



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102924450 A

(43) 申请公布日 2013. 02. 13

(21) 申请号 201210430804. 6

(22) 申请日 2012. 11. 01

(71) 申请人 西安交通大学

地址 710049 陕西省西安市咸宁西路 28 号

(72) 发明人 张三奇 王晓滕 梅其炳 杨广德

吕社民 邵藤 陈建刚

(74) 专利代理机构 西安通大专利代理有限责任

公司 61200

代理人 汪人和

(51) Int. Cl.

*C07D 471/04* (2006. 01)

*A61K 31/444* (2006. 01)

*A61P 35/00* (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 1 页

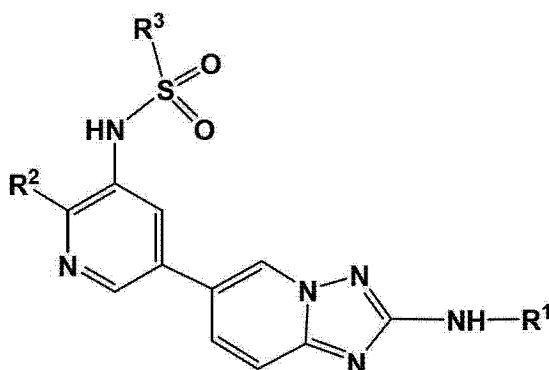
(54) 发明名称

6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物  
及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种 6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途。该类药物化合物结构新颖、合成方法容易实现。该类化合物具有明显的抗肿瘤活性, 可应用于抗肿瘤的制备。抗肿瘤细胞增殖活性测定表明, 合成的化合物对人结肠癌细胞 HCT116、人脑胶质瘤细胞 U87 的增殖具有明显的抑制作用。

1. 一种 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,其特征在于,该类化合物的结构式为:



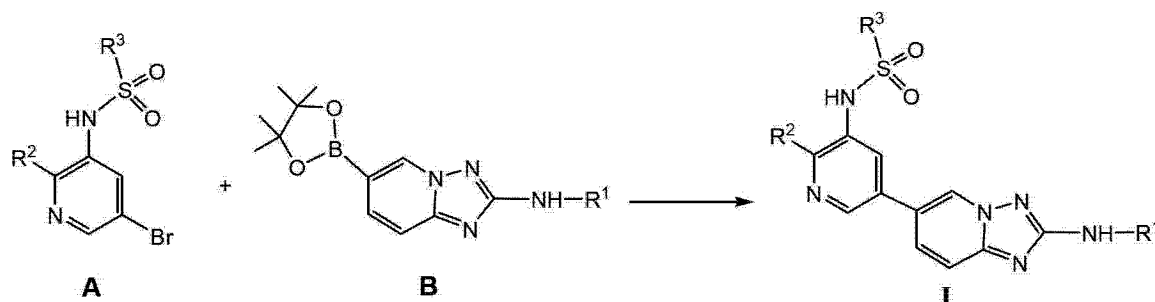
其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或卤素;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

2. 如权利要求 1 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,其特征在于,所述的  $R^1$  为氢、乙酰基或环丙甲酰基,  $R^2$  为甲氧基或氯。

3. 如权利要求 1 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,其特征在于,所述的取代苯基为单取代或双取代的苯基,取代基为卤素或甲基。

4. 一种 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

中间体 A 与中间体 B 通过铃木反应得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,其反应式如下:



其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或卤素;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

5. 如权利要求 4 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法,其特征在于,在  $\text{PdCl}_2(\text{pddf})$  催化下,将中间体 A、中间体 B 与碱金属盐在溶剂中混合,其中中间体 A 与中间体 B 的摩尔比为 1:1 ~ 1.3,然后在氮气保护下搅拌回流反应 1 ~ 5h,蒸出溶剂,从反应混合物中分离得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物;

所述的中间体 A 为 2-甲氧基-3-磺酰胺基-5-溴吡啶或 2-氯-3-磺酰胺基-5-溴吡啶;所述的中间体 B 为 2-乙酰基-6-[1,2,4-三唑[1,5-a]并吡啶基]硼酸频哪醇酯或 2-环丙甲酰基-6-[1,2,4-三唑[1,5-a]并吡啶基]硼酸频哪醇酯。

6. 如权利要求 5 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法,其特征在于,所述的碱金属盐为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或醋酸钠,其与中间体 A 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1。

7. 如权利要求 5 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法,其特征在于,所述的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、乙二醇二甲醚、二甲基甲酰胺、乙醇、水中的一

种或几种。

8. 如权利要求 5 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法,其特征在于,所述的 1 摩尔的中间体 A 加入到 5 ~ 10L 的溶剂中进行反应。

