

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D471/04

A61K 31/437 A61P 25/00

//(C07D471/04, 249: 00,

221: 00)

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00812501.5

[43] 公开日 2002 年 11 月 13 日

[11] 公开号 CN 1379777A

[22] 申请日 2000. 8. 28 [21] 申请号 00812501.5

[30] 优先权

[32] 1999. 9. 6 [33] EP [31] 99117578. 7

[86] 国际申请 PCT/EP00/08372 2000. 8. 28

[87] 国际公布 WO01/17999 英 2001. 3. 15

[85] 进入国家阶段日期 2002. 3. 5

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·休伯特罗逊曼 W·亨克勒

R·雅各布-劳特恩

G·J·基尔帕特里克

M·H·内蒂克温

C·里迈尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 刘金辉 林柏楠

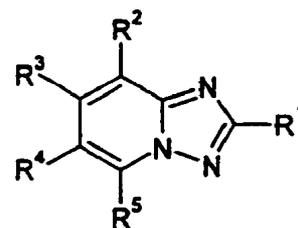
权利要求书 8 页 说明书 81 页 附图 0 页

[54] 发明名称 氨基-三唑并吡啶衍生物

[57] 摘要

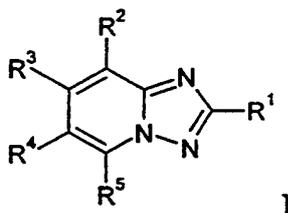
本发明涉及式(I)化合物,其中 R<sup>1</sup>是含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基,取代基是低级烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、卤素或低级烷氧基,其中该杂芳基可任选经由亚烷基或亚链烯基连接在吡啶环上,或者是任选被一个或两个取代基取代的苯基,取代基是低级烷基、羟基-低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基,或者是 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>苯基、苯并咪唑基、吡啶基或苯并噻吩基,或者是 -S-低级烷基; R<sup>2</sup>和 R<sup>4</sup>彼此独立地是氢、氰基或 -S(O)<sub>2</sub>-苯基; R<sup>3</sup>是氢、卤素,或者是含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基,取代基是低级烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-芳基、羟基、卤素、低级烷氧基、吗啉基、氨基、低级烷基氨基或 -C(O)NR'<sub>2</sub>,其中 R' 是低级烷基或氢,或者是任选被一个或两个取代基取代的苯基,取代基是卤素、低级烷基、低级烷氧基、氨基、二低级烷基氨基、CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-NHC(O)低级烷基、氰基、-C(O)-低级烷基、-C(O)O-低级烷基、-S-低级烷基、-S(O)<sub>2</sub>NH-苯基、-S(O)<sub>2</sub>-甲基哌嗪基,或者是 -NR'R",其中 R' 和 R" 彼此独立地是氢、苯基环任选被卤素或低级烷氧基取代的 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>苯基、-CH(低级烷基)-苯基、二氢茛-1-基、1,2,3,4-四氢萘基或环烷基,或者是苯基环任选被卤素、低级烷基或低级

烷氧基取代的 -O-苯基、-O-四氢萘基或 -O-CH<sub>2</sub>-6-甲基吡啶-2-基,或者是 -苯并[1,3]二氧杂环戊基、-1H-吡啶-5-基、萘基、苯并咪唑-2-基、1,3,4,9-四氢-b-咪唑-2-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-4-基甲基或吗啉基; R<sup>5</sup>是 -NR<sub>2</sub>,其中 R 可以相同或不同且是氢、低级烷基、苯基、苄基、-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基或 -COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基,其中苯基环任选被 CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素或低级烷基取代, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基,其中苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub> 或卤素取代,或者是 4,5-二氢-1H-咪唑-2-基苯甲酸、1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基苯甲酸或 4,5,6,7,-四氢-1H-[1,3]二氮杂-2-基苯甲酸; n 是 0-4; 及其可药用盐。



(I)

## 1、通式 I 化合物



$R^1$  是含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基，取代基是低级烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、卤素或低级烷氧基，其中该杂芳基可任选经由亚烷基或亚链烯基连接在吡唑环上，或者是  
 任选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基是低级烷基、羟基-低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基，或者是  
 $-O(CH_2)_n$  苯基、苯并咪唑基、咪唑基或苯并噻吩基，或者是  
 $-S$ -低级烷基；

$R^2$  和  $R^4$  彼此独立地是氢、氰基或  $-S(O)_2$ -苯基；

$R^3$  是氢、卤素，或者是

含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基，取代基是低级烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、羟基、卤素、低级烷氧基、吗啉基、氨基、低级烷基氨基或  $-C(O)NR'_2$ ，其中  $R'$  是低级烷基或氢，或者是  
 任选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基是卤素、低级烷基、低级烷氧基、氨基、二-低级烷基氨基、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHC(O)$ 低级烷基、氰基、 $-C(O)$ -低级烷基、 $-C(O)O$ -低级烷基、 $-S$ -低级烷基、 $-S(O)_2NH$ -苯基、 $-S(O)_2$ -甲基哌嗪基，或者是  
 $-NR'R''$ ，其中  $R'$  和  $R''$  彼此独立地是氢、苯基环任选被卤素或低级烷氧基取代的  $-(CH_2)_n$  苯基、 $-CH$ (低级烷基)-苯基、二氢茚-1-基、1,2,3,4-四氢萘基或环烷基，或者是  
 苯基环任选被卤素、低级烷基或低级烷氧基取代的  $-O$ -苯基、 $-O$ -

四氢萘基或-O-CH<sub>2</sub>-6-甲基吡啶-2-基, 或者是  
-苯并[1,3]二氧杂环戊基、-1H-吡啶-5-基、萘基、苯并咪唑-2-基、  
1,3,4,9-四氢-b-吡啶-2-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-4-基甲基  
或吗啉基;

R<sup>5</sup>是-NR<sub>2</sub>, 其中 R 可以相同或不同且是氢、低级烷基、苯基、苄基、  
-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基  
或-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基, 其中苯基环任选被 CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素  
或低级烷基取代, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基,  
其中苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub>或卤素取代, 或者是  
4,5-二氢-1H-咪唑-2-基苯甲酸、1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基苯甲酸或  
4,5,6,7-四氢-1H-[1,3]二氮杂萘-2-基苯甲酸;

n 是 0-4;

及其可药用盐。

2、式 I 化合物, 其中

R<sup>1</sup>是咪唑-2-基、低级链烯基-咪唑-2-基、苯并咪唑-2-基、噻吩-2-基、  
噻唑-2-基、吡咯-2-基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、四氢咪唑-2-基、1H-  
吡啶-3-基或苯基,

任选被一个或两个取代基取代, 取代基是低级烷基、羟基-低级烷  
基、卤素、羟基或低级烷氧基;

R<sup>2</sup>和 R<sup>4</sup>彼此独立地是氢或氟基;

R<sup>3</sup>是氢、卤素、吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基, 任选被低级烷基、  
卤素或氧基取代,

或苯基, 任选被卤素或 CF<sub>3</sub>取代;

R<sup>5</sup>是-NR<sub>2</sub>, 其中 R 可以相同或不同且是氢、低级烷基、苯基、苄基、  
-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基  
或-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基, 其中苯基环任选被 CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素  
或低级烷基取代, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基,  
其中苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub>或卤素取代, 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-异吡  
啶-1,3-二酮;

R 是氢、低级烷基、苯基或苄基；和

n 是 0-4；

及其可药用盐。

3、根据权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>5</sup> 是未取代的氨基。

4、根据权利要求 3 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 是呋喃基。

5、根据权利要求 4 的化合物，它是

2-呋喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,5-二氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(4-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(2-丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(2-异丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(4-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(1-氧-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

5-氨基-2-呋喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈，

7-(3-氨基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,4-二氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

1-[3-(5-氨基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酮，

7-(2-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(4-甲硫基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-咪喃-2-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N-[3-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酰胺,  
2-咪喃-2-基-7-(1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N-[4-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基-苯基]乙酰胺,  
2-咪喃-2-基-7-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N7-(2-氯-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
2-咪喃-2-基-N7-(2-甲氧基-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
2-咪喃-2-基-N7-(1-苯基-乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
7-(5-丁基-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(2-氟-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 或  
2-咪喃-2-基-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

6、根据权利要求3的化合物, 其中  $R^1$  是甲基取代的咪喃基。

7、根据权利要求6的化合物, 它是

7-(4-氟-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(3-甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N-{3-[5-氨基-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺, 或  
N-{4-[5-氨基-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺。

8、根据权利要求3的化合物, 其中  $R^1$  是吡啶-2-基。

9、根据权利要求8的化合物，它是

7-(4-氟-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(3-甲氧基-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(3-氨基-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(5-乙基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
2,7-二-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，或  
7-(6-氟-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

10、根据权利要求3的化合物，其中  $R^1$  是 5,6-二氢-咪喃-2-基。

11、根据权利要求10的化合物，它是

7-(3,4-二氟-苯基)-2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，  
或  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

12、根据权利要求3的化合物，其中  $R^1$  是吡唑-1-基。

13、根据权利要求12的化合物，它是

2-吡唑-1-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

14、根据权利要求1的化合物，其中  $R^5$  是取代的氨基。

15、根据权利要求14的化合物，其中  $R^1$  是苯基。

16、根据权利要求15的化合物，它是

丁-3-烯基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸乙酯，

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺，  
2-(2-氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺，  
2-(2,4-二氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺，  
N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(2-三氟甲基苯基)-乙酰胺，  
N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(4-三氟甲基苯基)-乙酰胺，  
3-苯基-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-丙酰胺，  
N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-邻-甲苯基-乙酰胺，  
2-(2-溴-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺，  
2-(2-碘-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺，  
3-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酸叔丁酯，  
2-(2-氯-苯基)-乙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
2-(2,4-二氯-苯基)-乙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-(4-三氟甲基-苯基)-胺，  
(3-苯基-丙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
或  
二乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺。

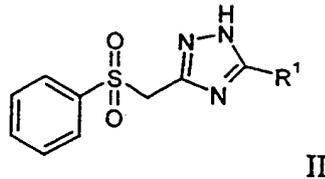
17、一种药物，含有一种或多种如权利要求 1-16 中任意一项所要

求保护的化合物和药学上可接受的赋形剂。

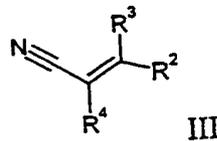
18、根据权利要求 17 的药物，用于治疗与腺苷受体有关的疾病。

19、一种制备如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法，该方法包含

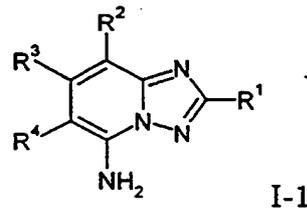
a)使式 II 化合物



与式 III 化合物反应，



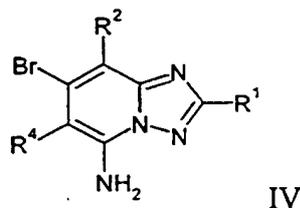
得到式 I-1 化合物



其中 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 具有权利要求 1 给出的含义，或者

b)用 R 取代式 I-1 中氨基的一个或两个氢原子，R 是低级烷基、苯基、苄基、-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基或-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中苯基环任选被 CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素或低级烷基取代，-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub>或卤素取代，或者

c)使式 IV 化合物



与式 V 化合物反应，



得到式 I-1 化合物，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 具有权利要求 1 给出的含义，或者

d)在上文给出的定义内改性一个或多个取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>，并且

如果需要的话，使所得化合物转化为可药用酸加成盐。

20、根据权利要求 1-16 中任意一项的化合物，用如权利要求 18 所要求保护的方法或其等价方法制备的。

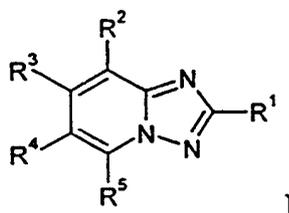
21、根据权利要求 1-16 中任意一项的化合物的用途，用于治疗与腺苷受体有关的疾病或者用于制备相应的药物。

22、根据权利要求 1-16 中任意一项的化合物的用途，用于制备治疗与腺苷 A<sub>2A</sub> 受体有关的疾病的相应药物。

23、如上所述的发明。

## 氨基-三唑并吡啶衍生物

本发明涉及通式 I 化合物



其中

$R^1$  是含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基，取代基是低级烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、卤素或低级烷氧基，其中该杂芳基可任选经由亚烷基或亚链烯基 (alkenyle) 连接在吡唑环上，或者是任选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基是低级烷基、羟基-低级烷基、卤素、羟基或低级烷氧基，或者是  $-O(CH_2)_n$  苯基、苯并咪唑基、咪唑基或苯并噻吩基，或者是  $-S$ -低级烷基；

$R^2$  和  $R^4$  彼此独立地是氢、氰基或  $-S(O)_2$ -苯基；

$R^3$  是氢、卤素，或者是

含有 1 至 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子且任选被一个或两个取代基取代的 5 或 6 元杂芳基，取代基是低级烷基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、羟基、卤素、低级烷氧基、吗啉基、氨基、低级烷基氨基或  $-C(O)NR'_2$ ，其中  $R'$  是低级烷基或氢，或者是任选被一个或两个取代基取代的苯基，取代基是卤素、低级烷基、低级烷氧基、氨基、二-低级烷基氨基、 $CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NHC(O)$  低级烷基、氰基、 $-C(O)$ -低级烷基、 $-C(O)O$ -低级烷基、 $-S$ -低级烷基、 $-S(O)_2NH$ -苯基、 $-S(O)_2$ -甲基哌嗪基，或者是  $-NR'R''$ ，其中  $R'$  和  $R''$  彼此独立地是氢、苯基环任选被卤素或低级烷氧基取代的  $-(CH_2)_n$  苯基、 $-CH$ (低级烷基)-苯基、二氢茚-1-基、

1,2,3,4-四氢萘基或环烷基，或者是

苯基环任选被卤素、低级烷基或低级烷氧基取代的-O-苯基、-O-四氢萘基或-O-CH<sub>2</sub>-6-甲基吡啶-2-基，或者是

-苯并[1,3]二氧杂环戊基、-1H-吡啶-5-基、萘基、苯并咪唑-2-基、1,3,4,9-四氢-b-吡啶-2-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、哌嗪-4-基甲基或吗啉基；

R<sup>5</sup>是-NR<sub>2</sub>，其中R可以相同或不同且是氢、低级烷基、苯基、苄基、-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基或-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中苯基环任选被CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素或低级烷基取代，-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub>或卤素取代，或者是4,5-二氢-1H-咪唑-2-基苯甲酸、1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基苯甲酸或4,5,6,7-四氢-1H-[1,3]二氮杂革(diazepin)-2-基苯甲酸；

n是0-4；

及其可药用盐。

已经惊人地发现，通式I化合物是腺苷受体的配体。

腺苷通过与特异性细胞表面受体的相互作用调制广泛的生理功能。1982年首先就腺苷受体作为药物目标的潜力进行了评论。腺苷在结构上和代谢上都与生物活性核苷酸腺苷三磷酸(ATP)、腺苷二磷酸(ADP)、腺苷一磷酸(AMP)和环腺苷一磷酸(cAMP)有关；与生物化学甲基化剂S-腺苷基-L-甲硫氨酸(methione)(SAM)有关；在结构上与辅酶NAD、FAD和辅酶A有关；与RNA有关。腺苷和这些有关化合物在细胞代谢的很多方面的调节和不同中枢神经系统活动的调制中都具有重要意义。

腺苷的受体已经分为A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>和A<sub>3</sub>受体，属于G蛋白偶联受体家族。腺苷对腺苷受体的激活作用引发信号转导机理。这些机理依赖于受体相关性G蛋白。每种腺苷受体亚型经典地是以腺苷酸环化酶效应器系统为特征的，该系统利用cAMP作为第二信使。与G<sub>i</sub>蛋白偶联的A<sub>1</sub>与A<sub>3</sub>受体抑制腺苷酸环化酶，引起细胞cAMP水平减

