

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 401/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02826263.8

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1290842C

[22] 申请日 2002.12.27 [21] 申请号 02826263.8
[30] 优先权
[32] 2001.12.28 [33] KR [31] 10-2001-0086698
[86] 国际申请 PCT/KR2002/002447 2002.12.27
[87] 国际公布 WO2003/055875 英 2003.7.10
[85] 进入国家阶段日期 2004.6.28
[73] 专利权人 CJ 株式会社
地址 韩国首尔
[72] 发明人 赵日焕 林智雄 卢智英 金钟勋
朴相旭 柳炯喆 金载学 金种镐
王昭英 金达铉 柳春善
审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
代理人 丁香兰

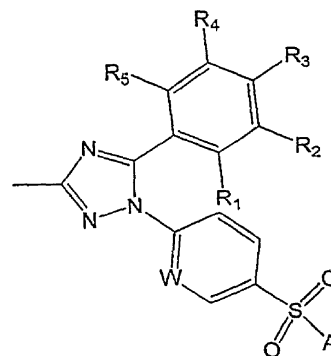
权利要求书 2 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

用作高选择性环加氧酶 - 2 抑制剂的二芳基
1,2,4-三唑衍生物

[57] 摘要

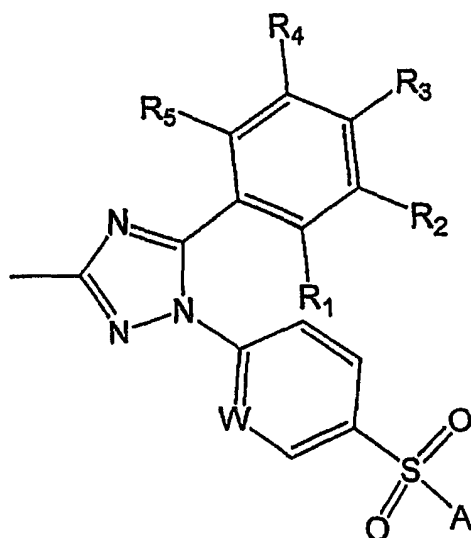
本发明涉及一种用作高选择性环加氧酶 - 2 抑制剂的新型二芳基 1, 2, 4 - 三唑衍生物, 其由以下式(1)表示, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、W 和 A 如本说明书中所定义。



(1)

1. 式 1 化合物及其可药用盐, 所述式 1 是:

式 1



5

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢; 卤素; 未取代的或具有卤素取代基的 $C_1 \sim C_3$ 烷基; OCH_3 , 而且 A 为 CH_3 或 NH_2 , W 为 CH 或 N 。

2. 根据权利要求 1 所述的式 1 化合物, 其中, 所述的式 1 化合物
10 选自由以下物质组成的组:

- 4-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺;
- 4-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 4-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 4-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 15 4-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺;
- 4-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 4-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 4-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 4-[5-(3-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
- 20 4-[5-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;

- 4-[5-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
4-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
4-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺;
6-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺;
5 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
10 6-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑;
5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑;
15 5-(4-氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑;
5-(4-溴-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑; 以及
2-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-5-甲磺酰基-吡啶。

用作高选择性环加氧酶-2 抑制剂的二芳基 1,2,4-三唑衍生物

5 技术领域

本发明涉及一种用作高选择性环加氧酶-2 抑制剂的二芳基 1,2,4-三唑衍生物。

背景技术

10 大多数的非甾族化合物类消炎药物通过抑制环加氧酶或前列腺素 G/H 合酶的酶活性而产生诸如消炎、止痛以及退热之类的作用。另外，它们也能抑制由激素诱发的子宫收缩和多种癌症中的细胞增殖。最初，只知道在奶牛体内发现的作为组成酶的环加氧酶-1。但是最近，已明确地将环加氧酶-2 与环加氧酶-1 区分开来，环加氧酶-2 能够容易地被促细胞
15 分裂剂、内毒素、激素、生长因子、细胞因子等所激发。

前列腺素具有多种病理学和生理学的功能。准确地说，作为组成酶的环加氧酶-1 参与了基本的内源性前列腺素的分泌，并且在诸如胃内稳态、肾血液循环等生理学方面发挥重要的作用。另一方面，环加氧酶-2 由发炎因子、激素、生长因子、细胞因子等诱导，因而在前列腺素的病理学效应方面发挥重要的作用。因此，由于与诸如传统的非甾族化合物
20 药剂等消炎药物相比，环加氧酶-2 的选择性抑制剂的作用机理不同，所以该抑制剂应该没有副作用，且表现出消炎活性、止痛活性以及解热活性等功能。并且，预计其也能抑制由激素诱导的子宫收缩以及多种癌症中的细胞增殖。尤其地，它也可能带来一些副作用，例如肠胃毒性、肾
25 毒性等。同时也认为它能够防止收缩性前列腺素类化合物的合成，从而抑制由前列腺素类化合物诱发的平滑肌收缩。因此，可将其有效地用于治疗早产、痛经、哮喘以及与嗜酸性白细胞有关的一些疾病。此外，它也被广泛地开发以用来治愈骨质疏松症、青光眼以及抑郁症(athymia)，这在许多文献中已有所披露，特别是选择性环加氧酶-2 抑制剂的有用性

(参考文献: John Vane, "Towards a better aspirin", *Nature*, 第 367 卷, 215-216 页, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting 以及 Y. S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" *Drug News and Perspectives*, 第 7 卷, 501-512 页, 1994; David B. Reitz 5 以及 Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, James A. Bristol 编, 第 30 卷, 179-188 页, 1995)。

