

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819913.8

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 5 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1254475C

[22] 申请日 2002.9.28 [21] 申请号 02819913.8

[30] 优先权

[32] 2001.10.8 [33] EP [31] 01123949.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/010917 2002.9.28

[87] 国际公布 WO2003/031445 英 2003.4.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.8

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 M·H·内特科文 S·施米特

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

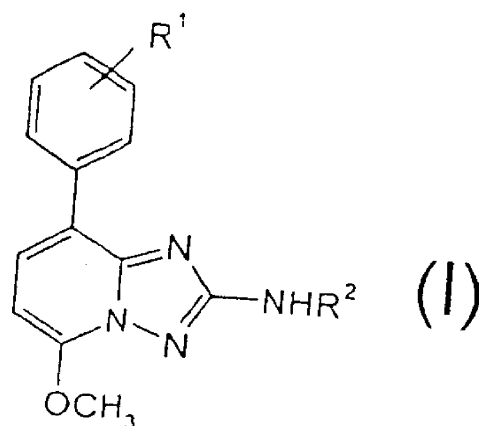
权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

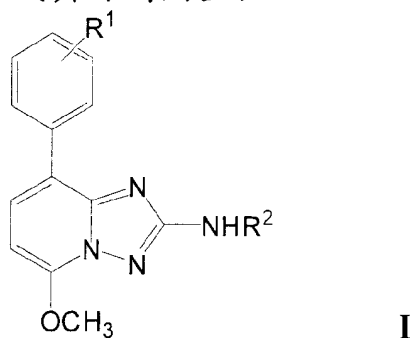
用作腺苷受体拮抗剂的 5-甲氧基-8-芳基
- [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及通式 (I) 的化合物及其可药用盐，其中 R^1 是氢、卤素或低级烷氧基； R^2 是氢或 -C(O)-低级烷基或 -C(O)-苯基，其中的苯环是未取代的或者被一或两个选自卤素、低级烷氧基或三氟甲基的取代基取代；或者 R^2 是 -C(O)-呋喃基或 -C(O)-噻吩基，其中的环是未取代的或者被卤素取代。所述化合物可用于治疗与腺苷 A2 受体有关的疾病。



1. 通式 I 的化合物或其可药用盐,



其中

R^1 是氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是氢或 $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $-C(O)-$ 苯基, 其中的苯环是未取代的或者被一或两个选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或三氟甲基的取代基取代; 或者是 $-C(O)-$ 呋喃基或 $-C(O)-$ 噻吩基, 其中的环是未取代的或者被卤素取代。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^2 是被卤素取代的 $-C(O)-$ 苯基。

3. 权利要求 2 的式 I 化合物, 其中该化合物是

4-氟-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺,

4-溴-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺,

4-溴-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺,

4-氟-N-[8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺,
或

4-氟-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^2 是被卤素取代的 $-C(O)-$ 呋喃基。

5. 权利要求 4 的式 I 化合物, 其中该化合物是

5-溴-呋喃-2-甲酸 [8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺, 或

5-溴-呋喃-2-甲酸 [5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-

基]-酰胺。

6. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^2 是 -C(O)-噻吩基。

7. 权利要求 6 的式 I 化合物, 其中该化合物是噻吩-2-甲酸 [5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺。

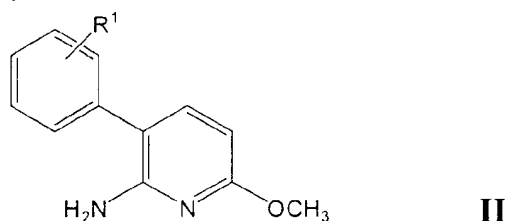
8. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^2 是氢。

9. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 R^2 是 -C(O)-C₁-C₆ 烷基。

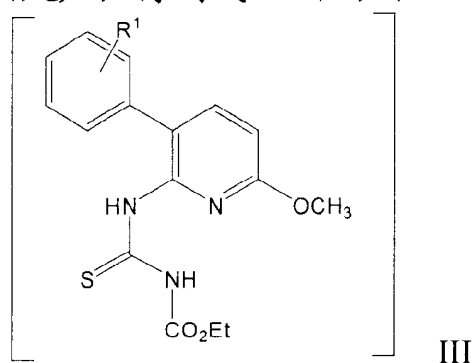
10. 一种药物, 其包含一种或多种权利要求 1-9 任一项所述的式 I 化合物和可药用赋形剂。