少，而 A<sub>2A</sub> 与 A<sub>2B</sub> 受体与 G<sub>s</sub> 蛋白偶联，激活腺苷酸环化酶，引起细胞 cAMP 水平增加。已知 A<sub>1</sub> 受体系统包括磷脂酶 C 的激活作用和钾与钙离子通道的调制作用。A<sub>3</sub> 亚型除了与腺苷酸环化酶的缔合作用以外，还刺激磷脂酶 C，因此激活钙离子通道。

A<sub>1</sub> 受体 (326-328 个氨基酸) 是从各种物种 (犬、人、大鼠、狗、小鸡、牛、豚鼠) 克隆的，在哺乳动物物种中的序列同一性为 90-95%。A<sub>2A</sub> 受体 (409-412 个氨基酸) 是从犬、大鼠、人、豚鼠和小鼠克隆的。A<sub>2B</sub> 受体 (332 个氨基酸) 是从人和小鼠克隆的，人 A<sub>2B</sub> 受体与人 A<sub>1</sub> 和 A<sub>2A</sub> 受体的同源性的 45%。A<sub>3</sub> 受体 (317-320 个氨基酸) 是从人、大鼠、狗、兔和绵羊克隆的。

已经提出 A<sub>1</sub> 与 A<sub>2A</sub> 受体亚型在能量供应的腺苷调节作用中扮演互补作用。腺苷是 ATP 的代谢产物，从细胞中扩散，发挥局部作用，激活腺苷受体，减少氧的需求 (A<sub>1</sub>) 或者增加氧的供应 (A<sub>2A</sub>)，因此恢复组织内能量供应与需求的平衡。这两种亚型的作用是增加组织可利用氧的量，保护细胞免受由短期氧失衡所致损伤。内源性腺苷的重要功能之一是防止创伤期间的损伤，例如低氧、缺血、低血压和癫痫发作。

此外，已知腺苷受体激动剂与表达大鼠 A<sub>3</sub> 受体的肥大细胞结合导致肌醇三磷酸和细胞内钙浓度的增加，这加强了抗原诱导的炎性介质分泌。因此，A<sub>3</sub> 受体在介导哮喘发作和其他变态反应中起作用。

腺苷也是一种神经调质，通过介导中枢抑制作用，在脑生理功能的很多方面的分子机理调制作用中具有普遍重要性。在创伤后，例如低氧、缺血和癫痫发作，神经递质释放增加。这些神经递质最终负责神经变性和神经死亡，导致脑损伤或个体死亡。腺苷 A<sub>1</sub> 激动剂模拟腺苷的中枢抑制作用，因此可以用作神经保护剂。已经提出腺苷作为内源性抗惊厥剂，抑制谷氨酸盐从兴奋性神经元释放，抑制神经元发放 (firing)。腺苷激动剂因此可以用作抗癫痫剂。腺苷拮抗剂刺激 CNS 的活动，已经证实作为认知增强剂是有效的。选择性 A<sub>2A</sub> 拮抗剂在各种形式痴呆的治疗中具有治疗潜力，例如阿尔茨海默氏病，可用作神经保护剂。腺苷 A<sub>2</sub> 受体拮抗剂抑制多巴胺从中枢突触末梢释放，

减少运动活性，所以改善帕金森氏病症状。腺苷的中枢活性还涉及镇静、催眠、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸、抑郁和物质滥用的分子机理。作用于腺苷受体的药物因此还具有作为镇静剂、肌肉松弛药、抗精神病药、抗焦虑药、止痛剂、呼吸刺激剂和抗抑郁药的治疗潜力。

腺苷在心血管系统中的重要作用是作为一种心保护剂。内源性腺苷的水平响应于缺血和低氧而增加，在创伤期间和之后保护心肌组织（预处理）。腺苷激动剂因而具有作为心保护剂的潜力。

腺苷调制肾功能的很多方面，包括肾素释放、肾小球滤过率和肾血流量。拮抗腺苷对肾的影响的化合物具有作为肾保护剂的潜力。此外，腺苷 A<sub>3</sub> 和/或 A<sub>2B</sub> 拮抗剂可以用于哮喘和其他变态反应的治疗。

大量文献描述了目前对腺苷受体的认识，例如下列公开出版物：

《生物有机与医药化学》，6, (1998), 619-641,

《生物有机与医药化学》，6, (1998), 707-719,

《医药化学杂志》(1998), 41,2835-2845,

《医药化学杂志》(1998), 41,3186-3201,

《医药化学杂志》(1998), 41,2126-2133,

《医药化学杂志》(1999), 42,706-721,

《医药化学杂志》(1996), 39,1164-1171,

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

本发明的目的是提供式 I 化合物及其可药用盐本身和作为药物上的活性物质、其制备、基于本发明的化合物的药物及其制备以及式 I 化合物在疾病控制或预防中的用途，这些疾病基于腺苷系统的调制作用，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、神经保护、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸短缺、抑郁、哮喘、变态反应、低氧、缺血、癫痫和物质滥用。

此外，本发明化合物可以用作镇静剂、肌肉松弛药、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心保护剂。按照本发明，最优选适应征是基于 A<sub>2A</sub> 受体拮抗活性和包括中枢神经系统障碍的那些，例如某些抑郁性障碍、神经保护和帕金森氏病的治疗或预防。

本文所用的术语“低级烷基”表示含有1至6个碳原子的饱和直链或支链烷基，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。

本文所用的术语“低级链烯基”表示含有2至6个碳原子的不饱和直链或支链烷基，例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、叔丁烯基等。优选的低级链烯基是具有2-4个碳原子的基团。

术语“环烷基”表示含有3-6个碳原子的饱和碳环基团。

术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

术语“低级烷氧基”表示其中烷基残基是如上所定义的且经由氧原子连接的基团。

术语“5或6元杂芳基”例如表示呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、四氢呋喃基、5,6-二氢-4H-吡喃-2-基、异噁唑-5-基、4,5-二氢呋喃-2-基、5,6-二氢吡喃-2-基、吡唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、咪唑-1-基等。

优选的“芳基”例如是苯基或萘基。

术语“可药用酸加成盐”涵盖与无机酸和有机酸的盐，酸例如盐酸、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。

对A<sub>2A</sub>受体显示活性的示范性优选化合物是其中R<sup>5</sup>是未取代的氨基且R<sup>1</sup>是呋喃基的式I化合物，例如下列化合物：

2-呋喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(3,5-二氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(4-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

2-呋喃-2-基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，

7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(2-丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(2-异丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(4-氟-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(1-氧-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
5-氨基-2-咪喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈,  
7-(3-氨基-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(3,4-二氯-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
7-(3-氟-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
1-[3-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酮,  
7-(2-氟-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(4-甲硫基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N-[3-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酰胺,  
2-咪喃-2-基-7-(1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N-[4-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基-苯基]  
乙酰胺,  
2-咪喃-2-基-7-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-咪喃-2-基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
N7-(2-氟-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
2-咪喃-2-基-N7-(2-甲氧基-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
2-咪喃-2-基-N7-(1-苯基-乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺,  
7-(5-丁基-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,

7-(2-氟-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 或  
 2-咪喃-2-基-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

进一步优选的化合物是其中  $R^5$  是未取代的氨基且  $R^1$  是甲基取代的咪喃基的那些, 例如下列化合物:

7-(4-氟-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(3-甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 N-{3-[5-氨基-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺, 或  
 N-{4-[5-氨基-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺。

进一步优选的化合物是其中  $R^5$  是未取代的氨基且  $R^1$  是吡啶-2-基的那些, 例如下列化合物:

7-(4-氟-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(3-甲氧基-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(3-氨基-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(5-乙基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 2,7-二-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
 7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 或  
 7-(6-氟-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

优选的化合物进一步是其中  $R^5$  是未取代的氨基且  $R^1$  是 5,6-二氢-咪喃-2-基的那些, 例如下列化合物:

7-(3,4-二氟-苯基)-2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,

2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,  
或

2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

优选的化合物进一步是其中  $R^5$  是未取代的氨基且  $R^1$  是吡唑-1-基的那些, 例如下列化合物:

2-吡唑-1-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺。

示范性优选化合物是其中  $R^5$  是取代的氨基且  $R^1$  是苯基的那些, 例如下列化合物:

丁-3-烯基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺,

乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺,

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸乙酯,

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺,

2-(2-氟-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺,

2-(2,4-二氟-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺,

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(2-三氟甲基苯基)-乙酰胺,

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(4-三氟甲基苯基)-乙酰胺,

3-苯基-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-丙酰胺,

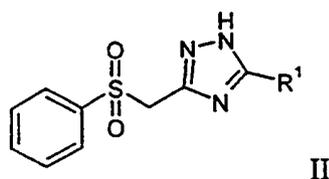
N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-邻-甲苯基-乙酰胺,

2-(2-溴-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺,

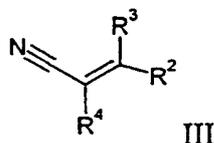
2-(2-碘-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺，  
 3-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酸叔丁酯，  
 2-(2-氯-苯基)-乙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
 2-(2,4-二氯-苯基)-乙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
 (2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺，  
 (3-苯基-丙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，  
 或  
 二乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺。

本发明的式 I 化合物及其可药用盐可以按照本领域已知的方法加以制备，例如下述方法，该方法包括

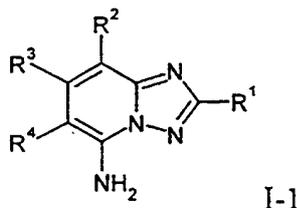
a)使式 II 化合物



与式 III 化合物反应，



得到式 I-1 化合物

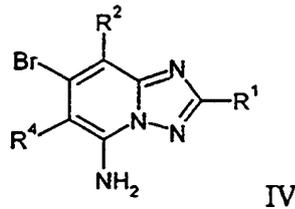


其中 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 具有上文给出的含义，或者

b)用 R 取代式 I-1 中氨基的一个或两个氢原子，R 是低级烷基、苯基、苄基、-CO-低级烷基、-CO-低级烷氧基、-低级链烯基、

-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基或-COO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中该苯基环任选被 CF<sub>3</sub>、低级烷氧基、卤素或低级烷基取代，-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-低级烷氧基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-苯基，其中该苯基环任选被低级烷氧基、CF<sub>3</sub>或卤素取代。

c)使式 IV 化合物



与式 V 化合物反应，



得到式 I-1 化合物，其中 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 具有上文给出的含义，或者

d)在上文给出的定义内改性一个或多个取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>，并且如果需要的话，使所得化合物转化为可药用酸加成盐。

按照方法变体 a)，向沸腾着的氢氧化钠与 THF 的悬浮液中加入式 II 与 III 化合物的混合物，例如 3-苯磺酰甲基-5-咪唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑与 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈或 3-苯磺酰甲基-5-咪唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑与(E)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-丙烯腈。反应是在沸点下进行的。

用 R 取代式 I-1 中氨基的一个或两个氢原子，其中 R 具有上文给出的含义，该反应是按照常规方法进行的，例如用相应的乙酰氯或苯甲酰氯。

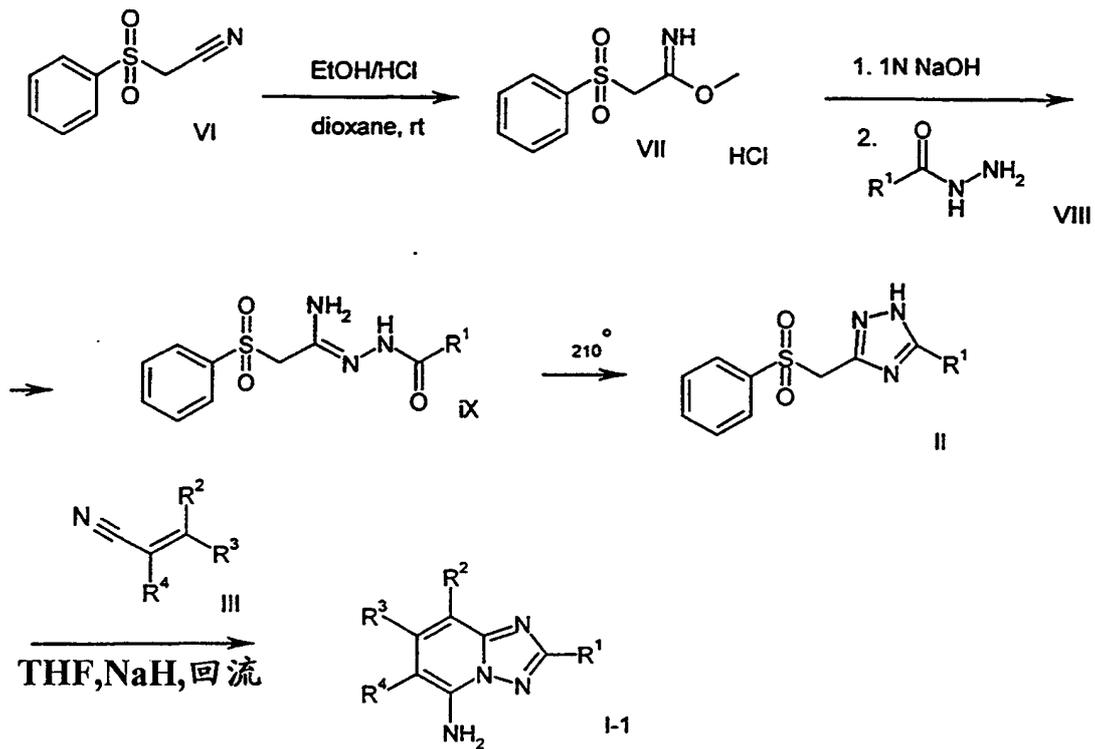
式 I 化合物的进一步制备方法描述在方法变体 c)中。按照这种方法，将式 IV 化合物、例如 7-溴-2-苯基-[1,2,4]吡啶-5-基胺与式 V 化合物、例如对-甲苯基-硼酸 (boronic acid) 的混合物用四(三苯膦)钯处理，加热至约 90℃。反应是在一种碱的存在下进行的，例如 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或三乙胺。

按照本身已知并且为本领域技术人员所熟悉的方法，在室温下进行成盐反应。不仅考虑无机酸的盐，而且考虑有机酸的盐。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-甲苯磺酸盐等是这类盐的实例。

实施例 1-351 和下列方案 1 与 2 更加详细地描述式 I 化合物的制备。

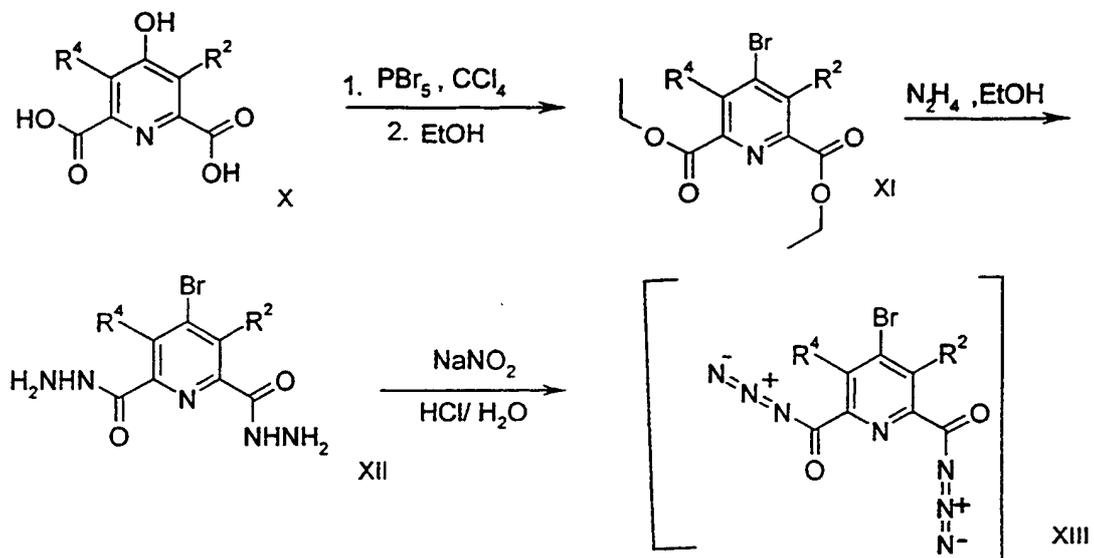
式 III、V、VI、VIII 和 X 原料是已知的化合物或者可以按照本领域已知的方法制备。