已有报道称环加氧酶-2 的选择性抑制剂具有不同的结构形式。在这些结构形式中, 研究最多的是二芳基杂环结构即三环体系, 并已将其开发用于构成许多候选物质。在这个结构中, 至关重要的是, 一个苯基上 10 存在亚磺酰基或甲磺基。最初的具有上述结构的物质被确定为 Dup697(*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 第 5 卷, 第 18 期, 第 2123 页, 1995 年)。随后, 公开了作为衍生物的具有吡唑结构的 SC-58635(*Journal of Medicinal Chemistry*, 第 40 卷, 第 1347 期, 1997 年)、具有呋喃酮结构的 MK-966(WO 95/00501)等物质。

15

发明内容

基于上述技术背景, 本发明的发明者尝试开发作为高选择性环加氧酶-2 抑制剂的新型化合物。结果发现式 1 的二芳基 1,2,4-三唑衍生物能够满足这样的目的, 该二芳基 1,2,4-三唑衍生物含有作为传统化学物质的特 20 定结构的亚磺酰氨基苯基或甲磺酰基苯基。

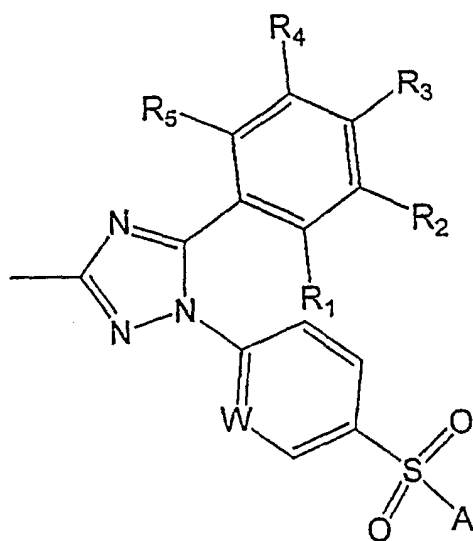
因此, 本发明的目的之一在于提供式 1 的二芳基 1,2,4-三唑衍生物及其可药用盐。

将在下文中更清晰地描述本发明。

本发明涉及以下式 1 的二芳基 1,2,4-三唑衍生物及其可药用盐。

25

(式 1)



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢; 卤素; 未取代的或具有卤素取代基的 $C_1 \sim C_3$ 烷基; NO_2 、 NH_2 、 OH 、 OCH_3 、 CO_2H 或 CN ,
 5 而且 A 为 CH_3 或 NH_2 , W 为 CH 或 N 。

具体实施方式

本发明的化合物也能够以可药用盐的形式存在, 其中所述可药用盐意为药学上可接受的包括有机盐和无机盐的无毒性盐。所述无机盐包括
 10 铝、铵、钙、铜、铁、锂、镁、锰、钾、钠和锌等, 优选为铵、钙、镁、钾和钠。所述有机盐包括伯胺、仲胺、叔胺、天然取代的胺类、环胺类、经由阳离子交换树脂制备的改性盐类等。更优选地, 该有机盐类可选自由以下物质组成的组: 精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、 N,N -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、
 15 N -乙基吗啉、 N -乙基哌啶、 N -甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺(glucamine)、氨基葡萄糖(glucosamine)、组氨酸、羟胺、 N -(2-羟乙基)哌啶、 N -(2-羟乙基)吡咯烷、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇等。

此外, 本发明的化合物如果为碱性的话, 也可以是药学上可接受的
 20 包括有机酸和无机酸在内的无毒性酸的盐形式。优选的情况下, 该无毒

酸可选自由以下物质组成的组：乙酸、己二酸、天冬氨酸、1,5-萘二磺酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、1,2-乙烷二磺酸、乙磺酸、乙二胺四乙酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、氢碘酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苦杏仁酸、甲磺酸、粘酸、2-萘二磺酸、硝酸、乙二酸、parnoic acid、泛酸、磷酸、新戊酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一烷酸和10-十一烯酸等。更优选的是丁二酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、甲磺酸、磷酸、硫酸和酒石酸等。

优选地，本发明的作为选择性环加氧酶-2抑制剂的式1化合物中的
10 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、卤素、 CH_3 或 OCH_3 ，A为 CH_3 或 NH_2 ，而且W为CH或N。

对于本发明的优选实施方案，以下更清楚地描述了式1化合物：

4-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺；

4-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

15 4-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺；

4-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

20 4-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(3-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

4-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

25 4-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺；

6-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺；

6-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺；

6-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺；

- 6-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
6-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
5 6-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺;
1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑;
5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑;
5-(4-氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑;
5-(4-溴-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑; 以及
10 2-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-5-甲磺酰基-吡啶。