11. 权利要求 1 的式 I 化合物的制备方法, 该方法包括

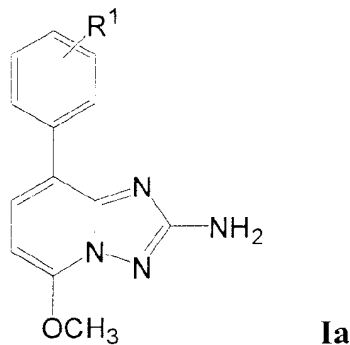
a) 将式 II 化合物



与乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 得到式 III 化合物

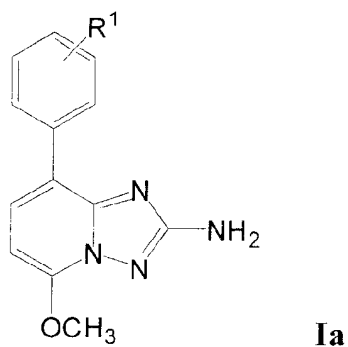


并在羟胺的存在下使式 III 化合物环合, 形成式 Ia 化合物

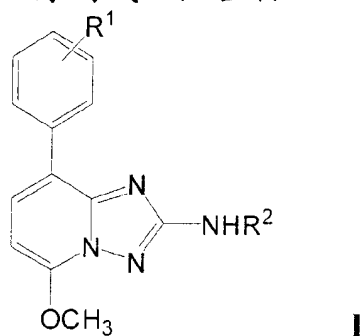


其中 R^1 具有权利要求 1 中给出的含义, 或者

b) 将式 Ia 化合物



与式 R^2Cl 的化合物反应，得到式 I 化合物



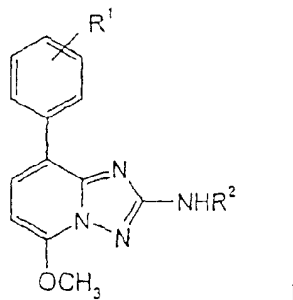
其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 所定义，条件是 R^2 不为氢，
并且

如果需要，将所得化合物转化为可药用酸加成盐。

12. 权利要求 1-9 任一项所述的化合物在制备用于治疗与腺苷 A_{2A} 受体有关之疾病的相应药物中的用途。

用作腺苷受体拮抗剂的
5-甲氧基-8-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物

本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用盐，



其中

R^1 是氢、卤素或低级烷氧基；

R^2 是氢或-C(O)-低级烷基或-C(O)-苯基，其中的苯环是未取代的或者被一或两个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基或三氟甲基的取代基取代；或者 R^2 是-C(O)-呋喃基或-C(O)-噻吩基，其中的环是未取代的或者被卤素取代。

现出人意料地发现通式 I 化合物是腺苷受体的配体。

腺苷通过与特定的细胞表面受体相互作用来调节多种生理学功能。在 1982 年首次提出了腺苷受体作为药物靶点的可能性。腺苷同时在结构学和代谢方面与生物活性的核苷三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)和环腺苷一磷酸(cAMP)有关；并且同时在结构学和代谢方面与生物化学甲基化试剂 S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)有关；其在结构上与辅酶 NAD、FAD 和辅酶 A 有关；并且与 RNA 有关。腺苷和这些相关的化合物一起对于调节细胞代谢的许多方面以及调节不同的中枢神经系统活性具有重要意义。

腺苷受体被分类成 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 和 A_3 受体,属于 G 蛋白偶联的受体家族。腺苷激活腺苷受体引发信号传导机制。这些机制依赖于与 G 蛋白结合的受体。每一种腺苷受体亚型均通过腺苷酸环化酶效应器系统进行分类表征,该系统使用 cAMP 作为第二信使。与 G_i 蛋白偶联的 A_1 和 A_3 受体抑制腺苷酸环化酶,导致细胞 cAMP 水平降低;而 A_{2A} 和 A_{2B} 受体与 G_s 蛋白偶联并激活腺苷酸环化酶,导致细胞 cAMP 水平升高。已知 A_1 受体系统包括磷脂酶 C 的激活以及钾和钙离子通道的调节。 A_3 亚型除了与腺苷酸环化酶结合外,还可以刺激磷脂酶 C,从而激活钙离子通道。

由各种物种(犬、人、大鼠、狗、鸡、牛、豚鼠)克隆了 A_1 受体(326-328 个氨基酸),在哺乳动物物种之间该受体具有 90-95% 的序列同一性。由犬、大鼠、人、豚鼠和小鼠克隆了 A_{2A} 受体(409-412 个氨基酸)。由人和小鼠克隆了 A_{2B} 受体(332 个氨基酸),人 A_{2B} 与人 A_1 和 A_{2A} 受体具有 45% 的同源性。由人、大鼠、狗、兔子和绵羊克隆了 A_3 受体(317-320 个氨基酸)。