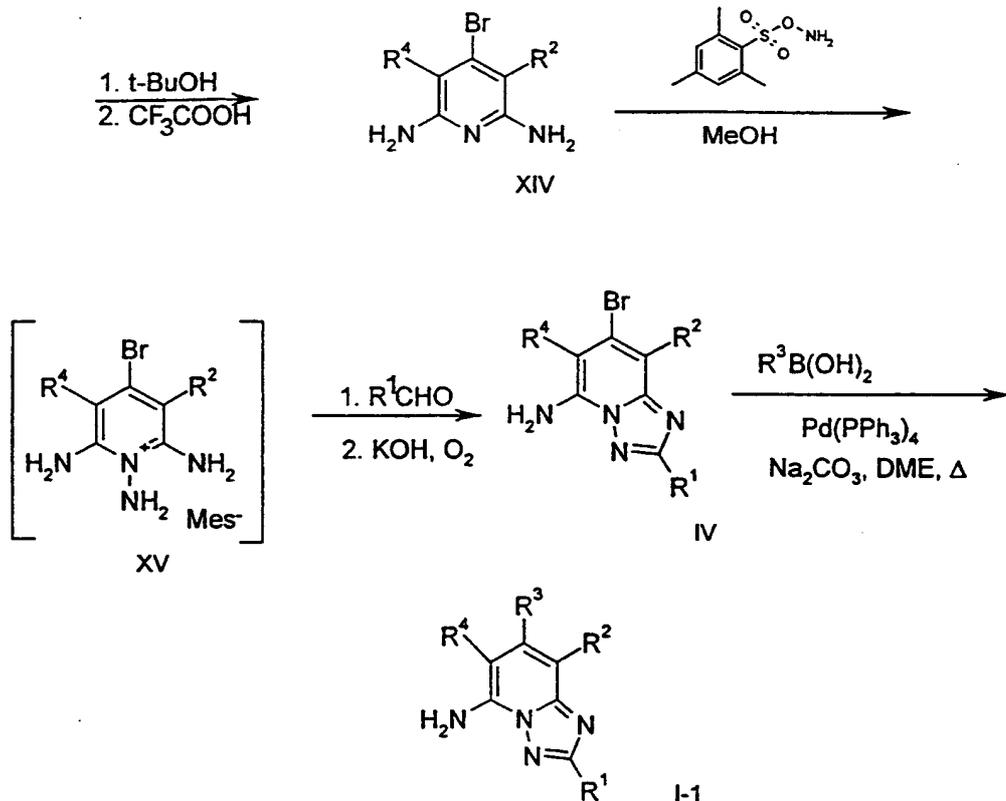
### 方案 1



取代基  $\text{R}^1\text{-R}^4$  的含义同上。

### 方案 2





式 I 化合物及其可药用加成盐具有宝贵的药理性质。具体来说，已经发现本发明的化合物是腺苷受体的配体。

按照以下给出的试验对化合物进行了研究。

#### 人腺苷 A<sub>2A</sub> 受体

利用塞姆利基森林病毒 (semliki forest virus) 表达系统，在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中重组表达人腺苷 A<sub>2A</sub> 受体。收获细胞，离心洗涤两次，匀化，再次离心洗涤。将最后洗涤的膜沉淀悬浮在含有 120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub> 和 10mM MgCl<sub>2</sub> 的 Tris (50mM) 缓冲液 (pH 7.4) (缓冲液 A) 中。在最终体积为 200μl 的缓冲液 A 中，在 2.5μg 膜蛋白、0.5mg Ysi-聚-1-赖氨酸 SPA 珠粒和 0.1U 腺苷脱氨基酶的存在下，在 96 孔平皿中进行 [<sup>3</sup>H]-SCH-58261 (Dionisotti 等 1997 《英国药理学杂志》121, 353; 1nM) 结合分析。利用黄嘌呤胺同种物 (XAC; 2μM) 定义非特异性结合。在从 10μM 到 0.3nM 的 10 种浓度下对化合物进行试验。所有测定均一式两份，重复至少两次。在离心前将分析平皿在室温下恒温 1 小时，然后用 Packard Topcount 闪烁计数

器测定所结合的配体。利用非线性曲线拟合程序计算  $IC_{50}$  值，利用 Cheng-Prussoff 方程计算  $K_i$  值。

按照本发明，已经显示式 I 化合物对  $A_{2A}$  受体具有高亲合性。优选的化合物在人  $A_{2A}$  结合中的  $pK_i$  值在 7.5 至 8.4 范围内。下表描述一些优选化合物的具体  $pK_i$  值。

化合物	$hA_{2A}pK_i$
2-(4,5-二氢-咪唑-2-基)-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.5
7-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.5
2-(4,5-二氢-咪唑-2-基)-7-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.6
7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-咪唑-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.6
7-(2-氟-吡啶-4-基)-2-咪唑-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.8
2-咪唑-2-基-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	7.9
2-咪唑-2-基-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	8.0
7-(3,4-二氯-苯基)-2-(4,5-二氢-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	8.1
7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	8.1

式 I 化合物和式 I 化合物的可药用盐能够用作药物，例如以药物制剂的形式。药物制剂可以口服给药，剂型例如片剂、包衣片剂、锭剂、硬与软明胶胶囊剂、溶液、乳剂或悬浮液。不过，给药也可以是直肠方式，剂型例如栓剂，肠胃外方式，剂型例如注射溶液。

式 I 化合物可以与药学上惰性的、无机或有机载体一起进行加工，用于制备药物制剂。可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等，例如作为片剂、包衣片剂、锭剂和硬明胶胶囊剂的载体。适合于软明胶胶囊剂的载体例如是植物油、蜡、脂肪、半固体与液体多元醇等。不过根据活性物质的性质，在软明胶胶囊剂的情况下通常不需要载体。适用于制备溶液和糖浆剂的载体例如是水、多元醇、甘油、植物油等。适合于栓剂的载体例如是天然或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

而且，药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳

化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他治疗学上有价值的物质。

含有式 I 化合物或其可药用盐和治疗惰性载体的药物也是本发明的目的，以及它们的制备方法，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，一种或多种其他治疗学上有价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑给药剂型。

按照本发明，式 I 化合物以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，例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、神经保护、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸短缺、抑郁、哮喘、变态反应、低氧、缺血、癫痫和物质滥用。此外，本发明化合物可以用作镇静剂、肌肉松弛药、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心保护剂，并用于相应药物的制备。

按照本发明，最优选的适应征是包括中枢神经系统障碍的那些，例如某些抑郁性障碍、神经保护和帕金森氏病的治疗或预防。

剂量可以在宽限内变化，当然将必须在每种特定情况下根据个体需要加以调整。在口服给药的情况下，每天的成人剂量可以从约 0.01mg 至约 1000mg 通式 I 化合物不等或相应量的其可药用盐。每日剂量可以分单次或多次给药，另外，必要时也可以超过上限。

#### 片剂配方 (湿法造粒)

<u>项目</u>	<u>成分</u>	<u>mg/片</u>			
		<u>5mg</u>	<u>25mg</u>	<u>100mg</u>	<u>500mg</u>
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	167	167	167	831

#### 生产程序

- 1、混合第 1、2、3 和 4 项，用纯水造粒。
- 2、在 50℃ 下干燥颗粒。
- 3、使颗粒通过适合的研磨设备。

4、加入第 5 项，混合三分钟；在适合的压机上压制。

#### 胶囊剂配方

项目	成分	mg/胶囊			
		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	10	15	10	25
5	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总计	200	200	300	600

#### 生产程序

- 1、在适合的混合机内混合第 1、2 和 3 项达 30 分钟。
- 2、加入第 4 和 5 项，混合 3 分钟。
- 3、填充在适合的胶囊内。

#### 实施例 1

2-呋喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 呋喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 85.0g (0.32mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 700ml 氯仿悬浮液用 320ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。合并萃取液，用硫酸钠干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。将所得无色油与 42.6g (0.34mol) 2-呋喃甲酰肼一起在 600ml 氯仿中、在 50℃ 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀，干燥。得到定量收率的呋喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼，为浅色晶体，m.p. 195℃ (分解)。MS m/e (%): 308 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

b) 3-苯磺酰甲基-5-呋喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 105g (0.34mol) 呋喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 200℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 250ml 热乙醇，在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体，干燥，得到 65.7g (66%) 3-苯磺酰甲基-5-呋喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑，为白色晶体，m.p. 185-186℃，MS m/e (%): 290 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

c) 2-呋喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

向沸腾着的 5.9g (0.12mol)氯化钠(55%)的 100ml 四氢呋喃悬浮液中历经 6 小时缓慢加入 10.1g (0.035mol) 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑与 4.56g (0.035mol) 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈在 400ml 四氢呋喃中的混合物。继续沸腾 15 小时,然后在室温下加入 50ml 甲醇。蒸发溶剂,经过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇 95/5 洗脱,得到 1.3g (13%) 2-咪喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺,为黄色晶体, m.p. 294-296℃。

#### 实施例 2

##### 2-咪喃-2-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(3-吡啶基)-2-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 277 ( $M^+$ , 100)。

#### 实施例 3

##### 2-咪喃-2-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(2-吡啶基)-2-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 278 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 4

7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 412 ( $M^+$ , 100)。

#### 实施例 5

##### 7-(3,5-二氯-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) (E)-与(Z)-3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯腈的混合物

向 0.68g (0.024mol)氯化钠的 20ml 四氢呋喃与 20ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 5.79g (0.017mol)氯化(氟甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后,加入 3.00g (0.017mol) 3,5-二氯苯甲醛的 3ml 四氢呋喃溶液,

继续搅拌 15 小时。然后加入 2ml 甲醇，蒸发溶剂，残余物经过硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷 2/8 洗脱，得到 1.17g (35%) (E)-与 (Z)-3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯腈，为白色晶体，MS m/e (%): 197 ( $M^+$ , 100)。

b) 按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯腈制备标题化合物，m.p.: 257-260°C，MS m/e (%): 345 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 6

7-(4-氯-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 0.7g (0.015mol) 氯化钠(55%) 加入到 1.50g (0.005mol) 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑的 50ml 四氢咪喃溶液中。使混合物回流，在 5.5 小时内加入 0.85g (0.005mol) 3-(4-氯-苯基)-丙烯腈的 30ml 四氢咪喃溶液。继续沸腾 30 分钟，然后在室温下加入 20ml 甲醇。蒸发溶剂，经过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 99/1 洗脱，得到 0.57g (35%) 7-(4-氯-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，为浅色晶体。MS m/e (%): 311 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 7

2-咪喃-2-基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 (E)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物，m.p.: 100-101°C，MS (EI) m/e (%): 291 ( $M^+$ , 100)。

#### 实施例 8

7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) (E)-3-(2-乙基-吡啶-4-基)-丙烯腈

向 1.79g (0.041mol) 氯化钠的 50ml 四氢咪喃与 50ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 13.9g (0.041mol) 氯化(氰甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后，加入 5.54g (0.041mol) 2-乙基-4-吡啶甲醛的 10ml 四氢咪喃溶液，继续搅拌 15 小时。然后加入 10ml 甲醇，蒸发溶剂，残余物经过氧化铝色谱纯化，用二氯甲烷洗脱，得到 1.63g (25%) (E)-3-(2-乙基-

吡啶-4-基)-丙烯腈, 为白色蜡状固体。MS m/e (%): 158 ( $M^+$ , 100)。

b) 按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和(E)-3-(2-乙基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, m.p. 184-186°C, MS m/e (%): 305 ( $M^+$ , 100)。

#### 实施例 9

2-咪喃-2-基-7-(2-丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[l,5-a]吡啶-5-基胺  
a) 3-(2-丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈

向 1.39g (0.03mol)氯化钠的 40ml 四氢咪喃与 40ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 10.13g (0.03mol)氯化(氰甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 4.48g (0.03mol) 2-丙基-4-吡啶甲醛的 15ml 四氢咪喃溶液, 继续搅拌 15 小时。然后加入 10ml 甲醇, 蒸发溶剂, 残余物经过氧化铝色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 2.42g 3-(2-丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈, 为黄色油。MS m/e (%): 173 ( $M+H^+$ , 100)。

b) 按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(2-丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 319 ( $M^+$ , 100)。

#### 实施例 10

2-咪喃-2-基-7-(2-异丙基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[l,5-a]吡啶-5-基胺

a) 3-(2-异丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈

向 6.55g (0.15mol)氯化钠的 220ml 四氢咪喃与 220ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 50.7g (0.15mol)氯化(氰甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 22.4g (0.15mol) 2-异丙基-4-吡啶甲醛的 50ml 四氢咪喃溶液, 继续搅拌 15 小时。然后加入 10ml 甲醇, 蒸发溶剂, 残余物经过氧化铝色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 得到 2.96g 3-(2-异丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈, 为无色油。MS m/e (%): 172 ( $M^+$ , 100)。

b) 按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(2-异丙基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 320 ( $M+H^+$ , 100)。

### 实施例 11

#### 7-(4-氟-苯基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-氟-苯基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 295 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 12

#### 2-咪喃-2-基-7-(1-氧-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) 3-(1-氧-吡啶-4-基)-丙烯腈

将 10.4g (0.08mol) 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈、0.1g (0.0006mol) 甲基三氧代铼、15.5ml 过氧化氢与 300ml 二氯甲烷的混合物在室温下搅拌 6 小时。然后加入少量二氧化锰,继续搅拌一小时。用二氯甲烷/水萃取后,有机相用硫酸钠干燥,蒸馏除去溶剂。经过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇 95/5 洗脱,得到 3.3g (28%) 3-(1-氧-吡啶-4-基)-丙烯腈 (E:Z=1:1), MS m/e (%): 146 (M<sup>+</sup>, 100).