另一方面,本发明的式1化合物能够通过下面列举的步骤进行制备。

然而,本发明的化合物的制备方法并不限于下列的说明,尤其是不限于反应溶剂、碱、所用试剂的量等因素。

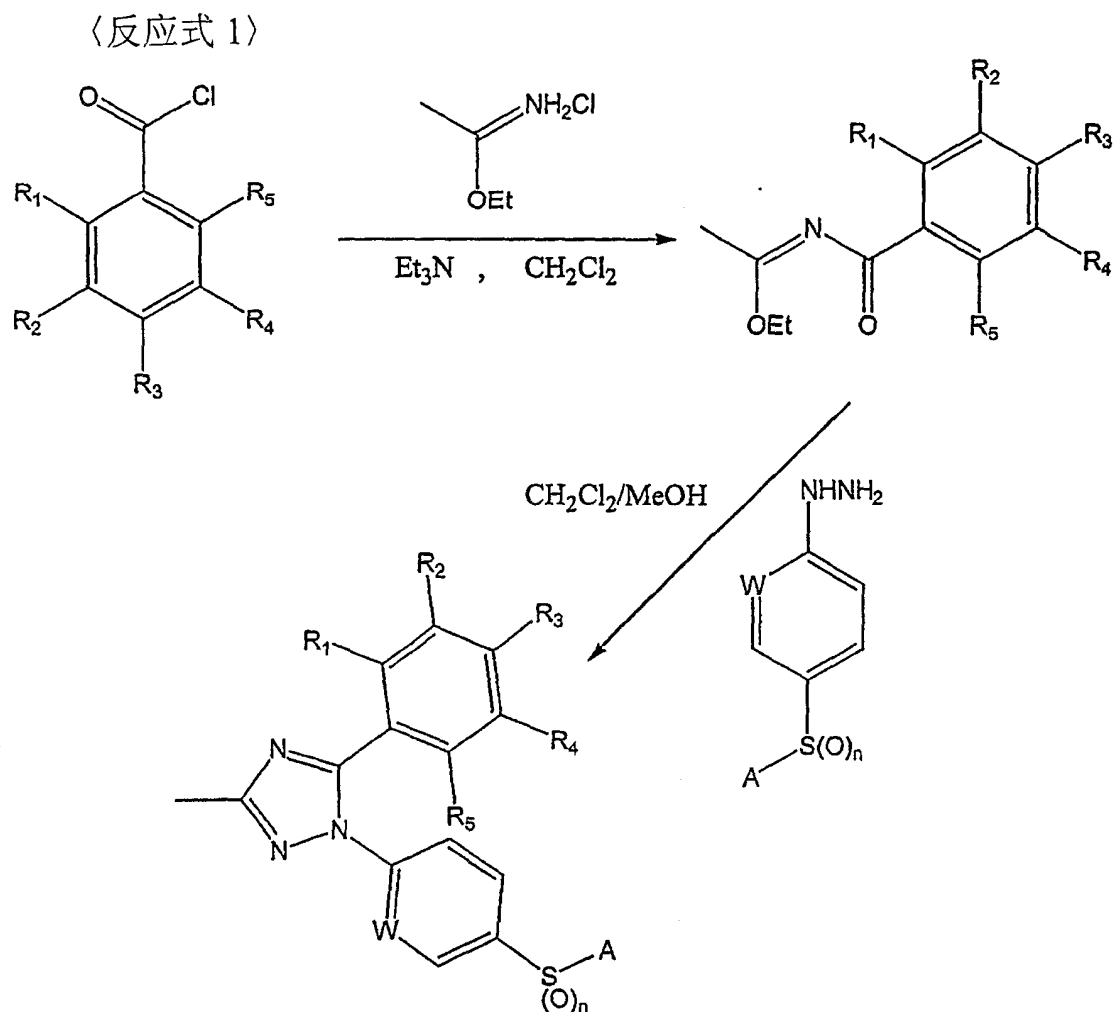
- 并且,本发明的化合物可通过开发和结合本说明书中所描述的或在
15 本领域技术人员的其他文献中公开的多种合成方法,以一种相互协调并且任意的方式进行制备。

本领域的技术人员应当理解,可以根据以上说明书公开的构思和具体实施方案方便地修改或设计其他实施方案。

本发明的式1化合物能够通过下列反应式1中所示的方法而制得。

20

25



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 W 和 A 的定义如上, n 为 0 或 2。

正如上述反应式 1 所示范的, 本发明的化合物可通过由苯甲酰卤或苯甲酰卤衍生物作为原料的两步反应而进行制备。

通过上述反应式 1 的方法制备本发明化合物的过程详细描述如下。

第一步中, 乙酰亚氨酸乙酯(ethylacetimidate)或其盐与苯甲酰卤或苯甲酰卤衍生物的反应应该特定地在碱存在下完成。具体地说, 该反应通过

10 在室温下采用二氯甲烷来进行。所用有机碱可选自由三乙胺(Et_3N)、三甲胺、三丙胺、吡啶和咪唑等组成的组; 所用无机碱可选自由乙酸钠、氢氧化钠、氢化钠、氢氧化钾、碳酸钠和碳酸钾等组成的组。更优选地, 可采用三乙胺。

第二步中，形成三唑的反应是室温下通过将胍化合物与第一步中所得的物质在二氯甲烷与甲醇(MeOH)的混合溶剂中反应来进行的。若该胍化合物为盐形式，该反应在存在诸如三乙胺、三甲胺、三丙胺、吡啶和咪唑等碱的条件下进行。

5 特别需要指出的是，若该胍化合物中 $n=2$ ，就无需进行氧化反应，但若该胍化合物中 $n=0$ ，则在最后一个步骤中就需要进行氧化反应处理。

 上述的胍化合物可选自由以下物质组成的组：4-甲硫基-苯基盐酸胍、4-胍基苯磺酰胺盐酸盐、6-胍基吡啶-3-磺酰胺以及 5-甲磺酰基吡啶-2-基胍。在这些化合物中，4-甲硫基-苯基盐酸胍(*Tetrahedron Letters*, 第 28 卷, 10 第 42 期, 第 4933 页, 1987 年)和 6-胍基吡啶-3-磺酰胺(美国专利第 4,204,870 号)是通过已经公开的方法合成的。5-甲磺酰基吡啶-2-基胍(*The Journal of Organic Chemistry*, 第 56 卷, 第 16 期, 第 4974 页, 1991 年)是应用已经公开的方法来合成的。