9. 权利要求 1 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

10. 如权利要求 7 所述的应用,其特征在于,6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物添加辅料制成片剂、胶囊剂、软胶囊剂或注射剂,其中每片或粒或支制剂中含有 10 ~ 500mg 的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物;

所述的辅料包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂中的一种或几种。

## 6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于抗肿瘤化合物技术领域,涉及6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] 肿瘤是严重威胁人类健康的恶性疾病之一。近20年来,我国恶性肿瘤的发病率和死亡率不断上升,肿瘤发病率约为200/10万人,每年新发病例达220万人以上,死亡约160多万,在治患者600万人以上。

[0003] 目前肿瘤的治疗手段仍然是传统的手术治疗、放射治疗及药物治疗,但在很大程度上仍是以药物治疗为主。因此,研究开发新的抗肿瘤药物具有重要意义。

[0004] 近年来,随着肿瘤分子生物学研究的进展,对肿瘤发病机理有了更多的认识,找到了许多抗肿瘤药物作用的新靶点,使抗肿瘤药物的发展取得许多新的成就,如拓扑异构酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、PI3K抑制剂, mTOR抑制剂等。

[0005] 在多数肿瘤细胞中,一些激酶呈现高表达或过度激活。针对这一特点,已经开发了吉非替尼、伊马替尼、埃罗替尼、埃克替尼、索拉非尼、舒尼替尼和拉帕替尼等靶向激酶的抗肿瘤药物。但是,有些药物应用于临床后发现其有效率并不高,有些作用于单一靶点的药物容易产生耐药性。因此,研发新的抗肿瘤药物或同时作用于多个靶点的抗肿瘤药物具有重要意义。

[0006] 文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 1789-1811 报道,2-乙酰氨基-5-(3-吡啶基)苯并噻唑类化合物具有很好的抑制激酶 PI3K 和 mTOR 的活性,动物实验证明其具有很好的抗肿瘤活性,但是其2-位乙酰基在体内不稳定,易水解,使化合物的活性下降。此外,苯并噻唑类化合物有一定毒性。

[0007] 文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 5174-5184 报道,用咪唑并哒嗪代替苯并噻唑,合成的化合物具有很好的抗肿瘤活性的同时,也具有很好的体内代谢稳定性。但是,咪唑并哒嗪衍生物合成困难,生产成本高,溶解性也不好。

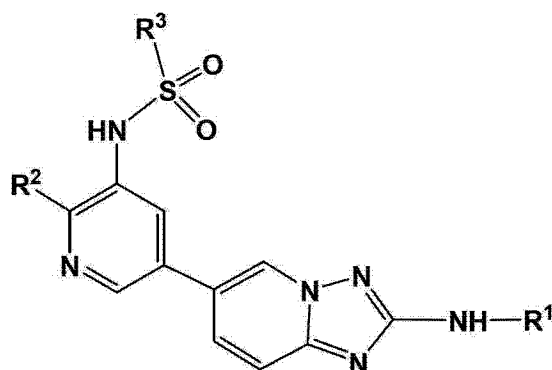
### 发明内容

[0008] 本发明解决的问题在于提供6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途。该类化合物具有明显的抗肿瘤活性,可应用于抗肿瘤的制备,而且其合成原料易得、合成方法容易实现。

[0009] 本发明是通过以下技术方案来实现:

[0010] 一种6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物,该类化合物的结构式为:

[0011]



[0012] 其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或氯;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

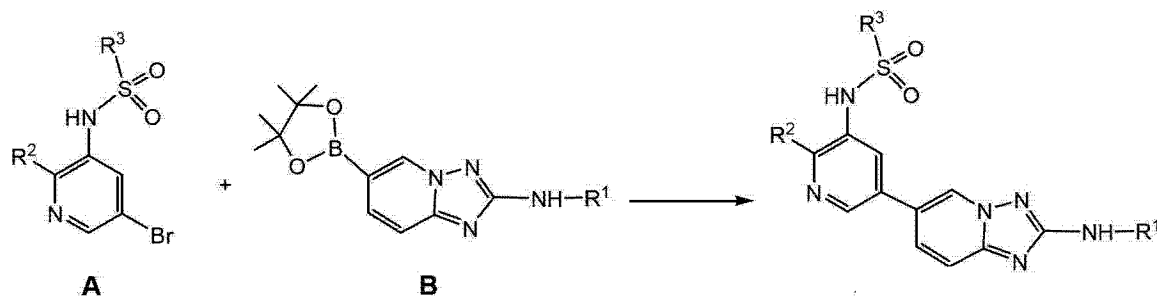
[0013] 进一步, 所述的  $R^1$  为氢、乙酰基或环丙甲酰基,  $R^2$  为甲氧基或氯。