##### b) 2-咪喃-2-基-7-(1-氧-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(1-氧-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 294 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 13

#### 5-氨基-2-咪喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲腈

按照实施例 1 的通用方法,从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 4-吡啶亚甲基-丙二腈制备标题化合物, MS m/e (%): 303 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 14

#### 2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) 5-甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 85.0g (0.32mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 700ml 氯仿悬浮液用 320ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液,混合物用氯仿萃取。合并萃取液,用硫酸钠干燥,在减压

下蒸馏除去溶剂。将 17.8g (0.078mol) 所得无色油与 9.15g (0.065mol) 5-甲基-咪喃-2-甲酰肼一起在 115ml 氯仿中、在 50℃ 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀，干燥。得到 17.3g 5-甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼，为白色晶体。m.p. 219-220℃。

b) 3-苯磺酰甲基-5-甲基-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 8.0g (0.025mol) 5-甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 210℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 250ml 热乙醇，在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体，经过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯:己烷 1:1 和 3:2 洗脱，得到 6.76g (90%) 3-苯磺酰甲基-5-甲基-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑，为白色晶体，MS (EI) m/e (%): 303 (M+H<sup>+</sup>, 16)。

c) 按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-甲基-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈制备标题化合物，m.p. 270-272℃(分解)。

实施例 15

N-[2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-乙酰胺

标题化合物是作为上述反应副产物而得到的，在 SiO<sub>2</sub> 色谱纯化后分离之，用含 1% MeOH 的二氯甲烷洗脱。m.p. 257-259℃。

实施例 16

2-(4,5-二甲基-咪喃-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 4,5-二甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 1.18g (0.004mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 15ml 氯仿悬浮液用 6ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。混合物用二氯甲烷萃取。合并萃取液，用硫酸镁干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。将所得无色油与 0.68g (0.004mol) 4,5-二甲基-咪喃-2-甲酰肼一起在 10ml 氯仿中、在回流温度下搅拌 24 小时。蒸发溶剂，经过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 19/1 洗脱，得到 1.14g (76%) 4,5-二甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-

苯磺酰基-亚乙基)-酰肼, 为白色晶体。m.p. 197-199°C, MS m/s (%): 336 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

b) 3-苯磺酰甲基-5-(4,5-二甲基-咪喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑

将 0.92g (0.003mol) 4,5-二甲基-咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 200°C 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却, 经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 7/3 洗脱, 得到 0.76g (83%) 3-苯磺酰甲基-5-(4,5-二甲基-咪喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑, 为白色无定形粉末, MS m/e (%): 318 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

c) 按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-(4,5-二甲基-咪喃-2-基)-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈制备 2-(4,5-二甲基-咪喃-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, m.p. 275-277°C, MS m/e (%): 306 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

实施例 17

2-苯并咪喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 苯并咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 3.4g (0.0125mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯与 2.2g (0.015mol) 苯并咪喃-2-甲酰肼一起在 80ml 氯仿中、在 50°C 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀, 干燥。得到 2.67g 苯并咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼, 为灰白色晶体。m.p. 205-220°C。

b) 3-苯磺酰甲基-苯并咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 2.60g (0.00727mol) 苯并咪喃-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 210°C 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却, 溶于 250ml 热乙醇, 在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体, 经过 SiO<sub>2</sub> 柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:己烷 1:1 洗脱, 得到 2.05g (83%) 3-苯磺酰甲基-苯并咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑, 为白色晶体, MS (EI) m/e (%): 339 (M<sup>+</sup>, 24)。

c) 2-苯并咪喃-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-苯并咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈制备标题化合物, m.p. 270°C (分解)。

### 实施例 18

#### 7-吡啶-4-基-2-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) 噻吩-2-羧酸 N'-(2-苯磺酰基-1-亚氨基-乙基)-酰肼

将 13.2g (0.05mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 110ml 氯仿悬浮液用 50ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 20ml 饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。合并萃取液，用硫酸钠干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。将所得无色油与 7.82g (0.05mol) 2-噻吩甲酰肼一起在 75ml 氯仿中、在 50℃ 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀，干燥。得到定量收率的噻吩-2-羧酸 N'-(2-苯磺酰基-1-亚氨基-乙基)-酰肼，为白色晶体。MS m/s (%): 324 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

##### b) 3-苯磺酰甲基-5-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 1.00g (0.003mol) 噻吩-2-羧酸 N'-(2-苯磺酰基-1-亚氨基-乙基)-酰肼在 200℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 5ml 热乙醇，在室温下搅拌一小时。滤出所沉淀的晶体，干燥，得到 0.87g (93%) 3-苯磺酰甲基-5-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑，为黄色晶体，m.p. 191-193℃，MS m/e (%): 305 (M<sup>+</sup>, 100)。

c) 按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-吡啶-4-基-丙烯腈制备 7-吡啶-4-基-2-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，MS m/e (%): 293 (M<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 19

#### 2-(5-甲基-噻吩-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) 5-甲基-噻吩-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 1.75g (0.0077mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯与 1.2g (0.0077mol) 5-甲基-噻吩-2-甲酰肼一起在 14ml 氯仿中、在 50℃ 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀，干燥。得到 2.37g 5-甲基-噻吩-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼，为灰白色晶体。m.p. 222℃(分解)。

##### b) 3-苯磺酰甲基-5-甲基-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 2.33g (0.0069mol) 5-甲基-噻吩-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 210℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 250ml 热

乙醇，在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体，经过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯:己烷 2:1 洗脱，得到 2.05g (92%) 3-苯磺酰甲基-5-甲基-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑，为黄色泡沫，MS (EI) m/e (%): 319 ( $M^+$ , 24)。

c) 2-(5-甲基-噻吩-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-甲基-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈制备标题化合物，m.p. 254-256 °C(分解)。

#### 实施例 20

N-[2-(5-甲基-噻吩-2-基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-乙酰胺

该化合物是作为上述反应副产物而得到的，为黄色固体，m.p. 226-228 °C。

#### 实施例 21

2-吡啶-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 吡啶-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 9.24g (0.035mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 100ml 氯仿悬浮液用 35ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 14ml 饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。合并萃取液，用硫酸钠干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。将所得无色油与 5.12g (0.037mol) 2-吡啶甲酰肼一起在 60ml 氯仿中、在 50 °C 下搅拌 24 小时。滤出所得沉淀，干燥。得到定量收率的吡啶-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼，为白色晶体。MS m/s (%): 319 ( $M+H^+$ , 100)。

b) 3-苯磺酰甲基-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑

将 7.70g (0.025mol) 吡啶-2-羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 200 °C 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 30ml 热乙醇，在室温下搅拌两小时。滤出所沉淀的晶体，干燥，得到 6.22g (84%) 3-苯磺酰甲基-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑，MS m/e (%): 300 ( $M^+$ , 100)。

c) 2-吡啶-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例1的通用方法,从3-苯磺酰甲基-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑和3-吡啶-4-基-丙烯腈制备2-吡啶-2-基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, MS m/e (%): 289 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 22

#### 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) 苯羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 40.0g (0.15mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 350ml 氯仿悬浮液用 150ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 60ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用氯仿萃取。合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 在减压下蒸馏除去溶剂。将所得无色油与 22.4g (0.16mol) 苯酰肼一起在 150ml 氯仿中、在 50℃ 下搅拌 24 小时。蒸馏除去溶剂, 将残余物悬浮在 150ml 乙醇中, 在室温下搅拌 5 小时。过滤, 得到 44.7g (93%) 苯羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼, 为白色晶体, m.p. 209-112℃, MS m/s (%): 318 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

##### b) 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑

将 93.1g (0.29mol) 苯羧酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 200℃ 下加热 30 分钟。然后将熔融物冷却, 溶于 500ml 热乙醇, 在室温下搅拌 15 小时。滤出所沉淀的晶体, 干燥, 得到 65.6g (75%) 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑, m.p. 141-144℃, MS m/e (%): 299 (M<sup>+</sup>, 100)。

##### c) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

向沸腾着的 78.8g (0.70mol) 叔丁醇钾的 400ml 四氢呋喃悬浮液中历经 5 小时缓慢加入 70.1g (0.23mol) 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑与 30.5g (0.23mol) 3-(4-吡啶基)-2-丙烯腈在 800ml 四氢呋喃中的混合物。继续沸腾 18 小时, 然后将混合物冷却至室温。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 95/5 洗脱, 得到 19.8g (29%) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 为黄色晶体, m.p. 207-210℃, MS m/e (%): 287 (M<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 23

### 2-苯基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 22 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑和 3-吡啶-2-基-丙烯腈制备标题化合物, m.p. 278-280 °C, MS m/e (%): 288 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 24

### 2-苯基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 22 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑和 3-吡啶-3-基-丙烯腈制备标题化合物, m.p. 201-203 °C, MS m/e (%): 288 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 25

### 2,7-二苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 22 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-苯基-1H-[1,2,4]三唑和肉桂腈制备标题化合物, m.p. 214-216 °C.

### 实施例 26

### 5-氨基-2,7-二苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈

将 0.18g (0.001mol) 5-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-乙腈的 7ml 四氢呋喃溶液在 -70 °C 下用 1.56ml (0.0025mol) 丁基锂(1.6M 己烷溶液)处理。一小时后, 加入 0.21g (0.001mol) 3-溴-3-苯基-2-丙烯腈, 继续搅拌一小时, 将混合物加温至室温过夜, 加入水。用二乙醚萃取, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 99/1 洗脱, 从二乙醚中结晶, 得到 3.6mg 5-氨基-2,7-二苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈, 为白色晶体, MS m/e (%): 312 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 27

### 丁-3-烯基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

在室温下, 将 0.20g (0.0007mol) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 17.5ml 二甲基亚砜溶液用 0.69g (0.01mol) 氢氧化钾(85%)处理 20 分钟。然后加入 0.10g (0.0007mol) 4-溴-1-丁烯, 继续搅拌 40 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 97/3 洗脱, 得到 0.04g

(17%) 丁-3-烯基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺, 为米色晶体, MS m/e (%): 341 ( $M^+$ , 21), 300 (100), 287 (65).

#### 实施例 28

乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

在室温下, 将 0.29g (0.001mol) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 50ml 二甲基甲酰胺溶液用 0.05g (0.001mol) 氯化钠(55%)处理 15 分钟。然后加入 0.22g (0.001mol) 对-甲苯磺酸乙酯, 继续搅拌 22 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 96/4 洗脱, 得到 0.37g (17%) 乙基-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺, 为米色晶体, MS m/e (%): 316 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 29

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸乙酯

按照实施例 27 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和氯甲酸乙酯制备标题化合物, MS m/e (%): 360 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 30

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺

将 0.29g (0.001mol) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺与 1.13ml (0.014mol) 吡啶在 30ml 二氯甲烷中的混合物与 0.63g (0.003mol) 对-三氟甲基苯甲酰氯在室温下搅拌 18 小时。然后加入另外 0.63g (0.003mol) 对-三氟甲基苯甲酰氯, 继续在回流温度下搅拌 48 小时。用氢氧化钠水溶液萃取后, 蒸馏除去有机溶剂, 残余物从甲醇中重结晶, 得到 0.28g (60%) N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺, 为白色晶体, MS m/e (%): 460 ( $M+H^+$ , 100)。

#### 实施例 31

2-(2-甲氧基-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

### -5-基)-乙酰胺

将 0.29g (0.001mol) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺与 1.13ml (0.014mol)吡啶在 30ml 二氯甲烷中的混合物与 0.55g (0.003mol) 3-甲氧基苯乙酰氯在室温下搅拌 18 小时。用氢氧化钠水溶液萃取后, 蒸馏除去有机溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 98/2 洗脱, 从甲醇中结晶, 得到 0.25g (56%) 2-(2-甲氧基-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺, 为米色晶体, MS m/e (%): 436 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 32

2-(2-氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 2-氯苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 440 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 33

2-(2,4-二氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 2,4-二氯苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 474 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 34

2-(3-氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 3-氯苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 440 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 35

2-(3-氟-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 3-氟苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 424 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 36

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 2-(三氟甲基)苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 474 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 37

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 3-(三氟甲基)苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 474 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 38

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 4-(三氟甲基)苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 474 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 39

3-苯基-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-丙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和苯丙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 420 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 40

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-氨基甲酸苯基

## 酯

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和氯甲酸苯基酯制备标题化合物, MS m/e (%): 408 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 41

2-苯基-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 406 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 42

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-苯甲酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和苯甲酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 391 (M<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 43

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 330 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 44

N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-2-邻-甲基-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和邻-甲基乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 420 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 45

2-(2-溴-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和邻-溴苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 484,486 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 46

2-(2-碘-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺

按照实施例 31 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和邻-碘苯乙酰氯制备标题化合物, MS m/e (%): 532 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 47

[3-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

将 0.82g (0.004mol) Boc-4-氨基丁酸与 0.66g (0.004mol) 1,1-羰基-二咪唑的 70ml 四氢呋喃溶液在室温下搅拌一小时, 然后在室温下加入到 0.29g (0.001mol) 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺与 0.10g (0.002mol) 氯化钠(55%)的 50ml 二甲基甲酰胺悬浮液中。在 80℃ 下搅拌 20 小时后, 加入另外 0.10g (0.002mol) 氯化钠(55%)和 0.82g (0.004mol) Boc-4-氨基丁酸, 继续在 80℃ 下搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 将残余物溶于饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇洗脱, 得到 0.02g (5%) [3-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯, MS m/e (%): 473 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 48

[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-胺

向 10ml 1M 硼氢化锂的四氢呋喃溶液中加入 2.17g (0.02mol) 三甲基氯硅烷。在室温下搅拌一小时后, 将该悬浮液滴加到 0.11g (0.25mol) 2-(2-甲氧基-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺悬浮液中, 将混合物在 50℃ 下加热 18 小时。然后缓慢加

入 5ml 甲醇，蒸馏除去溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯。将溶液用氢氧化钠水溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发。从乙醇中重结晶，得到 0.10g (94%) [2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺，为米色晶体，MS m/e (%): 422 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 49

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-胺

按照实施例 48 的通用方法，从 N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺制备标题化合物，MS m/e (%): 460 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 50

[2-(2-氯-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

按照实施例 48 的通用方法，从 2-(2-氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺制备标题化合物，MS m/e (%): 426 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 51

[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

按照实施例 48 的通用方法，从 2-(2,4-二氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺制备标题化合物，MS m/e (%): 460 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 52

[2-(3-氯-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

按照实施例 48 的通用方法，从 2-(3-氯-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺制备标题化合物，MS m/e (%): 426 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 53

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-(4-三氟甲基-苄基)-胺

按照实施例 48 的通用方法, 从 N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 446 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 54

[2-(3-氟-苯基)-乙基]-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

按照实施例 48 的通用方法, 从 2-(3-氟-苯基)-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-乙酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 410 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 55

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-胺

按照实施例 48 的通用方法, 从 N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 460 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 56

(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-胺

按照实施例 48 的通用方法, 从 N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 460 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 57

(3-苯基-丙基)-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

按照实施例 48 的通用方法, 从 3-苯基-N-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-丙酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 406 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 58

二苄基-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

在室温下, 将 0.20g (0.0007mol) 2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 17.5ml 二甲基亚砷溶液用 0.69g (0.01mol) 氢氧化钾(85%)处理 20 分钟。然后加入 0.26g (0.0015mol) 苄基溴, 继续搅拌 70 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用氯仿萃取。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 98/2 洗脱, 从二乙醚中结晶, 得到 0.12g (44%) 二苄基-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺, 为淡褐色晶体, MS m/e (%): 468 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 59

二乙基-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺

在室温下, 将 0.29g (0.001mol) 2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 50ml 二甲基甲酰胺溶液用 0.05g (0.001mol) 氯化钠(55%)处理 15 分钟。然后加入 0.22g (0.001mol) 对-甲苯磺酸乙酯, 继续搅拌 22 小时。氯化钠和对-甲苯磺酸酯的加入重复三次。每次加入后, 继续在 50℃ 下搅拌 20 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 96/4 洗脱, 得到 0.05g (15%) 二乙基-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺, 为黄色油, MS m/e (%): 343 (M<sup>+</sup>, 59), 314 (100), 300 (73), 104 (51)。

### 实施例 60

2-[1-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基]-苯甲酸

按照实施例 27 的通用方法, 从 2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 N-(2-溴乙基)-邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物, MS m/e (%): 461 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例 61

2-[1-(2-苄基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-苯甲酸

按照实施例 27 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 N-(3-溴丙基)-邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物, MS m/e (%): 475 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 62

2-[1-(2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基)-4,5,6,7-四氢-1H-[1,3]二氮杂革-2-基]-苯甲酸

按照实施例 27 的通用方法, 从 2-苯基-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺和 N-(4-溴丁基)-邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物, MS m/e (%): 489 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 63

2-苯基-7-对-甲苯基-3H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 4-溴-吡啶-2,6-二羧酸二乙酯

将 4.02g (20mmol)白屈氨酸一水合物与 34.4g (80mmol) PBr<sub>5</sub> 的 60ml CCl<sub>4</sub> 溶液加热至回流达 12 小时, 然后小心地用 20ml EtOH 处理。在 80℃ 下 30 分钟后, 将混合物冷却至室温, 在减压下蒸馏除去挥发性组分。将剩余残余物用 200ml 冰/水混合物处理, 搅拌 1 小时。滤出白色沉淀, 用水洗涤, 在高真空中干燥, 得到 5.61g (92.9%) 4-溴-吡啶-2,6-二羧酸二乙酯, MS m/e (%): 302 (M+H<sup>+</sup>, 4), 229 (M<sup>+</sup>-(CO<sub>2</sub>Et), 100).

b) 4-溴-吡啶-2,6-二羧酸二酰肼

将 4.76g (15.7mmol) 4-溴-吡啶-2,6-二羧酸二乙酯的 87ml 乙醇溶液用 18.3ml 24% 肼的水溶液处理, 加热至 80℃。趁热过滤所形成的白色悬浮液, 收集白色沉淀, 干燥, 得到 3.51g (81.4%) 标题化合物, MS m/e (%): 276 (M<sup>+</sup>+2, 100).

