



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102731410 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 17

(21) 申请号 201210234354. 3

(22) 申请日 2012. 07. 06

(71) 申请人 山东大学

地址 250012 山东省济南市历下区文化西路
44 号

(72) 发明人 刘新泳 李东岳 展鹏

(74) 专利代理机构 济南金迪知识产权代理有限公司 37219

代理人 王绪银

(51) Int. Cl.

C07D 237/22 (2006. 01)

A61K 31/50 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

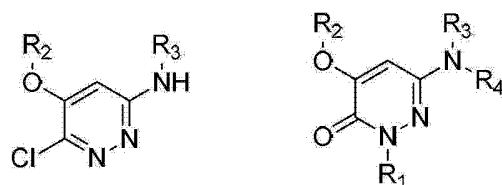
一种哒嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂的制备与应用

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 具体公开了一种哒嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂、制备方法及其含有一个或多个此类化合物的组合物在制备抗艾滋病药物中的应用。



1. 一种吡嗪类 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂, 具有通式 I 或通式 II 所示的结构:



通式 I

通式 II

其中,

R₁ 为 H、CH₃ 或 C₂H₅;

R₂ 为取代芳烃;

R₃ 为取代芳烃;

R₄ 为 H、CH₃ 或 C₂H₅;

上述取代芳烃选自 2, 4, 6- 三甲基苯基、2, 4, 6- 三氯苯基、2, 4, 6- 三溴苯基、2, 6- 二溴-4- 甲基苯基、2, 6- 二甲基-4- 溴苯基、2, 6- 二甲基-4- 氰基苯基、2, 6- 二甲苯基、2, 6- 二氯苯基、2, 6- 二甲氧苯基、对氯苯基、对氰基苯基、对甲苯基、对硝基苯基或对甲氧苯基。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其特征在于是下述化合物之一:

6- 氯-N-(4- 氯苯基)-5-(2, 4, 6- 三甲苯氧基) 吡嗪-3- 胺(F1)、

6- 氯-N-(4- 甲苯基)-5-(2, 4, 6- 三甲苯氧基) 吡嗪-3- 胺(F2)、

4-[[6- 氯-5-(2, 4, 6- 三甲苯氧基)- 吡嗪-3- 基] 氨基] (F4)、

4-[[6- 氯-5-(2, 6- 二溴-4- 甲基苯氧基)- 吡嗪-3- 基] 氨基] (F7)、

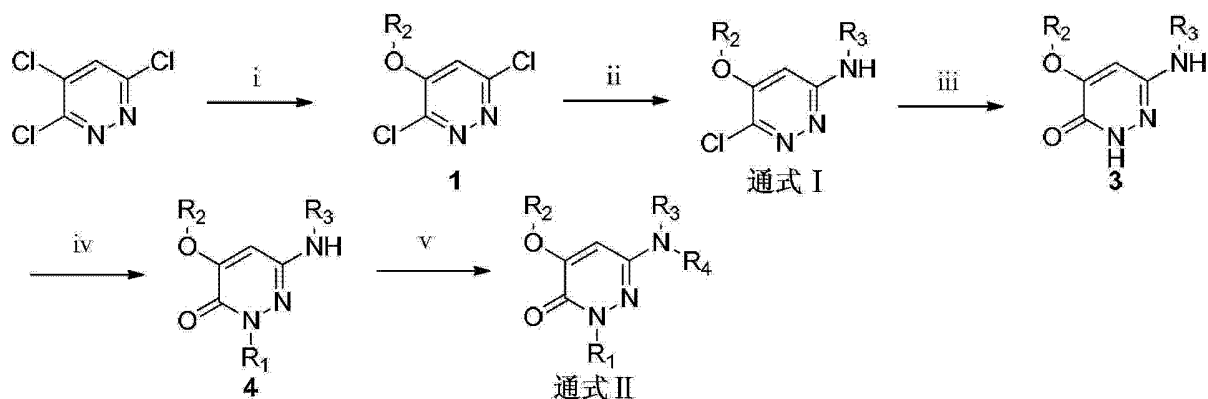
4-[[5-(2, 4, 6- 三甲苯氧基)-6- 氧-1, 6- 二氢吡嗪-3- 基] 氨基] 苯腈(G5) 或