[0014] 所述的取代苯基为单取代或双取代, 取代基为卤素或甲基。

[0015] 一种 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的制备方法, 包括以下步骤:

[0016] 中间体 A 与中间体 B 进行铃木反应得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物, 其反应式如下:

[0017]



[0018] 其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或卤素;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

[0019] 具体的其制备方法为, 在  $\text{PdCl}_2(\text{pddf})$  催化下, 将中间体 A、中间体 B 与碱金属盐在溶剂中混合, 其中中间体 A 与中间体 B 的摩尔比为 1:1 ~ 1.3, 然后在氮气保护下搅拌回流反应 1 ~ 5h, 蒸出溶剂, 从反应混合物中分离得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物。

[0020] 所述的中间体 A 为 2-甲氧基-3-磺酰胺基-5-溴吡啶或 2-氯-3-磺酰胺基-5-溴吡啶, 所述的中间体 B 为 2-乙酰基(或环丙甲酰基)-6-[1,2,4-三唑[1,5- $\alpha$ ]并吡啶基]硼酸频哪醇酯。

[0021] 所述的溶剂为四氢呋喃、二氧六环、乙二醇二甲醚、二甲基甲酰胺、水中的一种或几种。

[0022] 所述的碱金属盐为碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯或醋酸钠, 其与中间体 A 的摩尔比为 1:1 ~ 5:1。

[0023] 所述的 1 摩尔的中间体 A 加入到 5 ~ 10L 的溶剂中进行反应。

[0024] 所述的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用。

[0025] 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物添加辅料制成片剂、胶囊剂、软胶囊剂或注射剂, 其中每片或粒或支制剂中含有 10 ~ 500mg 的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物;

[0026] 所述的辅料包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂中的一种或几种。

[0027] 与现有技术相比,本发明具有以下有益的技术效果:

[0028] 本发明提供的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物是对 2-乙酰氨基-5-(3-吡啶基)苯并噻唑类化合物结构的改造:本发明用 1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶代替苯并噻唑环或咪唑并哒嗪环,可获得新的抗肿瘤化合物 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,其与 2-乙酰氨基-5-(3-吡啶基)苯并噻唑类化合物具有完全相同的药效团,也具有抑制激酶 PI3K 和 mTOR 的活性和抗肿瘤活性,而且其合成原料易得、合成方法容易实现。

[0029] 本发明提供的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,具有明显抑制人结肠癌细胞 HCT-116 和人脑胶质瘤细胞 U87 增殖的活性,其中部分化合物的活性与阳性药的活性相当或更好。比如化合物 5(2-乙酰氨基-6-[2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶,在浓度为  $10 \mu\text{Mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,对 HCT116 细胞的增殖抑制率达 82.4%;而相同浓度下,阳性药的抑制率为 80.2%。化合物 5 在浓度为  $10 \mu\text{Mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,对 U87 细胞的增殖抑制率达 73.2%;而相同浓度下,阳性药的抑制率为 52.0%。

[0030] 本发明提供的 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,能够用于制备抗肿瘤药物制剂,其中每片或粒或支该药物制剂中含有该类化合物 10-500mg。在利用本发明给出的活性化合物制备抗肿瘤药物制剂时,可以将该药物制成片剂、胶囊剂、软胶囊剂或注射剂。这些药物制剂可按照各种制剂的常规制备工艺制成。对于片剂或胶囊剂,优选的含量为 20-200mg。并且本发明涉及的口服制剂中可含有药用辅料,包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂等,如淀粉、糊精、葡萄糖、乳糖、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、果胶、环糊精、土温-80、聚乙烯醇、硬脂酸镁、滑石粉等。

#### 附图说明

[0031] 图 1 为检测药物浓度为  $1 \times 10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时对 HCT116 细胞的增殖抑制率;

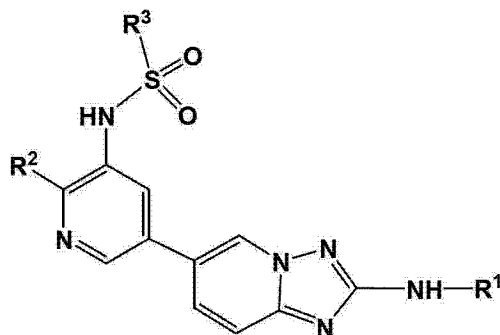
[0032] 图 2 为检测药物浓度为  $1 \times 10^{-5} \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时对 U87 细胞的增殖抑制率。