c) 4-溴-吡啶-2,6-二胺

在室温下, 将 1g (3.65mmol) 4-溴-吡啶-2,6-二羧酸二酰肼的 32ml 水悬浮液用 1.6ml HCl (37%) 处理。将所得混合物冷却至 0℃, 缓慢加入 554mg NaNO<sub>2</sub> 的 2.4ml 水溶液, 保持温度低于 2℃。完成后立即加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液至 pH~8, 滤出白色沉淀, 用水洗涤。将残余物

溶于  $\text{CHCl}_3$ ，用  $\text{MgSO}_4$  干燥。滤液在  $20^\circ\text{C}$  下浓缩，得到 920mg (85%) 白色固体。

将 450mg (1.5mmol) 白色残余物悬浮在甲苯/叔丁醇 5/1 中。回流 12 小时后，在减压下除去溶剂，加入 5ml 甲苯和 0.3ml 三氟乙酸，回流 2 小时。除去溶剂，残余物经过二氧化硅快速色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗脱。除去溶剂后，向残余物的二乙醚悬浮液中加入 1N NaOH，释放出标题化合物。有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，在减压下除去溶剂，得到 192mg (67%) 所需产物，MS m/e (%): 188 ( $\text{M}^+$ , 100)。

#### d) 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

在  $-5^\circ\text{C}$  下，向 96mg (0.51mmol) 4-溴-吡啶-2,6-二胺的 2.4ml MeOH 溶液中加入 121mg (0.56mmol) O-均三甲苯 (mesitylene) 磺酰基羟胺 (从 o-均三甲苯磺酰基乙酰氧肟酸乙酯和  $\text{HClO}_4$  (70%) 制备) 的 0.6ml MeOH 溶液，15 分钟后加入 71mg (0.56mmol) 苯甲醛，搅拌 30 分钟。加入 4.8ml 1N KOH，然后用乙酸乙酯萃取，有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，除去挥发性组分。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化，用乙酸乙酯与己烷(2:3)洗脱。分离到 58mg (39%) 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，MS m/e (%): 290 ( $\text{M}^+2$ , 44)。

#### e) 2-苯基-7-对-甲苯基-3H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 30mg (0.1mmol) 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、15.5mg (0.11mmol) 对-甲苯硼酸与 0.1ml 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液在 0.5ml 1,2-二甲氧基乙烷中的混合物用 6mg (0.01mmol) 四(三苯膦)钨(0)处理，加热至  $90^\circ\text{C}$  达 15 小时。加入水，混合物用 2M NaOH 调节 pH=12，用乙酸乙酯萃取。有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，在减压下浓缩，得到 22mg (71%) 2-苯基-7-对-甲苯基-3H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，MS m/e (%): 300 ( $\text{M}^+$ , 100)。

### 实施例 64

#### 7-溴-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和糠醛制备标题化合物，MS m/e (%): 281 ( $\text{M}^+2$ , 100)。用

反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 65

7-溴-2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-甲基-糠醛制备标题化合物，MS m/e (%): 295 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 66

[5-(5-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-咪唑-2-基]-甲醇

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-羟甲基-糠醛制备标题化合物，MS m/e (%): 311 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 67

7-溴-2-(5-溴-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-溴-糠醛制备标题化合物，MS m/e (%): 359 ( $M^+ + 1$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 68

7-溴-2-(4-溴-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 4-溴-糠醛制备标题化合物，MS m/e (%): 359 ( $M^+ + 1$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 69

7-溴-2-(2-咪唑-2-基-乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 3-(2-咪唑基)-丙烯醛制备标题化合物，MS m/e (%): 305 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化，用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 70

7-溴-2-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法，从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯

磺酰基羟胺和 2-噻吩甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 297 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 71

7-溴-2-(3-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 3-甲基噻吩-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 309 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 72

7-溴-2-(4-溴-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 4-溴噻吩-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 375 ( $M^+ + 1$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 73

7-溴-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 1-甲基吡咯-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 294 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 74

7-溴-2-噻唑-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 2-甲酰基噻唑制备标题化合物, MS m/e (%): 298 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 75

7-溴-2-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 4-吡啶甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 292 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 76

7-溴-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 6-甲基吡啶-2-醛制备标题化合物, MS m/e (%): 306 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 77

##### 7-溴-2-(1H-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和吡啶-3-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 328 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 78

##### 2-(5-氨基-7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯酚

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和水杨醛制备标题化合物, MS m/e (%): 307 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 79

##### 7-溴-2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和邻-茴香醛制备标题化合物, MS m/e (%): 321 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 80

##### 7-溴-2-(5-乙基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-乙基-2-糠醛制备标题化合物, MS m/e (%): 309 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 81

##### 7-溴-2-咪唑-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 3-糠醛制备标题化合物, MS m/e (%): 281 ( $M^+ + 2$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

#### 实施例 82

**7-溴-2-(5-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-甲基-2-噻吩甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 311 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 83****7-溴-2-(四氢-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和四氢咪喃-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 283 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 84****7-溴-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 3-氟-苯甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 307 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 85****7-溴-2-(5-甲氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5-甲氧基-噻吩-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 325 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 86****7-溴-2-(4-甲氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 4-甲氧基-噻吩-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 325 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 87****7-溴-2-(5,6-二氢-4H-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 5,6-二氢-4H-咪喃-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 295 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 88****7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和吡啶-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 290 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 89****7-溴-2-(2-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 2-氟-苯甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 290 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 90****7-溴-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和 6-甲氧基-吡啶-2-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 320 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

**实施例 91****7-溴-2-异噁唑-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

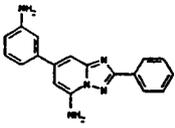
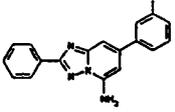
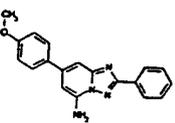
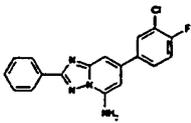
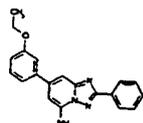
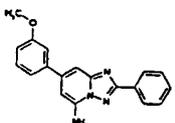
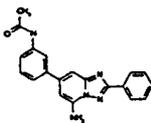
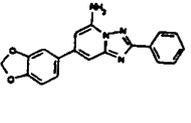
按照实施例 63 的通用方法, 从 4-溴-吡啶-2,6-二胺、O-均三甲苯磺酰基羟胺和异噁唑-5-甲醛制备标题化合物, MS m/e (%): 280 ( $M^+$ , 100)。用反相 HPLC 进行纯化, 用乙腈/水梯度洗脱。

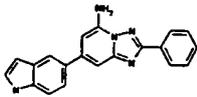
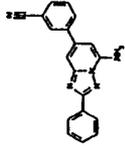
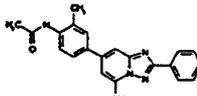
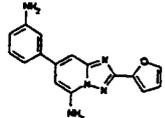
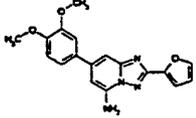
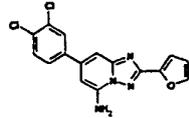
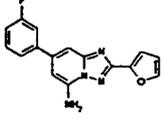
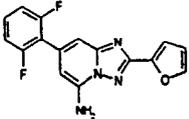
**实施例 92****7-(4-甲氧基-苯基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

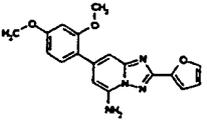
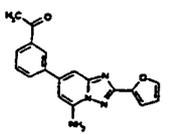
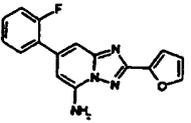
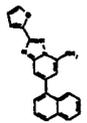
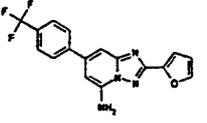
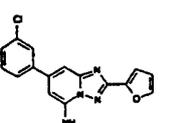
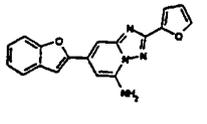
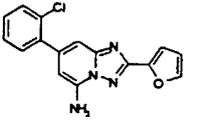
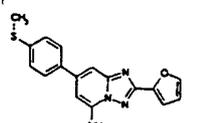
将 72.5mg (0.25mmol) 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、37.4mg (0.275mmol) 对-甲氧基-硼酸与 0.22ml 2M  $Na_2CO_3$  在 0.78ml 二噁烷中的混合物用 0.05eq. 二氯(1,1'-双(二苯膦基)二茂铁)钯(II)二氯甲烷加合物处理, 加热至 100℃ 达 15 小时。加入甲酸, 混合物经过反相柱色谱纯化, 用乙腈/水梯度洗脱, 得到 13.3mg (17%) 标题化合物, MS m/e (%): 318 ( $M+H^+$ , 100)。

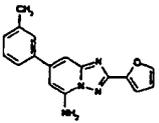
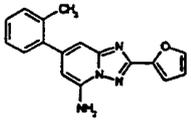
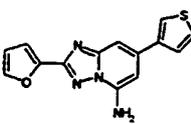
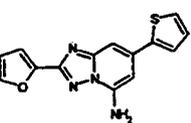
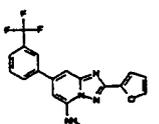
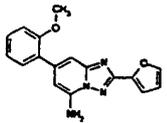
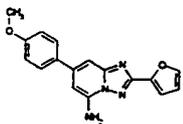
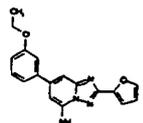
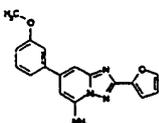
按照实施例 63 或实施例 92, 合成了三唑并吡啶衍生物。结果汇

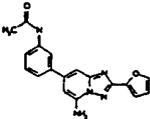
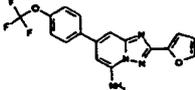
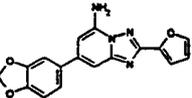
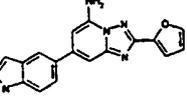
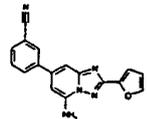
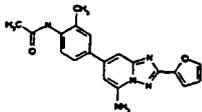
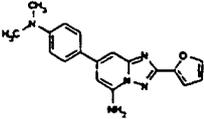
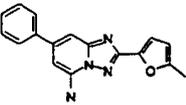
编在下表中, 包含实施例 93 至实施例 220。

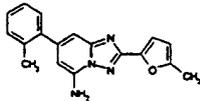
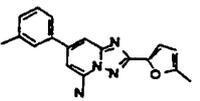
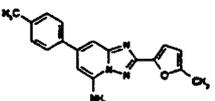
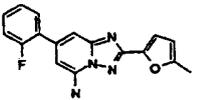
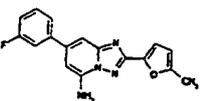
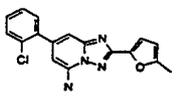
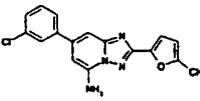
实施 例号	结构	名称	MS m/e (%)	MW	合成所依据 的实施例号
93		7-(3-氨基-苯基)-2-苯基- -[1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	301.4	63
94		7-(3-氟-苯基)-2-苯基- -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	304.3	63
95		7-(4-甲氧基-苯基)-2- 苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	316.4	63
96		7-(3-氟-4-氟-苯基)-2- 苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	338.8	63
97		7-(3-乙氧基-苯基)-2- 苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	330.4	63
98		7-(3-甲氧基-苯基)-2- 苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	316.4	63
99		N-[3-(5-氨基-2-苯基- -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-7-基)-苯基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	343.4	63
100		7-苯并[1,3]二氧杂环 戊-5-基-2-苯基-[1,2,4] 三唑并[1,5-a]吡啶-5- 基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	330.3	63

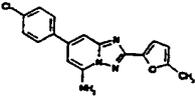
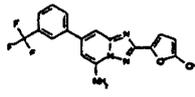
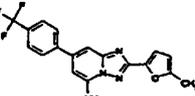
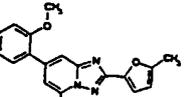
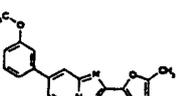
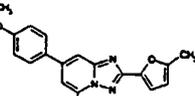
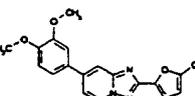
101		7-(1H-咪唑-5-基)-2-苯基-3-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	325.4	63
102		3-(5-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苜脞	M+H <sup>+</sup> (100)	311.3	63
103		N-[4-(5-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	357.4	63
104		7-(3-氨基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	291.3	63
105		7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	336.4	63
106		7-(3,4-二氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	345.2	63
107		7-(3-氟-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	294.3	63
108		7-(2,6-二氟-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	312.3	63

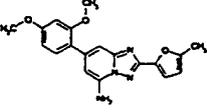
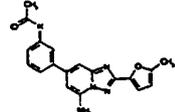
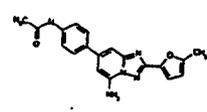
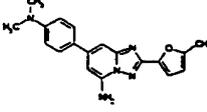
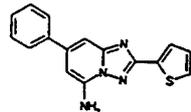
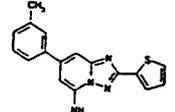
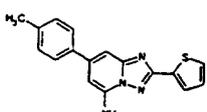
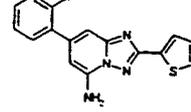
109		7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	336.4	63
110		1-[3-(5-氨基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酮	M+H <sup>+</sup> (100)	318.3	63
111		7-(2-氟-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	294.3	63
112		2-呋喃-2-基-7-萘-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	326.4	63
113		2-呋喃-2-基-7-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	344.3	63
114		7-(3-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.7	63
115		7-苯并呋喃-2-基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	316.3	63
116		7-(2-氯-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.7	63
117		2-呋喃-2-基-7-(4-甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	322.4	63

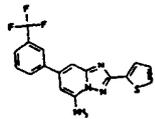
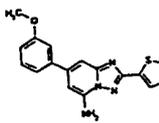
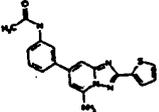
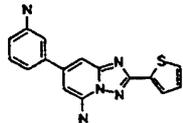
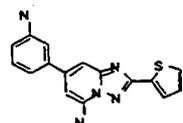
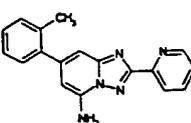
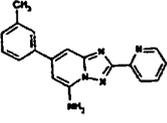
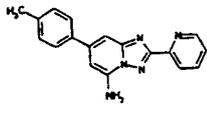
118		2-呋喃-2-基-7-间-甲基-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	290.3	63
119		2-呋喃-2-基-7-邻-甲基-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	290.3	63
120		2-呋喃-2-基-7-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	282.3	63
121		2-呋喃-2-基-7-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	282.3	63
122		2-呋喃-2-基-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	344.3	63
123		2-呋喃-2-基-7-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.3	63
124		2-呋喃-2-基-7-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.3	63
125		7-(3-乙氧基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	320.4	63
126		2-呋喃-2-基-7-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.3	63

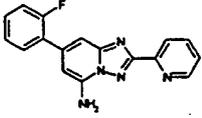
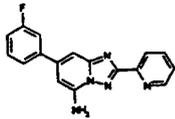
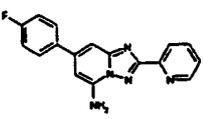
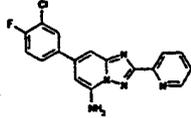
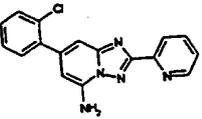
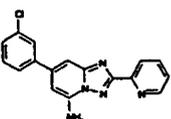
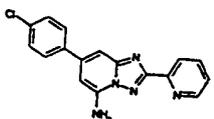
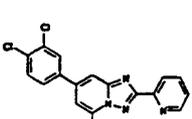
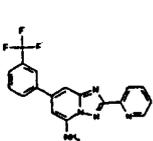
127		N-[3-(5-氨基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	333.4	63
128		2-呋喃-2-基-7-(4-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	360.3	63
129		7-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	320.3	63
130		2-呋喃-2-基-7-(1H-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	315.3	63
131		3-(5-氨基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苄胺	M+H <sup>+</sup> (100)	301.3	63
132		N-[4-(5-氨基-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	347.4	63
133		7-(4-二甲氨基-苯基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	319.4	63
134		2-(5-甲基-呋喃-2-基)-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	290.3	63