4-[[5-(2, 6- 二溴-4- 甲基苯氧基)-6- 氧-1, 6- 二氢吡嗪-3- 基] 氨基] 苯腈(G8)。

3. 权利要求 1 所述化合物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤:

以 3, 4, 6- 三氯吡嗪为原料, 经两步烃化反应、水解、两步 N 甲基化反应制得吡嗪类衍生物; 两步烃化后或两步烃化、水解后或两步烃化、水解、一步 N 甲基化后的产物均为目标化合物;

合成路线如下:



其中, R₁、R₂、R₃、R₄ 的定义同上通式 I 或 II 所述;

试剂和条件如下:

i 取代苯酚 / 氢化钠 / N, N- 二甲基甲酰胺, 室温反应; ii 取代芳胺 / 浓盐酸 / 乙醇, 回

流;iii 冰醋酸,回流;iv 碘甲烷 / 无水碳酸钾 /N,N- 甲基甲酰胺,100° C;v 碘甲烷 / 无水碳酸钾 /N,N- 甲基甲酰胺,100° C。

4. 如权利要求 3 所述的制备方法,其特征在于包括步骤如下:

(1) 将 1 当量的酚(R_2OH)溶于适量重蒸过的 DMF 中,置于冰浴条件下,缓慢分批加入 1 当量的含矿物油的 60% 氢化钠,加入完毕后,搅拌 30 分钟;然后加入 1 当量的 3,4,6- 三氯哒嗪,室温反应 1-24h,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥得中间体 1;

(2) 将 1 当量的中间体 1 溶于适量乙醇,加入 1 当量的芳胺(R_3NH_2),滴加少量浓盐酸,回流 12-48h,反应液倒入冰水中,用稀 NaOH 溶液调节 PH 值至 7-8,析出沉淀,过滤,水洗至中性,干燥,用 DMF 重结晶得通式 I 化合物;

(3) 将 1 当量的化合物 2 溶于适量醋酸,搅拌回流过夜;将反应液倒入水中,用稀 NaOH 溶液调节 PH 至 7-8,固体滤出,水洗至中性,干燥,用 DMF 重结晶得哒嗪类化合物 3;

(4) 将 1 当量的化合物 3 和 1 个当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF,加入 2 当量的 K_2CO_3 ,100° C 过夜,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥,用 DMF 重结晶得哒嗪类化合物 4;

(5) 将 1 当量的化合物 3 和 2 个当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF,加入 4 当量的 K_2CO_3 ,100° C 过夜,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥,用 DMF 重结晶得通式 II 化合物。

5. 权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备抗艾滋病药物中的应用。

6. 一种抗艾滋病药物组合物,包含权利要求 1 或 2 所述的化合物和一种或多种药学上可接受载体或赋形剂。

一种噻嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂的制备与应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂,特别涉及一种噻嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂及其制备方法与制药用途。

背景技术

[0002] 艾滋病(获得性免疫缺陷综合征)是由人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)引起的一种疾病,具有严重的传染性和致死性。据世界卫生组织和联合国艾滋病规划署统计,2009 年最新感染艾滋病的人数为 260 万,高于 2007 年的 250 万。据卫生部统计,我国截至 2011 年 9 月底,累计报告艾滋病病毒感染者和病人达 42.9 万。虽然最新感染艾滋病人数趋于平稳,但是生存着的艾滋病人从 1990 年以来一直呈现增长态势,因此,艾滋病仍然严重威胁着人类的生命和健康。目前临床上治疗艾滋病通常采用高效抗逆转录病毒疗法,即联合不同作用机制的几种药物同时用药。高效抗逆转录病毒疗法能够有效地缓解了病人的病情,但是其治疗费用较高,长期使用容易使病人的耐受性和依从性降低且容易产生耐药性。因此仍然有必要开发出更加高效低毒低成本的抗艾滋病新药来抑制艾滋病的蔓延,改善艾滋病病人的生活质量。