#### 具体实施方式

[0033] 本发明提供 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途,用 1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶代替苯并噻唑环或咪唑并哒嗪环,可获得新的抗肿瘤化合物 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物。下面对该化合物进行进一步说明。应该指出的是,以下实施例用于对本发明的说明而并非限制本发明。尽管用较佳的实施例对本发明进行了详细的说明,但本领域的普通技术人员应当理解,在不脱离本发明的范围下可以对本发明进行修改、变形或等同替换,均属于本发明的保护范围。

[0034] 一种 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物,该类化合物的结构式为:

[0035]



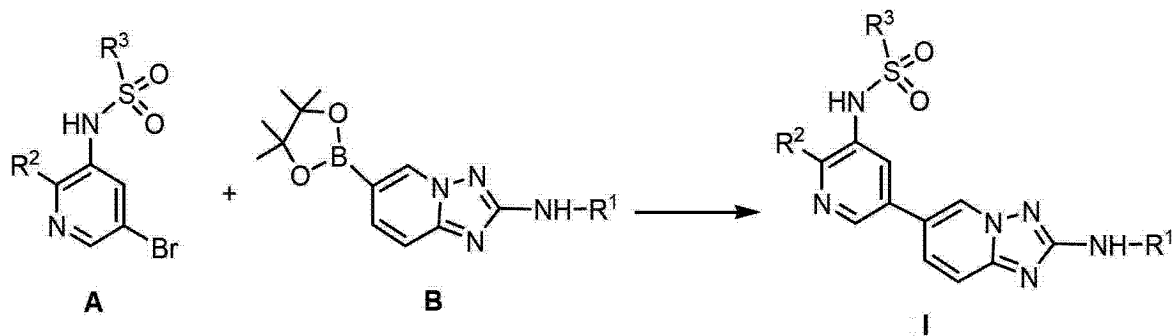
[0036] 其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或卤素;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

[0037] 进一步的, 所述的  $R^1$  为氢、乙酰基或环丙甲酰基,  $R^2$  为甲氧基或氯; 所述的取代苯基为单取代或双取代, 取代基为卤素或甲基。

[0038] 下面给出一些代表性化合物编号和结构式(见表 1)。目标化合物的结构经  $^1\text{H-NMR}$  谱确定(溶剂  $\text{DMSO-d}_6$ )。表 1 中的化合物的合成方法为:

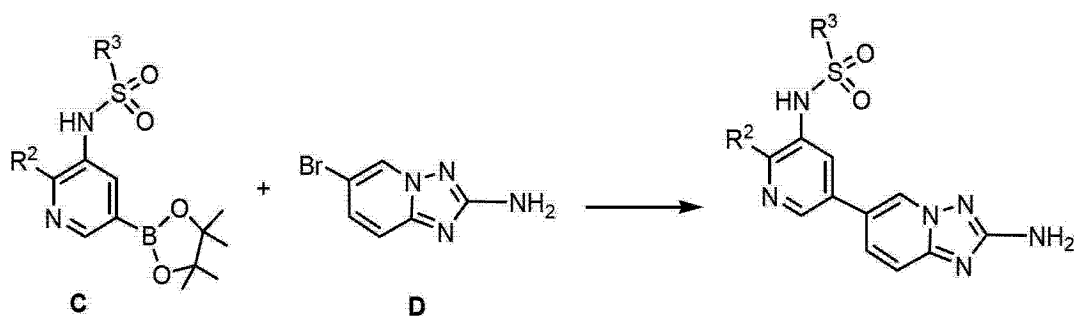
[0039] 以中间体 A 与中间体 B 进行铃木反应得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物 1-9, 其反应式如下:

[0040]



[0041] 或者, 以中间体 C 与中间体 D 进行铃木反应得到 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物 10 和 11, 其反应式如下:

[0042]



[0043] 其中,  $R^1$  为氢或酰基;  $R^2$  为甲氧基或卤素;  $R^3$  为环丙基或取代苯基。

[0044] 表 1. 一些代表性的化合物编号和结构式

[0045]

编号	结构式	编号	结构式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11			

[0046] 下面给出上述化合物的合成实施例。

[0047] 实施例 1 2-乙酰氨基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(1)的制备



[0048] 中间体 A :2- 氯 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶 (1A) 的制备

[0049] 参考文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 4735 - 4751 合成。

[0050] 中间体 B :2- 乙酰基 -6-[1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶基] 硼酸频哪醇酯 (1B) 的制备。

[0051] 参考文献 WO 2009068482A1 合成。

[0052] 化合物 1 的合成 :

[0053] 于 50mL 圆底烧瓶中加入 2- 氯 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶 (0. 19g), 2- 乙酰基 -6-[1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶基] 硼酸频哪醇酯 (0. 16g), PdCl<sub>2</sub>(pddf) (25mg), 碳酸钠 (0. 08g), 乙二醇二甲醚 (7. 0mL), 水 (2. 0mL), 乙醇 (3. 0mL), 混合物在氮气保护下搅拌回流 1h, 减压蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱色谱分离 (氯仿 : 甲醇 = 30: 1), 产物用乙醇重结晶得乳白色固体 0. 15g, 产率 65. 2%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10. 90 (s, 1H, NH), 10. 56 (s, 1H, NH), 9. 39 (s, 1H, Ar-H), 8. 71 (s, 1H, Ar-H), 8. 18 (s, 1H, Ar-H), 7. 97 (d, J=9. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 85 (m, 3H, Ar-H), 7. 43 (m, 2H, Ar-H), 2. 17 (s, 3H, CH).