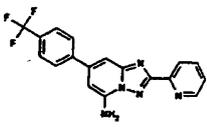
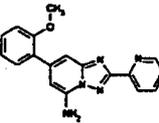
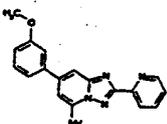
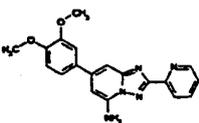
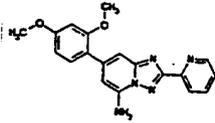
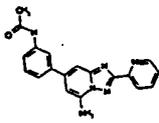
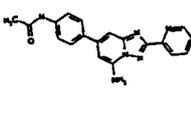
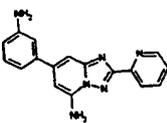
135		2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-邻-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	304.4	63
136		2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	304.4	63
137		2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-对-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	304.4	63
138		7-(2-氟-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	308.3	63
139		7-(3-氟-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	308.3	63
140		7-(2-氯-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	324.8	63
141		7-(3-氯-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	324.8	63

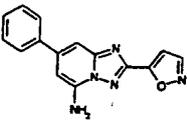
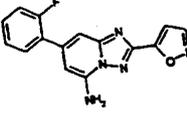
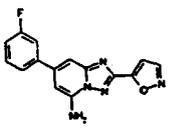
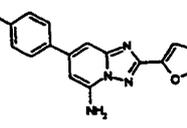
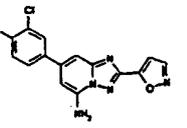
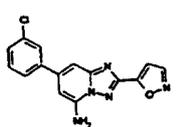
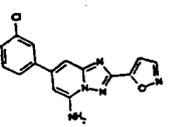
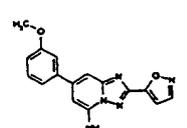
142		7-(4-氯-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M^+$ (100)	324.8	63
143		2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	358.3	63
144		2-(5-甲基-咪喃-2-基)-7-(4-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	358.3	63
145		7-(2-甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	320.4	63
146		7-(3-甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	320.4	63
147		7-(4-甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	320.4	63
148		7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	$M+H^+$ (100)	350.4	63

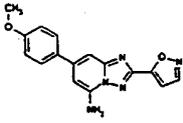
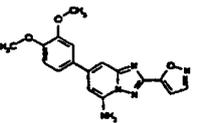
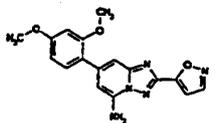
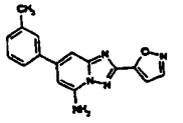
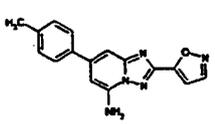
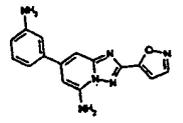
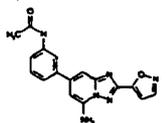
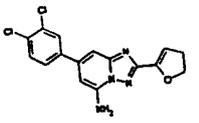
149		7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	350.4	63
150		N-{3-[5-氨基-2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	347.4	63
151		N-{4-[5-氨基-2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	347.4	63
152		7-(4-二甲氧基-苯基)-2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	333.4	63
153		7-苯基-2-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	292.4	63
154		2-噻吩-2-基-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.4	63
155		2-噻吩-2-基-7-对-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.4	63
156		7-(2-氟-苯基)-2-噻吩-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.4	63

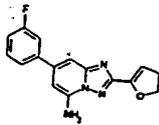
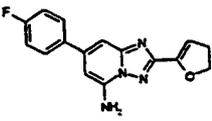
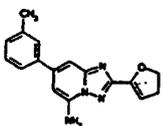
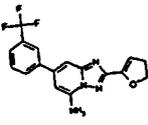
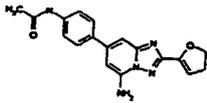
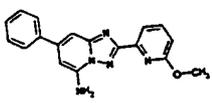
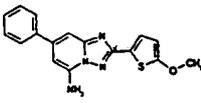
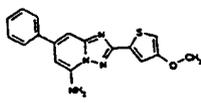
157		2-噻吩-2-基-7-(3-三氟 甲基-苯基)-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M+H <sup>+</sup> (100)	360.4	63
158		7-(3-甲氧基-苯基)-2- 噻吩-2-基-[1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	322.4	63
159		N-[3-(5-氨基-2-噻吩 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7-基)-苯 基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	349.4	63
160		7-(3-氨基-苯基)-2-噻 吩-2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	307.4	63
161		7-(4-二甲氨基-苯 基)-2-噻吩-2-基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	335.4	63
162		2-吡啶-2-基-7-邻-甲 苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	301.4	92
163		2-吡啶-2-基-7-间-甲 苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	301.4	92
164		2-吡啶-2-基-7-对-甲 苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a] 吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	301.4	92

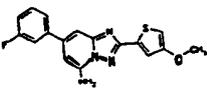
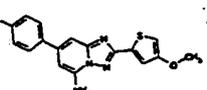
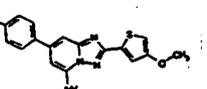
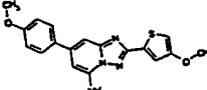
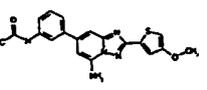
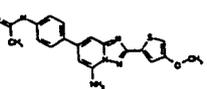
165		7-(2-氟-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	305.3	92
166		7-(3-氟-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	305.3	92
167		7-(4-氟-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	305.3	92
168		7-(3-氯-4-氟-苯基)-2- 吡啶-2-基-[1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	339.8	92
169		7-(2-氯-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	321.8	92
170		7-(3-氯-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	321.8	92
171		7-(4-氯-苯基)-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	321.8	92
172		7-(3,4-二氯-苯基)-2- 吡啶-2-基-[1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	356.2	92
173		2-吡啶-2-基-7-(3-三氟 甲基-苯基)-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M+H <sup>+</sup> (100)	355.3	92

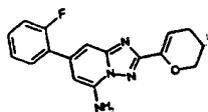
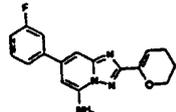
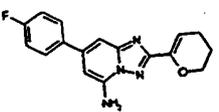
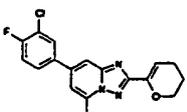
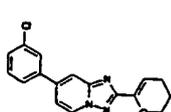
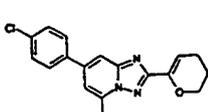
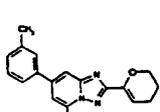
174		2-吡啶-2-基-7-(4-三氟 甲基-苯基)-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M+H <sup>+</sup> (100)	355.3	92
175		7-(2-甲氧基-苯基)-2- 吡啶-2-基-[1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	317.4	92
176		7-(3-甲氧基-苯基)-2- 吡啶-2-基-[1,2,4]三唑 并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	317.4	92
177		7-(3,4-二甲氧基-苯 基)-2-吡啶-2-基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	347.4	92
178		7-(2,4-二甲氧基-苯 基)-2-吡啶-2-基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	347.4	92
179		N-[3-(5-氨基-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7-基)-苯 基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	344.4	92
180		N-[4-(5-氨基-2-吡啶 -2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7-基)-苯 基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	344.4	92
181		7-(3-氨基-苯基)-2-吡 啶-2-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	302.3	92

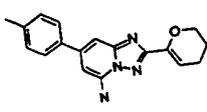
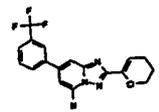
182		2-异噁唑-5-基-7-苯基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	277.3	92
183		7-(2-氟-苯基)-2-异噁 唑-5-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	295.3	92
184		7-(3-氟-苯基)-2-异噁 唑-5-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	295.3	92
185		7-(4-氟-苯基)-2-异噁 唑-5-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	295.3	92
186		7-(3-氯-4-氟-苯基)-2- 异噁唑-5-基-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M <sup>+</sup> (100)	329.7	92
187		7-(3-氯-苯基)-2-异噁 唑-5-基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	311.7	92
188		7-(3,4-二氯-苯基)-2- 异噁唑-5-基-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M <sup>+</sup> (100)	346.2	92
189		2-异噁唑-5-基-7-(3-甲 氧基-苯基)-[1,2,4]三 唑并[1,5-a]吡啶-5-基 胺	M+H <sup>+</sup> (100)	307.3	92

190		2-异噁唑-5-基-7-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	307.3	92
191		7-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-异噁唑-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	337.3	92
192		7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-异噁唑-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	337.3	92
193		2-异噁唑-5-基-7-间-甲氧基-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	291.3	92
194		2-异噁唑-5-基-7-对-甲氧基-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	291.3	92
195		7-(3-氨基-苯基)-2-异噁唑-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	292.3	92
196		N-[3-(5-氨基-2-异噁唑-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-苯基]-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	334.3	92
197		7-(3,4-二氯-苯基)-2-(4,5-二氢-咪唑-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	347.2	92

198		2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	296.3	92
199		2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	296.3	92
200		2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-间-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	292.3	92
201		2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	346.3	92
202		N-{4-[5-氨基-2-(4,5-二氢-咪喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	335.4	92
203		2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	317.4	92
204		2-(5-甲氧基-噻吩-2-基)-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	322.4	92
205		2-(4-甲氧基-噻吩-2-基)-7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	322.4	92

206		7-(3-氟-苯基)-2-(4-甲 氧基-噻吩-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	340.4	92
207		7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲 氧基-噻吩-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	340.4	92
208		7-(4-氟-苯基)-2-(4-甲 氧基-噻吩-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	356.8	92
209		7-(4-甲氧基-苯 基)-2-(4-甲氧基-噻吩 -2-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	352.4	92
210		N-{3-[5-氟基-2-(4-甲 氧基-噻吩-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7-基]-苯 基}-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	379.4	92
211		N-{4-[5-氟基-2-(4-甲 氧基-噻吩-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-7-基]-苯 基}-乙酰胺	M+H <sup>+</sup> (100)	379.4	92

212		2-(5,6-二氢-4H-吡喃 -2-基)-7-(2-氟-苯 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.3	92
213		2-(5,6-二氢-4H-吡喃 -2-基)-7-(3-氟-苯 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.3	92
214		2-(5,6-二氢-4H-吡喃 -2-基)-7-(4-氟-苯 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	310.3	92
215		7-(3-氯-4-氟-苯 基)-2-(5,6-二氢-4H-吡 喃-2-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	344.8	92
216		7-(3-氯-苯基)-2-(5,6- 二氢-4H-吡喃-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	326.8	92
217		7-(4-氯-苯基)-2-(5,6- 二氢-4H-吡喃-2- 基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]吡啶-5-基胺	M <sup>+</sup> (100)	326.8	92
218		2-(5,6-二氢-4H-吡喃 -2-基)-7-间-甲基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.4	92

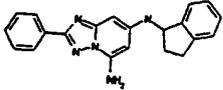
219		2-(5,6-二氢-4H-吡喃-2-基)-7-对-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	306.4	92
220		2-(5,6-二氢-4H-吡喃-2-基)-7-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	360.3	92

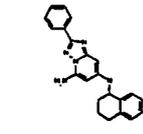
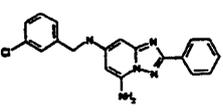
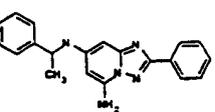
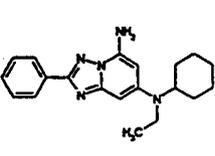
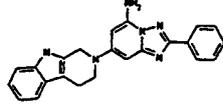
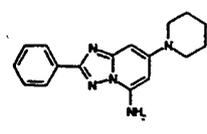
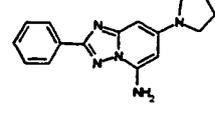
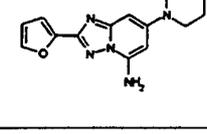
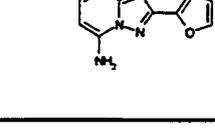
### 实施例 221

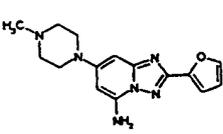
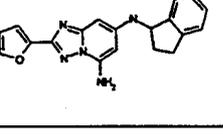
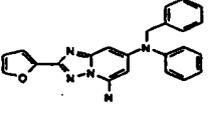
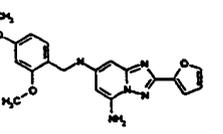
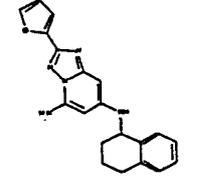
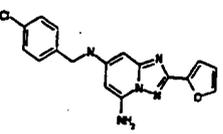
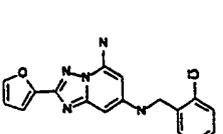
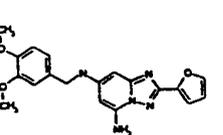
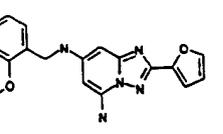
#### 7-吗啉-4-基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺 (RO-69-0728/000)

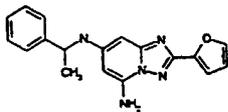
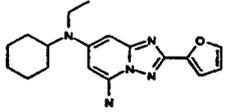
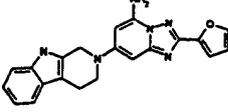
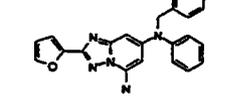
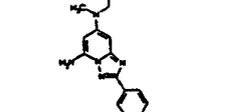
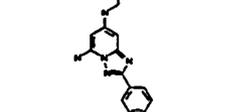
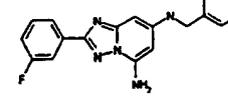
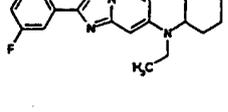
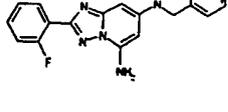
将 40mg (0.138mmol) 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、241μl (2.8mmol) 吗啉与 225mg (0.69mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl DMF 中的混合物加热至 140℃ 达 20 小时。过滤，随后经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到 20mg (49%) 标题化合物，MS m/s (%): 296 M+H<sup>+</sup> (100%)。

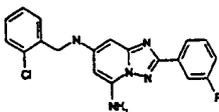
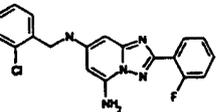
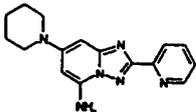
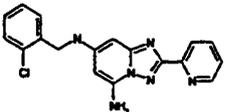
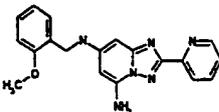
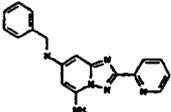
按照实施例 221，通过适当溴化物取代的三唑并吡啶与各胺反应，随后经过反相柱色谱分离，用乙腈/水梯度洗脱，合成了三唑并吡啶衍生物。结果汇编在下表中，包含实施例 222 至实施例 255。有些实施例使用 160℃ N-甲基吡咯烷酮(NMP)代替 140℃ DMF。这在下表中分别用另外的注解“NMP”和“DMF”表示。

实施例号	结构	名称	MS m/e (%)	MW	条件
222		N7-二氢茚-1-基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	341.4	NMP

223		2-苯基-N7-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	355.4	NMP
224		N7-(3-氯-苄基)-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	349.8	NMP
225		2-苯基-N7-(1-苯基-乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	329.4	NMP
226		N7-环己基-N7-乙基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	335.5	NMP
227		2-苯基-7-(1,3,4,9-四氢-b-咔啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	380.5	NMP
228		2-苯基-7-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	293.4	NMP
229		2-苯基-7-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	279.3	NMP
230		2-呋喃-2-基-7-哌啶-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	283.3	NMP
231		2-呋喃-2-基-7-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	269.3	NMP

232		2-咪喃-2-基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	298.4	NMP
233		2-咪喃-2-基-N7-二氢茛-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	331.4	NMP
234		2-咪喃-2-基-N7-(4-甲氧基-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	335.4	NMP
235		N7-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	365.4	NMP
236		2-咪喃-2-基-N7-(1,2,3,4-四氢-茛-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	345.4	NMP
237		N7-(4-氯-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	339.8	NMP
238		N7-(2-氯-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	339.8	NMP
239		N7-(3,4-二甲氧基-苄基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	365.4	NMP
240		2-咪喃-2-基-N7-(2-甲氧基-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	335.4	NMP