有人提出 A_1 和 A_{2A} 受体亚型在腺苷对能量供给的调节中起补充作用。腺苷是一种 ATP 的代谢产物,它从细胞扩散并局部地产生作用而激活腺苷受体,以降低氧的需求(A_1)或增加氧供给(A_{2A}),从而恢复组织内能量的供需平衡。两种亚型的作用都是增加组织可以利用的氧的量,并使细胞免受因短时间的氧失衡所引起的损伤。内源性腺苷的一个重要功能是防止创伤例如组织缺氧、局部缺血、低血压和癫痫发作过程中的损伤。

此外,已知腺苷受体激动剂与表达大鼠 A_3 受体的肥大细胞的结合导致三磷酸肌醇和胞内钙浓度增高,这增强了抗原诱导的炎性介质的分泌。因此, A_3 受体在介导哮喘发作和其它过敏反应中起作用。

腺苷还是一种神经调质,它通过介导中枢抑制作用对生理学脑功能的许多方面所涉及的分子机制的调节具有整体重要性。在创伤例如组织缺氧、局部缺血和癫痫发作后会出现神经递质释放的增加。这些神经递质最终与神经变性和神经死亡有关,而神经变性和神经死亡会引起大脑损伤或个体的死亡。因此,模拟腺苷的中枢抑制作用的腺苷 A_1 激动剂可用作神经保护剂。有人提出腺苷是一种内源性抗惊厥剂,可以抑制兴奋性神经元释放谷

氨酸并抑制神经元放电。因此，腺苷激动剂可用作抗癫痫剂。腺苷拮抗剂可以刺激 CNS 的活性，并且已证实其可用作认知促进剂。选择性的 A_{2a} -拮抗剂在治疗各种形式的痴呆例如早老性痴呆中具有潜在治疗作用并且可用作神经保护剂。腺苷 A_{2a} -受体拮抗剂可以抑制中枢突触末梢释放多巴胺并降低运动活性，从而改善帕金森氏病的症状。腺苷的中枢活性还与镇静、催眠状态、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸、抑郁症和药物滥用所涉及的分子机制有关。因此，作用于腺苷受体的药物具有作为镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗焦虑药、镇痛药、呼吸兴奋药和抗抑郁药的潜在治疗价值。

腺苷在心血管系统中的一个重要作用是作为心脏保护剂。内源性腺苷水平会在局部缺血和组织缺氧时增加，并在创伤期间和之后(预适应)保护心脏组织。因此，腺苷激动剂是潜在的心脏保护剂。

腺苷调节肾功能的许多方面，包括肾素释放、肾小球滤过率和肾脏血流。拮抗腺苷的肾脏作用的化合物是潜在的肾脏保护剂。此外，腺苷 A_3 和/或 A_{2B} 拮抗剂可以用于治疗哮喘和其它过敏反应。

许多文献描述了关于腺苷受体的现有知识，例如下列出版物：

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., (1999), 332, 39-41。

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用盐本身和作为药物活性物质的这些化合物、它们的生产方法，基于本发明化合物的药物及它们的生产方法，以及式 I 化合物在控制或预防基于腺苷系统的调节作用的疾病中的应用，这些疾病是例如早老性痴呆、帕金森氏病、神经保护、精神分裂症、

焦虑、疼痛、呼吸不足、抑郁、哮喘、过敏反应、组织缺氧、局部缺血、癫痫发作和药物滥用。此外，本发明的化合物可用作镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心脏保护剂。本发明最优选的适应症是基于 A_{2A} 受体拮抗活性的那些，包括中枢神经系统病症，例如某些抑郁症、神经保护和帕金森氏病的预防或治疗。

本文中所用的术语“低级烷基”是指含有 1-6 个碳原子的饱和的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的低级烷基是具有 1-4 个碳原子的基团。

术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

术语“低级烷氧基”是指其中的烷基是如上定义的并且通过氧原子连接的基团。

术语“可药用酸加成盐”包括与无机酸和有机酸形成的盐，所述酸是例如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

优选其中 R^2 是被卤素取代的-C(O)-苯基的本发明式 I 化合物。例如下列化合物：

4-氟-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺，
4-溴-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺，
4-溴-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺，
4-氟-N-[8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺，
或
4-氟-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺。

其它优选的是其中 R^2 是被卤素取代的-C(O)-呋喃基的化合物。该组的实例是下列化合物：

5-溴-呋喃-2-甲酸[8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺，或

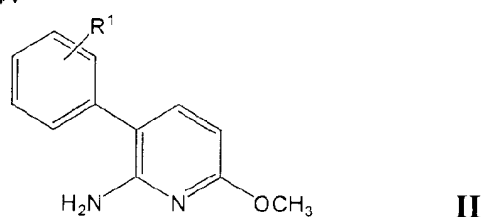
5-溴-呋喃-2-甲酸[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺。