 通过在二氯甲烷中采用氧化剂来实施形成磺胺或甲基砜的氧化反
15 应。该氧化剂可选自由 MMPP(单过氧化邻苯二甲酸镁六水合物)、MCPBA(间氯过氧化苯甲酸)和过硫酸氢钾制剂(过一硫酸钾)等物质组成的组。更优选地，可采用 MMPP。

 在反应完成之后，可通过诸如色谱法、重结晶等普通处理方法处理所得的产物以使其得到分离和提纯。

20 本发明的式 1 化合物对环加氧酶-2 具有选择性抑制的活性，从而可被用作酶抑制剂。作为针对环加氧酶-2 的选择性抑制剂的式 1 化合物可以作为传统非甾族化合物消炎药物的替代品。具体地说，它改善了传统的非甾族化合物中消炎药物的副作用，且可用于治疗患者的消化性溃疡、胃炎、局限性肠炎(partial enteritis)、溃疡性结膜炎、憩室炎、肠胃出
25 血、低凝血酶原血症等。此外，预计其也能在治疗诸如骨关节炎、类风湿性关节炎等炎症方面发挥有效作用。

 本发明的化合物可以以单剂量或以分剂量的形式施用，这取决于临床目的。患者的特定剂量各不相同，其取决于诸如药物化合物的种类、患者的体重、性别、身体状态、饮食、给药期、给药方法、排泄率、药

物组成以及疾病的严重程度等因素。

可以采用以下的药物形式施用本发明的化合物：口服药物、局部药物、肠胃外(皮下、静脉和肌肉注射或注射剂)药物、吸入药物或直肠药物。在将这些化合物制成药物时，可以从本领域技术人员熟知的现有技术中适当地选择一种或一种以上常用的载体、制备方法等。

为了达到所期望的临床给药的目的，本发明的式 1 活性化合物能够同时与其他传统药物中的一种以上的组分一起施用。

然而，如果为了达到选择性地抑制环加氧酶-2 的目的，含有本发明的化合物的药物并不限于上述的形式。用于抑制酶的所有种类的药物均有可能在本发明的范围之内。

实施例

本发明的实用实施方案与目前的优选实施方案如下列实施例所示。

然而，应当理解的是，本领域技术人员根据本说明书公开的内容，可以在本发明的精神和范围内作出修改和改进。

〈参考例 1〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-苯甲酰胺的制备

将 1.0g (8.09mmol) 乙酰亚氨酸乙酯盐酸盐在室温下溶于 40ml 二氯甲烷中，然后滴加三乙胺 1.08ml (16.99mmol)，在室温下搅拌 30 分钟。然后，将反应溶液冷却至 0℃，向反应溶液中缓慢滴加苯甲酰氯 1.03g (7.35mmol)，滴加时间为 10 分钟，并在室温下搅拌 4 小时。反应完成之后，以水和饱和盐水洗涤该反应溶液，然后以无水硫酸镁干燥。然后，将所得产物减压过滤，经由快速色谱法(flash column chromatography) (乙酸乙酯：正己烷=2：8)提纯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-苯甲酰胺(1.20g，产率：86%)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25(t, 3H, J=7.1Hz), 1.96(s, 3H), 4.20(q, 2H, J=7.1Hz), 7.32-7.38(m, 2H), 7.43-7.46(m, 1H), 7.90-7.95(m, 2H)

〈参考例 2〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲基-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应，不同之处在于以 1.14g (7.35mmol)对甲苯基氯替代苯甲酰氯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-

乙叉基)-4-甲基-苯甲酰胺(1.23g, 产率: 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 2.40(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.28-7.33(m, 2H), 7.90-7.95(m, 2H)

〈参考例 3〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲氧基-苯甲酰胺的制备

5 以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.25g (7.35mmol)对氯苯甲醚替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲氧基-苯甲酰胺 (1.28g, 产率: 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 3.79(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.28-7.33(m, 2H), 7.90-7.95(m, 2H)

10 〈参考例 4〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氟-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.17g (7.35mmol) 4-氟苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氟-苯甲酰胺 (1.17g, 产率: 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.28-7.33(m, 2H), 7.90-7.95(m, 2H)

15 〈参考例 5〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氯-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.29g (7.35mmol) 4-氯苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氯-苯甲酰胺 (1.43g, 产率: 86%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29(dd, 2H, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 7.91(dd, 2H, $J_1=4.0\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$)

〈参考例 6〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺的制备

25 以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.61g (7.35mmol) 4-溴苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺 (1.62g, 产率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.29(dd, 2H, $J_1=4.4\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 7.91(dd, 2H, $J_1=4.0\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$)

〈参考例 7〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氟-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应，不同之处在于以 1.17g (7.35mmol) 3-氟苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氟-苯甲酰胺 (1.28g，产率：83%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.22-7.27(m, 1H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.68-7.72(m, 1H), 7.79-7.83(m, 1H)

〈参考例 8〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氯-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行该反应，不同之处在于以 1.29g (7.35mmol) 3-氯苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氯-苯甲酰胺(1.41g，产率：85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.15-7.31(m, 2H), 7.75-7.85(m, 2H)

〈参考例 9〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-溴-苯甲酰胺的制备

15 以与参考例 1 相同的方法进行反应，不同之处在于以 1.61g (7.35mmol) 3-溴苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-溴-苯甲酰胺 (1.57g，产率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.13-7.17(m, 1H), 7.30-7.32(m, 1H), 7.74-7.76(m, 1H),
20 7.83-7.87(m, 1H)