241		2-咪喃-2-基-N7-(1-苯基-乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	319.4	NMP
242		N7-环己基-N7-乙基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	325.4	NMP
243		2-咪喃-2-基-7-(1,3,4,9-四氢-b-咪啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	370.4	NMP
244		N7-苄基-2-咪喃-2-基-N7-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	381.4	NMP
245		N7-苄基-N7-甲基-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	329.4	DMF
246		N7-苄基-2-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	315.4	DMF
247		N7-苄基-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	333.4	NMP
248		N7-环己基-N7-乙基-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	353.4	NMP
249		N7-苄基-2-(2-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	333.4	NMP

250		N7-(2-氯-苄基)-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	367.8	NMP
251		N7-(2-氯-苄基)-2-(2-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	367.8	NMP
252		7-哌啶-1-基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	M+H <sup>+</sup> (100)	294.4	NMP
253		N7-(2-氯-苄基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M <sup>+</sup> (100)	350.8	NMP
254		N7-(2-甲氧基-苄基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	346.4	NMP
255		N7-苄基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5,7-二胺	M+H <sup>+</sup> (100)	316.4	NMP

### 实施例 256

2-咪喃-2-基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq.对-甲氧基-苯酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 322 M+H<sup>+</sup> (100%)。

### 实施例 257

7-(4-溴-苯氧基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq.对-溴-苯酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/

水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 371 M<sup>+</sup> (100%)。

#### 实施例 258

2-呋喃-2-基-7-(5,6,7,8-四氢-萘-1-基氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. 5,6,7,8-四氢-萘-1-酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 346 M+H<sup>+</sup> (100%)。

#### 实施例 259

2-呋喃-2-基-7-对-甲苯氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺 (RO-69-2954/000)

将 1eq. 7-溴-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. 对-甲基-苯酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 306 M+H<sup>+</sup> (100%)。

#### 实施例 260

7-(3-氟-苯氧基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. 间-氟-苯酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 310 M+H<sup>+</sup> (100%)。

#### 实施例 261

2-呋喃-2-基-7-(5,6,7,8-四氢-萘-2-基氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. 5,6,7,8-四氢-萘-2-酚与催化量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 200μl N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160℃ 达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 346 M+H<sup>+</sup>

(100%)。

#### 实施例 262

7-(6-甲基-吡啶-2-基甲氧基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. (6-甲基-吡啶-2-基)-甲醇与催化量的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  在 200 $\mu\text{l}$  N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160 $^\circ\text{C}$  达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 332  $\text{M}+\text{H}^+$  (100%)。

#### 实施例 263

7-苯氧基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 1eq. 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺、5eq. 苯酚与催化量的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  在 200 $\mu\text{l}$  N-甲基-吡咯烷酮中的混合物加热至 160 $^\circ\text{C}$  达 2 小时。过滤后，混合物经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到标题化合物，MS m/e (%): 303  $\text{M}+\text{H}^+$  (100%)。

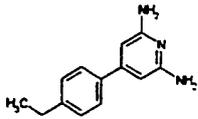
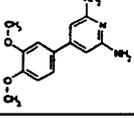
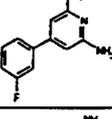
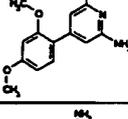
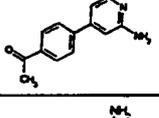
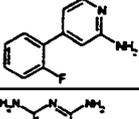
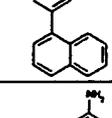
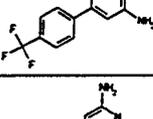
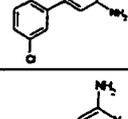
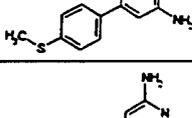
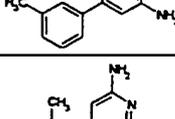
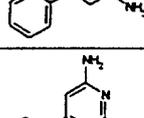
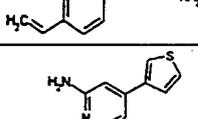
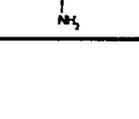
#### 实施例 264

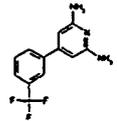
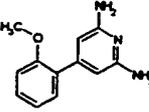
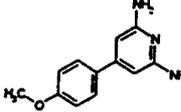
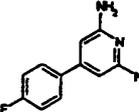
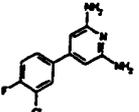
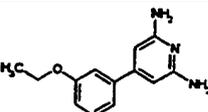
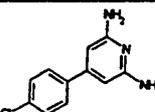
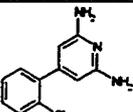
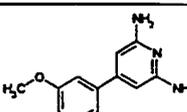
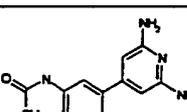
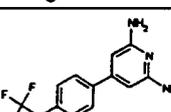
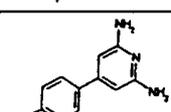
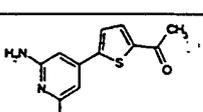
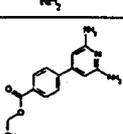
4-(3,4-二氯-苯基)-吡啶-2,6-二胺

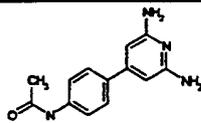
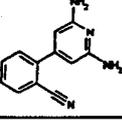
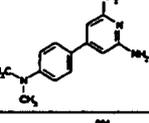
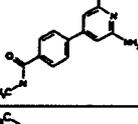
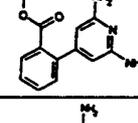
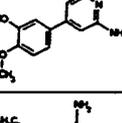
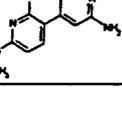
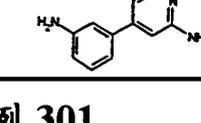
将 40.5mg (0.21mmol) 2,6-二氨基-4-溴-吡啶、90.5mg (0.47mmol) 3,4-二氯-苯基-硼酸、7.8mg (0.01mmol) 二氯(1,1'-双(二苯膦基)二茂铁)钯(II)二氯甲烷加合物与 0.3ml 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  在 1ml 二甲氧基乙烷中的混合物加热至 80 $^\circ\text{C}$  达 17 小时。混合物经过二氧化硅过滤，用 MeOH/DCM 洗涤，浓缩。将残余物溶于 1ml DMF，经过反相柱色谱纯化，用乙腈/水梯度洗脱，得到 29mg (52%) 标题化合物，MS m/e (%): 254  $\text{M}^+$  (100)。

按照实施例 264 所述方法，合成了其他吡啶衍生物，作为三唑并-吡啶衍生物的中间体。结果汇编在下表中，从实施例 265 至实施例 300。

实施例号	结构	名称	MW	MS m/e (%)

265		4-(4-乙基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	213.3	M+H <sup>+</sup> (100)
266		4-(3,4-二甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	245.3	M+H <sup>+</sup> (100)
267		4-(3-氟-苯基)-吡啶-2,6-二胺	203.2	M+H <sup>+</sup> (100)
268		4-(2,4-二甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	245.3	M+H <sup>+</sup> (100)
269		1-[4-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苯基]-乙酮	227.3	M+H <sup>+</sup> (100)
270		4-(2-氟-苯基)-吡啶-2,6-二胺	203.2	M+H <sup>+</sup> (100)
271		4-萘-1-基-吡啶-2,6-二胺	235.3	M+H <sup>+</sup> (100)
272		4-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	253.2	M+H <sup>+</sup> (100)
273		4-(3-氯-苯基)-吡啶-2,6-二胺	219.7	M <sup>+</sup> (100)
274		4-(4-甲硫基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	231.3	M+H <sup>+</sup> (100)
275		4-间-甲苯基-吡啶-2,6-二胺	199.3	M+H <sup>+</sup> (100)
276		4-邻-甲苯基-吡啶-2,6-二胺	199.3	M+H <sup>+</sup> (100)
277		4-(4-乙烯基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	211.3	M+H <sup>+</sup> (100)
278		4-噻吩-3-基-吡啶-2,6-二胺	191.3	M+H <sup>+</sup> (100)

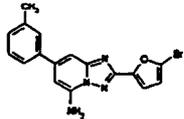
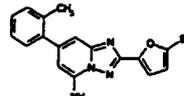
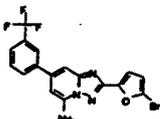
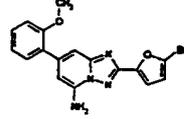
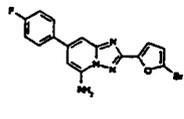
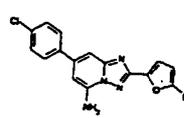
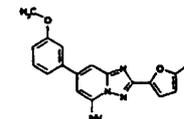
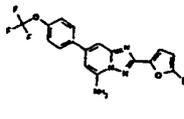
279		4-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	253.2	M+H <sup>+</sup> (100)
280		4-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	215.3	M+H <sup>+</sup> (100)
281		4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	215.3	M+H <sup>+</sup> (100)
282		4-(4-氟-苯基)-吡啶-2,6-二胺	203.2	M+H <sup>+</sup> (100)
283		4-(3-氟-4-氟-苯基)-吡啶-2,6-二胺	237.7	M <sup>+</sup> (100)
284		4-(3-乙氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	229.3	M+H <sup>+</sup> (100)
285		4-(4-氯-苯基)-吡啶-2,6-二胺	219.7	M <sup>+</sup> (100)
286		4-(2-氯-苯基)-吡啶-2,6-二胺	219.7	M <sup>+</sup> (100)
287		4-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	215.3	M+H <sup>+</sup> (100)
288		N-[3-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苯基]-乙酰胺	242.3	M+H <sup>+</sup> (100)
289		4-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	269.2	M+H <sup>+</sup> (100)
290		4-对-甲苯基-吡啶-2,6-二胺	199.3	M+H <sup>+</sup> (100)
291		1-[5-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基]-乙酮	233.3	M+H <sup>+</sup> (100)
292		4-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苯甲酸乙酯	257.3	M+H <sup>+</sup> (100)

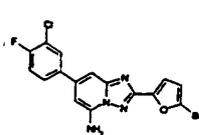
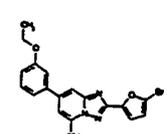
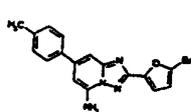
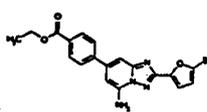
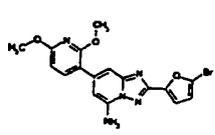
293		N-[4-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苯基]-乙酰胺	242.3	M+H <sup>+</sup> (100)
294		2-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苄腈	210.2	M+H <sup>+</sup> (100)
295		4-(4-二甲氨基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	228.3	M+H <sup>+</sup> (100)
296		4-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-N-甲基-苯甲酰胺	242.3	M+H <sup>+</sup> (100)
297		2-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-苯甲酸乙酯	257.3	M+H <sup>+</sup> (100)
298		5-(2,6-二氨基-吡啶-4-基)-2-甲氧基-苯酚	231.3	M+H <sup>+</sup> (100)
299		2,6-二甲氧基-[3,4']联吡啶基-2',6'-二胺	246.3	M+H <sup>+</sup> (100)
300		4-(3-氨基-苯基)-吡啶-2,6-二胺	200.2	M+H <sup>+</sup> (100)

### 实施例 301

2-(5-溴-咪唑-2-基)-7-(3-氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺  
在 5℃下, 向 28.7mg (0.11mmol) 4-(3-氯-苯基)-吡啶-2,6-二胺的 0.1ml 二噁烷溶液中加入 26.7mg (0.12mmol) O-均三甲苯磺酰基羟胺 (从 o-均三甲苯磺酰基乙酰肼酸乙酯和 HClO<sub>4</sub> (70%) 制备) 的 0.2ml 二噁烷溶液, 保持 1 小时。升温至 50℃后, 加入 25.1mg (0.14mmol) 5-溴-2-咪唑甲醛的 0.25ml 二噁烷溶液和 0.05ml 1M KOH 的二噁烷溶液, 在 50℃下搅拌过夜(12 小时)。加入甲酸后, 经过反相柱色谱纯化, 用乙腈/水梯度洗脱, 得到 6.7mg (15%) 标题化合物, MS m/e (%): 389 M+H<sup>+</sup> (100)。

按照实施例 301 所述方法, 合成了其他三唑并-吡啶衍生物。结果汇编在下表中, 包含实施例 302 至实施例 314。

实施例号	结构	名称	MW	MS m/e (%)
302		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-间-甲基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	369.2	M+H <sup>+</sup> (100)
303		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-邻-甲基 -[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	369.2	M+H <sup>+</sup> (100)
304		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(3-三氟甲基 -苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -5-基胺	423.2	M+H <sup>+</sup> (100)
305		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(2-甲氧基- 苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -5-基胺	385.2	M+H <sup>+</sup> (100)
306		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(4-氟-苯 基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5- 基胺	373.2	M+H <sup>+</sup> (100)
307		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(4-氯-苯 基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5- 基胺	389.6	M+H <sup>+</sup> (100)
308		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(3-甲氧基- 苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 -5-基胺	385.2	M+H <sup>+</sup> (100)
309		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(4-三氟甲氧 基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡 啶-5-基胺	439.2	M+H <sup>+</sup> (100)

310		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(3-氯-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	407.6	M+H <sup>+</sup> (100)
311		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(3-乙氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	399.3	M+H <sup>+</sup> (100)
312		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-对-甲苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	369.2	M+H <sup>+</sup> (100)
313		4-[5-氨基-2-(5-溴-呋喃-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-苯甲酸乙酯	427.3	M+H <sup>+</sup> (100)
314		2-(5-溴-呋喃-2-基)-7-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺	416.2	M+H <sup>+</sup> (100)

### 实施例 315

7-(5-丁基-吡啶-2-基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺  
a) (E)-与(Z)-3-(5-丁基-吡啶-2-基)-丙烯腈的混合物

向 1.66g (0.038mol) 氯化钠(60%, 在油中) 的 70ml 四氢呋喃与 70ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 21.2g (0.063mol) 氯化(氟甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 6.83g (0.042mol) 5-丁基-2-吡啶甲醛的 150ml 二噁烷溶液, 继续搅拌 15 小时。然后加入 40ml 甲醇, 蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 1/4 洗脱, 得到 4.39g (56%) (E)/(Z)-3-(5-丁基-吡啶-2-基)-丙烯腈, 为一种油, MS m/e (%): 186 (M<sup>+</sup>, 47), 143 (100)。

b) 7-(5-丁基-吡啶-2-基)-2-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-呋喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和(E)-3-(5-丁基-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%):

334 (M+H<sup>+</sup>, 100).