其中 R^2 是 -C(O)-噻吩基的本发明式 I 化合物也是优选的。例如下列化合物：

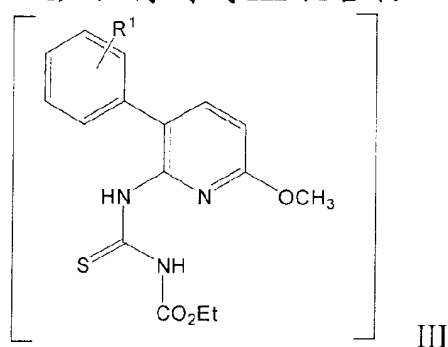
噻吩-2-甲酸[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺。

式 I 化合物及其可药用盐可通过本领域已知的方法制备，例如采用下述方法制备，该方法包括

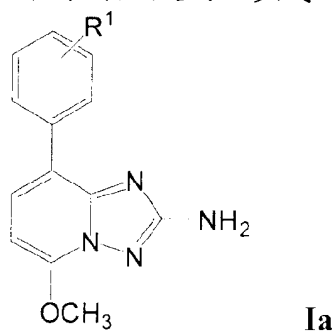
a) 将式 II 化合物



与乙氧羰基异硫氰酸酯反应，得到式 III 化合物

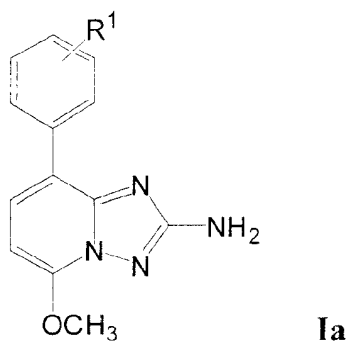


并在羟胺的存在下使式 III 化合物环合，形成式 Ia 化合物

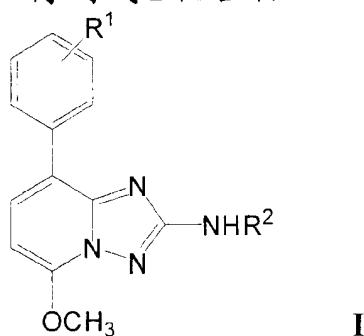


其中 R^1 具有上面给出的含义，或者

b) 将式 Ia 化合物



与式 R^2Cl 的化合物反应，得到式 **I** 化合物



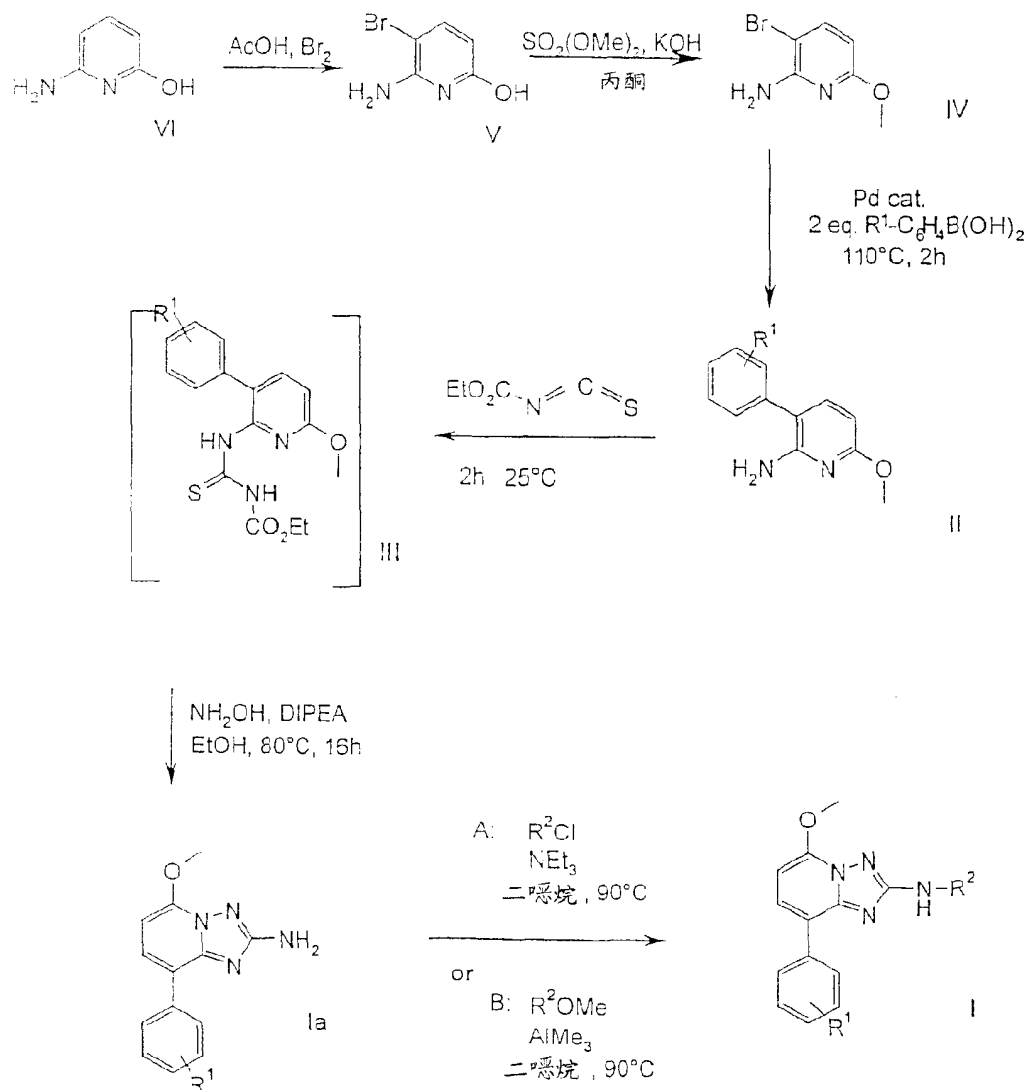
其中 R^1 和 R^2 如上所定义，条件是 R^2 不为氢

并且

如果需要，将所得化合物转化为可药用酸加成盐。

在实施例 1-42 和下面的反应方案 1 中详细描述了式 **I** 化合物的制备。
反应方案 1 中的 DIPEA 是指 N-乙基二异丙基-胺。

反应方案 1



按照反应方案 1，可按照 Kelly, T.R.; Jagoe, C.T.; Gu, Z.所述 (Tetrahedron Letters 1991, 32, 4263-4266)，按如下描述制得式 V 化合物(6-氨基-5-溴-吡啶-2-醇)：在室温下向 6-氨基-吡啶-2-醇的乙酸溶液中加入溴并搅拌 15 分钟。该混合物用水稀释并滤除沉淀。滤液用水稀释，将合并的有机层干燥并蒸发至干。然后将 6-氨基-5-溴-吡啶-2-醇的悬浮液用 KOH 小丸和硫酸二甲酯处理。该混合物在室温搅拌 4 小时后蒸发至干。残余物进行纯化，得到 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺(IV)。此外，将 3-溴-6-甲氧基-吡啶