[0054] 实施例 2 2- 乙酰氨基 -6-[2- 氯 -3- (4- 甲基苯磺酰氨基) -5- 吡啶基] -1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶 (2) 的制备

[0055] 参考文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 4735-4751 合成 2- 氯 -3- (4- 甲基苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶。

[0056] 用 2- 氯 -3- (4- 甲基苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶代替 2- 氯 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶, 其他同实施例 1 中化合物 1 的合成。产率 57. 4%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10. 89 (s, 1H, NH), 10. 39 (s, 1H, NH), 9. 34 (s, 1H, Ar-H), 8. 68 (s, 1H, Ar-H), 8. 10 (s, 1H, Ar-H), 7. 91 (d, J=9. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 82 (d, J=9. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 65 (d, J=8. 0Hz, 2H, Ar-H) 7. 38 (d, J=7. 6Hz, 2H, Ar-H), 2. 39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2. 16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0057] 实施例 3 2- 乙酰氨基 -6-[2- 甲氧基 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 吡啶基] -1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶 (3) 的制备

[0058] 参考文献 WO 2008157191A2 合成 2- 甲氧基 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶。

[0059] 用 2- 甲氧基 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶代替 2- 氯 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶, 其他同实施例 1 中化合物 1 的合成。产率 70. 4%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10. 84 (s, 1H, NH), 10. 08 (s, 1H, NH), 9. 23 (s, 1H, Ar-H), 8. 40 (s, 1H, Ar-H), 8. 00 (s, 1H, Ar-H), 7. 90 (d, J=9. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 81 (m, 3H, Ar-H), 7. 41 (m, 2H, Ar-H), 3. 64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2. 16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0060] 实施例 4 2- 乙酰氨基 -6-[2- 甲氧基 -3- (4- 氯苯磺酰氨基) -5- 吡啶基] -1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶 (4) 的制备

[0061] 参考文献 WO 2008157191A2 合成 2- 甲氧基 -3- (4- 氯苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶。

[0062] 用 2- 甲氧基 -3- (4- 氯苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶代替 2- 氯 -3- (4- 氟苯磺酰氨基) -5- 溴吡啶, 其他同实施例 1 中化合物 1 的合成。产率 55. 6%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10. 84 (s, 1H, NH), 10. 15 (s, 1H, NH), 9. 23 (s, 1H, Ar-H), 8. 41 (s, 1H, Ar-H), 8. 00 (s, 1H, Ar-H), 7. 90 (d, J=9. 2Hz, 1H, Ar-H), 7. 76 (m, 3H, Ar-H), 7. 65 (d, J=8. 0Hz, 2H, Ar-H), 3. 64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2. 16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

[0063] 实施例 5 2- 乙酰氨基 -6-[2- 甲氧基 -3- (4- 甲基苯磺酰氨基) -5- 吡啶基] -1, 2, 4- 三唑 [1, 5- $\alpha$ ] 并吡啶 (5) 的制备

[0064] 参考文献 W0 2008157191A2 合成 2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-溴吡啶。

[0065] 用 2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-溴吡啶代替 2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-溴吡啶,其他同实施例 1 中化合物 1 的合成。产率 66.8%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10.84(s, 1H, NH), 9.94(s, 1H, NH), 9.18(s, 1H, Ar-H), 8.35(s, 1H, Ar-H), 7.93(s, 1H, Ar-H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.77(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.66(d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H), 7.36(d, J=8.0Hz, 2H, Ar-H), 3.67(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.36(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

[0066] 实施例 6 2-乙酰氨基-6-(2-甲氧基-3-环丙基磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(6) 的制备

[0067] 参考文献 W0 2008157191A2 合成 2-甲氧基-3-环丙基苯磺酰氨基-5-溴吡啶。

[0068] 同实施例 1 中化合物 1 的合成。用 2-甲氧基-3-环丙基苯磺酰氨基-5-溴吡啶代替 2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-溴吡啶。产率 47.0%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10.83(s, 1H, NH), 9.43(s, 1H, NH), 9.28(s, 1H, Ar-H), 8.42(s, 1H, Ar-H), 8.00(s, 1H, Ar-H), 7.94(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.70(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 3.99(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.87(m, 1H, CH), 2.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95(m, 4H, CH<sub>2</sub>)。