实施例 316

7-(2-氟-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) (E)-与(Z)-3-(2-氟-吡啶-4-基)-丙烯腈

向 2.80g (0.038mol) 氢化钠(60%, 在油中)的 120ml 四氢咪喃与 120ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 21.6g (0.064mol) 氯化(氟甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 4.00g (0.032mol) 2-氟-4-吡啶甲醛的 35ml 四氢咪喃溶液, 继续搅拌 2 天。然后加入 30ml 甲醇, 蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 1/2 洗脱, 得到 0.45g (10%) (E)-与(Z)-3-(2-氟-吡啶-4-基)-丙烯腈, 为淡黄色固体, MS m/e (%): 148 (M<sup>+</sup>, 100), 128 (43)。

b) 7-(2-氟-吡啶-4-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(2-氟-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 296 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

实施例 317

7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) (E)-3-(5-氟-吡啶-2-基)-丙烯腈

向 1.97g (0.045mol) 氢化钠(60%, 在油中)的 60ml 四氢咪喃与 60ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 15.25g (0.045mol) 氯化(氟甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 6.39g (0.045mol) 5-氟-2-吡啶甲醛的 25ml 四氢咪喃溶液, 继续搅拌 2 天。然后加入 15ml 甲醇, 蒸发溶剂, 残余物经过氧化铝色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 3/7 洗脱, 得到 4.09g (55%) (E)-3-(5-氟-吡啶-2-基)-丙烯腈, 为白色固体, MS m/e (%): 164 (M<sup>+</sup>, 100), 137 (17), 113 (45)。

b) 7-(5-氟-吡啶-2-基)-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(5-氟-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 312 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

**实施例 318**

**2-咪喃-2-基-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

**a) (E)-与(Z)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙烯腈**

将 5.94g (0.03mol) 5-溴-2-甲氧基吡啶、2.38ml (0.036mol) 丙烯腈、15.1ml (0.108mol) 三乙胺与 0.42g (0.0006mol) 氯化双(三苯膦)钯(II)在 120ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 120℃ 下搅拌 48 小时。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液萃取，用硫酸钠干燥。经过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯 85/15 洗脱，得到 2.47g (51%) (E)/(Z)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙烯腈，为白色固体，MS m/e (%): 160 ( $M^+$ , 76), 159 (100), 131 (49)。

**b) 2-咪喃-2-基-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙烯腈制备标题化合物，MS m/e (%): 307 ( $M^+$ , 100)。

**实施例 319**

**4-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-苯基-苯磺酰胺(69-0030)**

**a) 4-(2-氟基-乙烯基)-N-苯基-苯磺酰胺**

将 2.88g (0.009mol) 4-溴-N-苯基-苯磺酰胺、0.59g (0.011mol) 丙烯腈、4.65ml (0.033mol) 三乙胺与 0.129g (0.0002mol) 氯化双(三苯膦)钯(II)在 50ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 120℃ 下搅拌 72 小时。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液萃取，用硫酸钠干燥。经过硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯 7/3 洗脱，得到 1.73g (69%) (E)/(Z)-4-(2-氟基-乙烯基)-N-苯基-苯磺酰胺，为白色固体，MS m/e (%): 283 (M-H, 100)。

**b) 4-(5-氨基-2-咪喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N-苯基-苯磺酰胺**

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]

三唑和 4-(2-氟基-乙烯基)-N-苯基-苯磺酰胺制备标题化合物, MS m/e (%): 430 (M-H, 100).

### 实施例 320

2-咪喃-2-基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

#### a) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-丙烯腈

将 24.1g (0.068mol) 1-[(4-溴苯基)磺酰基]-4-甲基-哌嗪、5.38ml 丙烯腈、18.9ml (0.26mol) 三乙胺与 0.95g (0.001mol) 氯化双(三苯膦)钯(II) 在 380ml 二甲基甲酰胺中的混合物在 120℃ 下搅拌 72 小时。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 用硫酸钠干燥。经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 98/2 洗脱, 得到 15.2g (77%) (E)/(Z)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-丙烯腈, 为淡黄色固体, MS m/e (%): 292 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) 2-咪喃-2-基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪喃-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 439 (M+H<sup>+</sup>, 100).

### 实施例 321

2-(2,4-二氟-苯基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

#### a) 2,4-二氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 15.3g (0.058mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 125ml 氯仿悬浮液用 58.1ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 18ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用氯仿萃取。合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 在减压下蒸馏除去溶剂。在 50℃ 下, 将所得无色油与 10.0g (0.058mol) 2,4-二氟苯甲酰肼一起在 110ml 氯仿中搅拌过夜。滤出所得沉淀, 干燥。得到 8.50g (42%) 2,4-二氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼, 为白色固体, MS m/e (%): 354 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### b) 3-苯磺酰甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑

将 8.0g (0.023mol) 2,4-二氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰

肼在 210℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 30ml 热乙醇，在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体，干燥，得到 5.35g (71%) 3-苯磺酰甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑，为白色固体，MS m/e (%): 336 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

c) 2-(2,4-二氟-苯基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-吡啶-4-基-丙烯腈制备标题化合物，MS m/e (%): 323 (M<sup>+</sup>, 100), 303 (60)。

实施例 322

2-(2,4-二氟-苯基)-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-吡啶-2-基-丙烯腈制备标题化合物，MS m/e (%): 324 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

实施例 323

2-(2-氟-苯基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 2-氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 15.2g (0.058mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 160ml 氯仿悬浮液用 57.7ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 80ml 饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。合并萃取液，用硫酸钠干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。在 50℃ 下，将所得无色油与 9.98g (0.063mol) 2-氟苯甲酰肼一起在 65ml 氯仿中搅拌过夜。滤出所得沉淀，干燥。得到 14.6g 2-氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼，为白色固体，MS m/e (%): 336 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

b) 3-苯磺酰甲基-5-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑

将 14g (0.042mol) 2-氟-苯甲酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 210℃ 下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却，溶于 40ml 热乙醇，在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体，干燥，得到 11.4g (86%) 3-苯磺酰甲基-5-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑，为米色固体，MS m/e (%): 317 (M<sup>+</sup>, 2), 253 (68), 176 (100), 122 (61)。

**c) 2-(2-氟-苯基)-7-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-吡啶-4-基-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 306 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**实施例 324**

**2-(2-氟-苯基)-7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 336 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**实施例 325**

**7-(2-乙基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)-3-(2-乙基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 316 (M<sup>+</sup>, 100).

**实施例 326**

**7-(2-甲基-吡啶-4-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-3-(2-甲基-吡啶-4-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 303 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**实施例 327**

**7-(5-乙基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

**a) (E)/(Z)-3-(5-乙基-吡啶-2-基)-丙烯腈**

在 THF 中从 5-乙基-2-吡啶甲醛和氯化(氰甲基)三苯磷/氢氧化钠得到(E)/(Z)-3-(5-乙基-吡啶-2-基)-丙烯腈, 为液体, MS m/e (%): 158 (M<sup>+</sup>, 100).

**b) 7-(5-乙基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺**

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-

基)-吡啶和(E)/(Z)-3-(5-乙基-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 317 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 328

2,7-二吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-3-吡啶-2-基-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 289 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 329

2-吡啶-2-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-3-吡啶-3-基-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 288 (M<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 330

2-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 烟酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼

将 23.6g (0.089mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 300ml 氯仿悬浮液用 98ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 200ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 混合物用氯仿萃取。合并萃取液, 用硫酸钠干燥, 在减压下蒸馏除去溶剂。在 50℃下, 将所得无色油与 13.5g (0.098mol) 烟酰肼一起在 500ml 二噁烷中搅拌过夜。滤出所得沉淀, 干燥。得到 15.5g (55%) 烟酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼, 为白色固体, MS m/e (%): 319 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) 3-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶

将 15.0g (0.047mol) 烟酸(1-氨基-2-苯磺酰基-亚乙基)-酰肼在 220℃下加热 20 分钟。然后将熔融物冷却, 溶于 100ml 热乙醇, 在室温下搅拌过夜。滤出所沉淀的晶体, 干燥, 得到 13.6g (96%) 3-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶, 为白色固体, MS m/e (%): 300 (M<sup>+</sup>, 8), 236 (99), 159 (100), 105 (43), 77(35).

c) 2-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-2-吡啶-2-基-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 289 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 331

7-(5-氯-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺  
a) 3-(5-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈

在 THF 中从 5-氯-吡啶甲醛和氰甲基膦酸二乙酯/氢氧化钠得到 3-(5-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈, 为白色固体, MS m/e (%): 164 (M<sup>+</sup>, 100), 137 (17), 113 (45).

b) 7-(5-氯-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-3-(5-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 323 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 332

7-(6-氯-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和(E)/(Z)-3-(6-氯-吡啶-3-基)-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 323 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 333

7-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 0.10g (0.0003mol) 7-(6-氯-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 15ml 吗啉溶液在 130℃ 下搅拌 4 小时。除去胺, 经过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗脱, 得到 0.07g (62%) 7-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 为米色固体, MS m/e (%): 374 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 实施例 334

7-(6-异丙氨基-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

在高压釜内，将 0.16g (0.00035mol) 7-(6-氯-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 80ml 异丙胺溶液在 150℃ 下搅拌 150 小时。除去胺，经过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 9/1 洗脱，得到 0.05g (29%) 7-(6-异丙氨基-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，为米色固体，MS m/e (%): 346 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 335

7-(6-乙氨基-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

如前实施例 334 所述，从 7-(6-氯-吡啶-3-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和乙胺制备标题化合物，MS m/e (%): 331 (M<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 336

7-(6-氯-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) E-3-(6-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈

在 THF 中从 6-氯-2-吡啶甲醛和氰甲基膦酸二乙酯/氢氧化钠得到 E-3-(6-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈，为白色固体，MS m/e (%): 164 (M<sup>+</sup>, 100), 137 (14), 113 (75)。

b) 7-(6-氯-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和 E-3-(6-氯-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物，MS m/e (%): 323 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 337

7-(6-乙氨基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

如前实施例 334 所述，从 7-(6-氯-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和乙胺制备标题化合物，MS m/e (%): 331 (M<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 338

2-甲硫基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 1-[[1-氨基-2-(苯磺酰基)亚乙基]氨基]-2-甲基-2-硫假脲(thiopseudourea)(或互变体)

将 211g (0.80mol) 2-(苯磺酰基)-乙亚胺酸乙酯盐酸盐的 2 l 氯仿悬浮液用 801ml 1N 氢氧化钠水溶液处理。加入 350ml 饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。合并萃取液，用硫酸钠干燥，在减压下蒸馏除去溶剂。将所得的油溶于 450ml 乙醇，将该溶液加入到 44.6g (0.82mol) 甲醇钠与 187g (0.80mol) 氨基甲烷亚胍基硫代酸甲酯氢碘酸盐的悬浮液中。在室温下 75 分钟后，加入 4.8 l 的 3/1 水/饱和碳酸氢钠水溶液，混合物用氯仿萃取。有机相用硫酸钠干燥，蒸发溶剂。从 1.8 l 乙醇中重结晶，得到 121g (53%) 1-[[1-氨基-2-(苯磺酰基)亚乙基]氨基]-2-甲基-2-硫假脲(或互变体)，MS m/e (%): 287 (M+H<sup>+</sup>, 100), 270 (28)。

b) 3-苯磺酰甲基-5-甲硫基-1H-[1,2,4]三唑

将 83.0g (0.29mol) 1-[[1-氨基-2-(苯磺酰基)亚乙基]氨基]-2-甲基-2-硫假脲在 830ml 1N HCl 中回流 30 分钟。冷却后，产物结晶出来。滤出，用水洗涤，在 50℃/真空下干燥。收率: 67.4g (86%)，白色固体，熔点 160-161℃。

c) 2-甲硫基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法，从 3-苯磺酰甲基-5-甲硫基-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-吡啶-2-基-丙烯腈制备标题化合物，MS m/e (%): 258 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

实施例 339

2-吡唑-1-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 8.66g (0.034mol) 2-甲硫基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺的 850ml 二氯甲烷溶液用 17.6g (0.067mol) 3-苯基-2-(苯磺酰基)氧杂氮丙啶(oxaziridine)的 150ml 二氯甲烷溶液氧化过夜。经过氧化铝(二氯甲烷/甲醇 97:3)和硅胶(乙酸乙酯/甲醇 9:1)色谱纯化，得到 5.2g (57%) 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺，MS

m/e (%): 274 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) 2-吡唑-1-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 0.50g (0.002mol) 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺与 0.33ml (0.002mol) 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在作为溶剂的 12.5g 熔融吡唑中的混合物在 120℃ 下搅拌过夜。蒸馏溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 95/5 洗脱, 得到 0.13g (26%) 2-吡唑-1-基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 为白色固体, MS m/e (%): 278 (M+H<sup>+</sup>, 100).

实施例 340

7-吡啶-2-基-2-[1,2,4]三唑-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 339b) 的方法, 在 130℃ 1,2,4-三唑中从 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯制备标题化合物, MS m/e (%): 279 (M+H<sup>+</sup>, 100).

实施例 341

2-(2-甲基-咪唑-1-基)-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 339b) 的方法, 在 170℃ 2-甲基咪唑中从 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯制备标题化合物, MS m/e (%): 292 (M+H<sup>+</sup>, 100).

实施例 342

2-苯乙氧基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

在 60℃ 下, 将 0.06g (0.003mol) 钠在 50ml 2-苯基乙醇中搅拌过夜。加入 0.2g (0.0007mol) 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 继续在 160℃ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到 0.2g (83%) 2-苯乙氧基-7-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, MS m/e (%): 332 (M+H<sup>+</sup>, 100).

实施例 343

2-吡啶-2-基-7-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 92 的程序, 从 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 3-噻吩硼酸制备标题化合物, MS m/e (%): 294 (M+H<sup>+</sup>,

100)。

#### 实施例 344

2-吡唑-1-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

a) 2-甲硫基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-甲硫基-1H-[1,2,4]三唑和(E)/(Z)-3-吡啶-3-基-丙烯腈制备 2-甲硫基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, 白色固体, 熔点 161-163℃。

b) 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 339a)的方法, 从 2-甲硫基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 3-苯基-2-(苯磺酰基)氧杂氮丙啶制备 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺, MS m/e (%): 274 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

c) 2-吡唑-1-基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 339b)的方法, 在 75°C 吡唑中从 2-甲亚磺酰基-7-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯制备标题化合物, MS m/e (%): 277 (M<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 345

8-苯磺酰基-2-咪唑-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-咪唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-甲氧基-2-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 341 (M+H<sup>+</sup>, 100)。

#### 实施例 346

8-苯磺酰基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 2-(5-苯磺酰甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶和 3-甲氧基-2-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 351 (M<sup>+</sup>, 92), 286 (100), 171 (54)。

#### 实施例 347

5-氨基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲腈

按照实施例 1 的通用方法, 从(5-苯基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-乙腈和

3-甲氧基-2-丙烯腈制备标题化合物, MS m/e (%): 235 ( $M^+$ , 100), 208 (10), 104 (16).

#### 实施例 348

2-[1-(2,7-二-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-苯甲酸

按照实施例 27 的通用方法, 从 2,7-二-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺和 N-(3-溴丙基)-邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物, MS m/e (%): 476 ( $M+H^+$ , 100).

#### 实施例 349

7-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

##### a) (E)-与(Z)-3-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-丙烯腈

向 1.60g (0.036mol) 氯化钠(55%, 在油中)的 70ml 四氢呋喃与 50ml 二甲基甲酰胺悬浮液中加入 12.32g (0.036mol) 氯化(氰甲基)三苯磷。在室温下搅拌 1 小时后, 加入 6.39g (0.045mol) 5-氯-2-吡啶甲醛的 25ml 四氢呋喃溶液, 继续搅拌 1 天。然后加入 100ml 水。用乙酸乙酯萃取三次, 有机相经硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 1/4 洗脱, 得到 4.90g (65%) 3-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-丙烯腈(E/Z = 2/5), 为黄色油, MS m/e (%): 160 ( $M^+$ , 100), 109 (34), 90 (36).

b) 7-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

按照实施例 1 的通用方法, 从 3-苯磺酰甲基-5-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑和 3-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-丙烯腈制备标题化合物, m.p.: 227-228 °C.

#### 实施例 350

7-吗啉-4-基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺 (50mg, 0.17mmol) 溶于 2ml 吗啉, 加热至 180°C 达 16 小时。蒸发过量吗啉,

使残余物在水与二氯甲烷(各 10ml)之间分配。无机相用二氯甲烷(10ml)萃取两次，合并有机相，经硫酸钠干燥。蒸发滤液，残余物从二氯甲烷中结晶，得到 7-吗啉-4-基-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺(33mg, 65%)，为白色固体，m.p.: 240-241℃。

#### 实施例 351

7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺

将 7-溴-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺(15mg, 0.05mmol)溶于 2ml N-甲基-哌嗪，加热至 180℃达 16 小时。蒸发过量 N-甲基-哌嗪，使残余物在水与乙酸乙酯(各 10ml)之间分配。无机相用二氯甲烷(10ml)萃取两次，合并有机相，经硫酸钠干燥。蒸发滤液，残余物经过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯、再用二氯甲烷/甲醇 9/1、最后用二氯甲烷/甲醇 4/1 作为洗脱剂，得到 7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-吡啶-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基胺(5.0mg, 31%)，为黄色固体，MS : (ISP) m/e332 (M+Na<sup>+</sup>, 25%), 310 (M+H<sup>+</sup>, 100%)。