-2-基-胺、苯基硼酸(其中的苯环可以被 R^1 取代)、 Na_2CO_3 和二氯[1,1'-二(二苯基磷基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成物在二噁烷中的混合物在 $110^\circ C$ 加热 2 小时。将该混合物浓缩,加入稀碳酸氢钠水溶液并萃取。将合并的有机相干燥并蒸发。纯化残余物,得到相应的式 II 化合物,例如 6-甲氧基-3-苯基-吡啶-2-基-胺。将 6-甲氧基-3-苯基-吡啶-2-基-胺(II)和乙氧羰基异硫氰酸酯的混合物在室温搅拌 2 小时,之后蒸发至干。然后将所得式 III 化合物用羟胺盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺(DIPEA)处理。将该混合物在 $80^\circ C$ 加热 16 小时,浓缩至干,加到水中并用乙醚萃取。将合并的有机相干燥并蒸发,得到例如 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(Ia)。将 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺和式 R^2Cl 化合物,例如 3-氟苯甲酰氯和 NEt_3 在二噁烷中的混合物在 $90^\circ C$ 加热 16 小时。纯化该混合物,得到式 I 化合物,例如 3-氟-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺。

按照先前已知的和本领域技术人员熟悉的方法在室温下形成盐。与无机酸形成的盐以及与有机酸形成的盐均包括在内。所述盐的例子为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

式 I 化合物及其可药用加成盐具有有价值的药理学特性。具体而言,发现本发明化合物是腺苷受体配体。

按照下文中给出的试验对化合物进行研究。

人腺苷 A_{2A} 受体

用塞姆利基森林病毒表达系统在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中重组表达人腺苷 A_{2A} 受体。收获细胞,通过离心洗涤两次,匀化并再次通过离心进行洗涤。将最后洗涤的膜沉积物悬浮在 Tris (50mM)缓冲液中,所述缓冲液中含有 120mM NaCl、5mM KCl、2mM $CaCl_2$ 和 10mM $MgCl_2$ (pH 7.4) (缓冲液 A)。在 96 孔培养板中进行 [3H]-SCH-58261 (Dionisotti 等, 1997, Br. J. Pharmacol. 121, 353) 结合试验,试验在 2.5 μ g 膜蛋白、0.5mg Ysi-聚-L-