〈参考例 10〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-甲氧基-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应，不同之处在于以 1.25g (7.35mmol) 间氯苯甲醚替代苯甲酰氯。因而，获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-甲氧基-苯甲酰胺(1.31g，产率：81%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.55-6.60(m, 1H), 6.99-7.02(m, 1H), 7.03-7.05(m, 1H), 7.33-7.36(m, 1H)

〈参考例 11〉 N-(1-乙氧基-乙叉基)-2-甲氧基-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应，不同之处在于以 1.25g

(7.35mmol)邻氯苯甲醚替代苯甲酰氯。因而,获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-2-甲氧基-苯甲酰胺 (1.22g, 产率: 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 7.00(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.10-7.14(m, 3H)

5 <参考例 12> N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.47g (7.35mmol) 3,5-二甲氧基苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺 (1.51g, 产率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 3.80(s, 10 6H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.63(t, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.15(d, 2H, $J=2.3\text{Hz}$)

<参考例 13> N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺的制备

以与参考例 1 相同的方法进行反应, 不同之处在于以 1.25g (7.35mmol) 3,4-二甲氧基苯甲酰氯替代苯甲酰氯。因而, 获得液态的 N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺 (1.44g, 产率: 78%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25(t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.96(s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.20(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.91(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 6.98(s, 1H), 7.01(d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$)

<实施例 1>

4-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺的制备

20 将 400mg (2.09mmol)N-(1-乙氧基-乙叉基)-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺 (368mg, 产率: 56%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.44-7.49(m, 5H), 7.52(s, 2H), 7.56(dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 7.89 (dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$)

熔点: 192~194℃

〈实施例 2〉

4-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 438mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氟-苯甲酰胺溶于 20ml
5 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺
盐酸盐加入该溶液。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol)
三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中,
以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水
硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行
10 重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯
磺酰胺(424mg, 产率: 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.27-7.31(m, 2H),
7.47-7.51(m, 2H), 7.52(s, 2H), 7.56(dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 7.89(dt, 2H,
 $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$)

15 熔点: 220~221℃

〈实施例 3〉

4-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 472mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氯-苯甲酰胺溶于 20ml
二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰
20 胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml
(2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该
反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水
洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮
和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]
25 三唑-1-基]-苯磺酰胺 (423mg, 产率: 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.46(dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$,
 $J_2=2.1\text{Hz}$), 7.50-7.54(m, 4H), 7.58(dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 7.89 (dt, 2H,
 $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$)

熔点: 247~249℃

〈实施例 4〉

4-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 565mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胼基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺 (600mg, 产率: 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.39(dt, 2H, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$), 7.51(s, 2H), 7.58(dt, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 7.67(dt, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 7.91(dt, 2H, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$)

熔点: 240~241°C

15 〈实施例 5〉

4-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺的制备

将 429mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胼基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯磺酰胺(467mg, 产率: 68%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.30(s, 3H), 2.35(s, 3H), 7.18(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.31(d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52(s, 2H), 7.53(dd, 2H, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$), 7.91(dd, 2H, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$)

熔点: 248~249°C

〈实施例 6〉

4-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 462mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺 (381mg, 产率: 53%)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.35(s, 3H), 3.78(s, 3H), 6.98(d, 2H, J=8.9Hz), 7.37(d, 2H, J=8.9Hz), 7.52(s, 2H), 7.56(d, 2H, J=8.7Hz), 7.91(d, 2H, J=8.7Hz)

熔点: 230~231℃

〈实施例 7〉

4-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 438mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氟-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(382mg, 产率: 55%)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 2.35(s, 3H), 7.22-7.38(m, 3H), 7.45-7.50(m, 1H), 7.53(s, 2H), 7.58(dt, 2H, J₁=8.6Hz, J₂=2.4Hz), 7.91(dt, 2H, J₁=8.6Hz, J₂=2.4Hz)

熔点: 197~199℃

〈实施例 8〉

4-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 472mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氯-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(517mg, 产率: 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.30(d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$),
7.45(t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.51-7.62(m, 6H), 7.91(d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$)

熔点: 146~147°C

〈实施例 9〉

4-[5-(3-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 565mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-溴-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(3-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(543mg, 产率: 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.33-7.41(m, 2H), 7.53(s, 2H), 7.58(dt, 2H, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 7.68-7.73(m, 2H), 7.91(dt, 2H, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$)

熔点: 152~153°C

〈实施例 10〉

4-[5-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 462mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基

苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后，在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而，获得固态的 4-[5-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(503mg，产率：70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.70(s, 3H), 6.85-7.07 (m, 3H), 7.31(t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51(s, 2H), 7.58(dd, 2H, $J_1=6.6\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$), 7.91(dd, 2H, $J_1=6.6\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$)

熔点：211~212℃

〈实施例 11〉

4-[5-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 462mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-2-甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后，在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品经由快速色谱法(乙酸乙酯：正己烷=7：3)提纯。因而，获得液态的 4-[5-(2-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(86mg，产率：12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.04(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.12(dt, 1H, $J_1=7.4\text{Hz}$, $J_2=1.0\text{Hz}$), 7.38-7.45(m, 4H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.81(dt, 2H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$)

〈实施例 12〉

4-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 536mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,4-二甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后，在室温下 10 分钟内缓慢滴

加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(575mg, 产率: 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.80(s, 3H), 7.92-7.03(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.58 (dt, 1H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.6\text{Hz}$), 7.91(dt, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.6\text{Hz}$)

