (E)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(二甲基氨基)苄腈;
- (Z)-2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(呋喃-3-基)吡啶-1-氧化物;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(三氟甲氧基)苄腈;
- (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙基)-4-(三氟甲氧基)苄腈;
及它们的药学上可接受的盐。

12. 药物组合物, 其包含权利要求1-11中任一项的一种化合物或 (Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈作为活性成分。

13. 权利要求12的药物组合物, 其还包含其他抗肿瘤药物。

14. 权利要求13的药物组合物, 其中所述其他抗肿瘤药物选自: 抗有丝分裂剂、拓扑异

构酶I或II的抑制剂、DNA烷化剂、抗代谢药和靶向药物。

15. 权利要求14的药物组合物,其中所述靶向药物为激酶抑制剂和/或治疗性抗体,其被设计以介导针对癌细胞的细胞毒性或调节它们关键生物功能中的一个。

16. 根据权利要求12的药物组合物在制备用于与放射疗法、高温疗法和/或其他抗肿瘤疗法组合或用于在手术之前、过程中和/或之后以治疗与MK1p2失调有关的癌症或用于治疗其中MK1p2路径失调的癌症的药物中的用途。

17. 试剂盒,其包含(a) 权利要求1-11中任一项的化合物;和(b) 其他抗肿瘤药物,其作为组合制剂以同时、单独或连续地使用。

18. 根据权利要求17的试剂盒在制备用于治疗与MK1p2失调有关的癌症或用于治疗其中MK1p2路径失调的癌症的组合制剂中的用途。

19. 权利要求12的药物组合物在制备用于治疗与MK1p2失调有关的病症或用于治疗其中MK1p2路径失调的病症的药物中的用途。

20. 权利要求19的用途,其中所述与MK1p2失调有关的病症或用于治疗其中MK1p2路径失调的病症为癌症。

21. 权利要求19的用途,其中所述与MK1p2失调有关的病症或用于治疗其中MK1p2路径失调的病症为病毒感染。

22. 根据权利要求21的用途,其中所述病毒感染为HIV感染、HTLV感染或HPV感染。

23. 权利要求19的用途,其中所述与MK1p2失调有关的病症或用于治疗其中MK1p2路径失调的病症为肺动脉高压。

用于治疗癌症、病毒感染和肺病的新型吲哚衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及吲哚衍生物以及它们在治疗中的应用,尤其是治疗癌症中的应用。

背景技术

[0002] 细胞分裂是高度动态的过程,其取决于有丝分裂过程中有丝分裂纺锤体微管(MT)与染色体的适当的相互作用。由于有丝分裂的动态特性,涉及该过程的蛋白是抑制剂研发中的首要靶点,所述抑制剂可用作具有潜在化疗价值的抗有丝分裂剂。

[0003] 目前,用于癌症化疗的许多抗癌药物是抗有丝分裂剂,例如紫杉烷类(紫杉醇、多西他赛),其靶向微管蛋白,所述微管蛋白是聚合有丝分裂微管和/或长春花生物碱(例如长春瑞滨或长春碱)的基本组成。

[0004] 其他抗癌药物是烷化剂(例如顺铂)、DNA嵌入剂(例如多柔比星)、拓扑异构酶I或II抑制剂(分别例如喜树碱和依托泊甙)和RNA/DNA抗代谢物(例如5-氟尿嘧啶)。

[0005] 除了针对MT组装/动力学的抑制剂以及靶向有丝分裂激酶的抑制剂之外,已经出现了一类新的靶点,即基于驱动蛋白的动力蛋白。

[0006] 驱动蛋白是使用ATP水解自由能来驱动细胞内运动并影响细胞骨架结构的蛋白(R.D.Vale和R.J.Fletterick,Annu.Rev.Cell.Dev.Biol.13,745-777(1997))。这个家族的多于90个成员是已知的。特别地,人细胞中的RNAi筛选已鉴定了这类驱动蛋白超家族中至少12个不同成员,它们积极地参与到细胞分裂中。

[0007] 因此,所述驱动蛋白超家族的多个成员在有丝分裂中发挥着关键作用,且它们中的一些,例如MKlp2(也被称为KIF20A/RAB6KIFL/Rab驱动蛋白-6,蛋白编号NP_005724),对于胞质分裂,尤其是对于实现卵裂沟和纺锤中央区(spindle midzone)的形成是必不可少的。胞质分裂标志着有丝分裂和细胞周期的最后一步,导致生成两个具有一整套染色体和胞质细胞器的子细胞。

[0008] 胞质分裂的许多步骤,从卵裂沟和纺锤中央区的形成到将蛋白转运到细胞分裂平面以及卵裂沟内移被认为是依赖于所述驱动蛋白超家族不同成员的功能,其包括有丝分裂-驱动蛋白样-蛋白-1(MKlp1)和-2(MKlp2)、M-期-磷蛋白-1(MPP1)、人KIF4A(及与其非常相近,具有99%同一性的同源KIF4B,它俩都是驱动蛋白-4家族)和KIF14。另一蛋白是Eg5(也称为KSP),其驱动体外微管的运动。

[0009] 驱动蛋白抑制剂已经被报道(R.Sakowicz等人,Science 280,292-295(1998))或公开,尤其是在US 6,489,134和US 6,890,933中,但是该抑制剂对MKlp2未显示出潜在效力。

[0010] 已经显示,MKlp2对正常卵裂沟内移和胞质分裂是必不可少的。MKlp2被siRNA耗尽形成双核细胞(K Taniuchi等人.癌症Research 65,105-112(2005))。MKlp2还被确定为溶酶体稳定性和人癌细胞存活所必需的细胞骨架相关蛋白(L.Groth-Pedersen等人.PLoS One.7(10),e45381(2012))。因此,其构成了研发对抗癌症或与不受控和/或异常细胞生长有关的疾病的新型治疗策略的新靶点。

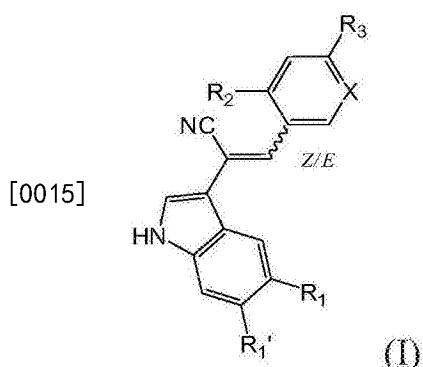
[0011] 目前缺乏对这类驱动蛋白家族成员的有效抑制剂,其可用作抗癌药物且抗MKlp2活性对其的特异性足以预防非靶标(off target)毒性。

[0012] 驱动蛋白抑制剂在HIV感染治疗中的用途已在专利申请EP 2 455 456中被报道。此外,有丝分裂驱动蛋白抑制剂还用于治疗肺病,尤其是肺动脉高压,如专利申请W0 2012/009097中所述。

[0013] 本发明人已证明,一些吡啶衍生物是在出版物S.Tcherniuk等人(Angew.Chem.Int.49,8228-8231(2010))和专利申请W0 2010/15021中的1MKlp2的选择性抑制剂。但是,替代的或改进的抑制剂还是非常有用的且必要的。新一代胞质分裂抑制剂尤其可用于治疗癌症。

发明内容

[0014] 本发明涉及式(I)化合物:



[0016] 其中:

[0017] -X代表氮原子、C-CN单元或 N^+-O^- 单元,优选地为氮原子或C-CN单元;

[0018] -R₁和R₁'是:一个为H而另一个表示卤素或(C₁-C₆)烷氧基,任选的为(C₁-C₃)烷氧基,其任选地被羧基或一个-NR₁₁R₁₂单元取代,其中R₁₁和R₁₂代表H或(C₁-C₆)烷基,或R₁₁和R₁₂一起形成3-至7-元环,其任选地被一或多个杂原子所间断;

[0019] -R₂代表:

[0020] ■基团(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(C₁-C₆)烷基-芳基氧基、(C₁-C₆)烷基-杂芳基氧基,所述基团任选地被至少一个卤素取代;或基团硫基-(C₁-C₆)烷基、硫基-芳基、硫基-杂芳基、硫基-(C₁-C₆)烷基-芳基或硫基-(C₁-C₆)-烷基-杂芳基,所述基团任选地被至少一个卤素或(C₁-C₆)烷氧基取代,

[0021] ■-NR₄R₅单元、O-(C₁-C₆)烷基-NR₄R₅单元或S-(C₁-C₆)烷基-NR₄R₅单元,其中R₄和R₅代表H、(C₁-C₆)烷基,或R₄和R₅一起形成3-至7-元环,其任选地被一或多个杂原子间断,前提是R₄和R₅中至少一个不为H,

[0022] ■NHCOR₆单元,其中R₆代表(C₁-C₆)烷基,

[0023] ■芳基或杂芳基,其任选地被至少一个卤素、三氟甲基或(C₁-C₃)烷氧基取代,

[0024] 前提是:如果R₁或R₁'是(C₁-C₃)烷氧基,那么R₂不为卤素;且

[0025] -R₃代表氢、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基或卤素,优选氟;

[0026] 及式(I)化合物的前药,其中,所述吡啶核的氮原子被选自以下的基团所取代: COR₇和CO₂R₇,其中R₇代表:

[0027] $-(C_1-C_6)$ 烷基, 其任选地被至少一个羟基、 (C_1-C_6) 烷基氧基、其中 n 为 $1 < n < 6$ 的 $(C_1-C_6)_n$ 聚烷基氧基、磷酸基或焦磷酸基和其盐或 (C_1-C_3) 烷基酯、 R_8 基团、 $-NHCOR_8$ 单元、 COR_8 基团或 CO_2R_8 基团取代, 其中 R_8 为:

[0028] $-(C_1-C_6)$ 烷基,

[0029] 芳基、 (C_1-C_6) 烷基芳基、杂芳基,

[0030] $-NR_9R_{10}$ 单元, 其中 R_9 和 R_{10} 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基, 或 R_9 和 R_{10} 一起形成 3-至 7-元环, 其任选地被一或多个杂原子间断, 且任选地, 所述环被至少一个 (C_1-C_6) 烷基取代;

[0031] $-NH-NR_9R_{10}$ 单元, 其中 R_9 和 R_{10} 如上文所定义; 或

[0032] 饱和杂环或杂芳基;

[0033] 或式 (I) 化合物的一种药学上可接受的盐;

[0034] 前提是所述化合物不为 (Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈。

[0035] 在具体实施方案中, 如上所定义的式 (I) 化合物或其上文所定义的前药是 (Z)-异构体 (式 Ia)。

[0036] 在另一具体实施方案中, 如上所定义的式 (I) 化合物或其上文所定义的前药是 (E)-异构体 (式 Ib)。

[0037] 具体地, 所述化合物具有上文所定义的式 (I)、(Ia) 或 (Ib), R_1' 为 H。更具体地, 所述化合物具有上文所定义的式 (I)、(Ia) 或 (Ib), R_1 为选自以下的卤素: 溴或氯。或者, R_1' 为选自以下的卤素: 溴、氯或氟。特别地, R_1 为 H 且 R_1' 为选自以下的卤素: 溴、氯或氟。

[0038] 优选地, 所述化合物具有上文所定义的式 (I)、(Ia) 或 (Ib), R_2 为:

[0039] ■基团 (C_1-C_6) 烷基氧基、苯氧基, 所述基团任选地被至少一个卤素取代;

[0040] ■卤素;

[0041] ■ R_4-N-R_5 单元或 $S-(C_1-C_6)$ 烷基- NR_4R_5 单元, 其中 R_4 和 R_5 代表 H、 (C_1-C_6) 烷基, 前提是 R_4 和 R_5 中至少一个不为 H,

[0042] ■ $NHCOR_6$ 单元, 其中 R_6 代表 (C_1-C_6) 烷基,

[0043] ■基团 硫基- (C_1-C_6) 烷基、硫基-芳基、硫基-杂芳基、硫基- (C_1-C_6) 烷基-芳基, 所述基团任选地被至少一个卤素或 (C_1-C_6) 烷基氧基取代;

[0044] ■芳基, 其任选地被至少一个卤素或三氟甲基取代; 或

[0045] ■杂芳基。

[0046] 更优选地, 所述化合物具有上文所定义的式 (I)、(Ia) 或 (Ib), R_2 为:

[0047] ■基团 (C_1-C_6) 烷基氧基, 其选自: 甲氧基、乙氧基和异丙氧基, 或苯氧基, 其任选地被氟, 例如三氟甲基取代;

[0048] ■卤素, 其选自: 氟和氯,

[0049] ■ R_4-N-R_5 单元或 $S-(C_1-C_6)$ 烷基- NR_4R_5 单元, 其中 R_4 和 R_5 代表甲基或乙基;

[0050] ■ $NHCOR_6$ 单元, 其中 R_6 代表叔丁基;

[0051] ■选自以下的基团: 硫基-甲基、硫基-乙基、硫基-苄基、硫基-吡啶基和硫基-苯基, 其任选地被至少一个氟或三氟甲基取代;

[0052] ■苯基, 其任选地被至少一个溴或三氟甲基取代; 或

[0053] ■杂芳基, 其选自: 呋喃或三唑。

- [0054] 在非常具体的方面,所述化合物选自:
- [0055] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0056] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0057] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0058] -(E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0059] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0060] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈,盐酸盐;
- [0061] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0062] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0063] -(E)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0064] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0065] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0066] -(Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0067] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0068] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0069] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(甲基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0070] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0071] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0072] -(Z)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0073] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(苯基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0074] -(Z)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0075] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3,4-二甲氧基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0076] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0077] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0078] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0079] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0080] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0081] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0082] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0083] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0084] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0085] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0086] -(Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0087] -(Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0088] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0089] -(E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0090] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

- [0091] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0092] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (4-氟苯氧基) 苄腈;
- [0093] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0094] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0095] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0096] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0097] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0098] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (乙基硫基) 苄腈;
- [0099] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0100] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0101] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0102] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0103] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0104] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0105] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0106] - (Z) -3- (2-氰基-2- (6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0107] - (Z) -2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0108] - (Z) -3- (2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0109] - (Z) -2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0110] - (Z) -3- (2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0111] - (Z) -3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酸甲酯;
- [0112] - (Z) -2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0113] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酯;
- [0114] - ((Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0115] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0116] - (R,Z) -4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0117] - (R,Z) -5- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -5-氧代戊酸叔丁酯;
- [0118] - (R,Z) -2-氨基-4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0119] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙

烯基)-4-甲氧基苄腈;

[0120] -(Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0121] -(S,Z)-3-(2-(1-(3-氨基丁酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0122] -(Z)-3-(2-(1-(2-氨基乙酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0123] -(Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0124] -(Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈;

[0125] -(S,Z)-3-(2-(1-(2-氨基-3-羟基丙酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0126] -(Z)-3-(2-(5-溴-1-(5-氧代吡咯烷-2-羰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈;

[0127] -(R,Z)-3-(2-(5-溴-1-(2,6-二氨基己酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈二盐酸盐;

[0128] -(Z)-磷酸二氢3-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氧代丙酯;

[0129] 及它们的药学上可接受的盐。

[0130] 更优选地,所述化合物选自:

[0131] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0132] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0133] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0134] -(E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0135] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0136] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈,盐酸盐;

[0137] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0138] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0139] -(E)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0140] -(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0141] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0142] -(Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0143] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0144] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0145] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(甲基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0146] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0147] -(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

[0148] -(Z)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;

- [0149] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (苯基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0150] - (Z) -3- (4- (苄基硫基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0151] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (3,4-二甲氧基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0152] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0153] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0154] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二乙基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0155] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0156] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0157] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0158] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0159] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0160] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0161] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0162] - (Z) -3- (4- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0163] - (Z) -3- (4- (1H-1,2,4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0164] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0165] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0166] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0167] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0168] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (4-氟苯氧基) 苄腈;
- [0169] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0170] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0171] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0172] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0173] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0174] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (乙基硫基) 苄腈;
- [0175] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0176] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0177] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0178] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0179] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0180] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0181] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0182] - (Z) -3- (2- (2- (6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0183] 及它们的药学上可接受的盐。

[0184] 甚至更优选地,所述化合物选自:

- [0185] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0186] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0187] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0188] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0189] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0190] - (E) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0191] - (Z) -2- (5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0192] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-乙氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0193] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-异丙氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0194] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (甲基硫基) -吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0195] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (苯基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0196] - (Z) -3- (4- (苄基硫基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0197] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0198] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0199] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二甲基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0200] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二乙基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0201] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0202] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- ((4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0203] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- ((4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0204] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0205] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0206] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0207] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0208] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0209] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0210] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0211] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0212] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0213] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0214] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0215] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0216] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0217] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0218] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0219] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;

[0220] - (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(三氟甲氧基)苄腈;

[0221] 及它们的药学上可接受的盐。

[0222] 本发明还涉及用作药物的上文所定义的式(I)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈。

[0223] 本发明还涉及药物组合物,其包含作为活性物质的上文定义的一种式(I)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈。

[0224] 优选地,本发明药物组合物用于治疗癌症。

[0225] 任选地,本发明药物组合物还包含其他抗肿瘤剂,优选地选自:拓扑异构酶I或II的抑制剂、DNA烷化剂、抗代谢药、靶向药物(例如激酶抑制剂)和/或治疗性抗体,其被设计以介导针对癌细胞的细胞毒性或以调节一种它们关键的生物学功能。

[0226] 更优选地,本发明药物组合物与放射疗法、高温疗法、手术(例如,肿瘤切除)和/或其他抗肿瘤疗法组合或在手术(例如,肿瘤切除)之前、过程中或之后用于治疗癌症。

[0227] 此外,本发明涉及包含(a)本发明化合物;和(b)其他抗肿瘤药物的试剂盒,其作为组合制剂以同时、单独或连续地使用,尤其是用于治疗癌症。

[0228] 优选地,本发明药物组合物用于治疗病毒感染,具体地,HIV感染、HTLV感染或HPV感染。

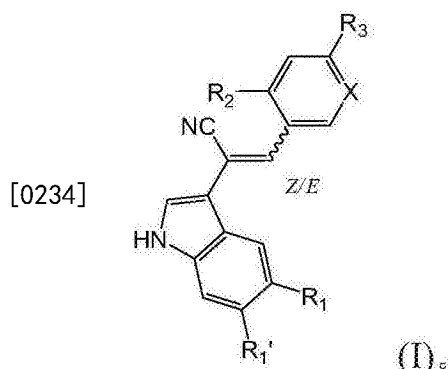
[0229] 更优选地,本发明药物组合物用于治疗肺病,具体地用于治疗肺动脉高压。

[0230] 更优选地,本发明药物组合物用于治疗与MK1p2失调有关的病症或用于治疗其中MK1p2路径失调的病症。

[0231] 本发明还涉及上文所定义的式(I)化合物作为研究药理学工具的用途。

[0232] 发明详述

[0233] 本发明人发现了新的一类式(I)的吡啶衍生物:

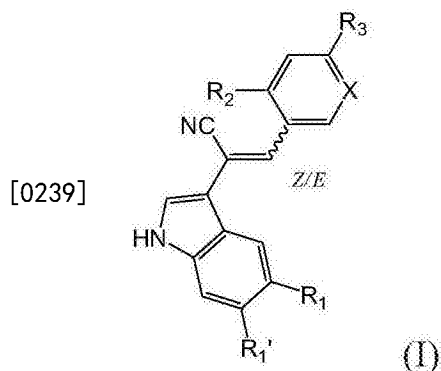


[0235] 这类新的化合物呈现出治疗兴趣,特别地作为有效的MK1p2抑制剂,并因此,可用作药物,例如用于治疗癌症、病毒感染、肺病或与MK1p2或其路径失调有关的病症。

[0236] 本发明人惊讶地发现,在R₁和R₂上都发生取代的化合物相比于专利申请WO 2010/150211中公开的化合物会导致更大的MK1p2抑制。

[0237] 特别地,令人惊讶地观测到了本发明式(I)化合物更好的抑制MK1p2的性质,其中R₁或R₁'代表(C₁-C₃)-烷氧基或卤素,而R₂取代基存在并远离C₁-C₃烷基。

[0238] 因此,本发明涉及式(I)化合物:



[0240] 其中：

[0241] -X代表氮原子、C-CN单元或 N^+-O^- 单元，优选地为氮原子或C-CN单元；

[0242] -R₁和R₁'是：一个为H而另一个表示卤素或(C₁-C₆)烷氧基，其任选地被羧基或一个-NR₁₁R₁₂单元取代，其中R₁₁和R₁₂代表H或(C₁-C₆)烷基，或R₁₁和R₁₂一起形成3-至7-元环，其任选地被一或多个杂原子间断；

[0243] -R₂代表：

[0244] ■基团(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₆)环烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(C₁-C₆)烷基-芳基氧基、(C₁-C₆)烷基-杂芳基氧基，所述基团任选地被至少一个卤素取代，

[0245] ■羟基，

[0246] ■卤素，

[0247] ■-NR₄R₅单元、O-(C₁-C₆)烷基-NR₄R₅单元或S-(C₁-C₆)烷基-NR₄R₅单元，其中R₄和R₅代表H或(C₁-C₆)烷基，或R₄和R₅一起形成3-至7-元环，其任选地被一或多个杂原子间断，前提是R₄和R₅中至少一个不为H，

[0248] ■NHCOR₆单元，其中R₆代表(C₁-C₆)烷基，

[0249] ■基团硫基-(C₁-C₆)烷基、硫基-芳基、硫基-杂芳基、硫基-(C₁-C₆)烷基-芳基或硫基-(C₁-C₆)-烷基-杂芳基，所述基团任选地被至少一个卤素或(C₁-C₆)烷氧基取代，

[0250] ■芳基基团，其任选地被至少一个卤素、三氟甲基或(C₁-C₃)烷氧基取代，或

[0251] ■杂芳基基团，其最终被卤素、三氟甲基或(C₁-C₃)烷氧基取代，

[0252] 前提是如果R₁或R₁'是(C₁-C₃)烷氧基，那么R₂不是卤素；和

[0253] -R₃代表氢、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基或卤素，优选氟；

[0254] 或式(I)化合物的一种药学上可接受的盐。

[0255] 在优选的实施方案中，所述式(I)化合物不是(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡唑-3-基)-丙烯腈。在替代的实施方案中，所述式(I)化合物是：R₂不为乙氧基。

[0256] 在具体实施方案中，当R₁或R₁'是(C₁-C₆)烷氧基，其任选地被上文定义的一个R₁₁-N-R₁₂单元或羧基取代，那么R₂不为卤素。

[0257] 在优选的实施方案中，R₁和R₁'是这样的：一个代表卤素或(C₁-C₃)烷氧基，其任选地被羧基或上文定义的一个R₁₁-N-R₁₂单元取代。在更优选地实施方案中，R₁和R₁'是这样的：一个代表卤素或(C₁-C₃)烷氧基。

[0258] 本发明还涉及本申请所公开化合物的前药，优选地为其中吡唑核的氮原子被取代的前药。因此，本发明涉及前药，其中，所述吡唑核的氮原子被选自以下的基团所取代：COR₇

和 CO_2R_7 ,其中 R_7 代表:

[0259] $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基,其任选地被至少一个以下基团所取代:羟基、 (C_1-C_6) 烷基氧基、其中 n 为 $1 < n < 6$ 的 $(\text{C}_1-\text{C}_6)_n$ 聚烷氧基、磷酸基或焦磷酸基及其盐或 (C_1-C_3) 烷基酯、 R_8 基团、 $-\text{NHC}_2\text{R}_8$ 单元、 COR_8 基团或 CO_2R_8 基团,其中 R_8 为:

[0260] $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基,

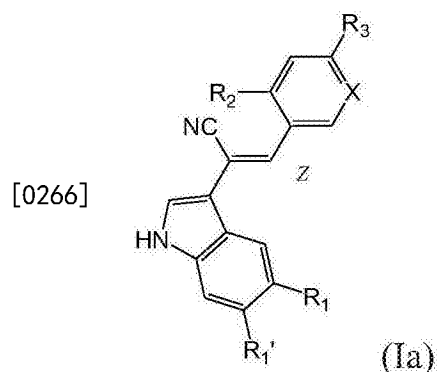
[0261] $-\text{芳基}$ 、 (C_1-C_6) 烷基芳基或杂芳基,

[0262] $-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 单元,其中 R_9 和 R_{10} 代表氢、 (C_1-C_6) 烷基,或 R_9 和 R_{10} 一起形成3-至7-元环,其任选地被一或多个杂原子间断,且任选地,所述环被至少一个 (C_1-C_6) 烷基取代;

[0263] $-\text{NH}-\text{NR}_9\text{R}_{10}$ 单元,其中 R_9 和 R_{10} 如上文所定义;或

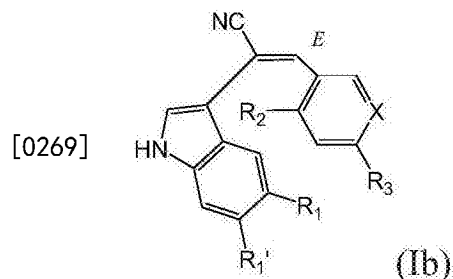
[0264] $-\text{饱和杂环或杂芳基}$ 。

[0265] 在具体实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物:



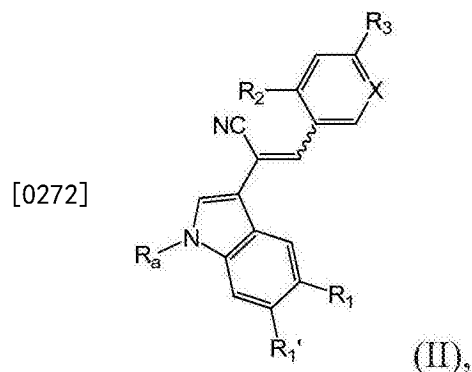
[0267] 其中 X 、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上文所定义。本发明还涉及其前药,如本文件所定义。

[0268] 在另一具体实施方案中,本发明涉及式(Ib)化合物:



[0270] 其中 X 、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上文所定义。本发明还涉及其前药,如本文件所定义。

[0271] 在另一具体实施方案中,本发明涉及式(II)化合物:



[0273] 其中X、R₁、R₁'、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆如上文所定义,且R_a为选自以下的基团:COR₇和CO₂R₇基团,其中R₇代表:

[0274] -(C₁-C₆)烷基,其任选地被至少一个以下基团取代:羟基、(C₁-C₆)烷基氧基、其中n为1<n<6的(C₁-C₆)_n聚烷基氧基、磷酸基或焦磷酸基及其盐或(C₁-C₃)烷基酯、R₈基团、-NHCOR₈单元、COR₈基团或CO₂R₈基团,其中R₈为:

[0275] -(C₁-C₆)烷基,

[0276] -芳基、(C₁-C₆)烷基芳基或杂芳基,

[0277] -NR₉R₁₀单元,其中R₉和R₁₀代表氢、(C₁-C₆)烷基,或R₉和R₁₀一起形成3-至7-元环,其任选地被一或多个杂原子间断,且任选地,所述环被至少一个(C₁-C₆)烷基取代;

[0278] -NH-NR₉R₁₀单元,其中R₉和R₁₀如上文所定义;或

[0279] -饱和杂环或杂芳基;

[0280] 或式(II)化合物的一种药学上可接受的盐。

[0281] 根据本发明,下列术语具有以下意义:

[0282] 本文所提及的具有前缀例如C₁-C₃或C₁-C₆的术语还可使用较少数量的碳原子,例如C₁-C₂或C₁-C₅。如果,例如,使用了术语C₁-C₃,它的意思是,所对应的烃链可包含1至3个碳原子,尤其是1、2或3个碳原子。如果,例如,使用术语C₁-C₆,它的意思是,所对应的烃链可包含1至6个碳原子,尤其是1、2、3、4、5或6个碳原子。

[0283] 术语“烷基”是指饱和直链或支链脂族基团。术语“(C₁-C₃)烷基”更具体地是指甲基(也称为“Me”)、乙基(也称为“Et”)、丙基或异丙基,术语“(C₁-C₆)烷基”更具体地是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基或丙基、戊基或己基。

[0284] 术语“卤素”对应的是氟、氯、溴或碘原子,优选地为氟、氯或溴,且更优选地为氯或溴。

[0285] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”对应的是上文定义的烷基,其通过-O-(醚)键结合至分子。(C₁-C₃)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。(C₁-C₆)烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。术语(C₁-C₆)_n聚烷基氧基对应的是n个结合的(C₁-C₆)烷基氧基,从而形成直链聚(C₁-C₆)亚烷基二醇链,优选地为直链聚乙二醇链。优选地,n为1<n<6。

[0286] 术语“硫基”对应的是上文定义的烷基,其通过-S-(硫醚)键结合至分子。硫基-(C₁-C₆)烷基包括硫基-甲基、硫基-乙基、硫基-丙基、硫基-丁基、硫基-戊基和硫基-己基。

[0287] 术语“芳基”是任选取代的具有6至12个碳原子的单环或双环芳香烃。芳基可以是苯基(也称为“Ph”)、联苯基或萘基。在优选的实施方案中,所述芳基为苯基。

[0288] 本文所用术语“杂芳基”对应的是芳香、单环或多环基团,其包含5至14个原子并包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫原子。所述单环和多环杂芳基基团的实例可以是:吡啶基、二氢吡啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫茛基(thianaphthalenyl)、吲哚基、吲哚啉基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻蒎基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻嗪基(phenoxanthinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、1H-吡啶基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基(phthalazinyl)、萘啶基、喹啉基

基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、 β -呋啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噁嗪基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、靛红基(isatinyl)、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、s-三嗪基、噁唑基、噻吩基。在优选的实施方案中,杂芳基是芳香单环的,其包含5或6个原子并包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫原子。优选地,杂芳基是吡啶基、噻唑基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、吡咯啉基、三嗪基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基或四唑基。更优选地,杂芳基是呋喃基或三唑基。

[0289] (C₃-C₆) 环烷氧基包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基, (C₃-C₆) 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0290] 本文所用术语“饱和杂环”对应的是非芳香性单环或多环基团,其包含5至14个原子且包含至少一个杂原子,例如氮、氧或硫原子。该杂环的实例可以是环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、二噁烷基、吗啉基、哌嗪基。具体地,所述饱和杂环可被例如酮取代。更优选地,所述饱和杂环是氧代吡咯烷基。

[0291] 表述“至少被取代”是指该基团被所列基团中的一个或多个取代。

[0292] “R_x-N-R_y”旨在指代单元“-NR_xR_y”。

[0293] 术语“羧基”、“Boc”和“Cbz”分别对应的是以下基团“-COOH”、“-C(=O)-O-C(CH₃)₃”和“-C(=O)-O-CH₂-苯基”。

[0294] 表述“前提是如果R₁或R₁' 是(C₁-C₃) 烷氧基,那么R₂不为卤素”或“前提是如果R₁或R₁' 是(C₁-C₆) 烷氧基,其任选地被上文定义的一个R₁₁-N-R₁₂单元或羧基取代,那么R₂不为卤素”是指,当R₁或R₁' 为(C₁-C₃) 烷氧基,或当R₁或R₁' 为(C₁-C₆) 烷氧基,其任选地被上文定义的一个R₁₁-N-R₁₂单元或羧基取代时,R₂代表:

[0295] ■基团(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₆) 环烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、(C₁-C₆) 烷基-芳基氧基、(C₁-C₆) 烷基-杂芳基氧基,所述基团任选地被至少一个卤素取代,

[0296] ■R₄-N-R₅单元、O-(C₁-C₆) 烷基-NR₄R₅单元或S-(C₁-C₆) 烷基-NR₄R₅单元,其中R₄和R₅代表H或(C₁-C₆) 烷基,或R₄和R₅一起形成3-至7-元环,其任选地被一或多个杂原子间断,前提是R₄和R₅中至少一个不为H,

[0297] ■NHCOR₆单元,其中R₆代表(C₁-C₆) 烷基,

[0298] ■基团硫基-(C₁-C₆) 烷基、硫基-芳基、硫基-杂芳基、硫基-(C₁-C₆) 烷基-芳基或硫基-(C₁-C₆) -烷基-杂芳基,所述基团任选地被至少一个卤素或(C₁-C₆) 烷氧基取代,

[0299] ■芳基,其任选地被至少一个卤素、三氟甲基或(C₁-C₃) 烷氧基取代,或

[0300] ■杂芳基,其最终被卤素、三氟甲基或(C₁-C₃) 烷氧基取代。

[0301] 药学上可接受的盐包括无机酸盐和有机酸盐。合适的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等。合适的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、甲磺酸等。药学上可接受的无机酸加成盐或有机酸加成盐的其他实例包括列于以下中的药学上可接受的盐:J.Pharm.Sci.1977, 66,2和药用盐手册:Properties,Selection,and Use,由P.Heinrich Stahl和Camille G.Wermuth在2002年编辑。在优选的实施方案中,所述盐选自:马来酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和甲磺酸盐。

[0302] R_1 和 R_1' 是：一个为H而另一个表示卤素或(C₁-C₆)烷氧基，其任选地被上文定义的一个 R_{11} -N- R_{12} 单元或羧基取代。优选地， R_1' 或 R_1 代表卤素，通常为，溴、氯或氟，优选地为溴或氯，更具体地为溴。或者， R_1' 或 R_1 代表(C₁-C₆)烷氧基，其任选地被上文定义的一个 R_{11} -N- R_{12} 单元或羧基取代，优选地为(C₁-C₃)烷氧基，其任选地被上文定义的一个 R_{11} -N- R_{12} 单元或羧基取代，更优选地为(C₁-C₃)烷氧基，优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基，更优选地为甲氧基。 R_{11} 和 R_{12} 如上文所定义且优选地代表(C₁-C₃)烷基，和更优选地为甲基或乙基。

[0303] 在优选的实施方案中， R_1' 为H。在另一优选实施方案中， R_1' 为选自以下的卤素：溴、氯或氟，且 R_1 为H。

[0304] 具体地， R_2 代表：

[0305] ■基团(C₁-C₆)烷氧基或苯氧基，所述基团任选地被至少一个卤素取代，该卤素优选地为溴、氯或氟，更优选地为氟，例如三氟甲基；

[0306] ■卤素，优选地为溴、氯或氟，更优选地为溴或氯；

[0307] ■ R_4 -N- R_5 单元或S-(C₁-C₆)烷基-N R_4R_5 单元，其中 R_4 和 R_5 代表H或(C₁-C₆)烷基，前提是 R_4 和 R_5 中至少一个不为H，

[0308] ■NHCOR₆单元，其中 R_6 代表(C₁-C₆)烷基，优选地为甲基、乙基或叔丁基；

[0309] ■基团硫基-(C₁-C₆)烷基、硫基-芳基、硫基-杂芳基、硫基-(C₁-C₆)烷基-芳基，所述基团任选地被至少一个卤素、三氟甲基或(C₁-C₆)烷氧基取代；

[0310] ■芳基，其任选地被至少一个卤素或三氟甲基取代；或

[0311] ■杂芳基，优选地为呋喃基、三唑基、吡啶基、噻唑基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、三嗪基、吡嗪基、哒嗪基或四唑基。

[0312] 在具体实施方案中，其中 R_2 代表基团(C₁-C₆)烷氧基，所述基团(C₁-C₆)烷氧基选自：甲氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0313] 优选地， R_2 代表：

[0314] ■基团(C₁-C₆)烷氧基，其选自：甲氧基、乙氧基和异丙氧基，优选地选自甲氧基和异丙氧基；或苯氧基，其任选地被氟，例如三氟甲基取代；

[0315] ■卤素，其选自：氟和氯，

[0316] ■ R_4 -N- R_5 单元或S-(C₁-C₆)烷基-N R_4R_5 单元，其中 R_4 和 R_5 代表甲基或乙基；

[0317] ■基团，其选自：硫基-甲基、硫基-乙基、硫基-苄基、硫基-吡啶基和硫基-苯基，其任选地被至少一个氟或三氟甲基取代；

[0318] ■苯基，其任选地被至少一个溴或三氟甲基取代；或

[0319] ■杂芳基，其选自：呋喃基或三唑基。

[0320] 具体地， R_3 代表氢；(C₁-C₃)烷基，优选地为甲基、乙基或异丙基；(C₁-C₃)烷氧基，优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基；或卤素，优选氟。优选地， R_3 为H、甲氧基或氟。更优选地， R_3 为H。

[0321] 在本发明具体实施方案中：

[0322] - R_1' 或 R_1 代表卤素，通常为溴、氯或氟，优选地溴或氯，更具体的为溴。在具体实施方案中， R_1' 为H。或者 R_1' 为选自以下的卤素：溴、氯或氟，且 R_1 为H。

[0323] - R_2 代表：

[0324] ■基团(C₁-C₆)烷氧基，优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基，更优选地为甲氧基或

异丙氧基;和苯氧基,其任选地被氟,例如三氟甲基取代;或

[0325] ■ 卤素,优选氟和氯,更优选地为氯;或

[0326] ■ R_4-N-R_5 单元或 $S-(C_1-C_6)$ 烷基- NR_4R_5 单元,其中 R_4 和 R_5 代表 (C_1-C_6) 烷基,优选地为甲基或乙基;或

[0327] ■ 基团硫基- (C_1-C_6) 烷基,优选地为硫基-甲基或硫基-乙基;基团硫基-芳基,优选地为硫基-苯基;基团硫基-杂芳基,优选地为硫基-吡啶基;或基团硫基- (C_1-C_6) 烷基-芳基,优选地为硫基-苄基;所述基团任选地被至少一个卤素,优选地为氟、三氟甲基取代,或被 (C_1-C_6) 烷氧基,优选地为甲氧基、乙氧基、异丙氧基,更优选地为甲氧基取代;

[0328] ■ 苯基,其任选地被至少一个卤素,优选地为溴,或三氟甲基取代;或

[0329] ■ 杂芳基,优选地为呋喃基、三唑基、吡啶基、噻唑基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、苯并呋喃基、三唑基或四唑基,且更优选地为呋喃基或三唑基;和任选地,

[0330] $-R_3$ 代表氢或 (C_1-C_3) 烷基,优选地为甲基、乙基或异丙基; (C_1-C_3) 烷氧基,优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基;或卤素,优选氟。优选地, R_3 为 H、甲氧基或氟。更优选地, R_3 为 H。

[0331] 在本发明另一具体实施方案中

[0332] $-R_1'$ 或 R_1 代表 (C_1-C_6) 烷氧基,其任选地被上文定义的一个 $R_{11}-N-R_{12}$ 单元或羧基取代;优选地为 (C_1-C_3) 烷氧基,其任选地被上文定义的一个 $R_{11}-N-R_{12}$ 单元或羧基取代,优选地,其中 R_4 和 R_5 代表 (C_1-C_3) 烷基且更优选地为甲基或乙基;更优选地为 (C_1-C_3) 烷氧基,甚至更优选地为甲氧基。优选地, R_1' 为 H。或者 R_1' 为选自以下的卤素:溴、氯或氟,且 R_1 为 H。任选地, R_1' 为甲氧基且 R_1 为 H。

[0333] $-R_2$ 代表:

[0334] ■ 基团 (C_1-C_6) 烷氧基,优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基,更优选地为甲氧基或乙氧基,甚至更优选地为甲氧基;或苯氧基,其任选地被氟,例如三氟甲基取代;或

[0335] ■ R_4-N-R_5 单元或 $S-(C_1-C_6)$ 烷基- NR_4R_5 单元,其中 R_4 和 R_5 代表 (C_1-C_6) 烷基,优选地为甲基或乙基;或

[0336] ■ 基团硫基- (C_1-C_6) 烷基,优选地,硫基-甲基或硫基-乙基;基团硫基-芳基,优选地为硫基-苯基;基团硫基-杂芳基,优选地,硫基-吡啶基;或基团硫基- (C_1-C_6) 烷基-芳基,优选地为硫基-苄基;所述基团任选地被至少一个卤素,优选地为氟、三氟甲基取代,或被 (C_1-C_6) 烷氧基,优选地为甲氧基、乙氧基、异丙氧基,更优选地为甲氧基所取代;

[0337] ■ 苯基,其任选地被至少一个卤素,优选地为溴,或三氟甲基取代;或

[0338] ■ 杂芳基,优选地为呋喃基、三唑基、吡啶基、噻唑基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、苯并呋喃基、噁唑基或四唑基,和更优选地为呋喃基或三唑基;和

[0339] $-R_3$ 代表氢或 (C_1-C_3) 烷基,优选地为甲基、乙基或异丙基; (C_1-C_3) 烷氧基,优选地为甲氧基、乙氧基或异丙氧基;或卤素,优选氟。更优选地为 R_3 为 H。

[0340] 本发明还涉及上文定义的式 (II) 化合物。

[0341] 在本发明具体实施方案中, R_a 为选自以下的基团: CO_2R_7 和 CO_2R_7 基团且 R_7 代表 (C_1-C_6) 烷基,优选地为甲基或叔丁基。

[0342] 在另一具体实施方案中, R_a 为选自以下的基团: CO_2R_7 和 CO_2R_7 基团且 R_7 为 (C_1-C_6) 烷基,优选地为甲基、乙基、丙基或叔丁基,其任选地被至少一个以下基团取代:

[0343] $-$ 羟基,

- [0344] $-(C_1-C_6)_n$ 聚烷氧基, $n=3$,
- [0345] $-R_8$ 基团、 $-NHCO_2R_8$ 单元、 COR_8 基团或 CO_2R_8 基团, 其中 R_8 如上文定义。优选地, R_8 为:
- [0346] $-(C_1-C_6)$ 烷基, 优选地为甲基或叔丁基,
- [0347] $-(C_1-C_6)$ 烷基芳基, 优选地为苄基,
- [0348] $-NR_9R_{10}$ 单元, 其中 R_9 和 R_{10} 优选地代表氢、甲基, 或 R_9 和 R_{10} 一起形成哌嗪环, 其任选地被甲基取代,
- [0349] 磷酸根或焦磷酸根或其盐, 优选地为磷酸根。
- [0350] 在另一具体实施方案中, R_7 代表:
- [0351] $-NH-NR_9R_{10}$ 单元, 其中 R_9 和 R_{10} 为氢, 或
- [0352] 饱和杂环, 优选地为氧代吡咯烷基。
- [0353] 在优选的实施方案中, R_a 为选自以下的基团: COR_7 和 CO_2R_7 基团且 R_7 代表甲基或叔丁基、被至少一个选自以下的基团取代的 (C_1-C_3) 烷基: CO_2CH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、哌嗪基- CH_3 、 $NHBoc$ 、 Cbz 、 Boc 、 NH_2 和磷酸根。
- [0354] 在本发明的化合物中, 可列举下列化合物:
- [0355] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0356] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0357] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0358] $-(E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0359] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0360] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈$, 盐酸盐;
- [0361] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0362] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0363] $-(E)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0364] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0365] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0366] $-(Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0367] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0368] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0369] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲基硫基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0370] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙基硫基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0371] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0372] $-(Z)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0373] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(苯基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0374] $-(Z)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0375] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3,4-二甲氧基)硫基吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0376] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0377] $-(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0378] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;
- [0379] $-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈$;

- [0380] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0381] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0382] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0383] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0384] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0385] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0386] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0387] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0388] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0389] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0390] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0391] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (2- (二甲基氨基) 乙基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0392] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (4-氟苯氧基) 苄腈;
- [0393] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0394] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0395] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0396] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0397] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0398] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (乙基硫基) 苄腈;
- [0399] - (Z) -N- (3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) 吡啶-4-基) 特戊酰胺;
- [0400] - (Z) -N- (3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) 吡啶-4-基) 特戊酰胺;
- [0401] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0402] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0403] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0404] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0405] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0406] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-羟基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0407] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-羟基苄腈;
- [0408] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0409] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0410] - (Z) -3- (2- (2- (6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0411] - (Z) -2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0412] - (Z) -3- (2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0413] - (Z) -2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0414] - (Z) -3- (2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

[0415] - (Z) -3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酸甲酯;

[0416] - (Z) -2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;

[0417] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酯;

[0418] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

[0419] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;

[0420] - (R,Z) -4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -4-氧代丁酸苄酯;

[0421] - (R,Z) -5- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -5-氧代戊酸叔丁酯;

[0422] - (R,Z) -2-氨基-4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -4-氧代丁酸苄酯;

[0423] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

[0424] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0425] - (S,Z) -3- (2- (1- (3-氨基丁酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0426] - (Z) -3- (2- (1- (2-氨基乙酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0427] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0428] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (2- (2-甲氧基乙氧基) 乙氧基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

[0429] - (S,Z) -3- (2- (1- (2-氨基-3-羟基丙酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

[0430] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (5-氧代吡咯烷-2-羰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

[0431] - (R,Z) -3- (2- (5-溴-1- (2,6-二氨基己酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈二盐酸盐;

[0432] - (Z) -磷酸二氢3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酯;

[0433] 及它们的药学上可接受的盐。

[0434] 优选地,可列举下列化合物:

[0435] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;

- [0436] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0437] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0438] - (E) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0439] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0440] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈, 盐酸盐;
- [0441] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0442] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0443] - (E) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0444] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0445] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0446] - (Z) -2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0447] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0448] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0449] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0450] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0451] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0452] - (Z) -3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0453] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(苯基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0454] - (Z) -3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0455] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3,4-二甲氧基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0456] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0457] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0458] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0459] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0460] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0461] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0462] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0463] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0464] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0465] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0466] - (Z) -3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0467] - (Z) -3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0468] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0469] - (E) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0470] - (Z) -2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-丙烯腈;
- [0471] - (Z) -2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(2-(二甲基氨基)乙基硫基)吡啶-3-基)-丙烯腈;

- [0472] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (4-氟苯氧基) 苄腈;
- [0473] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0474] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0475] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0476] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0477] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0478] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (乙基硫基) 苄腈;
- [0479] - (Z) -N- (3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) 吡啶-4-基) 特戊酰胺;
- [0480] - (Z) -N- (3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) 吡啶-4-基) 特戊酰胺;
- [0481] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0482] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0483] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0484] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0485] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0486] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-羟基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0487] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-羟基苄腈;
- [0488] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0489] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0490] - (Z) -3- (2-氰基-2- (6-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0491] 及它们的药学上可接受的盐。
- [0492] 更优选地,可列举下列化合物:
- [0493] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0494] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0495] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0496] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0497] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0498] - (E) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0499] - (Z) -2- (5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0500] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-乙氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0501] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-异丙氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0502] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (甲基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0503] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (苯基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0504] - (Z) -3- (4- (苄基硫基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0505] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0506] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4-氟苯氧基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0507] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二甲基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0508] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二乙基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0509] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (4- (三氟甲基) 苯基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;

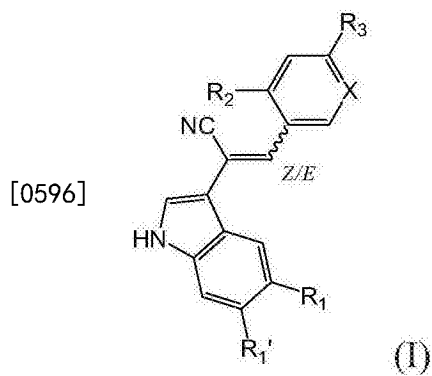
- [0510] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- ((4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0511] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- ((4-氟苯基) 硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0512] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈; (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0513] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0514] - (Z) -3- (4- (1H-1, 2, 4-三唑-1-基) 吡啶-3-基) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0515] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0516] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0517] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0518] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0519] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0520] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0521] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0522] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0523] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0524] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0525] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0526] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0527] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0528] 及它们的药学上可接受的盐。
- [0529] 更优选地, 可列举下列化合物:
- [0530] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0531] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-氯吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0532] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0533] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0534] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0535] - (E) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0536] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二甲基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0537] - (Z) -2- (5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0538] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (甲基硫基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0539] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (二乙基氨基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0540] - (Z) -2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0541] - (Z) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0542] - (E) -2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4- (呋喃-3-基) 吡啶-3-基) -丙烯腈;
- [0543] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0544] - (E) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;

- [0545] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (二甲基氨基) 苄腈;
- [0546] - (Z) -2- (6-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0547] - (Z) -2- (6-氟-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0548] - (Z) -2- (6-氯-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0549] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (呋喃-3-基) 吡啶-1-氧化物;
- [0550] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基吡啶-1-氧化物;
- [0551] - (Z) -3- (2- (5-氯-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0552] - (Z) -3- (2- (5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4- (三氟甲氧基) 苄腈;
- [0553] 及它们的药学上可接受的盐。
- [0554] 在另一实施方案中, 化合物选自:
- [0555] - (Z) -2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0556] - (Z) -3- (2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0557] - (Z) -2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0558] - (Z) -3- (2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0559] - (Z) -3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酸甲酯;
- [0560] - (Z) -2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0561] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酯;
- [0562] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0563] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0564] - (R, Z) -4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0565] - (R, Z) -5- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -5-氧代戊酸叔丁酯;
- [0566] - (R, Z) -2-氨基-4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0567] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0568] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;
- [0569] - (S, Z) -3- (2- (1- (3-氨基丁酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;
- [0570] - (Z) -3- (2- (1- (2-氨基乙酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;

- [0571] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (哌嗪-1-基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;
- [0572] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (2- (2-甲氧基乙氧基) 乙氧基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0573] - (S, Z) -3- (2- (1- (2-氨基-3-羟基丙酰基) -5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈盐酸盐;
- [0574] - (Z) -3- (2- (5-溴-1- (5-氧代吡咯烷-2-羰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0575] - (R, Z) -3- (2- (5-溴-1- (2,6-二氨基己酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈二盐酸盐;
- [0576] - (Z) -磷酸二氢3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酯;
- [0577] 及它们的药学上可接受的盐。
- [0578] 优选地, 化合物选自:
- [0579] - (Z) -2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0580] - (Z) -3- (2- (1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0581] - (Z) -2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0582] - (Z) -3- (2- (5-溴-1-特戊酰基-1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0583] - (Z) -3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酸甲酯;
- [0584] - (Z) -2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -3- (4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈;
- [0585] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸2- (4-甲基哌嗪-1-基) 乙酯;
- [0586] - ((Z) -3- (2- (5-溴-1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈;
- [0587] - (Z) -5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0588] - (R, Z) -4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0589] - (R, Z) -5- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -2- (叔丁氧基羰基氨基) -5-氧代戊酸叔丁酯;
- [0590] - (R, Z) -2-氨基-4- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -4-氧代丁酸苄酯;
- [0591] - (R, Z) -3- (2- (5-溴-1- (2,6-二氨基己酰基) -1H-吡啶-3-基) -2-氰基乙烯基) -4-甲氧基苄腈二盐酸盐;
- [0592] - (Z) -磷酸二氢3- (5-溴-3- (1-氰基-2- (5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基) -1H-吡啶-1-基) -3-氧代丙酯;
- [0593] 及它们的药学上可接受的盐。