赖氨酸 SPA 珠和 0.1 U 腺苷脱氨酶的存在下、在最终体积为 200 μ l 的缓冲液 A 中进行。用黄嘌呤胺同类物(XAC; 2 μ M)测定非特异性结合。在 10 μ M 至 0.3nM 的 10 种浓度下对化合物进行测定。所有试验均一式两份地进行并且重复至少两次。将测定培养板在室温下保温 1 小时, 然后离心并用 Packard Topcount 闪烁计数器测定结合的配体。用非线性曲线拟合程序计算 IC₅₀ 值并用 Cheng-Prusoff 方程计算 Ki 值。

根据本发明, 证实式 I 化合物对 A_{2A} 受体具有高度亲和性。下表中描述了所制备的化合物的具体值。

式 I 化合物及式 I 化合物的可药用盐可, 例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬液的形式经口服给药。但也可例如以栓剂的形式直肠给药, 或者以注射液的形式胃肠外给药。

式 I 化合物可用药物惰性的、无机或有机载体加工以生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等, 可用作例如制备片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的适宜载体是, 例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体的多元醇等。根据活性物质的性质, 在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适宜载体是, 例如水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的适宜载体是, 例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或者液体多元醇等。

此外, 药物制剂还可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

含有式 I 化合物或其可药用盐以及治疗惰性的载体的药物及其生产方法也是本发明的目的, 所述生产方法包括, 将一种或多种式 I 化合物和/或可药用酸加成盐以及, 如果需要的话, 一种或多种其它治疗学上有益的物质与一种或多种治疗学惰性的载体一起制成盖仑给药形式。

根据本发明, 式 I 化合物及其可药用盐可用于控制或预防基于腺苷受体拮抗活性的疾病, 例如早老性痴呆、帕金森氏病、神经保护、精神分裂

症、焦虑、疼痛、呼吸不足、抑郁、哮喘、过敏反应、组织缺氧、局部缺血、癫痫发作和药物滥用。此外，本发明的化合物还可用作镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心脏保护剂以及用于生产相应的药物。

根据本发明，首选的适应症包括中枢神经系统疾病，例如某些抑郁症、神经保护和帕金森氏病的治疗或预防。

剂量可在较宽的限度内变化，但在每个具体病例中，当然应根据个体需求进行调整。在口服给药的情况下，对于成人的日剂量可以为约 0.01mg-约 1000mg 通式 I 化合物或相应量的其可药用盐。该日剂量可以以单次剂量给药，或者以划分的剂量给药，此外，当需要时，剂量也可超过上限。

实施例 1

5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

a) 6-氨基-5-溴-吡啶-2-醇

(参考文献: Kelly, T.R.; Jagoe, C.T.; Gu, Z. Tetrahedron Letters 1991, 32, 4263-4266)

在室温下，向 11g (100mmol) 6-氨基-吡啶-2-醇在 220ml 乙酸中的溶液中加入 5.12ml (100mmol) 溴并搅拌 15 分钟。该混合物用水稀释并滤除沉淀。滤液用 400ml 乙酸乙酯萃取 4 次。合并的有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干，得到 12.2g (65%) 浅棕色固体状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 10.0 (s, br, 1H, OH), 7.37 (d, J = 3 Hz, 1H, H-4), 6.10 (s, br, 2H, NH_2), 5.58 (d, J = 3 Hz, 1H, H-3)。

MS m/e (%): 190 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

b) 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺

将 11.58g (61mmol) 6-氨基-5-溴-吡啶-2-醇在 200ml 丙酮中的溶液用 10.3g (184mmol) KOH 小丸和 10g (80mmol) 硫酸二甲酯处理。将该混合物在室温搅拌 4 小时后蒸发至干。加入 400ml 水并将该混合物用 300ml 乙酸

乙酯萃取 4 次。合并的有机相用硫酸镁干燥并蒸发。残余物经快速硅胶柱色谱纯化，用 1:1 己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 3.455g (28%) 橙色油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.54 (d, J = 2 Hz, 1H, H-4), 6.10 (s, br, 2H, NH_2), 5.90 (d, J = 2 Hz, 1H, H-3), 3.75 (s, 3H, OCH_3).

MS m/e (%): 204 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

c) 6-甲氧基-3-苯基-吡啶-2-基-胺

将 330mg (1.625mmol) 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺、396mg (3.25mmol) 苯基硼酸、1ml 2N Na_2CO_3 和 59mg (0.08mmol) 二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加成物在 10ml 二噁烷中的混合物在 110 $^\circ\text{C}$ 下加热 2 小时。将该混合物浓缩，加入稀 Na_2CO_3 水溶液并用 100ml 乙醚萃取两次。合并的有机相用硫酸镁干燥并蒸发。残余物经快速硅胶柱色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯梯度洗脱，得到 230mg (71%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.54 (d, J = 2 Hz, 1H, H-4), 7.43 (m, 5H, Ph), 6.12 (s, br, 2H, NH_2), 5.92 (d, J = 2 Hz, 1H, H-3), 3.73 (s, 3H, OCH_3).