熔点: 176~178°C

10 〈实施例 13〉

4-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺的制备

将 536mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 515mg (2.23mmol) 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 4-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺酰胺(551mg, 产率: 69%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.65(s, 6H), 6.54(d, 2H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.60(t, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.51(s, 1H), 7.58(dt, 1H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 7.91(dt, 2H, $J_1=9.1\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$)

熔点: 207~208°C

〈实施例 14〉

25 6-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺的制备

将 400mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水

洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而，获得固态的 6-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺(336mg，产率：51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.40-7.51(m, 5H), 7.73(s, 2H), 7.98(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 8.68 (dd, 1H, $J_1=2.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$)

熔点：203~204°C

〈实施例 15〉

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

10 将 438mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氟-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品在
15 丙酮和己烷中进行重结晶。因而，获得固态的 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(391mg，产率：56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.55-7.69(m, 2H), 7.73(s, 2H), 7.98(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 8.68(dd, 1H, $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$)

20 熔点：221~222°C

〈实施例 16〉

6-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

25 将 472mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氯-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而，获得固态的 6-[5-(4-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(446mg，产率：61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.45-7.51(m, 4H), 7.73(s, 2H), 7.98(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 8.68(d, 1H, $J=1.6\text{Hz}$)

熔点: 215~217°C

5 〈实施例 17〉

6-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

将 565mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入
10 到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(437mg, 产率: 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.45-7.48(m, 2H),
15 7.63-7.66(m, 2H), 7.72(s, 2H), 7.98(dd, 1H, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$), 8.41(dd, 1H, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 8.68(dd, 1H, $J_1=2.3\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$)

熔点: 221~222°C

〈实施例 18〉

6-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺的制备

20 将 429mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得
25 产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-(3-甲基-5-对甲苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺(372mg, 产率: 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 2.40(s, 3H), 7.20(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.35(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.69(s, 2H), 7.90(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.38(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 8.68(t, 1H, $J=0.7\text{Hz}$)

熔点: 198~199°C

〈实施例 19〉

6-[5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

将 462mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-甲氧基-苯甲酰胺溶于
5 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基
吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml
水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层
用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得
产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-[5-(4-甲氧基-苯
10 基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(397mg, 产率: 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.78(s, 3H), 6.98(dt, 2H,
 $J_1=9.7\text{Hz}$, $J_2=6.0\text{Hz}$), 7.42(dt, 2H, $J_1=7.6\text{Hz}$, $J_2=2.9\text{Hz}$), 7.73(s, 2H), 7.98(dd,
1H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=3.4\text{Hz}$), 8.68(dd, 1H,
 $J_1=2.4\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$)

15 熔点: 191~192°C

〈实施例 20〉

6-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

将 438mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氟-苯甲酰胺溶于 20ml
二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-
20 磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入
到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和
盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在
丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基
-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(370mg, 产率: 53%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 7.30-7.38(m, 3H),
7.43-7.51(m, 1H), 7.73(s, 2H), 7.98(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$,
 $J_2=2.4\text{Hz}$), 8.68(d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$)

熔点: 195~196°C

〈实施例 21〉

6-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的制备

将 472mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3-氯-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入
5 到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-[5-(3-氯-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(358mg, 产率: 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.40(s, 3H), 7.33-7.36(m, 2H),
10 7.50-7.58(m, 1H), 7.61-7.63(m, 1H), 7.75(s, 2H), 8.00(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 8.37(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$), 8.56(dd, 1H, $J_1=2.3\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$)

熔点: 169~168°C

〈实施例 22〉

6-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺的
15 制备

将 536mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 433mg (2.23mmol) 6-胍基吡啶-3-磺酰胺加入到该溶液中, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有
20 机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而, 获得固态的 6-[5-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-磺酰胺(496mg, 产率: 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.70(s, 6H), 6.57-6.62(m, 2H), 7.73(s, 2H), 7.98(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$), 8.43(dd, 1H, $J_1=8.5\text{Hz}$,
25 $J_2=2.5\text{Hz}$), 8.78(dd, 1H, $J_1=2.5\text{Hz}$, $J_2=0.5\text{Hz}$)

熔点: 195~196°C

〈实施例 23〉

3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 400mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯

甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 439mg (2.23mmol) (4-甲硫基-苯基) 盐酸肼加入到该溶液中。然后，在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml(2.51mmol)三乙胺，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，将所得产品通过快速色谱法(乙酸乙酯：正己烷=1：1)提纯。因而，获得液态的 3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑(359mg，产率：61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 2.47(s, 3H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.23-7.25(m, 3H), 7.51-7.55(m, 2H)

10 〈实施例 24〉

1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 281mg (1.0mmol) 3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑溶于 25ml 二氯甲烷和 5ml 甲醇的混合溶剂，然后，在该溶液中缓慢加入 800mg (1.30mmol) MMPP，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将反应溶液过滤，并分别以碳酸氢钠和饱和盐水洗涤母液，然后以无水硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩，将所得产品通过快速色谱法(乙酸乙酯：正己烷=7：3)提纯。因而，获得固态的 1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑(291mg，产率：93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.38-7.50(m, 5H), 7.62(dd, 2H, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$), 8.02(dd, 2H, $J_1=6.8\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$)

熔点：118~119℃

〈实施例 25〉

5-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 438mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氟-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 439mg (2.23mmol) (4-甲硫基-苯基)盐酸肼加入到该溶液中。然后，在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺，搅拌 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，将所得产品通过