[0594] 本发明一些式 (I) 和式 (II) 化合物的结构式在下表 I 和 II 进行说明。

[0595] 表 I



[0597]

	X	R1	R1'	R2	R3	Z/E
W02010/150211 实施例 1	N	H	H	H	H	Z
W02010/150211 实施例 4	N	-O-CH ₃	H	H	H	Z
W02010/150211 实施例 22	N	-O-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	Z
W02010/150211 实施例 23	N	-O-CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	H	H	Z
W02010/150211 实施例 24	N	-Cl	H	H	H	Z
W02010/150211	N	-O-CH ₃	H	H	-F	Z

[0598]

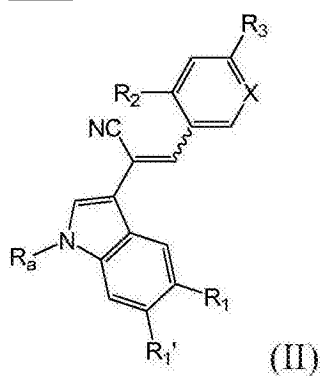
实施例 28						
W02010/150211 实施例 31	N	-O-CH ₃	H	-CH ₃	H	Z
W02010/150211 实施例 47	N	-O-CH ₃	H	-Cl	H	Z
W02010/150211 实施例 37	N	-Br	H	H	H	Z
W02010/150211 实施例 26	N	H	-O-CH ₃	H	H	Z
W02010/150211 实施例 52	N	-O-CH ₃	H	H	-O-CH ₃	Z
W02010/150211 实施例 30	C-CN	-O-CH ₃	H	H	H	Z
实施例 2	N	-O-CH ₃	H	-O-CH ₂ -CH ₃	H	Z
实施例 3	N	-Cl	H	-Cl	H	Z
实施例 4	N	-Br	H	-Cl	H	Z
实施例 5	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 5b	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	E
实施例 6	N	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 7	N	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 8	N	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 9	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 9b	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	E
实施例 10	N	-Cl	H	-O-C ₆ H ₅	H	Z
实施例 11	N	-Br	H	-O-C ₆ H ₅	H	Z
实施例 12	N	-O-CH ₃	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 13	N	-Br	H	-O-CH ₂ -CH ₃	H	Z
实施例 14	N	-Br	H	-O-CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 15	N	-Br	H	-S-CH ₃	H	Z
实施例 16	N	-Br	H	-S-CH ₂ -CH ₃	H	Z
实施例 17	N	-Br	H	-(C ₆ H ₄)-3-Br	H	Z
实施例 18	N	-Cl	H	-(C ₆ H ₄)-3-Br	H	Z
实施例 19	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₅	H	Z
实施例 20	N	-Br	H	-S-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	Z
实施例 21	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₃ -3,4-(OCH ₃) ₂	H	Z
实施例 22	N	-Br	H	-O-C ₆ H ₅ -4-F	H	Z
实施例 23	N	-Cl	H	-O-C ₆ H ₅ -4-F	H	Z
实施例 24	N	-Br	H	-N-(CH ₂ CH ₃) ₂	H	Z
实施例 25	N	-Br	H	-C ₆ H ₅ -4-CF ₃	H	Z
实施例 26	N	-Cl	H	-C ₆ H ₅ -4-CF ₃	H	Z
实施例 27	N	-Cl	H	-S-C ₆ H ₅ -4-F	H	Z
实施例 28	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₅ -4-F	H	Z
实施例 29	N	-Cl	H	-C ₄ H ₉ O	H	Z
实施例 30	N	-Cl	H	-S-C ₃ H ₄ N	H	Z

[0599]

实施例 31	N	-Br	H	-S-C ₅ H ₄ N	H	Z
实施例 32	N	-Br	H	-C ₂ H ₂ N ₂	H	Z
实施例 33	N	-Cl	H	-C ₂ H ₂ N ₂	H	Z
实施例 34	N	-Br	H	-C ₆ H ₅ O	H	Z
实施例 34b	N	-Br	H	-C ₆ H ₅ O	H	E
实施例 35	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 36	N	-Br	H	-S-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 37	C-CN	-Br	H	-O-C ₆ H ₄ -4-F	H	Z
实施例 38	C-CN	-Br	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 38b	C-CN	-Br	H	-O-CH ₃	H	E
实施例 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 40	C-CN	-Cl	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 41	C-CN	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	Z
实施例 42	C-CN	-Cl	H	-S-CH ₂ CH ₃	H	Z
实施例 43	N	Br	H	-NH-C(O)C(CH ₃) ₃	H	Z
实施例 44	N	Cl	H	-NH-C(O)C(CH ₃) ₃	H	Z
实施例 45	N	H	-Br	-O-CH ₃	H	Z
实施例 46	N	H	-F	-O-CH ₃	H	Z
实施例 47	N	H	-Cl	-O-CH ₃	H	Z
实施例 48	N ⁺ -O ⁻	-Br	H	-C ₆ H ₅ O	H	Z
实施例 49	N ⁺ -O ⁻	-Cl	H	-O-CH ₃	H	Z
实施例 50	N	Cl	H	-OH	H	Z
实施例 51	C-CN	Br	H	-OH	H	Z
实施例 52	C-CN	Cl	H	-OCF ₃	H	Z
实施例 53	C-CN	Br	H	-OCF ₃	H	Z
实施例 54	C-CN	H	-O-CH ₃	-O-CH ₃	H	Z

[0600] 表II

[0601]



[0602]

	X	R1	R ₁ '	R2	R3	Z/E	Ra
实施例 55	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₃
实施例 56	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₃
实施例 57	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COC(CH ₃) ₃
实施例 58	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COC(CH ₃) ₃
实施例 59	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ CO ₂ CH ₃

[0603]

实施例 60	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	CONHN(CH ₃) ₂
实施例 61	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
实施例 62	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO ₂ (CH ₂) ₂ -噻嗪基-CH ₃
实施例 63	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
实施例 64	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO ₂ C(CH ₃) ₃
实施例 65	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(NHBoc)Cbz
实施例 66	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO(CH ₂) ₂ -CH(Boc)-NHBoc
实施例 67	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(NH ₂)-Cbz
实施例 68	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -噻嗪基-CH ₃
实施例 69	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -噻嗪基-CH ₃ ·HCl
实施例 70	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(CH ₃)NH ₂
实施例 71	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ NH ₂
实施例 72	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -噻嗪基
实施例 73	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃
实施例 74	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH(NH ₂)CH ₂ OH
实施例 75	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-氧代吡咯烷
实施例 76	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH(NH ₂)-(CH ₂) ₄ NH ₂
实施例 77	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -PO(OCH ₂ CH ₃) ₂
实施例 78	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -P(=O)(⁻ i-BuN ₃) ₂
实施例 79	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO(CH ₂) ₂ PO ₂ H ₂

[0604] 本发明涉及:

[0605] -药物组合物,其包含具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案;和/或

[0606] -药物组合物,其包含具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,和药学上可接受的载体;和/或

[0607] -药物组合物,其包含(a)具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,和(b)其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物;和/或

[0608] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其用作药物;和/或

[0609] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其用于治疗癌症;和/或

[0610] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其用于治疗病毒感染,具体为HIV感染、HTLV感染或HPV感染;和/或

[0611] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其用于治疗肺病,具体地用于治疗肺动脉高压;和/或

[0612] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)的任意化合

物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其用于治疗与MK1p2失调有关的病症或用于治疗MK1p2路径失调的病症;和/或

[0613] -产品或试剂盒,其含有(a)上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案和(b)其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物,所述产品或试剂盒作为组合制剂以同时、单独或连续地使用,特别是用于治疗癌症;和/或

[0614] -组合制剂,其包含(a)上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案和(b)其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物,所述组合制剂同时、单独或连续地使用,特别地用于治疗癌症;和/或

[0615] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其与放射疗法、手术(例如,肿瘤切除)、高温疗法和/或其他抗肿瘤疗法组合或在手术(例如,肿瘤切除)之前、过程中或之后治疗癌症;和/或

[0616] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,在制备用于治疗癌症、病毒感染、肺病和/或与MK1p2或其路径失调有关的病症,优选地为癌症的药物中的用途;和/或

[0617] -上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案和(b)其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物,在制备用于治疗癌症的药物中的用途;和/或

[0618] -在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案;和/或

[0619] -在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,和药学上可接受的载体;和/或

[0620] -在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,和(b)其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物;和/或

[0621] -在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,和有效量的药物组合物,其包含其他活性成分,优选地为其他抗肿瘤药物;和/或

[0622] -在有此需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物

组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,其与放射疗法、手术(例如,肿瘤切除)、高温疗法和/或其他抗肿瘤疗法组合;和/或

[0623] -在有此需要的受试者中治疗病毒感染的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案;和/或

[0624] -在有此需要的受试者中治疗肺病的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案;和/或

[0625] -治疗有此治疗需要的受试者中与MK1p2或其路径失调有关的病症的方法,其包括给药有效量的上文定义的药物组合物或具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案;和/或

[0626] -具有上文定义的任意式(I)、(Ia)、(Ib)或(II)化合物或(Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-丙烯腈,其包括所公开的任一实施方案,作为药理学研究工具的用途。

[0627] 本文所用术语“癌症”是指存在具有典型致癌细胞特征(例如不受控制的增殖、不死性、转移潜能、快速生长和增殖速率)和一些特有的形态特征的细胞。所述癌症可以是实体瘤或造血系统肿瘤。癌症的实例包括,例如,白血病、淋巴瘤、母细胞瘤、癌和肉瘤。此癌症更具体的实例包括慢性髓样白血病、急性淋巴细胞白血病、费城染色体呈阳性的急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)、鳞状细胞癌、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、胃肠癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、骨肉瘤、胰腺癌、多形性胶质母细胞瘤、子宫颈癌、胃癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、食管癌(oesophageal cancer)、结肠癌和头颈癌、胃癌、胚细胞瘤、小儿肉瘤、鼻窦自然杀伤、多发性骨髓瘤、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病、肥大细胞增多症和与肥大细胞增多症有关的任意症状。优选地,所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌和膀胱癌。更优选地,所述癌症为结肠癌、胰腺癌和膀胱癌。任选地,所述癌症与MK1p2或其路径的失调有关。特别地,所述癌症与MK1p2的过表达有关。

[0628] 本文所用术语“治疗”是指旨在改善患者健康状况的任何行为,例如治疗、预防、阻止和延迟所述疾病。在一些实施方案中,该术语是指改善或根除疾病或与疾病有关的症状。在其他实施方案中,该术语指的是通过施用一种或多种治疗剂至患有疾病的受试者以最小化该疾病的扩散或恶化。

[0629] “有效量”是指本发明药物组合物预防、消除或降低哺乳动物,包括人所治疗的疾病有害作用的量。应理解,所施用的剂量可由本领域技术人员根据患者、病症、给药模式等进行调整。例如,本发明化合物可以0.01-500mg/kg体重/天使用。在具体实施方案中,本发明药物组合物包含0.01-500mg/kg的本发明化合物。应理解,本领域技术人员可根据患者、病症、给药模式等调整所使用的剂量。

[0630] 给药途径可以是局部、经皮、口服、直肠、舌下、鼻内、鞘内、瘤内或胃肠外(包括皮下、肌内、静脉内和/或真皮内)。优选地,所述给药途径是胃肠外、口服或局部。所述药物组

合物可适用于一种或多种上述途径。所述药物组合物、试剂盒、产品或组合制剂优选地通过注射或静脉输注或合适的灭菌溶液,或通过消化道以液体或固体剂量形式给药。

[0631] 可将该药物组合物以本领域已知的方式配制成在药学上相容溶剂中的溶液或乳剂、在合适的药物溶剂或媒介物中的混悬液或分散液,或包含固体媒介物的丸剂、片剂或胶囊。本发明适用于口服给药的制剂可以是离散单元形式,如胶囊、小药囊、片剂或锭剂,各含有预定量的活性成分;可以是粉末或颗粒形式;可以是水性液体或非水液体中的溶液或混悬液形式;或可以是水包油乳液或油包水乳液形式。直肠给药制剂可以是掺入活性成分和载体(例如可可脂)的栓剂形式,或灌肠剂形式。适于胃肠外给药的制剂合宜地包含活性成分的无菌油性或水性制剂,其优选地与接受者血液等渗。每个这样的制剂还可包含其他药学上相容且无毒的辅助剂,例如稳定剂、抗氧化剂、粘合剂、染料、乳化剂或调味物质。本发明的制剂包含活性成分以及药学上可接受的载体和任选地其他治疗成分。所述载体必须是从与制剂其他成分相容且对受体无害意义上来说是“可接受的”。所述药物组合物优选地通过以下进行施用:注射或静脉输注合适的无菌溶液,或作为通过消化道的口服剂量。安全有效地施用绝大多数化疗剂的方法对于本领域技术人员是已知的。此外,它们的施用描述于标准文献中。

[0632] 其它抗肿瘤药可选自下列非详尽的抗肿瘤剂中:拓扑异构酶I或II的抑制剂、抗有丝分裂剂、DNA烷化剂、抗代谢药、靶向药物(例如激酶抑制剂)和/或治疗性抗体,其被设计以介导针对癌细胞的细胞毒性或调节一种它们关键的生物学功能。

[0633] 抗有丝分裂剂包括,但不限于,紫杉醇、多西他赛及类似物,例如莱龙泰素(larotaxel)(也称为XRP9881;Sanofi-Aventis)、XRP6258(Sanofi-Aventis)、BMS-184476(Bristol-Meyer-Squibb)、BMS-188797(Bristol-Meyer-Squibb)、BMS-275183(Bristol-Meyer-Squibb)、沃塔紫杉醇(ortataxel)(也称为IDN5109、BAY 59-8862或SB-T-101131;Bristol-Meyer-Squibb)、RPR 109881A(Bristol-Meyer-Squibb)、RPR 116258(Bristol-Meyer-Squibb)、NBT-287(TAPESTRY)、PG-紫杉醇(也称为CT-2103、PPX、聚谷氨酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex, paclitaxel polyglutamate)或Xyotax™)、ABRAXANE®(也称为Nab-紫杉醇;ABRAXIS BIOSCIENCE)、Tasetaxel(也称为DJ-927)、IDN 5390(INDENA)、Taxoprexin(也称为二十二碳六烯酸紫杉醇;PROTARGA)、DHA-紫杉醇(也称为Taxoprexin®)和MAC-321(WYETH)。

[0634] 拓扑异构酶I和/或II的抑制剂包括,但不限于,依托泊甙、托泊替康、喜树碱、伊立替康、安吡啶、茚托利辛(intoplicin)、蒽环类(例如多柔比星、表柔比星、柔红霉素、伊达比星)和米托蒽醌。拓扑异构酶I和II抑制剂包括,但不限于,茚托利辛。

[0635] DNA烷化剂包括,但不限于,顺铂、卡铂和奥沙利铂。在优选的实施方案中,所述DNA烷化剂是顺铂。

[0636] 抗代谢药阻断负责核酸合成的酶或并入DNA中,所述DNA生成错误的遗传密码并导致细胞凋亡。非详尽实例包括,非限制性地,叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂,和更具体地是甲氨蝶呤、氟尿嘧啶脱氧核苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁、5-氟尿嘧啶、吉西他滨和卡培他滨。

[0637] 抗肿瘤剂可以是烷化剂包括,但不限于,氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脒、金属盐和三氮烯。非详尽的实例包括尿嘧啶氮芥、氮芥、环磷酰胺(CYTOXAN(R))、异环

磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三乙撑密胺、三亚乙基硫代磷酰胺 (Triethylenethiophosphoramine)、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、顺铂、卡铂、奥沙利铂、塞替派、链佐星、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0638] 所述抗肿瘤剂还可以是靶向药物,特别是激酶抑制剂。所述激酶可选自:细胞内酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸激酶、受体酪氨酸或丝氨酸/苏氨酸激酶。例如,所述试剂可具有抑制血管生成的能力,其基于对VEGFR和PDGFR激酶的抑制活性。特别地,所述靶向药物可选自已被批准的多激酶抑制药物:格列卫 (Gleevec),其抑制Abl;和易瑞沙 (Iressa) 和特罗凯 (Tarceva),它们都抑制EGFR;索拉非尼 (Nexavar, BAY 43-9006),其抑制Raf;达沙替尼 (BMS-354825) 和尼罗替尼 (AMN-107, Tassigna),其也抑制Abl;拉帕替尼,其还抑制EGFR;坦西莫司 (Torisel, CCI-779),其靶向mTOR通路;舒尼替尼 (Stuten, SU11248),其抑制多个靶点,包括VEGFR以及灭活激酶受体的特异性抗体:赫赛汀 (Herceptin) 和阿伐他汀 (Avastin)。

[0639] 本文所用术语“疗法”是指任何类型的癌症治疗(即,抗肿瘤疗法),包括辅助疗法和肿瘤辅助疗法。疗法包括放射疗法,优选是系统疗法,例如激素疗法、化学疗法、免疫疗法和单克隆抗体疗法。

[0640] 本文所用术语“辅助疗法”是指在患有癌症的患者中作为辅助治疗的任何类型的癌症治疗,其通常是在手术切除原发性肿瘤之后,所述患者有转移的风险和/或可能复发。所述辅助治疗的目的是改善预后。辅助疗法包括放射疗法,优选为系统疗法,例如激素疗法、化学疗法、免疫疗法和单克隆抗体疗法。

[0641] 术语“激素疗法”是指具有阻止、添加或去除激素的目的的癌症治疗。例如,在乳腺癌中,雌性激素雌激素和孕激素可促进一些乳腺癌细胞的生长。因此在这些患者中,提供激素疗法以阻止雌激素且通常所用的非详尽药物包括:他莫昔芬、托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、戈舍瑞林/亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮和氟甲睾酮。

[0642] 本文所用术语“化疗治疗”或“化学疗法”是指使用化学或生物物质的癌症治疗,特别是使用一种或多种抗肿瘤剂。

[0643] 术语“放射治疗”或“放射疗法”是本领域通常使用的术语,其表示多种类型的放射疗法,包括内照射和外照射疗法或放射免疫疗法,以及使用各种类型的辐射,包括X射线、 γ 射线、 α 粒子、 β 粒子、光子、电子、中子、放射性同位素和其他形式的电离辐射。

[0644] 术语“治疗性抗体”是指任何具有抗肿瘤作用的抗体。优选地,所述治疗性抗体是单克隆抗体。治疗性抗体通常对表面抗原,例如膜抗原具有特异性。最优选的治疗性抗体对肿瘤抗原(例如,肿瘤细胞特异性表达的分子),例如CD20、CD52、ErbB2(或HER2/Neu)、CD33、CD22、CD25、MUC-1、CEA、KDR、 α V β 3等具有特异性。所述治疗性抗体包括,但不限于,抗体,例如曲妥珠单抗(抗-HER2抗体)、利妥昔单抗(抗CD20抗体)、阿仑珠单抗、吉姆单抗、西妥昔单抗、帕妥珠单抗、依帕珠单抗、巴利昔单抗、达珠单抗、拉贝珠单抗、司韦单抗、tuvurimab、帕利珠单抗、英夫利昔单抗、奥马珠单抗、依法珠单抗、那他珠单抗、克立昔单抗和贝伐单抗。

[0645] 一般术语“病毒感染”限定的是由病毒引起的病症。术语“HIV感染”更具体限定由人免疫缺陷病毒(HIV)引起的病症,术语“HPV感染”更具体地限定由人乳头瘤病毒(HPV)引起的病症,且术语“HTLV感染”更具体地限定了由人T细胞亲淋巴病毒(HTLV)引起的病症。

[0646] 肺动脉高压(PAH)是以肺血管阻力进行性增长为特征的综合征,其导致右心室过

载并最终导致心力衰竭。

[0647] 优选地,所述与MK1p2或其路径失调有关的病症是阿尔茨海默病或克雅病。

[0648] 最终,本发明涉及如上文所定义的式(I)化合物作为研究药理学工具,特别是作为MK1p2抑制剂中的用途。其可用作实验室工具或用于筛选方法中。

附图说明

[0649] 图1:化合物63在小鼠和人血浆中的稳定性。

[0650] 图2:在小鼠和人血浆中,由化合物63所形成的化合物38的量。

[0651] 图3:对在带有皮下人结肠HCT-116异种移植物的裸鼠中的化合物38的抗肿瘤活性的评估。

[0652] 图4:对在带有皮下非小细胞肺癌NC1-H460异种移植物的裸鼠中的化合物38的抗肿瘤活性的评估。

实施例

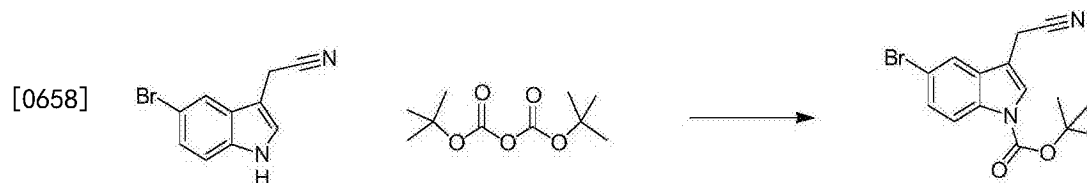
[0653] 以下实施例详细地描述了本发明式(I)化合物的制备。所得产物的结构已通过NMR谱进行确定。

[0654] 除非另外提及,起始化合物和反应物均是市售可得的或在文献中描述的,或可根据文献中所述的或本领域技术人员已知的方法进行制备。

[0655] 实施例1:起始吡啶和醛的制备

[0656] A) 起始吡啶的合成

[0657] 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯



[0659] 在250mL的梨型瓶中,将2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)乙腈(1.76g,7.49mmol)溶于70mL乙腈中,得到无色溶液。将一缩二碳酸二叔丁酯(1.922mL,8.98mmol)和DMAP(0.091g,0.749mmol)加至该溶液中,并将该反应混合物在室温搅拌1h。

[0660] TLC:100%二氯甲烷显示没有起始原料。

[0661] 然后将该反应混合物倒至50mL水中,用2x 50mL的乙酸乙酯萃取并将合并的有机层用1x 50mL盐水连续洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到黄色油,将其静置结晶,得到黄色固体,m=2.59g(产率:99%)

[0662] APCI-MS: (M-H) = 234

[0663] ¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δppm:8.00(d,J=8.8Hz,1H),7.91(d,J=1.8Hz,1H),7.73(s,1H),7.53(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),4.12(d,J=0.9Hz,2H),1.61(s,9H)。

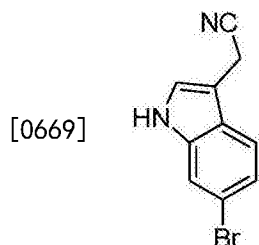
[0664] 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯是根据与5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯相同的操作得到的。

[0665] 6-X-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0666] 2-(6-X-1H-吡啶-3-基)乙腈的合成(X=溴、氟或氯)

[0667] 将6-X-1H-吡啶-3-甲醛(1当量)、甲酰胺(9mL/mmol)、MeOH(9mL/mmol)和NaBH₄(3当量)的混合物在室温搅拌1h。然后加入KCN(10当量)并将所得混合物在60℃搅拌5h。将该反应用NaCl水溶液淬灭并用CHCl₃萃取,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物用硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂/MeOH,100:0-90:10),得到标题化合物。

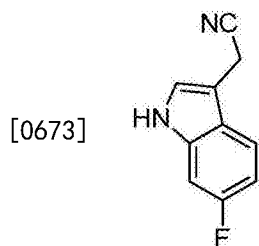
[0668] 2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)乙腈



[0670] 6-溴-1H-吡啶-3-甲醛(200.0mg)、甲酰胺(8mL)、NaBH₄(101.0mg)、MeOH(8mL)。KCN(580.0mg)。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:67%)。

[0671] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:8.21(s,1H),7.59(s,1H),7.48(d,1H),7.31(d,1H),7.24(s,1H),3.84(s,1H)。

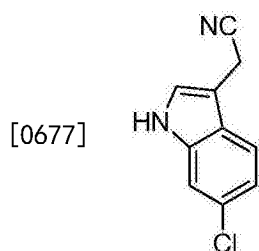
[0672] 2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)乙腈



[0674] 6-氟-1H-吡啶-3-甲醛(200.0mg)、甲酰胺(10mL)、NaBH₄(138.0mg)、MeOH(10mL)。KCN(791.0mg)。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:75%)。

[0675] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:8.48(s,1H),7.53-7.50(m,1H),7.14(s,1H),7.09(d,1H),7.0-6.96(m,1H),3.80(s,2H)。

[0676] 2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)乙腈



[0678] 6-氯-1H-吡啶-3-甲醛(200.0mg)、甲酰胺(10mL)、NaBH₄(126.0mg)、MeOH(10mL)。KCN(722.0mg)。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:81%)。

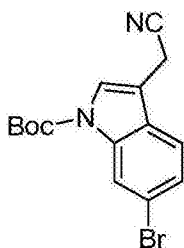
[0679] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:8.34(s,1H),7.50(d,1H),7.38(s,1H),7.24-7.16(m,1H),7.14(d,1H),3.82(s,2H)。