[0069] 实施例 7 2-乙酰氨基-6-[2-甲氧基-3-(2,4-二氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(7) 的制备

[0070] 参考文献 W0 2008157191 A2 合成 2-甲氧基-3-(2,4-二氟苯磺酰氨基)-5-溴吡啶。

[0071] 同实施例 1 中化合物 1 的合成。用 2-甲氧基-3-(2,4-二氟磺酰氨基)-5-溴吡啶代替 2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-溴吡啶。产率 50.0%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10.85(s, 1H, NH), 10.35(s, 1H, NH), 9.26(s, 1H, Ar-H), 8.45(s, 1H, Ar-H), 8.03(s, 1H, Ar-H), 7.93(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.76(m, 2H, Ar-H), 7.59(m, 1H, Ar-H), 7.20(m, 1H, Ar-H), 3.64(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

[0072] 实施例 8 2-环丙甲酰氨基-6-[2-甲氧基-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(11) 的制备

[0073] 参考文献 W0 2009068482A1 合成 2-环丙甲酰氨基-6-[1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶基] 硼酸频哪醇酯。

[0074] 同实施例 3 中化合物 3 的合成。用 2-环丙甲酰氨基-6-[1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶基] 硼酸频哪醇酯代替 2-乙酰基-6-[1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶基] 硼酸频哪醇酯。产率 56.7%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  11.12(s, 1H, NH), 10.09(s, 1H, NH), 9.21(s, 1H, Ar-H), 8.40(s, 1H, Ar-H), 8.00(s, 1H, Ar-H), 7.86(m, 4H, Ar-H), 7.41(m, 2H, Ar-H), 3.64(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07(m, 1H, CH), 0.85(s, 4H, CH<sub>2</sub>)。

[0075] 实施例 9 2-环丙甲酰氨基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(9) 的制备

[0076] 同实施例 8 中化合物 8 的合成。用 2-氯-3-(4-氟磺酰氨基)-5-溴吡啶代替 2-甲氧基-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-溴吡啶。产率 48.9%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  11.12(s, 1H, NH), 10.56(s, 1H, NH), 9.37(s, 1H, Ar-H), 8.71(s, 1H, Ar-H), 8.18(s, 1H, Ar-H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H, Ar-H), 7.82(d, J=8.4Hz, 3H, Ar-H), 7.43(m, 2H, Ar-H), 2.06(m, 1H, CH), 0.85(d, J=5.6Hz, 4H, CH<sub>2</sub>)。

[0077] 实施例 10 2-氨基-6-[2-甲氧基-3-(4-甲基磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(10)的制备

[0078] 中间体 C:2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-吡啶基硼酸频哪醇酯(1C)的制备

[0079] 参考文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 4735 - 4751 合成。

[0080] 中间体 D:2-氨基-6-溴-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(1D)的制备

[0081] 参考文献 WO 2009068482A1 合成。

[0082] 化合物 10 的合成:

[0083] 于 50mL 圆底烧瓶中加入 2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-吡啶基硼酸频哪醇酯(0.12g), 2-氨基-6-溴-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(0.06g), PdCl<sub>2</sub>(pddf)(15mg), 碳酸钠(0.07g), 乙二醇二甲醚(7mL), 水(2mL) 乙醇(3mL), 混合物在氮气保护下搅拌回流 1h, 减压蒸出溶剂, 残留物用硅胶柱色谱分离(氯仿:甲醇=25:1), 产物用乙醇重结晶得乳白色固体 0.06g, 产率 49.8%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  9.92(s, 1H, NH), 8.84(s, 1H, Ar-H), 8.29(s, 1H, Ar-H), 7.86(s, 1H, Ar-H), 7.64(s, 3H, Ar-H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H, Ar-H), 7.36(d, J=6.0Hz, 2H, Ar-H), 6.10(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.65(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.36(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

[0084] 实施例 11 2-氨基-6-[2-甲氧基-3-(4-氯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(11)的制备

[0085] 参考文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 4735 - 4751 合成 2-甲氧基-3-(4-氯苯磺酰氨基)-5-吡啶基硼酸频哪醇酯。