快速色谱法(乙酸乙酯 : 正己烷=1 : 1)提纯。因而, 获得液态的 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑(389mg, 产率: 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 2.52(s, 3H), 7.25-7.35 (m, 6H), 7.45-7.51(m, 2H)

5 〈实施例 26〉

5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 300mg (1.0mmol) 的 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑溶于 25ml 二氯甲烷和 5ml 甲醇的混合溶剂, 然后, 在该溶液中缓慢加入 800mg (1.30mmol) MMPP, 搅拌 8 小时。在反应完成
10 之后, 将反应溶液过滤, 分别用碳酸氢钠和饱和盐水洗涤母液, 然后以无水硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 将所得产品通过快速色谱法(乙酸乙酯 : 正己烷=7 : 3)提纯。因而, 获得固态的 5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑(302mg, 产率: 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.29(dd, 2H, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=5.4\text{Hz}$), 7.50(dd, 2H, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=5.4\text{Hz}$), 7.62(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.02(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$)
15

熔点: 143~144°C

〈实施例 27〉

5-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑的制备

20 将 472mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-氯-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 439mg (2.23mmol) (4-甲硫基-苯基)盐酸胍加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水
25 洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 所得产品经过快速色谱法(乙酸乙酯 : 正己烷=1 : 1)提纯。因而, 获得液态的 5-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-(4-甲硫基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑(390mg, 产率: 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 2.47(s, 3H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.33(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$)

〈实施例 28〉

5-(4-氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 315mg (1.0mmol) 的 5-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-(4-甲磺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑溶于 25ml 二氯甲烷和 5ml 甲醇的混合溶剂, 然后, 将
5 800mg (1.30mmol) MMPP 缓慢加入到该溶液中并搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将反应溶液过滤, 分别用碳酸氢钠和饱和盐水洗涤母液, 然后以无水硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 所得产品经过快速色谱法(乙酸乙酯 : 正己烷=7 : 3)提纯。因而, 获得固态的 5-(4-氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑(305mg, 产率: 88%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.49(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52(d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.65(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 8.02(d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$)

熔点: 184~185°C

〈实施例 29〉

5-(4-溴-苯基)-3-甲基-1-(4-甲磺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑的制备

15 将 565mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺溶于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂, 并将 439mg (2.23mmol) (4-甲磺基-苯基)盐酸胍加入到该溶液中。然后, 在室温下 10 分钟内缓慢滴加 0.35ml (2.51mmol) 三乙胺, 搅拌 8 小时。在反应完成之后, 将 20ml 水加入到该反应溶液中, 以二氯甲烷萃取两次, 然后将收集到的有机层用饱和盐水
20 洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层, 过滤并减压浓缩, 将所得产品通过快速色谱法(乙酸乙酯 : 正己烷=1 : 1)提纯。因而, 获得液态的 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-1-(4-甲磺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑(497mg, 产率: 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.35(s, 3H), 2.47(s, 3H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.37(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.49(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$)

25 〈实施例 30〉

5-(4-溴-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑的制备

将 360mg(1.0mmol)5-(4-溴-苯基)-3-甲基-1-(4-甲磺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑溶于 25ml 二氯甲烷和 5ml 甲醇的混合溶剂, 然后, 将 800mg (1.30mmol) MMPP 缓慢加入到该溶液中并搅拌 8 小时。在反应完成之后,

将反应溶液过滤，分别用碳酸氢钠和饱和盐水洗涤母液，然后以无水硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩，将所得产品通过快速色谱法(乙酸乙酯：正己烷=7：3)提纯。因而，获得固态的 5-(4-溴-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑(357mg，产率：91%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.25(s, 3H), 7.41(d, 2H, $J_1=6.72\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$), 7.65-7.68(m, 4H), 8.02(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$)

熔点：208~209℃

〈实施例 31〉

2-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-5-甲磺酰基-吡啶的制备

10 将 565mg (2.09mmol) N-(1-乙氧基-乙叉基)-4-溴-苯甲酰胺溶解于 20ml 二氯甲烷和 10ml 甲醇的混合溶剂，并将 431mg (2.23mmol) (5-甲磺酰基-吡啶-2-基)肼加入到该溶液中，然后搅拌该溶液 8 小时。在反应完成之后，将 20ml 水加入到该反应溶液中，以二氯甲烷萃取两次，然后将收集到的有机层用饱和盐水洗涤。以无水硫酸镁干燥该有机层，过滤并减压浓缩，所得产品在丙酮和己烷中进行重结晶。因而，获得固态的 2-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基]-5-甲磺酰基-吡啶(502mg，产率：61%)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.35(s, 3H), 3.35(s, 3H), 7.45(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.75(d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 8.02(dd, 1H, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=0.7\text{Hz}$), 8.55(dd, 1H, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$), 8.80(d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$)

20 熔点：211~212℃

〈试验例〉对环加氧酶-2 的选择性抑制活性

(1)实验步骤

为了研究药理学上对环加氧酶-2 的选择性抑制活性，以如下的两种方法测定了对于环加氧酶-1 和环加氧酶-2 的抑制效果。

首先，采用 U-937 以下述方案检测环加氧酶-1。

将经培养的 U-937(人淋巴瘤细胞，从韩国细胞系库(Korean cell line bank)获取)离心处理以收集粒状沉淀。然后，将该粒状沉淀用 $1 \times \text{HBSS}$ (Hank's 平衡盐溶液)稀释至浓度为 1×10^6 个细胞/ml，分别将其中的