[0680] 6-X-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0681] 向2-(6-X-1H-吡啶-3-基)乙腈在CH₂Cl₂中的溶液中加入Boc₂O(当量)和DMAP(当量)。将所得混合物在室温搅拌12h,然后用CH₂Cl₂稀释,用水洗涤并浓缩,得到标题化合物。

[0682] 6-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0683]

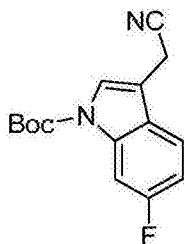


[0684] 2-(6-溴-1H-吲哚-3-基)乙腈(138.0mg)、DMAP(3.0mg)、Boc₂O(152.0mg)。CH₂Cl₂(2.8mL)。在室温12h。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:90%)。

[0685] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:8.41(s,1H),7.62(s,1H),7.47-7.36(m,2H),3.78(s,2H),1.70(s,9H)。

[0686] 6-氟-3-(氰基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[0687]

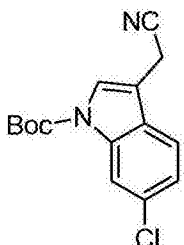


[0688] 2-(6-氟-1H-吲哚-3-基)乙腈(160.0mg)、DMAP(4.3mg)、Boc₂O(238.0mg)。CH₂Cl₂(4.4mL)。在室温12h。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:98%)。

[0689] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:7.91(d,1H),7.63(s,1H),7.50-7.42(m,1H),7.07(td,1H),3.78(s,2H),1.69(s,9H)。

[0690] 6-氯-3-(氰基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯

[0691]



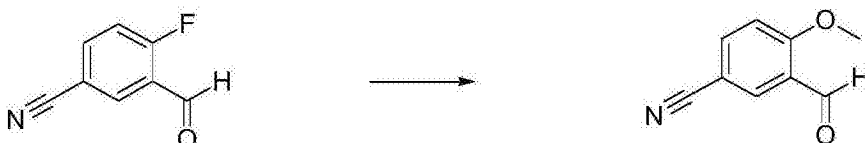
[0692] 2-(6-氯-1H-吲哚-3-基)乙腈(168.0mg)、DMAP(6.0mg)、Boc₂O(233.0mg)。CH₂Cl₂(4.0mL)。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:86%)。

[0693] ¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δppm:8.25(s,1H),7.64(s,1H),7.45(d,1H),7.29(d,1H),3.77(s,2H),1.70(s,9H)。

[0694] B) 起始醛的合成

[0695] 3-甲酰基-4-甲氧基苄腈

[0696]



[0697] 在10mL反应瓶中,将4-氟-3-甲酰基苄腈(900mg,6.04mmol)在氩气下溶于2mL的甲醇中。加入甲醇钠(1.232mL,6.64mmol)并将该反应混合物加热回流2h。

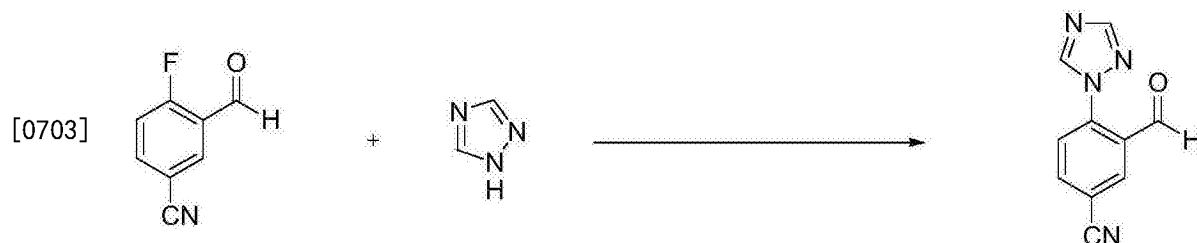
[0698] TLC显示没有起始原料。

[0699] 将该反应混合物倒至10mL水中。将所得固体过滤,用水、DIPE洗涤并真空干燥。将该残余物用快速色谱纯化,用石油醚与MTBE梯度洗脱,得到587mg的灰色固体(产率:59%)

[0700] LC-MS:98%

[0701] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm:10.28 (s, 1H) , 8.12 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H) , 8.05 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H) , 7.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.01 (s, 3H) 。

[0702] 3-甲酰基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 苊腈



[0704] 在密封的微波反应器中,将4-氟-3-甲酰基苊腈(850mg,5.7mmol)溶于乙腈(15mL)中,加入1H-1,2,4-三唑(590mg,8.55mmol,1.5当量)和 K_2CO_3 (1575mg,11.39mmol,2当量),得到无色混悬液。然后将该反应混合物搅拌并在80℃加热5min。

[0705] 将该反应混合物倒至20mL水中,用2x 20mL的EtOAc萃取。将合并的有机层用1x 20mL水、1x 20mL盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到橙色固体, $m=983\text{mg}$ 。

[0706] 将该固体用二氯甲烷和石油醚研磨,过滤并在45℃真空干燥过夜,得到493mg的棕色粉末(产率:43%)

[0707] APCI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=199$

[0708] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm:10.01 (s, 1H) , 9.33 (s, 1H) , 8.46-8.29 (m, 3H) , 8.05 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) 。

[0709] 4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛

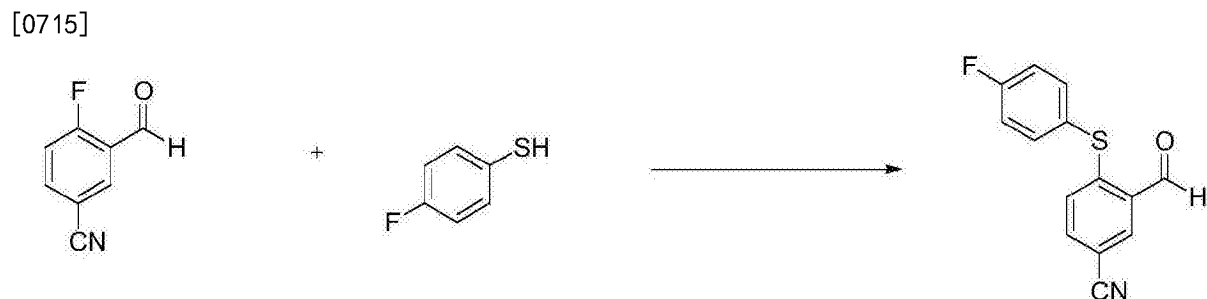


[0711] 该产物的外观:黄色固体(产率:49%)

[0712] APCI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+=175$

[0713] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm:10.20 (s, 1H) , 9.39 (s, 1H) , 8.99-8.91 (m, 2H) , 8.39 (s, 1H) , 7.90 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H) 。

[0714] 3-甲酰基-4-(4-氟苯基硫基) 苊腈



[0716] 在50mL圆底烧瓶中,将4-氟-3-甲酰基苄腈(900mg,5.73mmol)和碳酸钾(872mg,6.31mmol)悬浮于DMF(10mL)中,得到黄色混悬液。然后加入4-氟苯硫酚(0.654mL,6.02mmol)并将该反应混合物在70℃加热18h。将该反应混合物倒至水中。将该固体过滤,用水和少量DIPE洗涤,然后真空干燥,得到1.44g的淡黄色固体(产率:97%)

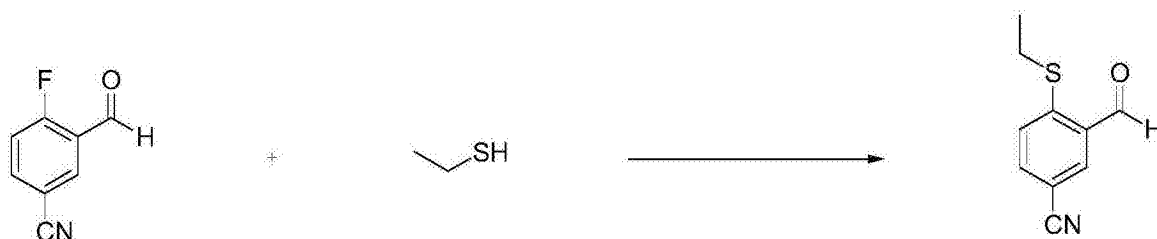
[0717] APCI-MS: $(M+H)^+ = 257$

[0718] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.12 (s, 1H), 8.49 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.43 (ddd, $J=10.9, 6.0, 2.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)。

[0719] 根据上述方法制备以下实施例。

[0720] 4-(乙基硫基)-3-甲酰基苄腈

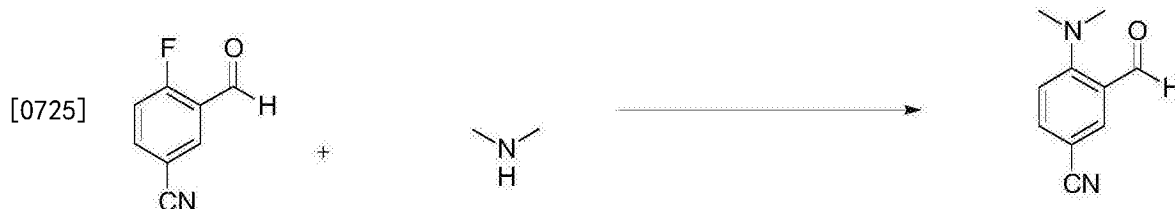
[0721]



[0722] 该产物的外观:黄色固体(产率:83%)

[0723] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.07 (s, 1H), 8.38 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.08 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

[0724] 4-(二甲基氨基)-3-甲酰基苄腈

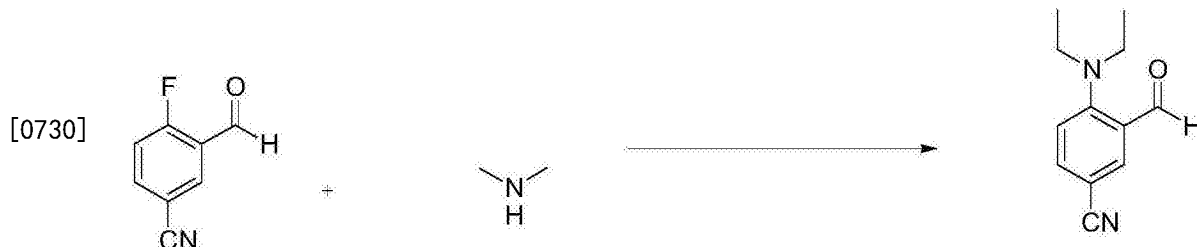


[0726] 该产物的外观:橙色固体(产率:96%)

[0727] APCI-MS: $(M+H)^+ = 175$

[0728] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.88 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.99 (s, 6H)。

[0729] 4-(二乙基氨基)-3-甲酰基苄腈

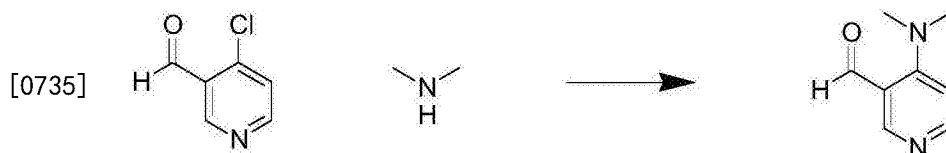


[0731] 该产物的外观:黄色固体(产率:83%)

[0732] APCI-MS: $(M+H)^+ = 203$

[0733] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.91 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 4H), 1.11 (t, $J=7.0$ Hz, 6H)。

[0734] 4-二甲基氨基-3-甲酰基-吡啶



[0736] 将4-氯吡啶-3-甲醛 (500mg, 3.53mmol)、碳酸钾 (976mg, 7.06mmol) 和二甲胺在THF (2.65mL, 5.30mmol) 中的混合物在80℃加热3小时。

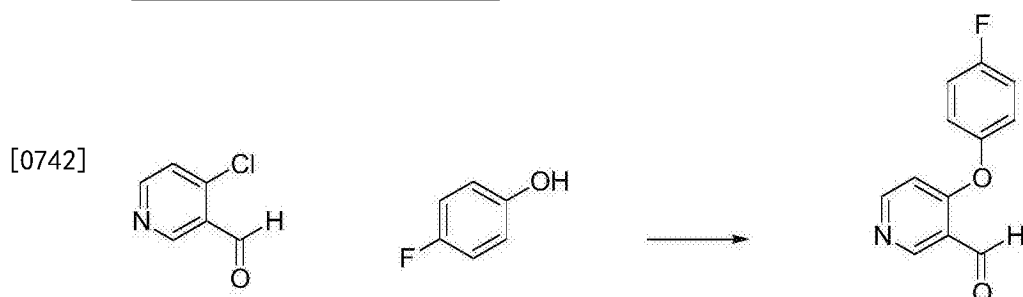
[0737] TLC (洗脱液EtOAc) 显示没有起始原料。

[0738] 将该反应混合物减压浓缩。经硅胶柱快速色谱纯化 (洗脱液: CH₂Cl₂/MeOH 90/10), 得到0.48g的淡黄色固体 (产率: 90%)

[0739] APCI-MS: (M+H)⁺ = 151

[0740] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 9.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 6.1Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.2Hz, 1H), 2.99 (s, 6H)。

[0741] 4-氟苯氧基-3-甲酰基吡啶



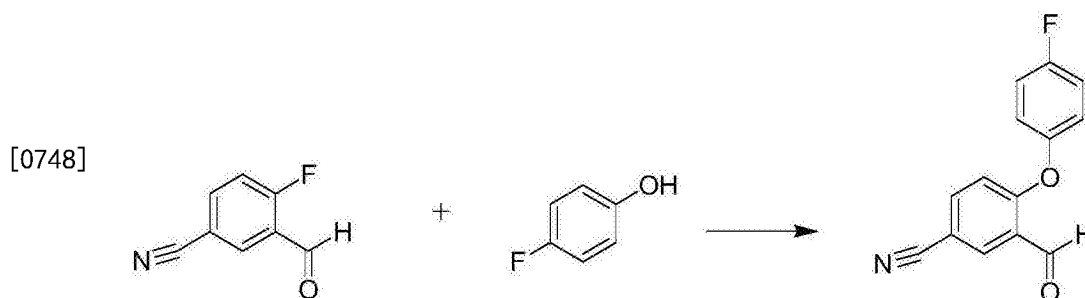
[0743] 向4-氟苯酚 (455mg, 4.06mmol) 在THF [5mL] 中的溶液中加入HNa (162mg, 4.06mmol)。搅拌0.5小时后, 加热4-氯吡啶-3-甲醛 (500mg, 3.53mmol) 并将该反应混合物在65℃加热3小时。

[0744] 然后将该反应混合物用水和盐水稀释, 用MTBE萃取, 用MgSO₄干燥并减压浓缩, 得到617mg油状化合物 (产率: 64%)

[0745] APCI-MS: (M+H)⁺ = 218

[0746] 根据上述方法制备以下实施例。

[0747] 4-氟苯氧基-3-甲酰基苕腈



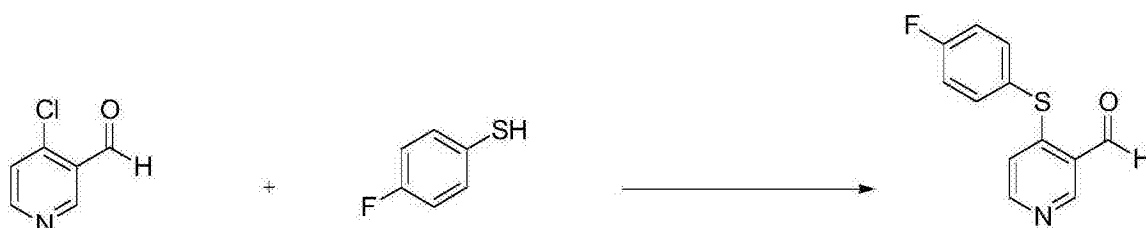
[0749] 该产物的外观: 黄色固体 (产率: 64%)

[0750] APCI-MS: (M-H) = 240

[0751] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 2.2Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.8Hz, 1H)。

[0752] 4-氟苯基硫基-3-甲酰基吡啶

[0753]



[0754] 将4-氯吡啶-3-甲醛 (500mg, 3.53mmol)、碳酸钾 (537mg, 3.89mmol) 和4-氟苯硫酚 (0.403mL, 3.71mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在70℃加热1h。

[0755] 将该反应混合物用水淬灭,用3x 20mL的AcOEt萃取,将合并的有机物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到棕色油。将该油用5mL DIPE研磨,得到0.46g米色固体 (产率:55%)。

[0756] APCI-MS: (M+H)⁺ = 234

[0757] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.7Hz, 2H), 6.61 (d, J=5.6Hz, 1H)。

[0758] 根据上述方法制备以下实施例。

[0759] 4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-甲醛

[0760]



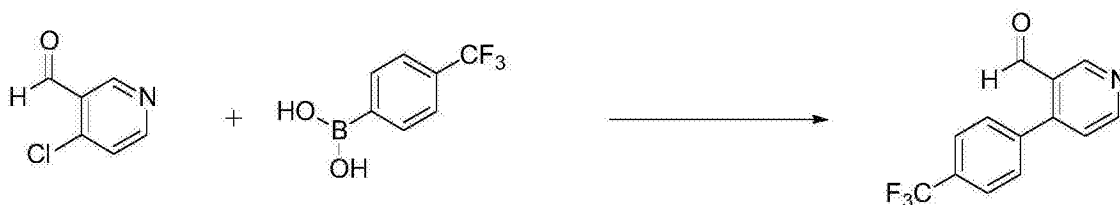
[0761] 该产物的外观:黄色固体 (产率:61%)

[0762] APCI-MS: (M+H)⁺ = 217

[0763] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.18 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.68 (d, J=3.7Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.95 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J=6.5, 4.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=5.5Hz, 1H)。

[0764] 3-甲酰基-4-(4-三氟苯基) 苕腈

[0765]



[0766] 在50mL梨型瓶中,相继加入磁力搅拌子、4-氯吡啶-3-甲醛 (500mg, 3.53mmol)、4-(三氟甲基) 苯基硼酸 (671mg, 3.53mmol)、三苯基膦 (55.6mg, 0.212mmol)、醋酸钯 (II) (47.6mg, 0.212mmol) 和碳酸钾 (976mg, 7.06mmol), 然后加入1,2-二甲氧基乙烷 (10mL) 和水 (2.5mL)。将该反应混合物搅拌并在85℃加热18小时 (LC/MS显示没有起始材料)。

[0767] 加入20mL水和20mL乙酸乙酯。将该混合物经硅藻土过滤并将滤饼用20mL乙酸乙酯

淋洗。将有机相用盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,过滤并除去溶剂,得到890mg的油。

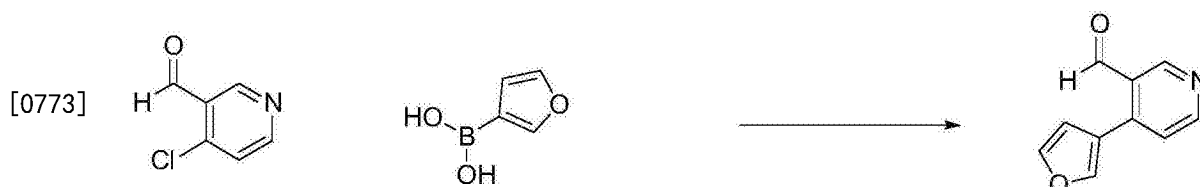
[0768] 将该粗制油用SiO₂快速色谱纯化,用100%二氯甲烷,然后用95/5二氯甲烷/丙酮洗脱,得到370mg的灰色固体(产率:42%)

[0769] APCI-MS: (M+H)⁺ = 252

[0770] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (dd, J=5.1, 0.6Hz, 1H)

[0771] 根据上述方法制备以下实施例。

[0772] 4-(呋喃-3-基)吡啶-3-甲醛



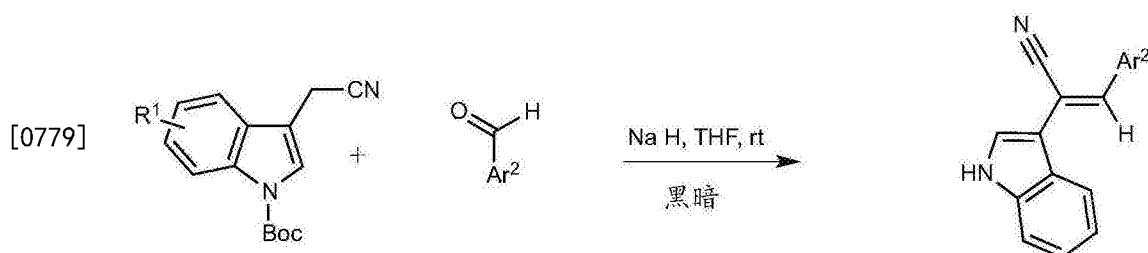
[0774] 该产物的外观:黄色固体(产率:64%)

[0775] LC-MS: (M+H)⁺ = 174

[0776] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 10.24 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.99 (s, 1H)。

[0777] 实施例2-53的制备

[0778] 方法A: Knoevenagel 缩合



[0780] 在氩气氛下,向氰基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)在THF中的溶液中加入氢化钠(1.5当量)。将该反应装置避光并将该混合物在室温搅拌1小时。然后将该反应混合物冷却至0℃并分批加入所述醛(1.2当量)。

[0781] 将该混合物在室温搅拌24或48小时,然后用饱和氯化铵水溶液淬灭并用AcOEt萃取。将合并的有机层用MgSO₄干燥并真空蒸发。当被Boc基团保护的所需化合物作为该反应的副产物留下时,将该反应混合物用HCl的二噁烷溶液或1N的NaOH水溶液处理,完成Boc的脱保护。然后将该粗制残余物用最小量的溶剂研磨(MeOH或CH₂Cl₂或Et₂O)、过滤,用Et₂O洗涤,并真空干燥12小时(黑暗中),得到对应的丙烯腈。

[0782] 方法B: (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈或(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈的S_NAr反应:

[0783] 在氩气氛下,向4-氯吡啶的衍生物(Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈或(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈(1当量)在MeOH、EtOH或异丙醇中的溶液中加入KOH(2至5当量)。该反应装置避光并将该混合物回流过夜。将该混合物用AcOEt稀释,用水洗涤,然后用盐水洗涤。将该有机层用MgSO₄干燥并真空蒸发。将该粗制产物通过用AcOEt研磨或快速色谱进行纯化,得到S_NAr衍生物。

[0784] 方法C: (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈或 (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈的S_NAr反应:

[0785] 在氩气氛下,向4-氯吡啶衍生物-(Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈(1当量)在DMF中的溶液中加入NaSMe或NaSEt(2当量)。将该反应装置避光并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用AcOEt稀释,用水、然后用盐水洗涤。将该有机层用MgSO₄干燥并真空蒸发。将该粗制产物通过用AcOEt研磨进行纯化,得到S_NAr衍生物。

[0786] 方法D: (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈或 (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈的S_NAr反应:

[0787] 在氩气氛下,向4-氯吡啶衍生物 (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈或 (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基) 丙烯腈(1当量)在DMF中的溶液中加入芳硫醇(1.1当量)和碳酸钠或碳酸钾(2当量)。将该反应装置避光并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用AcOEt稀释,用水、然后用盐水洗涤。将该有机层用MgSO₄干燥并真空蒸发。将该粗制产物通过用AcOEt研磨进行纯化,得到S_NAr衍生物。

[0788] 方法E:E异构体

[0789] 将Z异构体溶于乙醇中,并置于150W卤素灯下,并伴有持续氩流,直至没有起始材料(TLC)。然后将该溶液浓缩并将该残余物用C18色谱纯化,得到标题化合物。

[0790] 方法F: (Z)-2-(6-X-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈的合成

[0791] 向6-X-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)在THF中的溶液中加入NaH(当量)。将所得混合物在室温搅拌10min并加入4-甲氧基吡啶-3-甲醛(1.3当量)和一滴DMF。将该混合物在室温避光搅拌。将该反应用NH₄Cl水溶液淬灭并用AcOEt萃取,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物用THF溶解并加入NaOH 2.5M。将该系统在室温避光搅拌,用AcOEt稀释,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物溶于最小量的AcOEt并过滤,得到标题化合物。

[0792] 方法G: (Z)-3-(2-(5-X-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基吡啶1-氧化物的合成

[0793] 向 (Z)-2-(5-X-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈在THF中的溶液中加入m-CPBA(1当量),将所得混合物在室温搅拌12h,避光并加入新的m-CPBA(0.5当量)。再搅拌4h后,将该混合物浓缩并将残余物用AcOEt研磨并过滤,得到标题化合物。

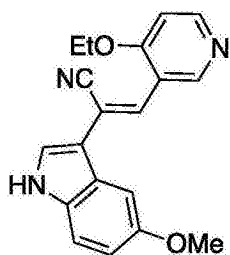
[0794] 方法H: (Z)-3-(2-(5-X-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(三氟甲氧基) 苄腈的合成

[0795] 向5-X-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1当量)在THF中的溶液中加入NaH(3当量)。将所得混合物在室温搅拌10min并加入3-甲酰基-4-(三氟甲氧基) 苄腈(1当量)和一滴DMF。将该混合物在室温避光搅拌。将该反应用NH₄Cl水溶液淬灭并用AcOEt萃取,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物用THF溶解并加入NaOH 2.5M。将该系统在室温避光搅拌,用AcOEt稀释,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物用硅胶色谱(CH₂Cl₂/MeOH,100:0-90:10)纯化,得到标题化合物。