[0086] 同实施例 10 中化合物 10 的合成。用 2-甲氧基-3-(4-氯苯磺酰氨基)-5-吡啶基硼酸频哪醇酯代替 2-甲氧基-3-(4-甲基苯磺酰氨基)-5-吡啶基硼酸频哪醇酯。产率 57.1%。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  10.13(s, 1H, NH), 8.84(s, 1H, Ar-H), 8.89(s, 1H, Ar-H), 8.35(s, 1H, Ar-H), 7.75(d, J=7.6Hz, 2H, Ar-H), 7.66(t, J<sub>1</sub>=8.4Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 3H, Ar-H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H, Ar-H), 6.11(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.62(s, 3H, OCH<sub>3</sub>)。

[0087] 实施例 12 2-乙酰氨基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(1)的制备

[0088] 同实施例 1。用碳酸钾代替碳酸钠。产率 55.5%。

[0089] 实施例 13 2-乙酰氨基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(1)的制备

[0090] 同实施例 1。用二氧六环代替乙二醇二甲醚。产率 60.2%。

[0091] 实施例 14 2-乙酰氨基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]-1,2,4-三唑 [1,5- $\alpha$ ] 并吡啶(1)的制备

[0092] 同实施例 1。用四氢呋喃代替乙二醇二甲醚。产率 59.8%。

[0093] 抗肿瘤活性的验证

[0094] 为了验证 6-(5-吡啶基)-1,2,4-三唑并吡啶类化合物的抗肿瘤活性, 具体以 4-吗啉基-6-[2-氯-3-(4-氟苯磺酰氨基)-5-吡啶基]喹啉(文献 J. Med. Chem. 2011, 54, 4735 - 4751 报道的活性最好的化合物)为阳性对照药, 采用体外 MTT 法测定了化合物 1 ~ 11 对人结肠癌细胞 HCT-116 和人脑胶质瘤细胞 U87 的生长抑制作用。

[0095] 验证方法:

[0096] 将两种肿瘤细胞分别培养在含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养基中, 内含有青霉素  $100\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 链霉素  $100\ \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 于  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\%\text{CO}_2$  培养箱中传代培养。

[0097] 取 0.3% 胰酶消化贴壁的肿瘤细胞, 含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养液配制细胞悬液, 浓度为  $6 \times 10^3$  个细胞 / 毫升。于 96 孔培养板内每孔接种  $200\ \mu\text{L}$  (约含 1000 个肿瘤细胞),  $37^\circ\text{C}$  培养 24h。药物用 DMSO 溶解, 并稀释成  $10^{-3}\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。给药组 (化合物 1 ~ 11, 以及阳性药) 加入药物, 每种药设定其终浓度为  $10^{-5}\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 每个浓度设 5 个平行孔。对照组加入与给药等体积的溶剂, 置于  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\%\text{CO}_2$  培养箱中培养 48h 后弃去培养液, 每孔加入  $20\ \mu\text{L}$   $5\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的 MTT 溶液, 孵育 4h 后, 弃去上清液, 每孔加入 DMSO  $150\ \mu\text{L}$ , 轻度振荡后用酶标仪在  $570\text{nm}$  下测定光密度值 (OD)。

[0098] 结果计算:

[0099] 以溶剂对照处理的肿瘤细胞为对照组, 按照下式求药物对肿瘤细胞的抑制率。

[0100]

$$\text{肿瘤细胞抑制率} = \frac{\text{对照组平均OD值} - \text{给药组平均OD值}}{\text{对照组平均OD值}} \times 100\%$$

[0101] 结果:

[0102] 上述试验结果如图 1 和图 2 所示。可以看到化合物 1 ~ 11 在浓度为  $1 \times 10^{-5}\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时对人结肠癌细胞 HCT116 和人脑胶质瘤细胞 U87 的增殖具有明显的抑制作用。

[0103] 这表明 6-(5-吡啶基)-1, 2, 4-三唑并吡啶类化合物, 能够用于制备抗肿瘤药物制剂, 可以将该药物制成片剂、胶囊剂、软胶囊剂或注射剂。

[0104] 其中每片或粒或支该药物制剂中含有该类化合物 10-500mg, 这些药物制剂可按照各种制剂的常规制备工艺制成。对于片剂或胶囊剂, 优选的含量为 20-200mg。并且本发明涉及的口服制剂中可含有药用辅料, 包括添加剂、稳定剂、增溶剂、润滑剂、崩解剂等, 如淀粉、糊精、葡萄糖、乳糖、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、果胶、环糊精、土温 -80、聚乙烯醇、硬脂酸镁、滑石粉等。