1ml 转移至 12 孔板的每一个加样孔中, 然后以 DMSO 溶解。将 5 μ l 的稀释样品溶液和 5 μ l 的 DMSO 载体加入其中并进行混合, 然后将混合物置于 37°C 的 CO₂ 培养箱中培养 15 分钟。将作为底物的花生四烯酸溶解于乙醇以制备浓度为 10mM 的原液, 随后用 1×HBSS 稀释以制备 1mM 的溶液。将 10 μ l 浓度为 1mM 的花生四烯酸溶液分别加入到每一个经过处理的加样孔中, 将所得混合物置于 37°C 的 CO₂ 培养箱培养中 30 分钟。将各加样孔中的细胞溶液收集在离心试管, 然后在 10000rpm、4°C 的条件下离心 5 分钟。由于存在于上清液中的 PGE₂(前列腺素 E₂)从所收集的细胞中分离出来, PGE₂ 的浓度通过 Cayman 化学制品公司生产的单克隆试剂盒来定量测定, 比较样品与载体的浓度以估算各化合物对环加氧酶-1 的抑制率(%). 最终, 由该结果中就能得到对环加氧酶-1 的抑制效果。

其次, 采用 Raw 264.7 以下述方案检测环加氧酶-2。

在 12 孔板的每一个加样孔中接种 2×10^6 个 Raw 264.7 细胞(从韩国细胞系库获取)之后, 以 250 μ M 的阿斯匹林处理这些加样孔, 然后在 37 °C 的 CO₂ 培养箱中培养 2 小时。然后以新的培养基替代各样品, 培养 30 分钟。此外, 以 100 单位/ml 的 γ 干扰素和 100ng/ml(毫微克/毫升)脂多糖 (LPS)来处理样品, 然后再培养 18 小时。随后, 将该培养基转移到其他的试管中, PGE₂ 则通过 Cayman 化学制品公司生产的 EIA(酶免疫测定)试剂盒来测定。

(2)试验结果

试验结果列于下表 1 中。

〈表 1〉

环加氧酶(COX)抑制效果 (单位: 抑制%)

实施例	COX-1			COX-2		
浓度	30 μ M	10 μ M	3 μ M	300nM	100 nM	30 nM
塞来考昔 (标准物质)	93.3	86.4	84.2	99.8	99.2	65.7
1	53.1	25.9	12.1	81.4	50.0	48.5
2	67.8	53.4	36.9	45.7	34.4	28.8
3	29.7	13.8	0.1	82.9	74.1	40.0
4	91.1	87.7	85.6	99.8	99.0	64.2
5	79.7	61.1	48.6	75.2	53.3	45.3
6	94.5	85.6	78.6	99.9	99.2	68.8
7	28.1	24.4	21.1	55.3	55.0	54.3
8	84.7	75.1	62.0	50.5	52.6	31.3
9	89.5	81.9	78.7	99.2	89.2	66.5
10	45.6	42.0	38.8	68.8	54.2	42.1
11	67.2	61.3	54.0	37.7	25.2	25.0
12	37.7	34.3	27.3	70.4	55.8	30.3
13	76.8	65.9	63.8	59.3	56.1	37.9
14	28.9	20.4	12.8	99.9	99.8	72.1
15	46.9	41.0	35.7	38.9	28.8	27.1
16	55.1	43.2	24.5	85.2	34.1	32.4
17	32.7	28.7	5.6	78.2	66.9	47.8
18	75.1	62.9	50.4	46.5	37.5	26.4
19	77.6	61.0	46.9	69.5	43.1	34.8
20	34.7	31.6	27.2	74.0	57.8	30.2
21	75.6	56.7	44.7	67.8	48.8	43.9
22	31.1	26.8	15.1	36.2	29.8	27.3
24	71.5	40.8	1.3	64.4	38.0	29.7
26	55.1	51.2	42.0	64.0	47.7	20.1
28	85.4	73.1	72.9	57.8	38.8	33.9
30	82.1	79.8	77.6	36.2	29.8	27.3
31	88.1	82.0	81.4	99.9	99.8	69.5

观察体外实验以测定对于环加氧酶-1 和环加氧酶-2 的抑制率。结果，

5 在采用实施例 4、6、9 和 31 的化合物的情况下，这些化合物与在相同条件下测定的对比物质塞来考昔相比，对于环加氧酶-2 和环加氧酶-1 的抑制效果在低浓度下处于相似的水平。可以说，实施例物质与对比物质在

环加氧酶-2 的选择性上几乎没有差别。

然而,在采用实施例 14 即 6-(3-甲基-5-苯基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-3-磺酰胺的情况下,鉴定发现其对于环加氧酶-2 的抑制效果在低浓度时要比对比物质更为出色,而其对于环加氧酶-1 的抑制效果却要逊于对比物质。也就是说,已证实其对于环加氧酶-2 的选择性要好于任何其他物质,这也证明了本发明的二芳基 1,2,4-三唑衍生物的结构性功效。

工业应用性

正如上文所述及证实的,联吡啶基衍生物的这种新型化合物是一种药物替代品,其改善了传统非甾族化合物中消炎药物的副作用,且该类化合物可用于治疗患者的消化性溃疡、胃炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎、肠胃出血、低凝血酶原血症等病症。此外,预计其也能在治疗诸如骨关节炎、类风湿性关节炎等炎症方面发挥有效的作用。

本领域的技术人员将意识到,为实施本发明的相同目的,可以根据前述说明书中公开的构思和具体实施方案方便地改良或设计其他实施方案。

本领域技术人员还将意识到,这些等同的实施方案没有背离附加权利要求中所阐述的本发明的精神和范围。