[0796] 实施例2

[0797] (Z)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 丙烯腈

[0798]



[0799] 方法B: (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基) 丙烯腈 (50mg), KOH (45mg) 和 EtOH (1.5mL)。用 AcOEt 研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 67%)。

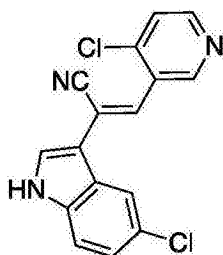
[0800] ESI-MS: $(M+H)^+ = 320$

[0801] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 9.05 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H)。

[0802] 实施例3

[0803] (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基) 丙烯腈

[0804]



[0805] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (670mg)。氢化钠 (138mg)。THF 17mL。4-氯吡啶-3-甲醛 (457mg)。粗制产物用 MeOH 研磨。纯化的产物的外观: 橙色固体。(产率: 38%)

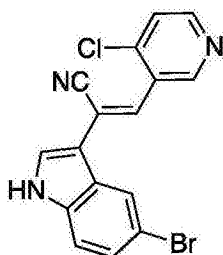
[0806] ESI-MS: $(M+H)^+ = 314$

[0807] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 12.1 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.3 (dd, 1H)。

[0808] 实施例4

[0809] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基) 丙烯腈

[0810]



[0811] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (600mg)。氢化钠 (100mg)。THF 17mL。4-氯吡啶-3-甲醛 (355mg)。该粗制产物用二氯甲烷研磨, 然后用甲醇和乙醚洗涤。纯化的产物的外观: 橙褐色固体。(产率: 50%)

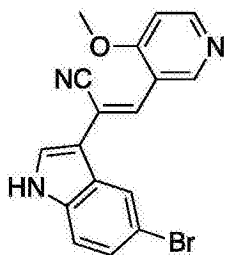
[0812] ESI-MS: $(M+H)^+ = 358$

[0813] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 12.1 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H)。

[0814] 实施例5

[0815] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0816]



[0817] 方法B: (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (80mg)、KOH (25mg)、MeOH (5mL) 和 THF (2mL)。将该混合物回流24小时。用快速色谱 (CH₂Cl₂/MeOH 100/0-96/3) 纯化。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 66%)。

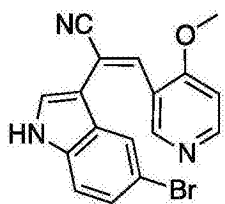
[0818] ESI-MS: (M+H)⁺ = 354

[0819] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ_{ppm}: 11.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.7Hz, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0820] 实施例5b

[0821] (E)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0822]



[0823] 方法E: (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯腈 (30mg)。EtOH (40mL)。反应时间: 18h。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 40%)。

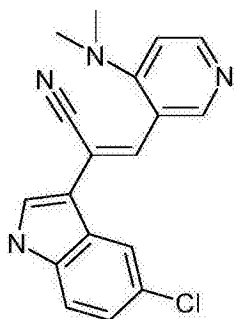
[0824] ESI-MS: (M+H)⁺ = 354

[0825] ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ_{ppm}: 8.31 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[0826] 实施例6

[0827] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0828]



[0829] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。氢化钠 (28.9mg)。THF 2mL。4-二甲基氨基吡啶-3-甲醛 (93mg)。该粗制产物用水和二异丙醚研磨。该产物的外观: 淡黄色固体 (产率: 82%)

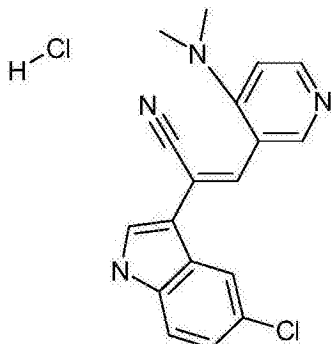
[0830] APCI-MS: (M+H)⁺ = 323

[0831] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=8.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 1.16-1.10 (m, 0.33H), 1.07 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 5.6H)。

[0832] 实施例7

[0833] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯腈, 盐酸盐

[0834]



[0835] 在25mL梨型瓶中, 将 (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯腈 (60mg, 0.186mmol) 溶于乙醇 (1mL) 和二氯甲烷 (0.5mL), 得到黄色溶液, 然后加入 37% HCl 水溶液 (0.015mL, 0.186mmol)。

[0836] 将该反应混合物减压浓缩, 得到67mg的黄色固体 (产率: 100%)

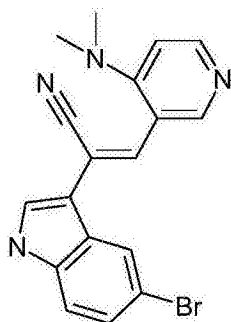
[0837] APCI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 323$

[0838] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 14.47-13.49 (m, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.25 (s, 6H)。

[0839] 实施例8

[0840] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(二甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0841]



[0842] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。氢化钠 (25mg)。THF 2mL。4-二甲基氨基吡啶-3-甲醛 (81mg)。该粗制产物用水和乙醇研磨。该产物的外观: 淡黄色固体 (产率: 61%)

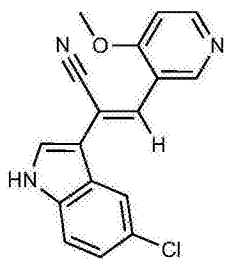
[0843] APCI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 367$

[0844] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.92 (s, 0.9H), 11.85-11.77 (m, 0.1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.89 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (s, 5.6H), 2.85 (s, 0.4H)。

[0845] 实施例9

[0846] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0847]



[0848] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (276mg)。THF 7mL。氢化钠 (57mg)、4-甲氧基吡啶-3-甲醛 (156mg)。反应时间24小时。该粗制产物用MeOH研磨。纯化的产物的外观: 橙色固体。(产率: 35%)。

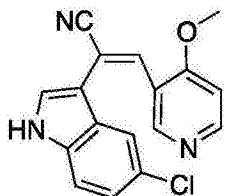
[0849] ESI-MS: $(M+H)^+ = 310$

[0850] 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.97 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.7$, 1.9Hz, 1H), 7.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

[0851] 实施例9b

[0852] (E)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0853]



[0854] 方法E: (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)丙烯腈 (20mg)。EtOH (35mL)。反应时间: 8h。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 30%)。

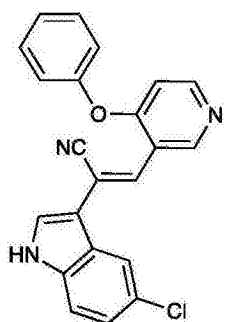
[0855] ESI-MS: $(M+H)^+ = 310$

[0856] 1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ ppm: 8.31 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[0857] 实施例10

[0858] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0859]



[0860] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (190mg)。THF 6mL。氢化钠 (40mg)、4-苯氧基吡啶-3-甲醛 (160mg)。反应时间24小时。不萃取该反应混合物。在该反应混合物中形成沉淀, 过滤并用乙醚洗涤。用MeOH研磨该沉淀物。纯化的产物的外观: 黄橙色固体。(产率: 73%)。

[0861] ESI-MS: $(M-H) = 370$

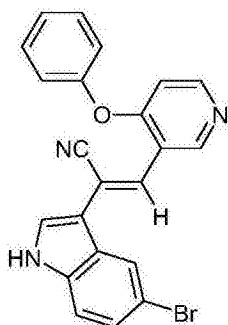
[0862] 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H),

7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35–7.2 (m, 3H), 7.17 (dd, $J=8.7$, 1H), 6.75 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)。

[0863] 实施例11

[0864] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-苯氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0865]



[0866] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (224mg), THF 4.9mL, 氢化钠 (40mg), 4-苯氧基吡啶-3-甲醛 (160mg)。反应时间24小时。该粗制产物用MeOH研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 18.7%)。

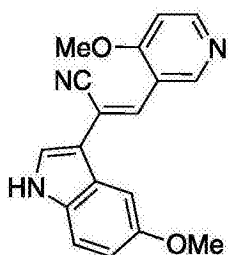
[0867] ESI-MS: $(M-H) = 414$

[0868] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 12.01 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55–7.48 (m, 3H), 7.4–7.25 (m, 4H), 6.76 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)。

[0869] 实施例12

[0870] (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0871]



[0872] 方法B: (Z)-2-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈 (50mg), KOH (45mg) 和 MeOH (1.5mL)。用AcOEt研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 71%)。

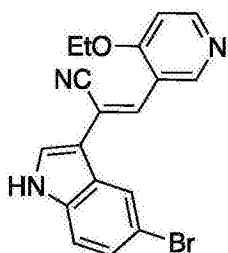
[0873] ESI-MS: $(M+H)^+ = 306$

[0874] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 9.02 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.9\text{Hz}$, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[0875] 实施例13

[0876] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-乙氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[0877]



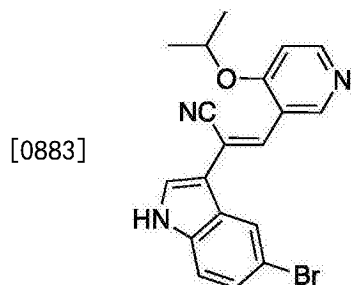
[0878] 方法B: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈 (40mg), KOH (31mg), EtOH (5mL)。用AcOEt研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 76%)。

[0879] ESI-MS: $(M+H)^+ = 368$

[0880] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 9.06 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.31 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.54 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0881] 实施例14

[0882] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-异丙氧基吡啶-3-基)丙烯腈



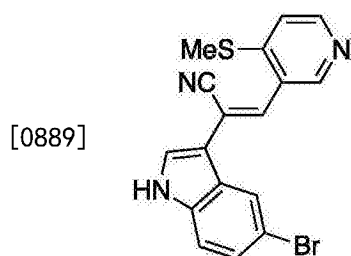
[0884] 方法B: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯-3-基)丙烯腈 (70mg)、KOH (55mg)、异丙醇 (2mL)。用快速色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0-95/5) 纯化。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 20%)。

[0885] ESI-MS: $(M+H)^+ = 382$

[0886] ^1H NMR (MeOD , 300MHz) δ_{ppm} : 9.02 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.93 (sept, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。

[0887] 实施例15

[0888] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(甲基硫基)吡啶-3-基)丙烯腈



[0890] 方法C: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (80mg)、NaSMe (31mg)、DMF (1mL)。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 61%)。

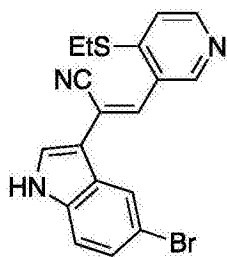
[0891] ESI-MS: $(M+H)^+ = 370$

[0892] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 11.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 2.66 (s, 3H)。

[0893] 实施例16

[0894] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(乙基硫基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0895]



[0896] 方法C: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (80mg)、NaSEt (37mg)、DMF (1mL)。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:70%)。

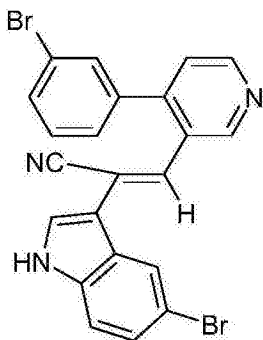
[0897] ESI-MS: $(M+H)^+ = 384$

[0898] ^1H NMR (丙酮- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 11.13 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 3.21 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.42 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0899] 实施例17

[0900] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0901]



[0902] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (300mg)、THF 6.6mL、氢化钠 (54mg)、4-(3-溴苯基)-3-吡啶甲醛 (328mg)。反应时间24小时。该粗制产物用MeOH研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:65%)。

[0903] ESI-MS: $(M+H)^+ = 478$

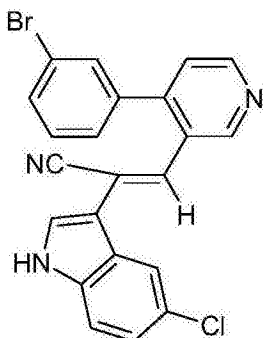
[0904] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ_{ppm} : 11.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79-7.68 (m, 3H), 7.65-7.43 (m, 5H), 7.32 (dd, 1H)。

[0905] 实施例18

[0906] (Z)-3-(4-(3-溴苯基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)丙烯腈

[0907] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (266mg)、THF 6.8mL、氢化钠 (55mg)、4-(3-溴苯基)-3-吡啶甲醛 (336mg)。反应时间24小时。该粗制产物用MeOH研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:52%)。

[0908]

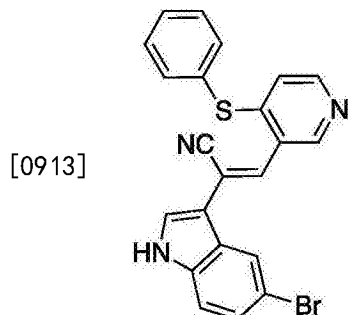


[0909] ESI-MS: $(M+H)^+ = 434$

[0910] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ_{ppm} : 11.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.66-7.46 (m, 5H), 7.22 (dd, 1H)。

[0911] 实施例19

[0912] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(苯基硫基)吡啶-3-基)丙烯腈



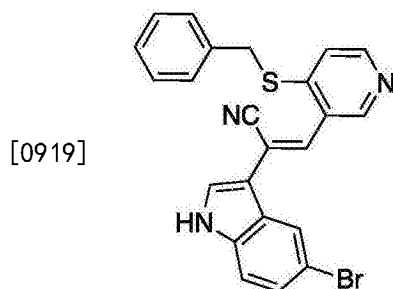
[0914] 方法D: (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (80mg)、苯硫酚 (25 μ L)、碳酸钠 (47mg)、DMF (1mL)。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 53%)。

[0915] ESI-MS: $(M+H)^+ = 432$

[0916] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ_{ppm} : 12.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.7\text{Hz}$, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)。

[0917] 实施例20

[0918] (Z)-3-(4-(苄基硫基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)丙烯腈



[0920] 方法D: (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (50mg)、苄硫醇 (18 μ L)、碳酸钠 (30mg)、DMF (1mL)。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 47%)。

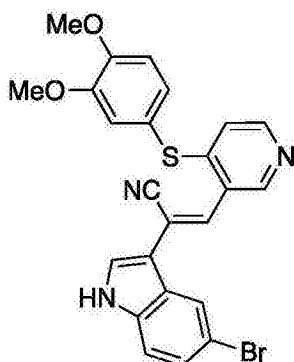
[0921] ESI-MS: $(M+H)^+ = 446$

[0922] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ_{ppm} : 12.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 4.47 (s, 2H)。

[0923] 实施例21

[0924] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-((3,4-二甲氧基苯基)硫基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0925]



[0926] 方法D: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈 (61mg)、3,4-二甲氧基苯硫酚 (37 μ L)、碳酸钠 (36mg)、DMF (1mL)。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 50%)。

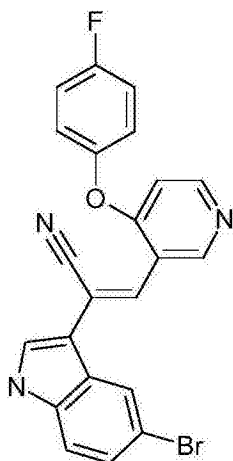
[0927] ESI-MS: (M+H)⁺ = 492

[0928] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 12.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.74 (d, J = 5.2Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

[0929] 实施例22

[0930] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0931]



[0932] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg)、THF 2mL、氢化钠 (31.7mg)、4-(4-氟苯基)-3-吡啶甲醛 (148mg)。反应时间1h30。该粗制产物用DCM研磨。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 10%)。

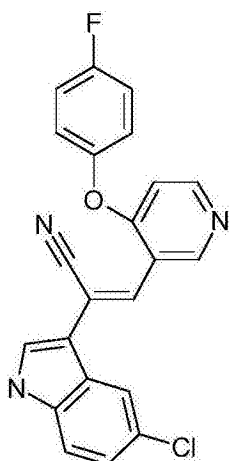
[0933] LC-MS: (M+H)⁺ = 434

[0934] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.7Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 6.73 (d, J = 5.7Hz, 1H)。

[0935] 实施例23

[0936] (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0937]



[0938] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg)。THF 2mL。氢化钠 (35.1mg)、4-(4-氟苯基)-3-吡啶甲醛 (163mg)。反应时间1小时30分钟。该粗制产物用DCM研磨。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 82%)。

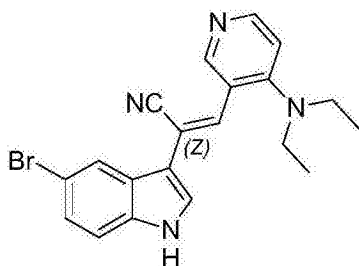
[0939] APCI-MS: $(M+H)^+ = 390$

[0940] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.98 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=5.9$ Hz, 4H), 7.24 (dd, $J=8.7$, 1.8Hz, 1H), 6.73 (d, $J=5.7$ Hz, 1H)。

[0941] 实施例24

[0942] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(二乙基氨基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0943]



[0944] 方法A: 该产物的外观: 黄色固体 (产率: 60%)

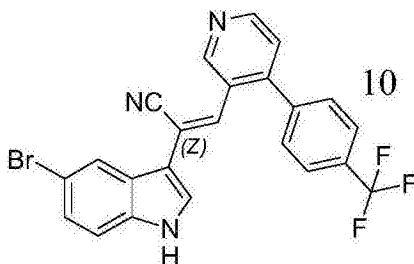
[0945] APCI-MS: $(M+H)^+ = 395$

[0946] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.93 (s, 0.83H), 11.88-11.76 (m, 0.12H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.21 (m, 2H), 6.93 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, 4H), 1.07 (t, $J=7.0$ Hz, 6H)。

[0947] 实施例25

[0948] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0949]



[0950] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (120mg)。THF 3mL。氢化钠

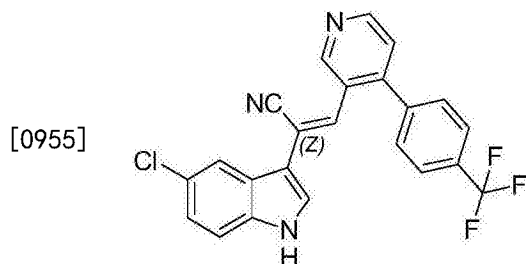
(20.05mg)、4-(4-三氟甲基苯基)-3-吡啶甲醛(108mg)。反应时间16小时。用24g Redisep柱20-40 μ m色谱纯化(用CH₂Cl₂/MeOH 100/00-95/05的梯度洗脱)。将该固体溶于EtOH(3mL)和水(0.3mL)中,并在Genevac蒸发器中浓缩以除去溶剂痕迹。该产物的外观:黄色固体。(产率:57%)。

[0951] APCI-MS: (M+H)⁺=468

[0952] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.19-11.57 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80-8.61 (d, 1H), 7.66 (m, 11H)。

[0953] 实施例26

[0954] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)丙烯腈



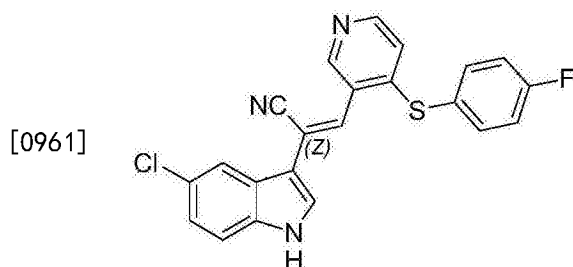
[0956] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(120mg)。THF 3mL。氢化钠(23.11mg)、4-(4-三氟甲基苯基)-3-吡啶甲醛(124mg)。反应时间16小时。用24g Redisep柱20-40 μ m色谱纯化(用CH₂Cl₂/MeOH 100/00-95/05的梯度洗脱)。将该固体溶于EtOH(3mL)和水(0.3mL)中,并在Genevac蒸发器中浓缩以除去溶剂痕迹。该产物的外观:黄色固体。(产率:68%)。

[0957] APCI-MS: (M+H)⁺=424

[0958] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.40-11.44 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.91-7.16 (m, 11H)。

[0959] 实施例27

[0960] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)丙烯腈



[0962] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(150mg)。THF 2mL。氢化钠(28.9mg)、4-(4-氟苯基硫基)-3-吡啶甲醛(144mg)。反应时间16小时。该粗制产物用庚烷和二异丙醚研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:42%)。

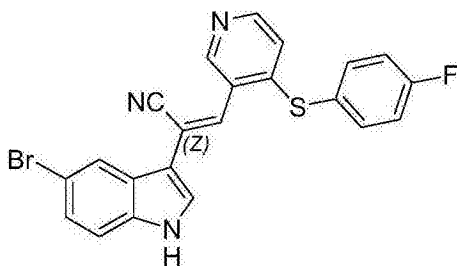
[0963] APCI-MS: (M+H)⁺=406

[0964] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.68 (s, 4H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (d, J=5.4Hz, 1H)。

[0965] 实施例28

[0966] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-((4-氟苯基)硫基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0967]



[0968] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 2mL。氢化钠 (25.06mg)、4-(4-氟苯基硫基)-3-吡啶甲醛 (125mg)。反应时间16小时。该粗制产物用庚烷和乙醚研磨。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 32%)。

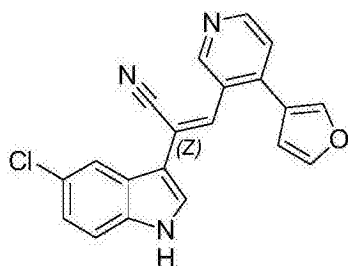
[0969] APCI-MS: $(M+H)^+ = 450$

[0970] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.98 (s, 1H), 8.82-8.74 (m, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.70 (dd, $J=8.6, 2.7$ Hz, 3H), 7.44 (qd, $J=8.6, 7.1$ Hz, 4H), 6.80-6.73 (m, 1H)。

[0971] 实施例29

[0972] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0973]



[0974] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 3mL。氢化钠 (17.33mg)、4-(呋喃-3-基)吡啶-3-甲醛 (107mg)。反应时间16小时。该粗制产物用庚烷和二异丙醚研磨。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 21%)。

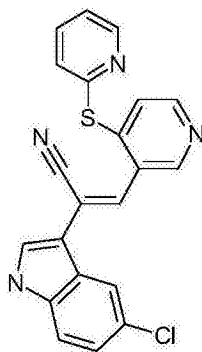
[0975] APCI-MS: $(M+H)^+ = 346$

[0976] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H)。

[0977] 实施例30

[0978] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0979]



[0980] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 2mL。氢化钠

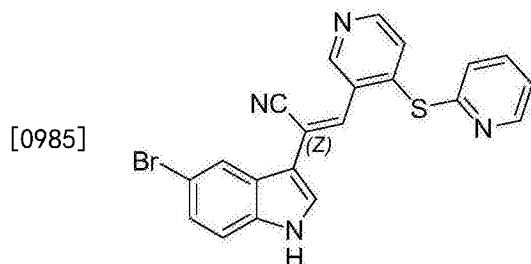
(28.9mg)、4-(吡啶-2-基) 硫基-吡啶-3-甲醛 (134mg)。反应时间16小时。该粗制产物用庚烷和二异丙醚研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:55%)。

[0981] APCI-MS: $(M+H)^+ = 389$

[0982] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.00 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H)。

[0983] 实施例31

[0984] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基硫基)吡啶-3-基) 丙烯腈

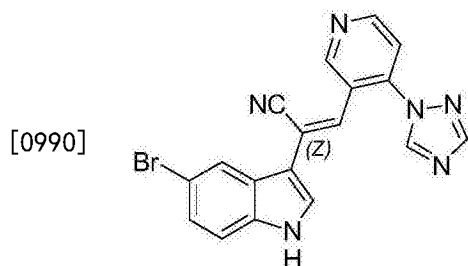


[0986] 方法A:5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 2mL。氢化钠 (25.06mg)、4-(吡啶-2-基) 硫基-吡啶-3-甲醛 (116mg)。反应时间16小时。该粗制产物用庚烷和乙醚研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:65%)。

[0987] APCI-MS: $(M+H)^+ = 433$ 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.00 (s, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.52-8.46 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.78 (ddd, $J = 9.5, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H)。

[0988] 实施例32

[0989] (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基) 丙烯腈



[0991] 方法A:5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 2mL。氢化钠 (25.06mg)、4-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 吡啶-3-甲醛 (118mg)。反应时间16小时。该粗制产物用乙醇研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:32%)。

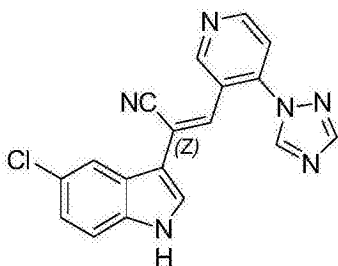
[0992] APCI-MS: $(M+H)^+ = 391$

[0993] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.00 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 3H), 7.52-7.29 (m, 2H)。

[0994] 实施例33

[0995] (Z)-3-(4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基) 丙烯腈

[0996]



[0997] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 5mL。氢化钠 (28.9mg)、4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲醛 (136mg)。反应时间16小时。用24g Redisept柱20-40 μ m快速色谱纯化,梯度为100%CH₂Cl₂至CH₂Cl₂/MeOH (90/10)。该产物的外观:黄色固体。(产率:33%)。