MS m/e (%): 204 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

d) 3-(3-氟-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺

按照步骤 c)，由 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺和 3-氟苯基硼酸合成该标题化合物。

MS m/e (%): 248.7 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

e) 3-(4-氟-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺

按照步骤 c)，由 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺和 4-氟苯基硼酸合成该标题化合物。

MS m/e (%): 218.6 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

f) 3-(4-氯-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺

按照步骤 c), 由 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺和 4-氯苯基硼酸合成该标题化合物。

MS m/e (%): 234.7 ($M+H^+$, 100)。

g) 6-甲氧基-3-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基-胺

按照步骤 c), 由 3-溴-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺和 3-甲氧基苯基硼酸合成该标题化合物。

MS m/e (%): 230.7 ($M+H^+$, 100)。

h) 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

将 230mg (1.15mmol) 6-甲氧基-3-苯基-吡啶-2-基-胺和 142.8 μ l 乙氧羰基异硫氰酸酯的混合物在室温搅拌 2 小时, 之后蒸发至干。残余物加到 20ml MeOH/EtOH 1:1 中并用 399mg (5.74mmol) 羟胺盐酸盐和 590 μ l N-乙基二异丙基胺处理。该混合物在 80℃加热 16 小时后, 浓缩至干, 加到 100ml 水中并用 3 x 150ml 乙醚萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥并蒸发, 得到 379mg (80%)标题化合物。

1H -NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 8.05 (d, J = 8.49 Hz, 2H, 苯基), 7.73 (d, J = 8.31 Hz, 1H, H-7), 7.45 (t, J = 7.26 Hz, 2H, 苯基), 7.33 (d, t = 7.26 Hz, 1H, 苯基), 6.52 (d, J = 8.31 Hz, 1H, H-6), 6.08 (s, br, 2H, NH_2), 4.09 (s, 3H, OCH_3)。

MS m/e (%): 241.3 ($M+H^+$, 100)。

实施例 2

8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

按照实施例 1h), 如下所述合成 8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺: 将 3-(3-氟-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基-胺与乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 随后将相应的中间体与羟胺盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺反应。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 8.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H, 苯基), 7.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H, 苯基), 6.88 (d, J = 8.37 Hz, 1H, 7-H), 7.49 (m, 1H, 苯基), 7.15 (m, 1H, 苯基), 6.53 (d, J = 8.37 Hz, 1H, 6-H), 6.14 (s, br, 2H, NH₂), 4.1 (s, 3H, OCH₃).

MS m/e (%): 259.1 (M+H⁺, 100).

实施例 3

8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

按照实施例 1h), 如下所述合成 8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺: 将 3-(4-氟-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基胺和乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 随后将相应的中间体与羟胺盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺反应。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 8.16 (t, J = 5.67 Hz, 2H, 苯基), 7.79 (d, J = 8.22 Hz, 1H, H-7), 7.34 (t, J = 5.67 Hz, 2H, 苯基), 6.57 (d, J = 8.22 Hz, 1H, H-6), 6.19 (s, br, 2H, NH₂), 4.15 (s, 3H, OCH₃).

MS m/e (%): 259.1 (M+H⁺, 100).

实施例 4

8-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

按照实施例 1h), 如下所述合成 8-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺: 将 3-(4-氯-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基胺和乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 随后将相应的中间体与羟胺盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺反应。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 8.13 (d, J = 8.67 Hz, 2H, 苯基), 7.79 (d, J = 8.37 Hz, 1H, H-7), 7.51 (d, J = 8.67 Hz, 2H, 苯基), 6.53 (d, J = 8.37 Hz, 1H, H-6), 6.11 (s, br, 2H, NH₂), 4.09 (s, 3H, OCH₃).

MS m/e (%): 275.2 (M+H⁺, 100).

实施例 5

5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

按照实施例 1h), 如下所述合成 8-(3-甲氧基-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺: 将 3-(3-甲氧基-苯基)-6-甲氧基-吡啶-2-基胺和乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 随后将相应的中间体与羟胺盐酸盐和 N-乙基二异丙基胺反应。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ = 7.76 (d, J = 8.25 Hz, 1H, H-7), 7.68 (s, 1H, 苯基), 7.62 (d, J = 7.89 Hz, 1H, 苯基), 7.36 (t, J = 7.89 Hz, 1H, 苯基), 6.91 (d, J = 7.89 Hz, 1H, 苯基), 6.51 (d, J = 8.25 Hz, 1H, H-6), 6.07 (s, br, 2H, NH₂), 4.09 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

MS m/e (%): 271.2 (M+H⁺, 100).