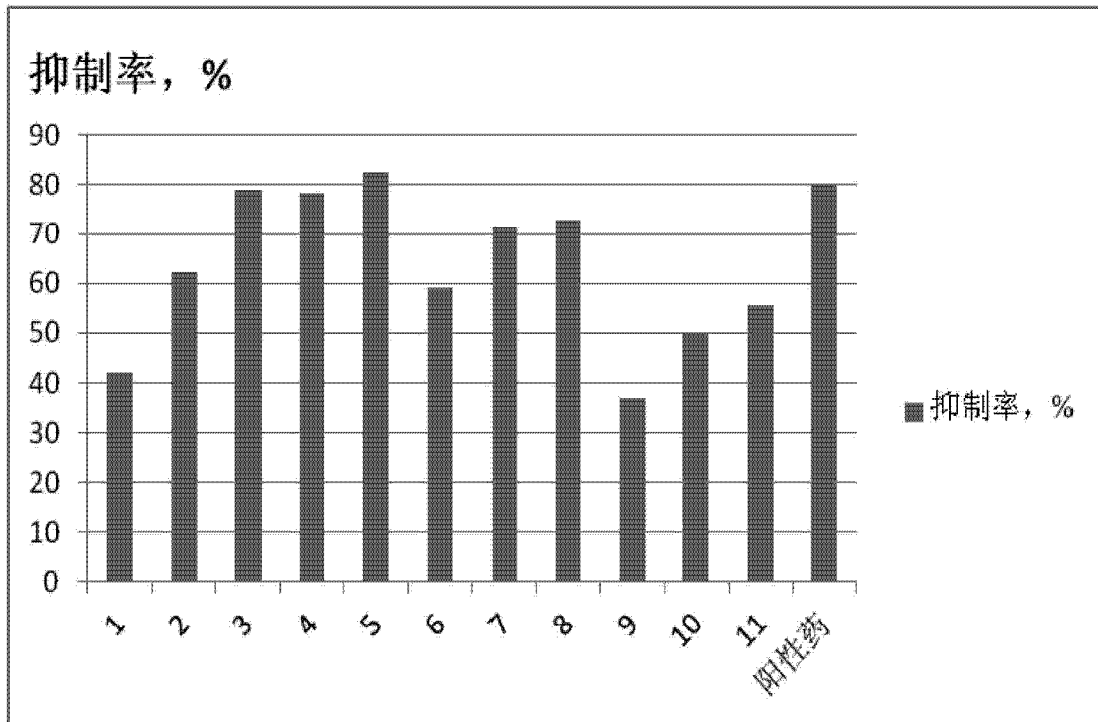


图 1

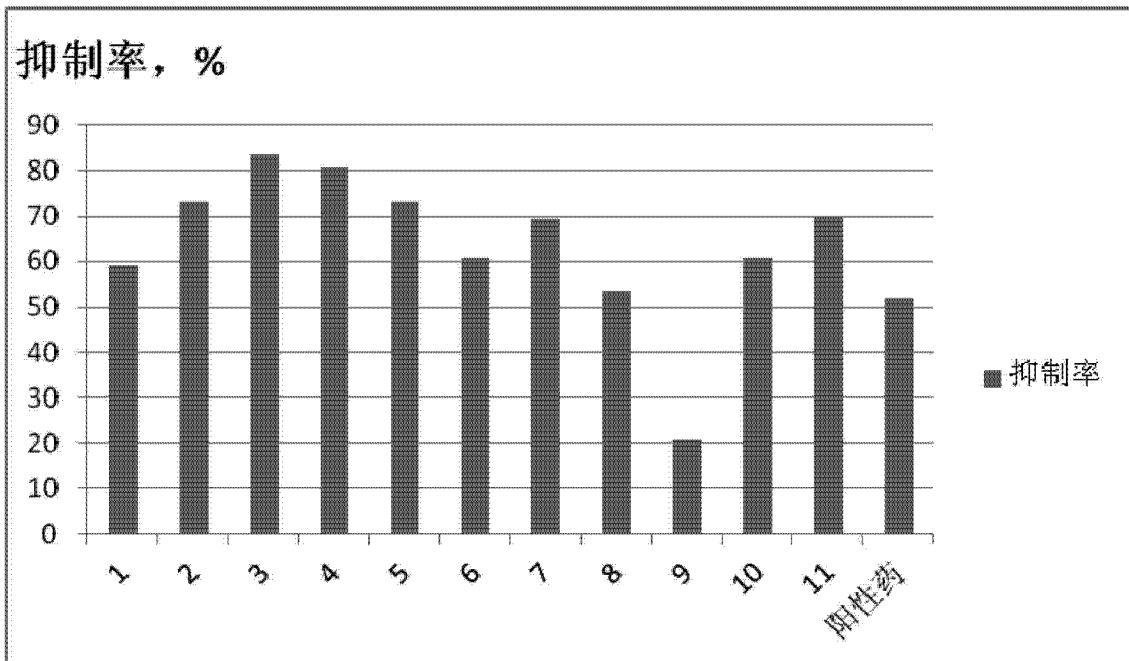


图 2