[0998] 该产物的外观:黄色固体(产率:33%)

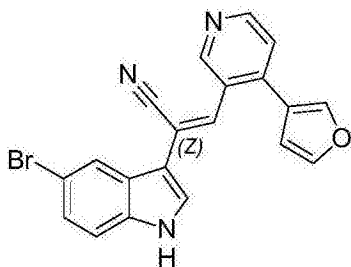
[0999] APCI-MS: (M+H)⁺ = 347

[1000] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.32-11.49 (m, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.15 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.66-8.57 (m, 0.1H), 8.46-8.25 (m, 1H), 8.03-7.71 (m, 4H), 7.59-7.35 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.0Hz, 1H)。

[1001] 实施例34

[1002] (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)丙烯腈

[1003]



[1004] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (150mg)。THF 3mL。氢化钠 (15.03mg)、4-(呋喃-3-基)吡啶-3-甲醛 (93mg)。反应时间16小时。该粗制产物用水和NaOH研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:27%)。

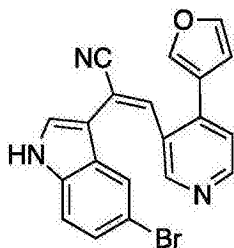
[1005] APCI-MS: (M+H)⁺ = 390

[1006] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J = 2.7Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.7Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.0Hz, 1H)。

[1007] 实施例34b

[1008] (E)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)丙烯腈

[1009]



[1010] 方法E: (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)丙烯腈

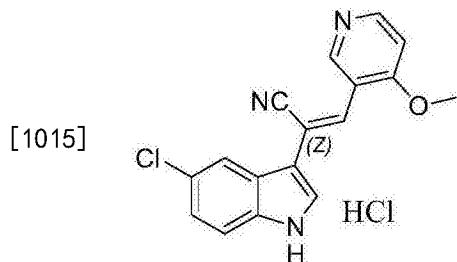
(20mg)。EtOH(40mL)。反应时间:8h。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:60%)。

[1011] ESI-MS: $(M+H)^+ = 390$

[1012] 1H NMR(甲醇- d_4 , 300MHz) δ ppm: 8.37(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.0(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.19(d, 1H), 6.98(s, 1H), 6.89(s, 1H)。

[1013] 实施例35

[1014] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈, 盐酸盐



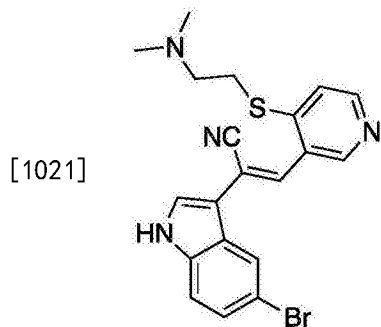
[1016] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(300mg)。THF 5mL。氢化钠(57.8mg)、4-甲氧基吡啶-3-甲醛(170mg)。反应时间16小时。该粗制产物用DCM和4N HCl的二噁烷溶液研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:81%)。

[1017] APCI-MS: $(M+H)^+ = 310$

[1018] 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.18(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.86(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.99(d, $J=3.1$ Hz, 2H), 7.71(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.27(dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.16(s, 3H)。

[1019] 实施例36

[1020] (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-((2-二甲基氨基)乙基)硫基)吡啶-3-基)丙烯腈



[1022] 方法D: (Z)-2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-3-(4-氯吡啶-3-基)丙烯腈(50mg)。DMF 2.0mL。碳酸钾(64mg)、2-(二甲基)氨基乙硫醇盐酸盐(25mg)。反应时间12小时,在60℃。该粗制产物用AcOEt研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:50%)。

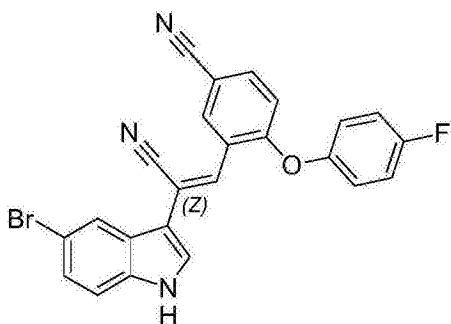
[1023] ESI-MS: $(M+H)^+ = 428$

[1024] 1H NMR(丙酮- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.14(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.92(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 3.33(t, 2H), 2.70(t, 2H), 2.28(s, 6H)。

[1025] 实施例37

[1026] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(4-氟苯氧基)苄腈

[1027]



[1028] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (100mg)。THF 2.0mL。氢化钠 (16.71mg)、3-氰基-4-氟苯氧基-苯甲醛 (102mg)。反应时间1小时30分钟。用快速色谱纯化 (洗脱液石油醚/MTBE)。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 48%)。

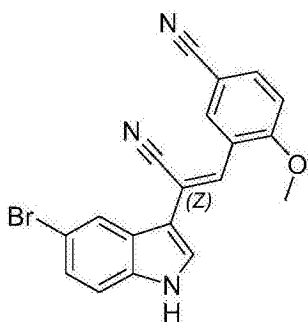
[1029] APCI-MS: (M-H) = 456

[1030] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.32 (dd, J=15.3, 7.0Hz, 5H), 6.95 (d, J=8.7Hz, 1H)。

[1031] 实施例38

[1032] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1033]



[1034] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.447mmol) THF 2mL、NaH (25.06mg, 0.626mmol)、3-甲酰基-4-甲氧基苄腈 (88mg, 0.537mmol)。反应时间1小时30分钟。将该反应混合物用水 (20mL) 稀释。将所得固体过滤, 用水、 CH_2Cl_2 、DIPE和乙腈相继洗涤并真空干燥, 得到55mg黄色固体 (产率: 30%)

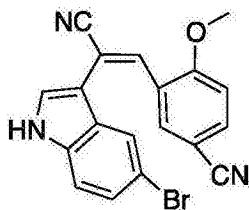
[1035] APCI-MS: (M-H) = 376

[1036] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60-7.15 (m, 3H), 3.97 (s, 3H)。

[1037] 实施例38b

[1038] (E)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1039]



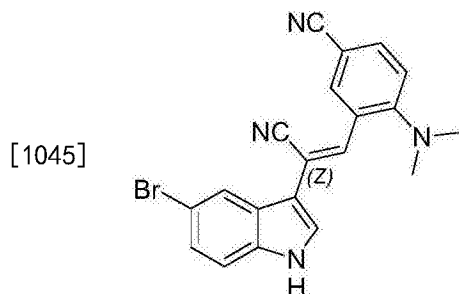
[1040] 方法E: (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (20mg)。EtOH (40mL)。反应时间: 8h。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 60%)。

[1041] ESI-MS: $(M+H)^+ = 379$

[1042] 1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 7.61 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[1043] 实施例39

[1044] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(二甲基氨基)苄腈



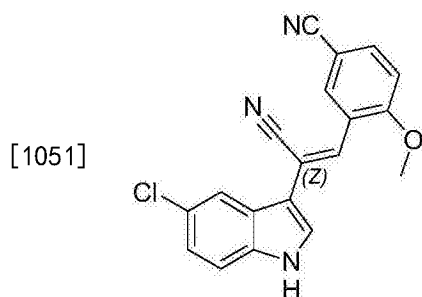
[1046] 方法A: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (120mg)。THF 2.5mL。氢化钠 (11.55mg)、3-氰基-4-二甲基氨基-苯甲醛 (73.3mg)。反应时间16小时。硅胶快速柱色谱 (洗脱液庚烷/乙酸乙酯)。纯化产物的外观: 黄色固体。(产率: 33%)。

[1047] APCI-MS: $(M+H)^+ = 391$

[1048] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} : 11.98 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.89 (s, 6H)。

[1049] 实施例40

[1050] (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈



[1052] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg)。THF 2.0mL。氢化钠 (35.1mg)、3-氰基-4-甲氧基苯甲醛 (124mg)。反应时间1小时30分钟。硅胶快速柱色谱 (石油醚/DIPE) 并将该纯化的产物用乙腈研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 40%)。

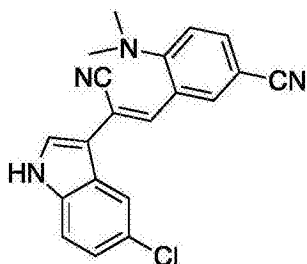
[1053] APCI-MS: $(M-H) = 332$

[1054] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} : 8.21 (s, 1H), 7.93 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=22.2, 9.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

[1055] 实施例41

[1056] (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(二甲基氨基)苄腈

[1057]



[1058] 方法A:5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(200mg)。THF 2.0mL。氢化钠(35.1mg)、3-氰基-4-二甲基氨基苯甲醛(134mg)。反应时间1小时30分钟。硅胶快速柱色谱(石油醚/DIPE)并将纯化的产物用乙腈研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:33%)。

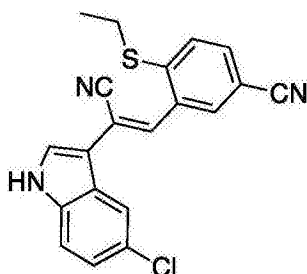
[1059] APCI-MS: (M+H)⁺=347

[1060] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 11.95 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.75 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.30-7.09 (m, 2H), 2.89 (s, 6H)。

[1061] 实施例42

[1062] (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(乙基硫基)苄腈

[1063]



[1064] 方法A:5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(200mg)。THF 2.0mL。氢化钠(35.1mg)、3-氰基-4-乙基硫基苯甲醛(145mg)。反应时间1小时30分钟。硅胶快速柱色谱(石油醚/DIPE)并将纯化的产物用乙腈研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:36%)。

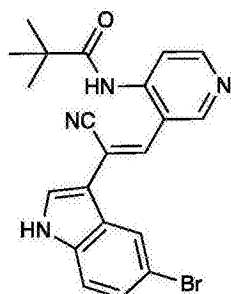
[1065] APCI-MS: (M-H)⁻=362

[1066] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm: 12.04 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.87 (dd, J=8.3, 1.7Hz, 1H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.7, 1.9Hz, 1H), 3.18 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[1067] 实施例43

[1068] (Z)-N-(3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)吡啶-4-基)特戊酰胺

[1069]



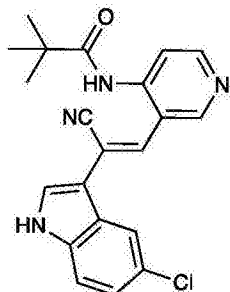
[1070] 方法A:5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(300mg)。THF 6mL。氢化钠(54mg)、N-(甲酰基-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-丙酰胺(258mg)。反应时间24小时。硅胶快速柱色谱(用环庚烷/AcOEt:1/1-1/9洗脱)并用甲醇研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:13%)。

[1071] ESI-MS: (M-H) = 421

[1072] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 1.25 (s, 9H)。

[1073] 实施例44

[1074] (Z)-N-(3-(2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)吡啶-4-基)特戊酰胺



[1075]

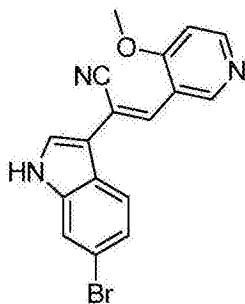
[1076] 方法A: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (300mg)。THF 6mL。氢化钠 (62mg)、N-(甲酰基-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (298mg)。反应时间24小时。硅胶快速柱色谱(用环庚烷/AcOEt:1/1-1/9洗脱)纯化残余物,得到对应的丙烯腈,其为黄色固体(产率:18%)。

[1077] ESI-MS: (M+H) $^+$ = 379

[1078] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 11.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 1.22 (s, 9H)。

[1079] 实施例45

[1080] (Z)-2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈



[1081]

[1082] 方法F: 6-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (84.0mg)、NaH (10.0mg)。THF (2mL)。10min, 室温。4-甲氧基吡啶-3-甲醛 (41.0mg)。12h, 室温。将粗产品用AcOEt研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 35%)。

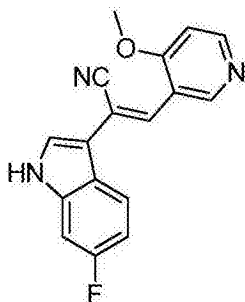
[1083] ESI-MS: (M+H) $^+$ = 356

[1084] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.06 (s, 3H)。

[1085] 实施例46

[1086] (Z)-2-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[1087]



[1088] 方法F: 6-氟-3-(氰基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (98.0mg)、NaH (18.0mg)。THF (3mL)。10min, 室温。4-甲氧基吡啶-3-甲醛 (58.0mg)。12h, 室温。将该粗产物在AcOEt中研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 43%)。

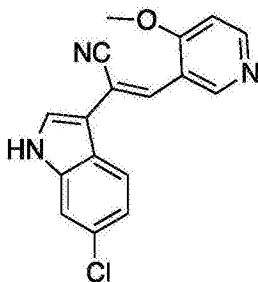
[1089] ESI-MS: $(M+H)^+ = 294$

[1090] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 8.30 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

[1091] 实施例47

[1092] (Z)-2-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[1093]



[1094] 方法F: 6-氯-3-(氰基甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (100.0mg)、NaH (18.0mg)。THF (3mL)。10min, 室温。4-甲氧基吡啶-3-甲醛 (56.0mg)。12h, 室温。NaOH 2.5M (1.5mL)。12h, 室温。将该粗产物在AcOEt中研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 42%)。

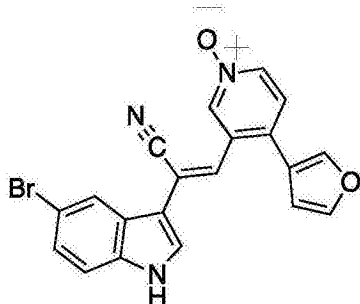
[1095] ESI-MS: $(M+H)^+ = 310$

[1096] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 8.95 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.06 (s, 3H)。

[1097] 实施例48

[1098] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(呋喃-3-基)吡啶-1-氧化物

[1099]



[1100] 方法G: (Z)-2-(5-溴-1H-吲哚-3-基)-3-(4-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)丙烯腈 (30.0mg)、m-CPBA (28.0+15.0mg)。THF (1.0mL)。16h, 室温。将该粗产物在AcOEt中研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 72%)。

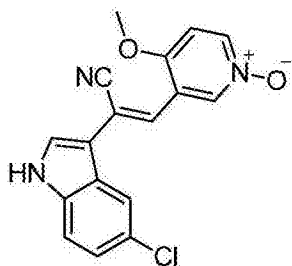
[1101] ESI-MS: $(M+H)^+ = 408$

[1102] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 8.83 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01–7.92 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.66–7.56 (m, 2H), 7.54–7.33 (m, 1H), 6.86 (s, 1H)。

[1103] 实施例49

[1104] (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基吡啶1-氧化物

[1105]



[1106] 方法G: (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈 (30.0mg)、m-CPBA (33.0+16.0mg)。THF (1.5mL)。16h, 室温。将该粗产物在AcOEt中研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 80%)。

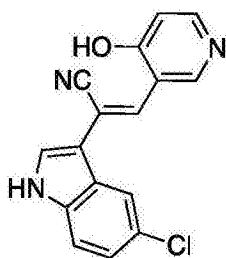
[1107] ESI-MS: $(M+H)^+ = 326$

[1108] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.11 (s, 3H)。

[1109] 实施例50

[1110] (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-羟基吡啶-3-基) 丙烯腈

[1111]



[1112] 向 (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈 (30.0mg, 1当量) 在NMP (0.2mL) 中的溶液中加入LiCl (41.0mg, 10当量) 和对甲苯磺酸 (166.0mg, 10当量)。将所得混合物在180℃搅拌1h30, 然后冷却至室温, 并用AcOEt萃取。将合并的有机层用水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将该残余物溶于最小量的AcOEt中并过滤, 得到18.0mg的标题化合物 (产率: 95%)。

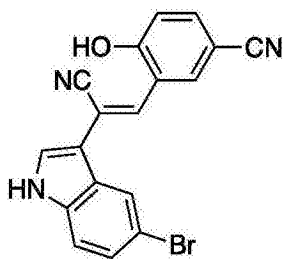
[1113] ESI-MS: $(M+H)^+ = 297$

[1114] ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 9.02 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.50–7.38 (m, 2H), 7.23 (d, 1H)。

[1115] 实施例51

[1116] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-羟基苄腈

[1117]



[1118] 向 (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (30.0mg, 1当量) 在 NMP (0.2mL) 中的溶液中加入 LiCl (33.0mg, 10当量) 和对甲苯磺酸 (136.0mg, 10当量)。将所得混合物在 180℃ 搅拌 1h30, 然后冷却至室温, 并用 AcOEt 萃取。将合并的有机层用水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将该残余物用硅胶色谱 (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0-90:10) 纯化, 得到 15.0mg 的标题化合物 (产率: 52%)。

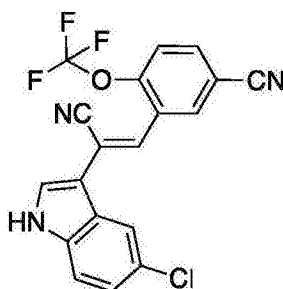
[1119] ESI-MS: (M+H)⁺ = 366

[1120] ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δppm: 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90-7.53 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.45-7.13 (m, 3H)。

[1121] 实施例52

[1122] (Z)-3-(2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(三氟甲氧基)苄腈

[1123]



[1124] 方法H: 5-氯-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (1当量)、NaH (3当量)、3-甲酰基-4-(三氟甲氧基)苄腈 (1当量)。室温, 避光。

[1125] 纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 20%)。

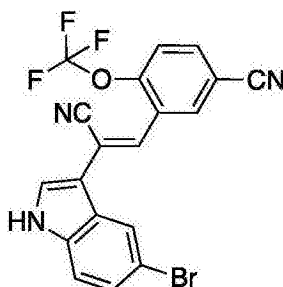
[1126] ESI-MS: (M+H)⁺ = 387

[1127] ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δppm: 8.49 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.28 (d, 1H)。

[1128] 实施例53

[1129] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-(三氟甲氧基)苄腈

[1130]



[1131] 方法H: 5-溴-3-(氰基甲基)-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯 (1当量)、NaH (3当量)、3-甲酰基-4-(三氟甲氧基)苄腈 (1当量)。室温, 避光。

[1132] 纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 39%)。

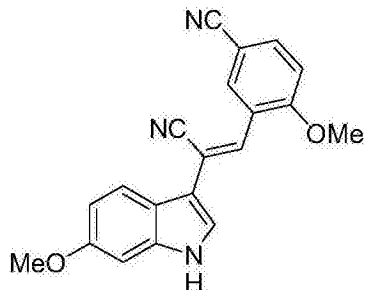
[1133] ESI-MS: $(M+H)^+ = 433$

[1134] 1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ_{ppm} : 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49–7.35 (m, 3H)。

[1135] 实施例54

[1136] (Z)-3-(2-氰基-2-(6-甲氧基-1H-吡啶-3-基)乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1137]



[1138] 方法A: 3-(氰基甲基)-6-甲氧基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (175mg)、3-甲酰基-4-甲氧基苄腈 (103mg)、NaH (34mg)、THF (2mL)。反应时间2小时, 室温。倒至水中, 用乙酸乙酯萃取并用乙醚研磨。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 18%)

[1139] APCI-MS: $(M+H)^+ = 330$

[1140] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} 11.61 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

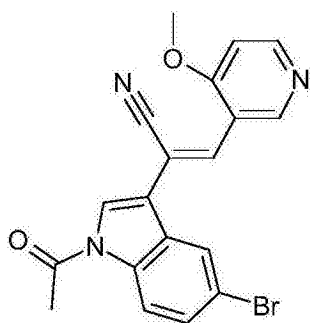
[1141] 前述实施例中的一些化合物是研究的目标, 所述研究证明了它们作为MK1p2抑制剂特有的相关性以及它们对人癌细胞的细胞毒性作用。

[1142] 实施例55-79的制备

[1143] 实施例55

[1144] (Z)-2-(1-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈

[1145]



[1146] 向 (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈 (50.0mg, 1当量) 在THF (4mL) 中的溶液中加入吡啶 (1mL)、 NEt_3 (0.085mL, 4.5当量)、DMAP (8.8mg, 0.5当量) 和乙酰氯 (0.044mL, 3.6当量)。将所得混合物在RT搅拌48h, 然后用饱和 NH_4Cl 中和并用AcOEt萃取。将合并的有机层用水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将该残余物溶于最小量的MeOH中并过滤, 得到标题化合物, 其为橙色固体 (36.0mg, 65%)。

[1147] ESI-MS: $(M+H)^+ = 396$

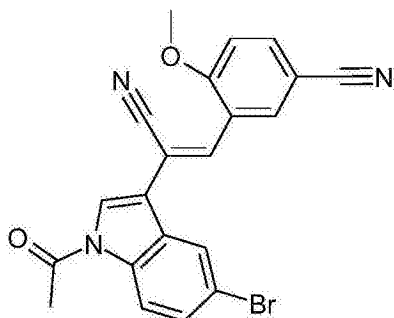
[1148] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ_{ppm} 9.12 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.9$ Hz, 1.9Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73 (s, 3H)。

[1149] 根据上述方法制备以下实施例。

[1150] 实施例56

[1151] (Z)-3-(2-(1-乙酰基-5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1152]



[1153] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (30mg)、THF (2.4mL)、吡啶 (0.6mL)、NEt₃ (0.051mL, 4.5当量)、DMAP (5.3mg, 0.5当量) 和乙酰氯 (0.027mL, 3.6当量)。反应时间48小时。用AcOEt萃取, 用MeOH析出沉淀。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 40%)。

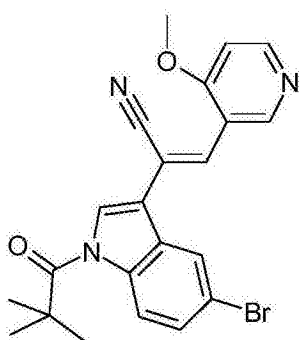
[1154] ESI-MS: (2M)⁺ = 839

[1155] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 8.30 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

[1156] 实施例57

[1157] (Z)-2-(5-溴-1-特戊酰基-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈

[1158]



[1159] 向 (Z)-2-(5-氯-1H-吡咯-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈 (30.0mg, 1当量) 在 THF (1mL) 中的溶液中加入 NaH (6.7mg, 2当量)。将该混合物在室温搅拌 10min 并加入特戊酰氯 (0.011mL, 1.1当量)。将所得溶液在室温搅拌 3h, 倒至饱和 NH₄Cl 并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 其为白色固体 (37.0mg, 100%)。

[1160] ESI-MS: (M+H)⁺ = 438

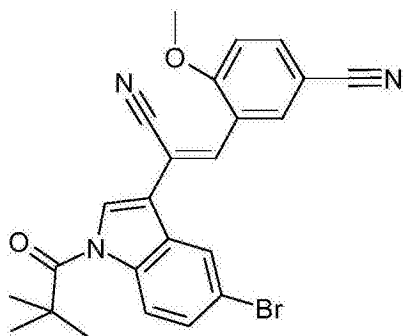
[1161] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δppm 9.20 (s, 1H), 8.82 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.0Hz, 1.9Hz, 1H), 4.30 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

[1162] 根据上述方法制备以下实施例。

[1163] 实施例58

[1164] (Z)-3-(2-(5-溴-1-特戊酰基-1H-吡咯-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1165]



[1166] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (500mg)、THF (16ml)、NaH (60%在油中) (0.105g, 2当量)、特戊酰氯 (0.216mg, 1.35当量)。反应时间12小时。倒至AcOEt。纯化的产物的外观:白色固体。(产率:100%)。

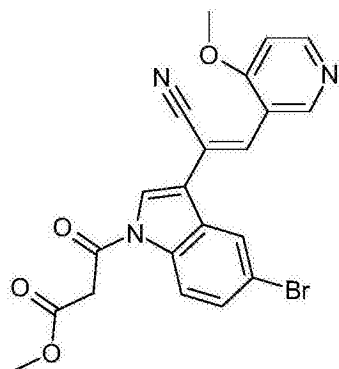
[1167] ESI-MS: $(M+H)^+ = 462$

[1168] ^1H NMR (300MHz, DMSO- D_6) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=8.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.97 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=8.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.38 (d, $J=8.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

[1169] 实施例59

[1170] (Z)-3-(5-溴-3-(1-氰基-2-(4-甲氧基吡啶-3-基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氧代丙酸甲酯

[1171]



[1172] (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈 (100.0mg)、THF (4mL)、NaH (60%在油中) (0.01g, 1当量)、甲基丙二酰氯 (0.042g, 1.1当量)。反应时间:12小时。用硅胶色谱纯化, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0至90:10)。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:72%)。

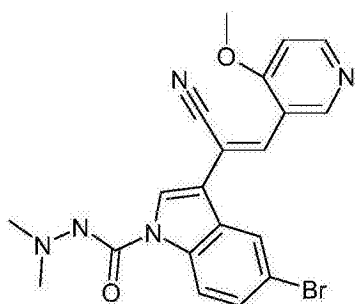
[1173] ESI-MS: $(M+H)^+ = 454$

[1174] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.48-7.29 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 2H)。

[1175] 实施例60

[1176] (Z)-5-溴-3-(1-氰基-2-(4-甲氧基吡啶-3-基)乙烯基)-N',N'-二甲基-1H-吡啶-1-碳酰肼

[1177]