实施例 6

3-氟-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺

将 15mg (0.062mmol) 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺、11mg (0.068mmol) 3-氟苯甲酰氯和 31.5 μ l (0.312mmol) NEt₃ 在 1ml 二噁烷中的混合物在 90℃ 加热 16 小时。该混合物经反相制备型 HPLC 纯化, 用 乙腈/水梯度洗脱。蒸发, 得到标题化合物。

MS m/e (%): 281.7 ((M+CH₃CN)⁺, 100).

实施例 7

3-溴-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 6, 由 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺和 3-溴-苯甲酰氯合成该标题化合物。

(MS m/e (%): 423.3 (M+H⁺, 100).

实施例 8

4-氟-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 6, 由 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯合成该标题化合物。

(MS m/e (%): 362.4 (M+H⁺, 100)。

实施例 9

3-甲氧基-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 6, 由 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺和 3-甲氧基-苯甲酰氯合成该标题化合物。

(MS m/e (%): 374.4 (M+H⁺, 100)。

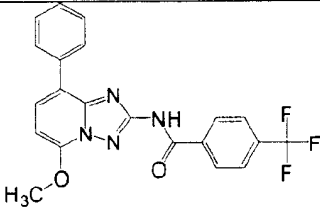
实施例 10

4-溴-N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯甲酰胺

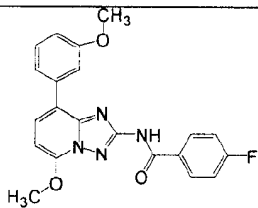
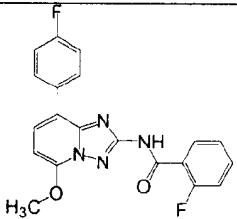
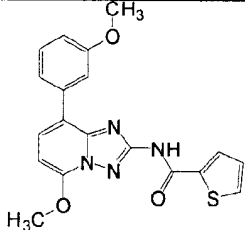
向 24mg (0.1mmol) 5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺在 1ml 二噁烷中的溶液中加入 0.4ml (0.4mmol) 1M AlMe₃ 的甲苯溶液并使该混合物在室温搅拌 1 小时。加入 86mg (0.4mmol) 4-溴-苯甲酸甲酯在 1ml 二噁烷中的溶液并将该混合物在 90℃ 搅拌 48 小时。加入 0.5ml 1N HCl 水溶液并将该混合物蒸发至干。将残余物加到 1.5ml 甲酸和 0.5ml 甲醇中, 然后进行反相 HPLC 色谱, 用水/乙腈梯度洗脱。蒸发洗脱液, 得到 6mg (15%) 标题化合物。

MS m/e (%): 423.3 (M+H⁺, 100)。

按照实施例 10, 合成了其它的[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶衍生物。在下表中汇总了结果, 其中包括实施例 11-实施例 21。

序号	HA2a KI (nM)	结构式	名称	MW	MS MH ⁺ (%)
11	884		N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺	412.4	413 (100)

序号	HA2a KI (nM)	结构式	名称	MW	MS MH ⁺ (%)
12	776		4-溴-N-[8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺	441.3	442 (100)
13	480		4-溴-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺	453.3	454 (100)
14	908		2-溴-N-[8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-5-甲氧基-苯甲酰胺	471.3	472 (100)
15	572		5-溴-2-甲酰[8-(3-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺	431.2	432 (100)
16	560		5-溴-2-甲酰[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺	443.3	444 (100)
17	984		N-(5-甲氧基-8-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-甲基-苯甲酰胺	358.4	359 (100)
18	664		4-氟-N-[8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺	380.4	381 (100)

序号	HA2a KI (nM)	结构式	名称	MW	MS MH ⁺ (%)
19	748		4-氟-N-[5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺	392.4	393 (100)
20	784		2-氟-N-[8-(4-氟-苯基)-5-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-苯甲酰胺	380.4	381 (100)
21	516		噻吩-2-甲酸 [5-甲氧基-8-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺	380.4	381 (100)

片剂 (湿法制粒)

项	成分	mg/片			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总计	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>167</u>	<u>831</u>

制备方法

1. 混合 1、2、3 和 4 项并用纯水制粒。
2. 在 50℃ 下干燥该颗粒。
3. 用适宜的研磨设备使该颗粒过筛。
4. 加入第 5 项并混合 3 分钟；在适宜的压片机上压片。

<u>项</u>	<u>成分</u>	<u>胶囊制剂</u>			
		<u>mg/胶囊</u>			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总计	<u>200</u>	<u>200</u>	<u>300</u>	<u>600</u>

制备方法

1. 将 1、2 和 3 项在适宜的混合器中混合 30 分钟。
2. 加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟。
3. 填充到适合的胶囊中。