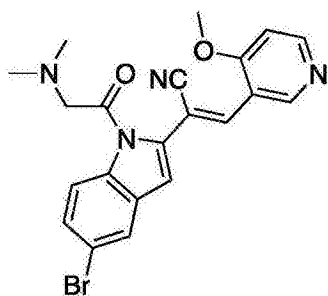
[1178] 向 (Z)-2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈 (50.0mg, 1当量) 在CH₂Cl₂中的混合物中加入DIPEA (0.024mL, 1当量) 和三光气 (64.0mg, 0.37当量)。将该混合物在室温搅拌20min并加入二甲基肼 (0.011mL, 1当量)、DIPEA (0.024mL, 1当量) 在CH₂Cl₂中的溶液。将该混合物在室温搅拌2h并浓缩。将该残余物用硅胶色谱纯化 (CH₂Cl₂/MeOH (100:0-90:10)), 得到标题化合物, 其为黄色固体 (61%)。

[1179] ESI-MS: (M+H)⁺=440

[1180] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δppm 9.00 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.56 (s, 6H)。

[1181] 实施例61

[1182] (Z)-2-(5-溴-1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈



[1183]

[1184] 向 (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基吡啶 (60mg) 在DMF (2mL) 中的混合物中加入2-(二甲基氨基) 乙酸 (28mg)、PyBOP (132mg)、TEA (48μL)。将该混合物在室温搅拌2小时, 倒至水中并过滤。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 87%)。

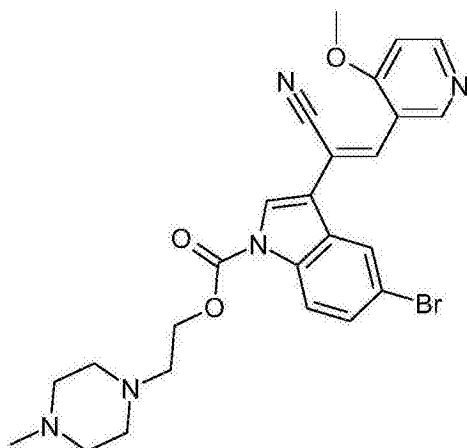
[1185] APCI-MS: (M+H)⁺=438

[1186] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.89 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.54 (s, 6H)。

[1187] 实施例62

[1188] (Z)-5-溴-3-(1-氰基-2-(4-甲氧基吡啶-3-基) 乙烯基)-1H-吡啶-1-甲酸2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙酯

[1189]



[1190] 向 (Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基) 丙烯腈 (30.0mg, 1当量) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的混合物中加入 NaH (7.0mg, 1.2当量)。将该混合物在室温搅拌 10min 并加入三光气 (15.6mg, 0.37当量)。将该混合物在室温搅拌 3h 并加入 2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙醇 (11.0mg, 1当量)、DIPEA (0.024mL, 1当量) 在 CH_2Cl_2 中的溶液。将该混合物在室温搅拌 2h 并浓缩。将该残余物用硅胶色谱纯化 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:0-90:10)), 得到标题化合物, 其为黄色固体 (41%)。

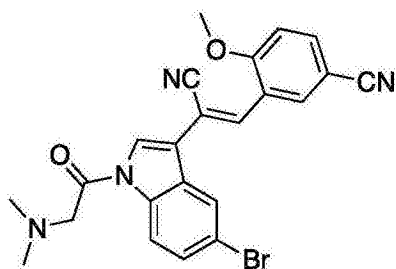
[1191] ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 524$

[1192] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.95 (s, 1H), 8.48 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 2H), 7.21 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.69 (t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.74-2.40 (m, 6H), 2.29 (s, 4H)。

[1193] 实施例63

[1194] ((Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1195]



[1196] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (100mg), DMF (2mL), 2-(二甲基氨基) 乙酸 (34mg), PyBOP (206mg), TEA (74 μ L)。反应时间 2 小时。倒入水和二异丙醚中。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 82%)。

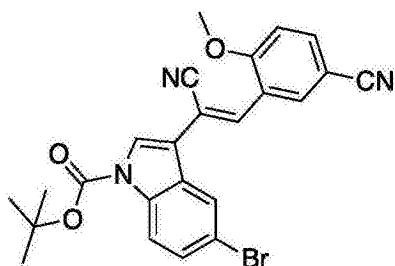
[1197] APCI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 462$

[1198] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.38 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.64 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 5H), 2.38 (s, 6H)。

[1199] 实施例64

[1200] (Z)-5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基) 乙烯基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

[1201]



[1202] 将 (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (150mg)、一缩二碳酸二叔丁酯 (104mg)、DMAP (5mg) 在乙腈 (3ml) 中的混合物在室温搅拌 0.25h。将该混合物倒至水中并过滤。纯化的产物的外观：黄色固体。(产率：88%)。

[1203] APCI-MS: (M-H-Boc) = 376

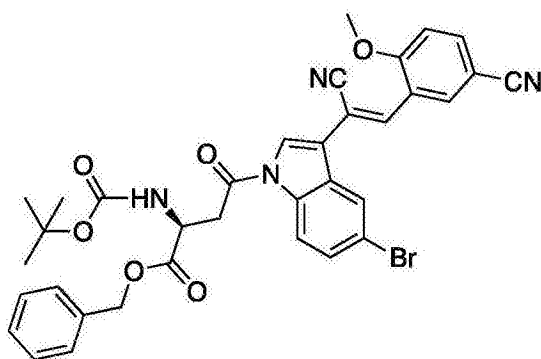
[1204] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

[1205] 根据上述方法制备以下实施例。

[1206] 实施例65

[1207] (R,Z)-4-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氧代丁酸苄酯

[1208]



[1209] ((Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (150mg), DMF (4, 5ml)、(S)-4-(苄基氧基)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氧代丁酸 (160mg)、PyBOP (310mg)、TEA (111 μ l)。反应时间3小时。倒至水和二异丙醚中。纯化的产物的外观：黄色固体。(产率：61%)。

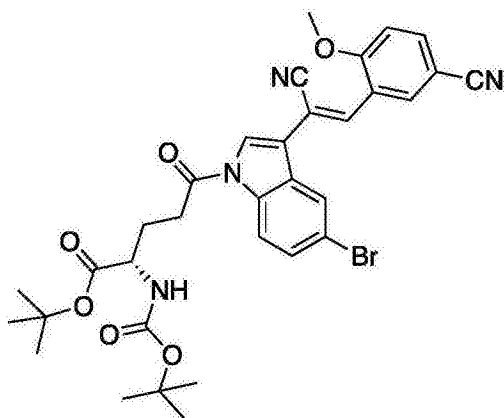
[1210] APCI-MS: (M-H-Boc) = 583

[1211] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.37 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08-7.90 (m, 2H), 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.25 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 4.64 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.36 (s, 9H)。

[1212] 实施例66

[1213] (R,Z)-5-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氧代戊酸叔丁酯

[1214]



[1215] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (200mg)、DMF (5ml)、(S)-5-叔丁氧基-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氧代戊酸 (201mg)、PyBOP (413mg)、TEA (147 μ l)。反应时间2小时。倒至水中,用AcOEt萃取并将纯化的产物用二异丙醚研磨。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:53%)。

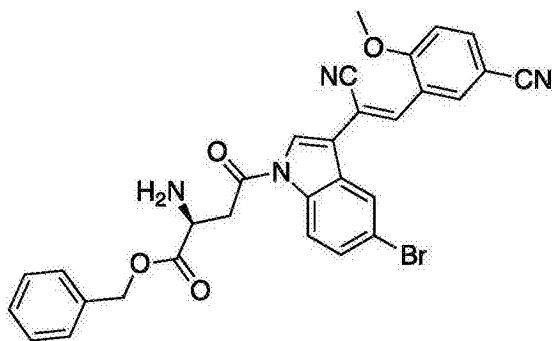
[1216] APCI-MS: (M+H)⁺=507

[1217] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46-8.33 (m, 2H), 8.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.9, 1.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.22 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.39 (d, J=9.2Hz, 18H)

[1218] 实施例67

[1219] (R,Z)-2-氨基-4-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-4-氧代丁酸苄酯

[1220]



[1221] 将(R,Z)-4-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氧代丁酸苄酯 (116mg)、4M HCl-二噁烷 (1, 5ml) 在EtOH (2ml) 中的混合物在室温搅拌24小时。浓缩至干后,将该残余物用水研磨并过滤。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:62%)。

[1222] APCI-MS: (M+H)⁺=583

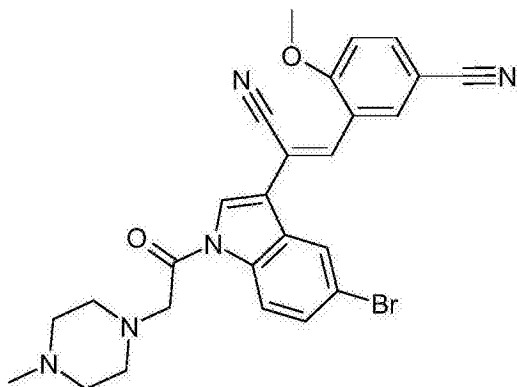
[1223] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 8.20 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), 7.37 (dd, J=10.4, 6.3Hz, 3H), 7.33-7.25 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.62 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (d, J=3.9Hz, 2H)

[1224] 实施例68

[1225] (Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯

基)-4-甲氧基苄腈

[1226]



[1227] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (150mg)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酸 (78mg)、PyBOP (310mg)、三乙胺 (0.11ml)、DMF (2ml)。反应时间5h,室温。倒至水中,并用二氯甲烷研磨。该产物的外观:黄色固体。(产率:92%)

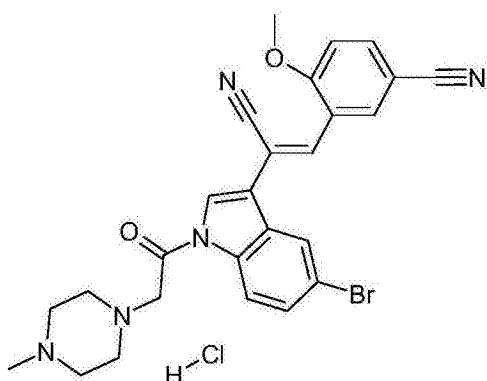
[1228] APCI-MS: $(M+H)^+ = 518$

[1229] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.43-8.32 (m, 2H), 8.30 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.97 (m, 8H), 2.68 (s, 3H)。

[1230] 实施例69

[1231] (Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐

[1232]



[1233] 将 (Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (114mg)、HCl-二噁烷 4M (0.3ml) 在二噁烷 (1ml) 中的混悬液搅拌几分钟并真空浓缩。该产物的外观:黄色固体。(产率:95%)

[1234] APCI-MS: $(M+H)^+ = 518$

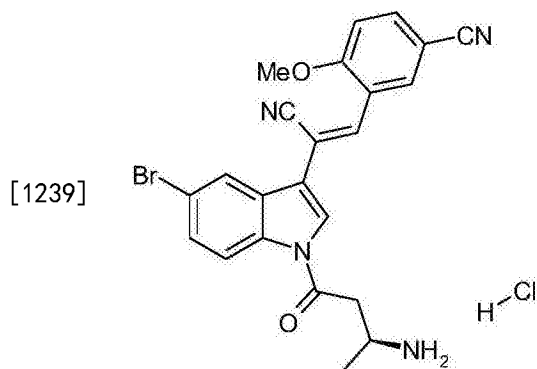
[1235] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.47 (s, 1H), 8.43-8.33 (m, 2H), 8.30 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.44 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.78 (s, 3H)。

[1236] 根据上述方法制备以下实施例

[1237] 实施例70

[1238] (S,Z)-3-(2-(1-(3-氨基丁酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧

基苄腈盐酸盐



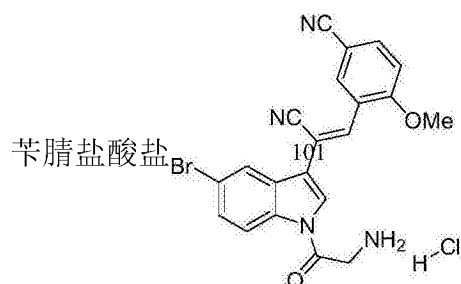
[1240] (S,Z)-4-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-4-氧代丁-2-基氨基甲酸叔丁酯(125mg)、HCl 37% (0.092ml)、EtOH(2ml)。反应时间1h,回流。纯化的产物的外观:黄色固体。(产率:65%)。

[1241] APCI-MS: $(M+H)^+ = 463$

[1242] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44-8.34 (m, 2H), 8.29 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.13-7.82 (m, 5H), 7.66 (dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.76 (dd, $J=13.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 1.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1243] 实施例71

[1244] (Z)-3-(2-(1-(2-氨基乙酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基



[1245] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈(150mg)、2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酸(87mg)、PyBOP(310mg)、三乙胺(0.11ml),反应时间3小时,室温。然后HCl 37% (0.165ml)、DMF(2ml),回流2小时。该产物的外观:黄色固体。(产率:50%)

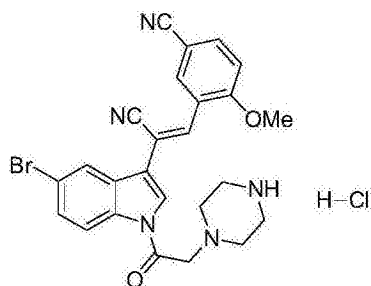
[1246] APCI-MS: $(M+H)^+ = 435$

[1247] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60 (s, 2H), 8.38 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.31 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=8.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)。

[1248] 实施例72

[1249] (Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(哌嗪-1-基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐

[1250]



[1251] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (150mg)、2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙酸 (121mg)、PyBOP (310mg)、三乙胺 (0.11ml), 反应时间3小时, 室温。然后HCl 37% (0.165ml)、DMF (2ml), 回流2小时。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 46%)

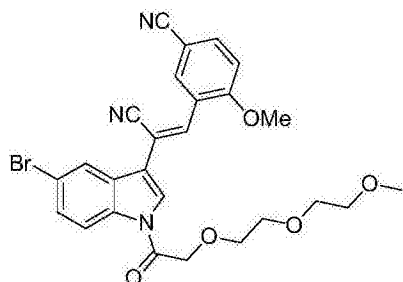
[1252] APCI-MS: $(M+H)^+ = 504$

[1253] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.44-8.33 (m, 2H), 8.31 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 17.6\text{Hz}$, 8H)。

[1254] 实施例73

[1255] (Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈

[1256]



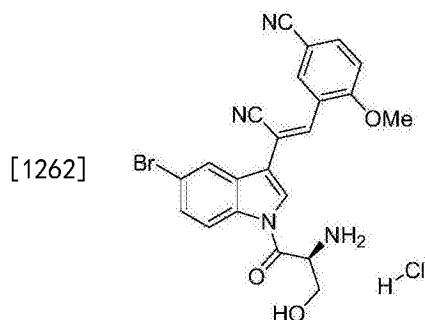
[1257] (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (150mg)、2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙酸 (88mg)、PyBOP (310mg)、三乙胺 (0.11ml)、DMF (2ml)。反应时间18小时, 室温。倒至水中并用乙腈洗涤。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 33%)

[1258] APCI-MS: $(M+H)^+ = 538$

[1259] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.23 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 3.19 (s, 3H)。

[1260] 实施例74

[1261] (S,Z)-3-(2-(1-(2-氨基-3-羟基丙酰基)-5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈盐酸盐



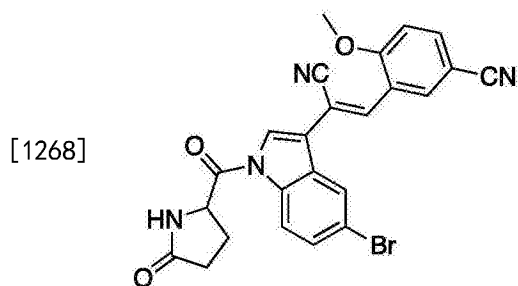
[1263] (S,Z)-1-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-3-羟基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (220mg)、HCl 37% (110 μ l)、EtOH (2ml)。反应时间 1h, 回流。该产物的外观: 黄色固体。(产率: 61%)。

[1264] APCI-MS: (M+H)⁺ = 465

[1265] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (d, J=19.5Hz, 3H), 8.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.01 (dd, J=9.6, 2.9Hz, 2H), 7.70 (dd, J=8.9, 1.9Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.96 (d, J=5.0Hz, 5H)。

[1266] 实施例75

[1267] (Z)-3-(2-(5-溴-1-(5-氧代吡咯烷-2-羰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈



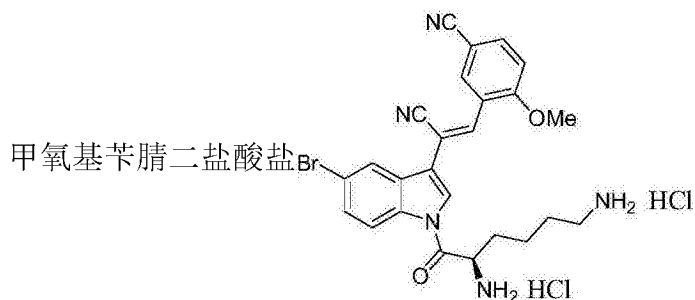
[1269] 向 (Z)-3-(2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈 (100mg) 在 DMF (2ml) 中的混合物中加入 5-氧代吡咯烷-2-甲酸 (37mg)、BOP (128mg)、TEA (58 μ l)。将该混合物在室温搅拌 3 小时, 倒至水中并过滤。纯化的产物的外观: 黄色固体。(产率: 60%)。

[1270] ESI+MS: (M+H)⁺ = 490

[1271] ¹H NMR (300MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (dd, J=14.0, 2.1Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.21 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.73-2.13 (m, 4H)。

[1272] 实施例76

[1273] (R,Z)-3-(2-(5-溴-1-(2,6-二氨基己酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-



[1274] (R,Z)-6-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-6-氧代己-1,5-二基二氨基甲酸叔丁酯(320mg)、HCl 37%(164 μ l)、EtOH(3ml)。反应时间1小时,回流。纯化的产物的外观:淡黄色固体。(产率:67%)

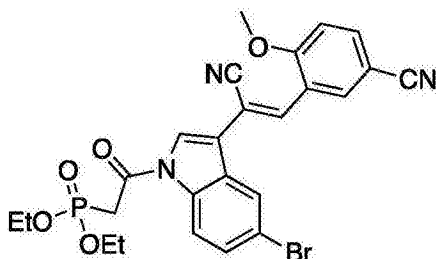
[1275] APCI-MS: (M+H)⁺=506

[1276] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ ppm 8.68(s,3H),8.40(d,J=8.9Hz,1H),8.32(d,J=1.7Hz,1H),8.22(d,J=1.8Hz,1H),8.07-8.00(m,2H),7.91(s,2H),7.71(dd,J=8.9,1.8Hz,1H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),5.19(s,1H),3.99(s,3H),2.72(s,2H),1.96(s,2H),1.46(m,4H)。

[1277] 实施例77

[1278] (Z)-2-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基)磷酸二乙酯

[1279]



[1280] 向(Z)-2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3-(4-甲氧基吡啶-3-基)丙烯腈(0.382g,1当量)在THF(6mL)中的溶液中加入NaH(60%在矿物油中)(0.048g,1.2当量)。将所得溶液在室温搅拌30min并加入(2-氯-2-氧代乙基)磷酸二乙酯(0.216g,1当量)在THF(3mL)中的溶液。将该混合物搅拌过夜,用饱和NH₄Cl淬灭,用AcOEt萃取,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将该残余物用硅胶色谱CH₂Cl₂/MeOH(100:0-90:10)纯化,得到标题化合物,其为黄色固体(36%)。

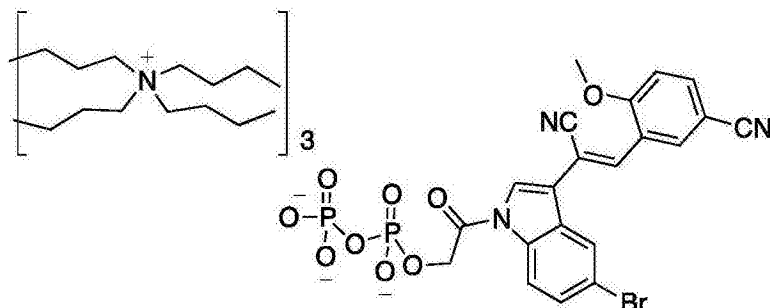
[1281] ESI-MS: (M+H)⁺=556

[1282] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD) δ ppm 8.28(s,1H),8.07(s,1H),7.81(dd,J=8.5Hz,1.8Hz,1H),7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),7.29(d,J=8.5Hz,1H),4.2(q,J=7.0Hz,4H),4.06(s,3H),3.10(d,J=20.0Hz,2H),1.36(t,J=7.0Hz,6H)。

[1283] 实施例78

[1284] (Z)-2-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基二磷酸四丁铵盐

[1285]



[1286] 向(Z)-3-(2-(5-溴-1-(2-溴乙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈(0.036g,1当量)在AcCN(1mL)中的溶液中加入三丁基焦磷酸铵(0.092g,1.3当量)。将该反应混合物在室温搅拌48h并浓缩,得到标题化合物,其为黄色固体(60%)。

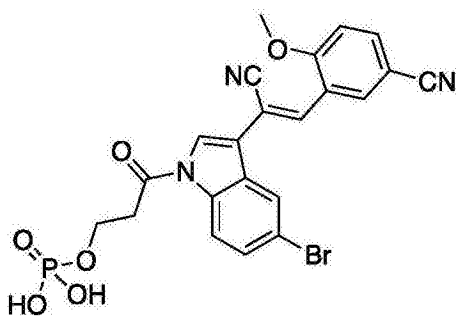
[1287] ESI-MS: (M-H)⁺=590

[1288] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 8.24 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (dd, J=8.7Hz, 2.1Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.7Hz, 1.7Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.97 (d, J=20Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 24H), 1.72-1.62 (m, 24H), 1.49-1.37 (m, 24H), 1.03 (t, J=7.2Hz, 36H)。

[1289] 实施例79

[1290] (Z)-磷酸二氢3-(5-溴-3-(1-氰基-2-(5-氰基-2-甲氧基苯基)乙烯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氧代丙酯

[1291]



[1292] 向(Z)-3-(2-(5-溴-1-(3-羟基丙酰基)-1H-吡啶-3-基)-2-氰基乙烯基)-4-甲氧基苄腈(0.047g, 1当量)在THF(3.1mL)和AcCN(3.6mL)中的溶液中加入DIPEA(90μL)。将该反应混合物冷却至0℃并滴加POCl₃(0.078mL, 8当量)。将所得溶液在0℃搅拌3h并滴加1M KH₂PO₄(PH=4)(5mL)。将该混合物搅拌过夜并浓缩。将该残余物用C18快速色谱H₂O/MeOH(100:0-0:100)纯化,得到标题化合物,其为黄色固体(40%)。

[1293] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.40 (dd, J=9.0Hz, 1.5Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.23 (m, 2H)。

[1294] 对微管刺激的MK1p2动力域的三磷酸腺苷酶活性的抑制作用的评估

[1295] 材料和方法

[1296] MK1p2三磷酸腺苷酶活性是使用驱动蛋白ELIPA测试试剂盒,通过实时监控自由磷酸根生成进行测定的。该测试是基于吸收位移(330nm-360nm),其是当2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤核糖核苷(MESG)在无机磷酸盐(Pi)的存在下被催化地转化成2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤时发生的。在基本上不可逆的反应中,一分子的Pi会产生一分子的2-氨基-6-巯基-7-甲基嘌呤。因此,在360nm处的吸光度与驱动蛋白三磷酸腺苷酶反应所产生的Pi的量成正比。

[1297] 使用了人重组MK1p2动力域₁₋₅₁₉、经His标记(细胞骨架,目录号MP05)以及猪脑微管(细胞骨架,目录号MT002)。

[1298] 所有的实验是在22℃进行的

[1299] 条件1,化合物的制备。

[1300] 将该化合物溶于DMSO中,以30x最大浓度进行测试。各个化合物具有七个点的剂量-响应评估,最终浓度100、33、11、3.7、1.2、0.4、0.13μM。将DMSO溶液直接移液至各孔。

[1301] 条件2,反应的“动力混合液”。

[1302] 在室温,按特定顺序,将以下连续混合,得到“动力混合液”。

- [1303] 20mL:15mM Pipes-NaOH pH 7.0,10mM MgCl₂,30μM Tx (缓冲液1)。
- [1304] 10mL:5x MSEG (ELIPA 1试剂,目录号BK051)。
- [1305] 10mL:2.5mg/mL猪脑微管 (3x 10mg目录号MT002-XL再悬浮于12mL缓冲液1中)。
- [1306] 0.25mL:500μg/mL MK1p2蛋白。
- [1307] 0.5mL:100x PNP (ELIPA2试剂,目录号BK051)。
- [1308] 条件3,反应的引发。
- [1309] 将该动力混合液移液至各孔以得到80%的总容积。通过添加总容积的20%的5mMATP至各孔以引发该反应。
- [1310] 该反应通过SpectraMax M2 (Molecular Devices) 进行测定,将其设置为动力学模式和360nm吸收波长。起始方案是:5秒快速循环混合,21次读数,间隔30秒。
- [1311] IC₅₀值被确定为抑制50%MK1p2三磷酸腺苷酶活性的浓度。
- [1312] 对人癌细胞的细胞毒性作用的评估
- [1313] 材料和方法
- [1314] 本发明化合物对人癌细胞生存力的影响在不同组织来源的各种人癌细胞系中进行研究 (A549,NCI-H460:肺癌;MDA-MB-231:乳腺癌;HCT-116,HT-29:结肠癌;MIA-PaCa-2:胰腺癌;K562:白血病)。所有的细胞系均获自ATCC或ECACC。
- [1315] 根据标准操作程序,将细胞在37℃,5%CO₂潮湿气氛下的下述培养基中进行培养。
- [1316] 器官细胞系培养基
- [1317] A549:RPMI 1640+10%FBS+2mM丙酮酸钠
- [1318] NCI-H460:RPMI 1640+10%FBS+10mM HEPES+1mM丙酮酸钠+2.5g/l葡萄糖
- [1319] HCT-116:Mc Coy's 5a+10%FBS+0.5mM超谷氨酰胺 (Ultraglutamine)
- [1320] HT-29:Mc Coy's 5a+10%FBS+0.5mM超谷氨酰胺
- [1321] MDA-MB-231:Ham's F12+10%FBS
- [1322] K562:RPMI 1640+10%FBS+2mM超谷氨酰胺
- [1323] MIA-PaCa-2:DMEM+10%FBS
- [1324] 在第0天,将该细胞以500-5,000个细胞/孔的密度置于90μl的96孔板中。
- [1325] 在第1天,将该细胞按下述进行处理:将本发明的化合物稀释于DMSO中以获得5mM的浓度。将这个溶液连续稀释于PBS+10%FBS中以获得500.000、166.667、55.555、18.518、6.173、2.058、0.686、0.229、0.076和0.025μM的浓度。加入10μl至各孔,使得测试浓度为50.000、16.6667、5.5555、1.8518、0.6173、0.2058、0.0686、0.0229、0.0076和0.0025μM。
- [1326] 加入待测物质后,将该细胞避光。将溶剂 (DMSO) 和具体对照溶剂以最大浓度添加:10μl/孔 (3孔/条件)。
- [1327] 在第4天,根据标准操作程序,将细胞增殖试剂WST-1加至各孔 (10μl/孔)。然后将细胞在37℃-5%CO₂中培养30min至4h。这些培养之后,将该96孔板用Multiskan®EX装置 (Thermo Labsystems,法国) 充分摇动1min。该吸光度在450nm测定,参考波长为620nm。该结果的分析使用Ascent software 2.6 (Thermo Labsystems,法国)、Microsoft Excel 2003和GraphPad Prism 4.03软件进行以得到诱导50%细胞死亡的化合物的浓度 (IC₅₀)。
- [1328] 上述实施例中所考虑的一些化合物在对微管刺激的MK1p2三磷酸腺苷酶活性的抑制方面的结果描述于下表3和6中。

[1329] 上述实施例中所考虑的一些化合物在对K562细胞的细胞毒性方面的结果描述于下表4和6中。

[1330] 上述实施例中所考虑的一些化合物在对其他人癌细胞的细胞毒性方面的结果描述于下表5中。

[1331] 表3

[1332]

	X	R1	R ₁ '	R2	R3	MKlp2 IC50 (μM)
W02010/150211-实施例 1	N	H	H	H	H	3.8
W02010/150211-实施例 4	N	-O-CH ₃	H	H	H	4.2
W02010/150211-实施例 22	N	-O-CH ₂ -CH ₃	H	H	H	5.2
W02010/150211-实施例 23	N	-O-CH-(CH ₃) ₂	H	H	H	5.2
W02010/150211-实施例 24	N	-Cl	H	H	H	1.1
W02010/150211-实施例 28	N	-O-CH ₃	H	H	-F	2.4
W02010/150211-实施例 31	N	-O-CH ₃	H	-CH ₃	H	2.3
W02010/150211-实施例 47	N	-O-CH ₃	H	-Cl	H	1.6

[1333]

W02010/150211-实施例 37	N	-Br	H	H	H	1.5
W02010/150211-实施例 26	N	H	-O-CH ₃	H	H	26.5
W02010/150211-实施例 52	N	-O-CH ₃	H	H	-O-CH ₃	12.6
W02010/150211-实施例 30	C-CN	-O-CH ₃	H	H	H	4.4
实施例 2	N	-O-CH ₃	H	-O-CH ₂ -CH ₃	H	0.3
实施例 3	N	-Cl	H	-Cl	H	0.8
实施例 4	N	-Br	H	-Cl	H	0.7
实施例 5	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	0.05
实施例 5b	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	0.61
实施例 6	N	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.5
实施例 7	N	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.8
实施例 8	N	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.9
实施例 9	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	0.1
实施例 10	N	-Cl	H	-O-C ₆ H ₅	H	0.3
实施例 11	N	-Br	H	-O-C ₆ H ₅	H	0.5
实施例 12	N	-O-CH ₃	H	-O-CH ₃	H	0.3
实施例 13	N	-Br	H	-O-CH ₂ -CH ₃	H	0.1
实施例 14	N	-Br	H	-O-CH-(CH ₃) ₂	H	0.2
实施例 15	N	-Br	H	-S-CH ₃	H	0.2
实施例 16	N	-Br	H	-S-CH ₂ -CH ₃	H	0.3
实施例 17	N	-Br	H	-(C ₆ H ₄)-3-Br	H	0.3
实施例 18	N	-Cl	H	-(C ₆ H ₄)-3-Br	H	0.3
实施例 19	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₅	H	0.3
实施例 20	N	-Br	H	-S-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	0.2
实施例 21	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₅ -3,4-(-OCH ₃) ₂	H	0.4
实施例 22	N	-Br	H	-O-C ₆ H ₅ -4-F	H	0.09
实施例 23	N	-Cl	H	-O-C ₆ H ₅ -4-F	H	0.09
实施例 24	N	-Br	H	-N-(CH ₂ CH ₃) ₂	H	1.1
实施例 25	N	-Br	H	-C ₆ H ₅ -4-CF ₃	H	0.4
实施例 26	N	-Cl	H	-C ₆ H ₅ -4-CF ₃	H	0.5
实施例 27	N	-Cl	H	-S-C ₆ H ₅ -4-F	H	0.3
实施例 28	N	-Br	H	-S-C ₆ H ₅ -4-F	H	0.09
实施例 29	N	-Cl	H	-C ₄ H ₉ O	H	0.03
实施例 30	N	-Cl	H	-S-C ₄ H ₉ N	H	0.3
实施例 31	N	-Br	H	-S-C ₄ H ₉ N	H	0.4
实施例 32	N	-Br	H	-C ₂ H ₅ N ₃	H	0.06
实施例 33	N	-Cl	H	-C ₂ H ₅ N ₃	H	0.1
实施例 34	N	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	0.07
实施例 34b	N	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	0.96
实施例 35	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	<0.07
实施例 36	N	-Br	H	-S-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₃) ₂	H	0.3
实施例 37	C-CN	-Br	H	-O-C ₆ H ₅ -4-F	H	0.9
实施例 38	C-CN	-Br	H	-O-CH ₃	H	0.2
实施例 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.2

[1334]

实施例 40	C-CN	-Cl	H	-O-CH ₃	H	0.2
实施例 41	C-CN	-Cl	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.4
实施例 42	C-CN	-Cl	H	-S-CH ₂ CH ₃	H	0.6
实施例 45	N	H	-Br	-O-CH ₃	H	0.2
实施例 46	N	H	-F	-O-CH ₃	H	0.12
实施例 47	N	H	-Cl	-O-CH ₃	H	0.2
实施例 48	N ⁺ -O ⁻	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	0.73
实施例 49	N ⁺ -O ⁻	-Cl	H	-O-CH ₃	H	0.56
实施例 54	C-CN	H	O-CH ₃	-O-CH ₃	H	1.4
实施例 59: 具有 Ra = COCH ₂ CO ₂ CH ₃ 的前药	N	Br	H	-O-CH ₃	H	0.57
实施例 62: 具有 Ra = CO ₂ (CH ₂) ₂ -咪唑基-CH ₃ 的前药	N	Br	H	-O-CH ₃	H	0.35

[1335] 表4

	X	R1	R ₁ '	R2	R3	K562 IC50 (μM)
W02010/150211-实施例 1	N	H	H	H	H	21.4
实施例 3	N	-Cl	H	-Cl	H	3.6
实施例 4	N	-Br	H	-Cl	H	1.4
实施例 5	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	0.8
实施例 5b	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	3.92
实施例 34b	N	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	14.26
实施例 8	N	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	7.5
实施例 9	N	-Cl	H	-O-CH ₃	H	1.4
实施例 12	N	-O-CH ₃	H	-O-CH ₃	H	0.9
实施例 15	N	-Br	H	-S-CH ₃	H	2.9
实施例 24	N	-Br	H	-N-(CH ₂ CH ₃) ₂	H	3.1
实施例 29	N	-Cl	H	-C ₄ H ₉ O	H	4.7
实施例 34	N	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	2.2
实施例 38	C-CN	-Br	H	-O-CH ₃	H	0.03
实施例 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	0.6
实施例 48	N ⁺ -O ⁻	-Br	H	-C ₄ H ₉ O	H	6.71
实施例 49	N ⁺ -O ⁻	-Cl	H	-O-CH ₃	H	9.23
实施例 50	N	Cl	H	-OH	H	14.72
实施例 51	C-CN	Br	H	-OH	H	0.5
实施例 52	C-CN	Cl	H	-OCF ₃	H	0.85
实施例 53	C-CN	Br	H	-OCF ₃	H	0.38
实施例 54	C-CN	H	-O-CH ₃	-O-CH ₃	H	0.02

[1337] 表5

[1338]

	X	R1	R1'	R2	R3	IC50 (μM)
实施例 5	N	-Br	H	-O-CH ₃	H	HCT-116 : 0.7 MDA-MB-231 : 1.7 MIA-PaCa-2 : 0.7 NCIH460 : 0.9
实施例 38	C-CN	-Br	H	-O-CH ₃	H	HCT-116 : 0.06 MDA-MB-231 : 0.07 MIA-PaCa-2 : 0.04 NCIH460 : 0.04
实施例 39	C-CN	-Br	H	-N-(CH ₃) ₂	H	A549 : 0.5 HT-29 : 0.3 MDA-MB-231 : 0.3 MIA-PaCa-2 : 0.2

[1339] 表6

[1340]

	X	R1	R1'	R2	R3	Z/E	Ra	MK1p2 IC50 (μM)	K562 IC50 (μM)
实施例 55	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₃	13.7	0.55
实施例 56	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₃	16.7	0.25
实施例 57	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COC(CH ₃) ₃	20	0.2
实施例 58	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COC(CH ₃) ₃	7.5	0.06
实施例 61	N	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	0.4	0.33
实施例 63	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	10.6	0.04
实施例 64	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO ₂ C(CH ₃) ₃	19.6	0.24
实施例 65	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(NHBoc)Cbz	10.1	0.04
实施例 66	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO(CH ₂) ₂ -CH(Boc)-NHBoc	5.4	0.03
实施例 67	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(NH ₂)-Cbz	3.1	0.04
实施例 68	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -咪唑基-CH ₃	>50	0.03
实施例 69	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -咪唑基-CH ₃ ·HCl	>50	0.03
实施例 70	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ -CH(CH ₃)NH ₂	>50	0.01
实施例 71	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ NH ₂ ·HCl	1.9	0.01
实施例 72	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-CH ₂ -咪唑基·HCl	>50	0.01
实施例 73	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH ₂ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	>50	0.03
实施例 74	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH(NH ₂)CH ₂ OH	2.1	0.01
实施例 75	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO-氧代吡咯烷	4.6	0.02
实施例 76	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	COCH(NH ₂)-(CH ₂) ₄ NH ₂	1.3	0.04
实施例 79	C-CN	Br	H	OCH ₃	H	Z	CO(CH ₂) ₂ PO ₄ H ₂	>50	0.4

[1341] 小鼠或人血浆的稳定性研究

[1342] 该研究的目的是评估在小鼠或人血浆培养后的所公开化合物的稳定性以及测量所形成的代谢产物。对于所公开的化合物,储备溶液是在200μM的DMSO中制备的。然后将这个溶液以100倍稀释于1ml小鼠或人血浆中,以获得2μM的所需浓度。取一份100μl (T0) 并将所剩溶液在37℃的水浴中培养60min、120min和240min。

[1343] 在各培养时间结束时,取100μl的血浆,将含有0.1%甲酸的100μl乙腈加至各等分

部分,以停止该酶促反应并沉淀所述蛋白。将样品以16434.6g(=14000rpm)涡旋/混合并离心5min(4℃)。离心后,将澄清的上清液(至少150μl)转移至1.2ml HPLC玻璃瓶中并密封。将样品置于冷藏自动采样器中并将20μl注入HPLC-MS/MS。

[1344] 该结果表示为剩余的测试物质的百分比,其通过将培养后的所测样品在特定色谱峰下的面积与T0时在特定色谱峰下的面积进行对比(表7和8以及图1和2)。

[1345] 表7:

[1346] 剩余化合物63(%)

[1347] (平均值±SEM,n=2)

[1348]	培养时间 (min)	小鼠血浆	人血浆
	0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
	60	9.0 ± 0.8	49.2 ± 5.1
	120	10.7 ± 8.7	27.2 ± 5.4
	240	4.9 ± 0.5	21.2 ± 11.2
半衰期:			
		~33 min	~60 min

[1349] 表8:

[1350] 由化合物63形成的化合物38(任意单位)

[1351] (平均值±SEM,n=2)

[1352]	培养时间 (min)	小鼠血浆	人血浆
	0	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.0
	60	3.2 ± 0.1	2.5 ± 0.4
	120	3.7 ± 0.4	2.6 ± 0.1
	240	2.9 ± 0.2	3.4 ± 0.8

[1353] 在带有皮下人结肠癌HCT-116异种移植物的裸鼠中,化合物38的抗肿瘤活性的体内评估

[1354] 方案:

[1355] 在裸鼠中,研究本发明一种化合物对人癌细胞的肿瘤生长的影响。人结肠癌HCT-116细胞系获自ATCC。对裸鼠的致癌是通过如下实现的:在各小鼠的右肋处皮下注射于200μl无血清培养基中的10x10⁶HCT-116细胞。当肿瘤体积达到130mm³,将小鼠随机分成3组(10只小鼠/组)。

[1356] 将第1组小鼠进行以下处理:腹膜内注射媒介物(38% soluto1 HS15在0.9%NaCl中的溶液),根据以下治疗方案:1Q2Dx3,持续1周(从第0天至第7天),然后1Q1Dx21(从第8天至第27天)。

[1357] 将第2组小鼠进行以下处理:以4mg/kg腹膜内注射顺铂(稀释于0.9%的NaCl中),根据治疗方案1Q3Dx3。

[1358] 将第3组小鼠进行以下处理:以37.5mg/kg腹膜内注射化合物38(稀释于38% soluto1 HS15在0.9%NaCl中的溶液),根据以下治疗方案:1Q2Dx3,持续1周(从第0天至第7天),然后1Q1Dx21(从第8天至第27天)。

[1359] 每周记录两次小鼠体重和肿瘤体积直至实验结束。结果示于表9和图3中。

[1360] 表9:各组小鼠的平均体重变化(MBWC)。

[1361] 处理开始时,平均体重 (MBW) 为21g。

[1362]

处理	MBWC D0-D4	MBWC D0-D7	MBWC D0-D10	MBWC D0-D14	MBWC D0-D17	MBWC D0-D21	MBWC D0-D24	MBWC D0-D28
媒介物	-0.48 g	+0.21 g	-0.07 g	-0.18 g	+0.68 g	+0.62 g	+1.04 g	+1.48 g
顺铂 4 mg/kg	-1.1 g	-2.54 g	-3.33 g	-2.22 g	-1.26 g	-0.38 g	-0.02 g	-0.1 g
Cpd 38 37.5 mg/kg	-1.04 g	-0.76 g	-1.08 g	-1.57 g	-1.58 g	-1.43 g	-1.83 g	-2.54 g

[1363] 结果:

[1364] 在用4mg/kg顺铂处理的带有HCT-116异种移植物的裸鼠中观察到了抗肿瘤活性,证实肿瘤模型对抗肿瘤剂的灵敏性(图3)。

[1365] 在用37.5mg/kg化合物38处理的带有HCT-116异种移植物的裸鼠中观察到了抗肿瘤活性(图3)。

[1366] 用化合物38的处理在带有HCT-116异种移植物的裸鼠中具有良好的耐受性(表9)。

[1367] 在治疗中,观察到了体重的适度减少(表9,4%~12%)。

[1368] 在带有皮下人大细胞肺癌NCI-H460异种移植物的裸鼠中,化合物38的抗肿瘤活性的体内评估

[1369] 方案:

[1370] 在裸鼠中,研究本发明一种化合物对人癌细胞的肿瘤生长的影响。人大肺癌NCI-H460细胞系获自ATCC。对裸鼠的致癌是通过如下实现的:在各小鼠的右肋处皮下注射于200 μ l无血清培养基中的 5×10^6 NCI-H460细胞。当肿瘤体积达到80mm³,将小鼠随机分成2组(10只小鼠/组)。

[1371] 将第1组小鼠进行以下处理:腹膜内注射媒介物(38% soluto1 HS15在0.9%NaCl中的溶液),根据治疗方案1Q1Dx17。

[1372] 将第2组小鼠进行以下处理:以37.5mg/kg腹膜内注射化合物38(稀释于38% soluto1 HS15在0.9%的NaCl中的溶液中),根据治疗方案1Q1Dx17。

[1373] 每周记录两次肿瘤体积直至实验结束。

[1374] 表10各组小鼠的平均体重变化(MBWC)。

[1375] 处理开始时,平均体重 (MBW) 为21g。

处理	MBWC D0-D3	MBWC D0-D4	MBWC D0-D7	MBWC D0-D10	MBWC D0-D14	MBWC D0-D17
[1376] 媒介物	+0.33 g	+0.16 g	+1.3 g	+1.54 g	+2.48 g	+3.44 g
Cpd 38 37.5 mg/kg	-0.96 g	-1.76 g	-1.82 g	-2.12 g	-1.83 g	-1.55 g

[1377] 结果:

[1378] 在用37.5mg/kg化合物38处理的带有NCI-H460异种移植物的裸鼠中观察到了抗肿瘤活性(图4)。

[1379] 用化合物38的处理在带有NCI-H460异种移植物的裸鼠中具有良好的耐受性(表

10)。

[1380] 在治疗中,观察到了体重的适度减少(表9,5%-10%)。

剩余的
化合物63 (%)

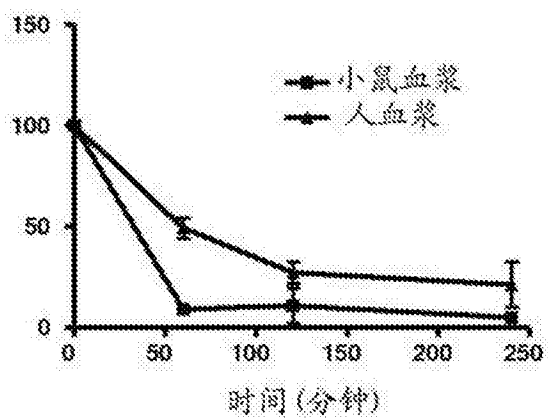


图1

由化合物63形成
的化合物38
(任意单位)

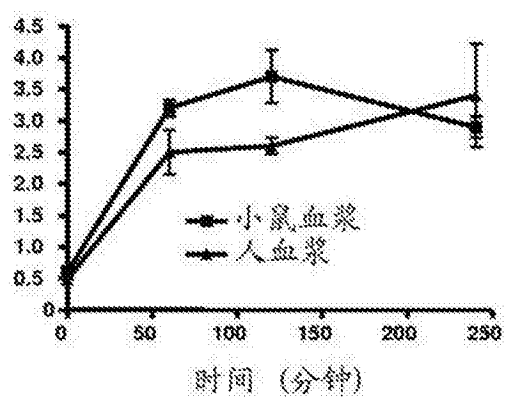


图2

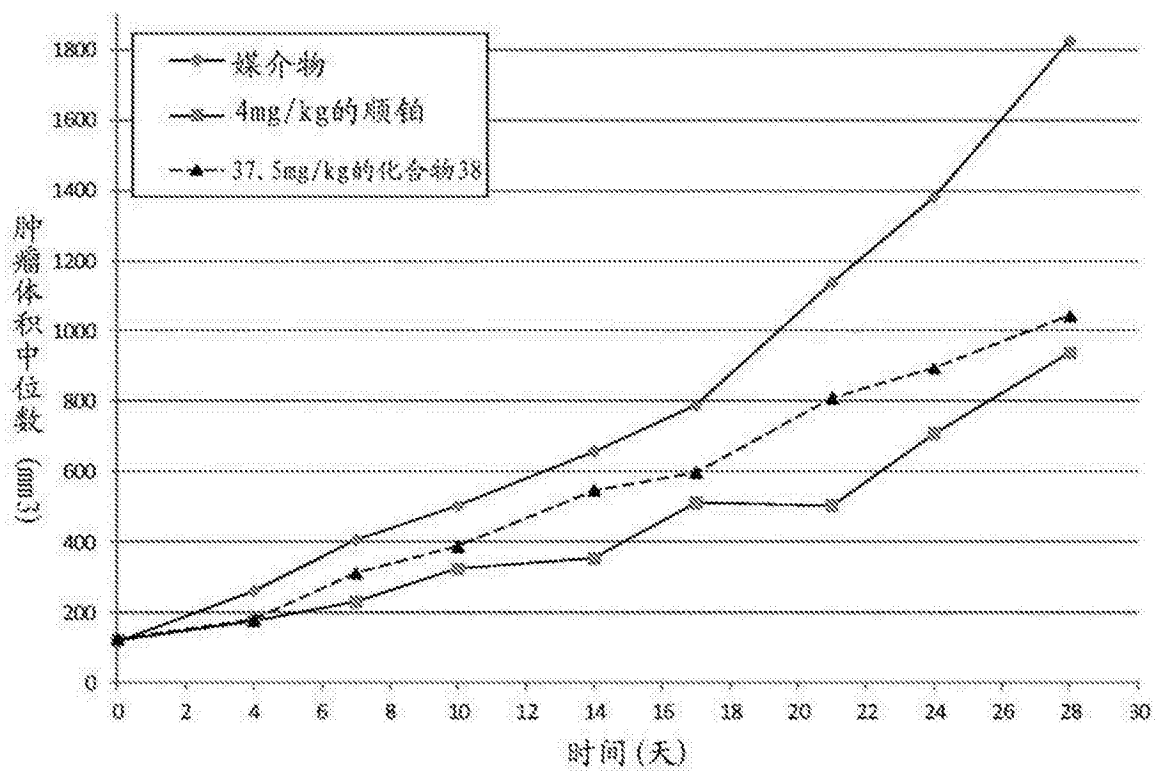


图3

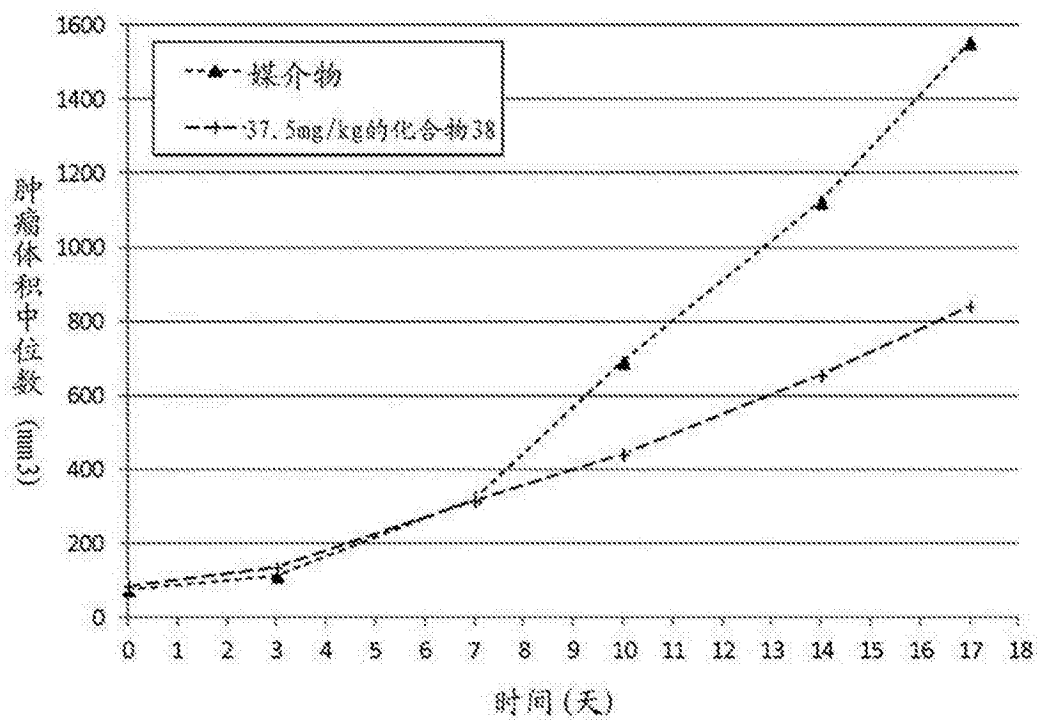


图4