[0003] 目前用于抗艾滋病的上市药物已有多种,按照其作用靶点不同可以分为:逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、整合酶抑制剂、融合抑制剂以及 CCR5 拮抗剂。其中,逆转录酶抑制剂在艾滋病治疗中具有非常重要的作用,其作用靶点是 HIV-1 的逆转录酶(RT)。在 HIV 生命周期中,逆转录酶以核苷酸为底物,以 RNA 为模板,tRNA 为引物,合成一条与 RNA 模板互补的 DNA 单链(cDNA)。随后又在逆转录酶的作用下,水解掉 RNA 链,再以 cDNA 为模板合成第二条 DNA 链。至此,完成由 RNA 指导的 DNA 合成过程。作用于 HIV 逆转录酶的抑制剂分为两类:核苷(酸)类逆转录酶抑制剂(NRTIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)。NRTIs 作用于逆转录酶的催化中心,通过模拟核苷酸竞争性的结合于逆转录酶,从而终止病毒 RNA 链的延伸。NNRTIs 作用于距离催化中心大约 10 埃的疏水口袋,通过异构作用调节和影响逆转录酶的构象,抑制其催化合成 DNA 的作用。

[0004] NNRTIs 具有高效低毒的优点,临床使用广泛,常与 NRTIs 联合用于艾滋病的治疗。目前已经发现 50 多类结构各异的非核苷类逆转录酶抑制剂。上市药物达到 5 个,分别为奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦啉(delavirdine)、依法韦仑(efavirenz)、依曲韦林(etravirine)和利匹韦林(rilpivirine)。另有多个候选药物处于临床研究阶段。上市的 NNRTIs 分为第一代和第二代。奈韦拉平和地拉韦啉属于第一代非核苷类药物,单独使用或经常使用容易引起 HIV-1 病毒变异,产生耐药性。依法韦仑、依曲韦林和利匹韦林属于第二代非核苷类药物,其中依曲韦林无论对野生型还是变异型的 HIV-1 毒株均具有非常好的抑制作用。该药物于 2008 年被美国 FDA 批准上市,商品名为“Intelence”,可与其他抗逆转录病毒药物联合应用于经抗逆转录病毒药物初步治疗后出现耐药的成年 HIV-1 感染患者。自从依曲韦林上市后,其类似物的研究就成为了开发新一代非核苷类药物的焦点和热点。

发明内容

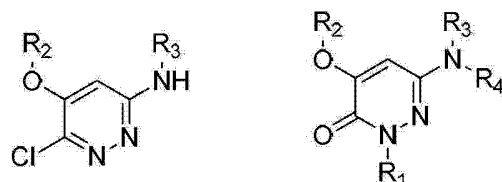
[0005] 本发明针对现有技术的不足,提供了一种吡嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂,本发明还提供该吡嗪类 HIV-1 逆转录酶抑制剂的制备方法和应用。

[0006] 本发明的技术方案如下:

[0007] 1、吡嗪类 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂

[0008] 一种吡嗪类 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂,具有通式 I 或 II 所示的结构:

[0009]



[0010] 通式 I

通式 II

[0011] 其中,

[0012] R_1 为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ;

[0013] R_2 为取代芳烃;

[0014] R_3 为取代芳烃;

[0015] R_4 为 H、 CH_3 或 C_2H_5 ;

[0016] 上述取代芳烃选自 2,4,6-三甲基苯基、2,4,6-三氯苯基、2,4,6-三溴苯基、2,6-二溴-4-甲基苯基、2,6-二甲基-4-溴苯基、2,6-二甲基-4-氰基苯基、2,6-二甲苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲氧苯基、对氯苯基、对氰基苯基、对甲苯基、对硝基苯基或对甲氧苯基。

[0017] 优选的,上述通式 I 或 II 的化合物是下列之一:

[0018] 通式 I 优选:

[0019] 6-氯-N-(4-氯苯基)-5-(2,4,6-三甲苯氧基)吡嗪-3-胺(F1)、

[0020] 6-氯-N-(4-甲基苯基)-5-(2,4,6-三甲苯氧基)吡嗪-3-胺(F2)、

[0021] 4-[[6-氯-5-(2,4,6-三甲苯氧基)-吡嗪-3-基]氨基](F4)或

[0022] 4-[[6-氯-5-(2,6-二溴-4-甲基苯氧基)-吡嗪-3-基]氨基](F7)

[0023] 通式 II 优选:

[0024] 4-[[5-(2,4,6-三甲苯氧基)-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基]氨基]苯腈(G5)或

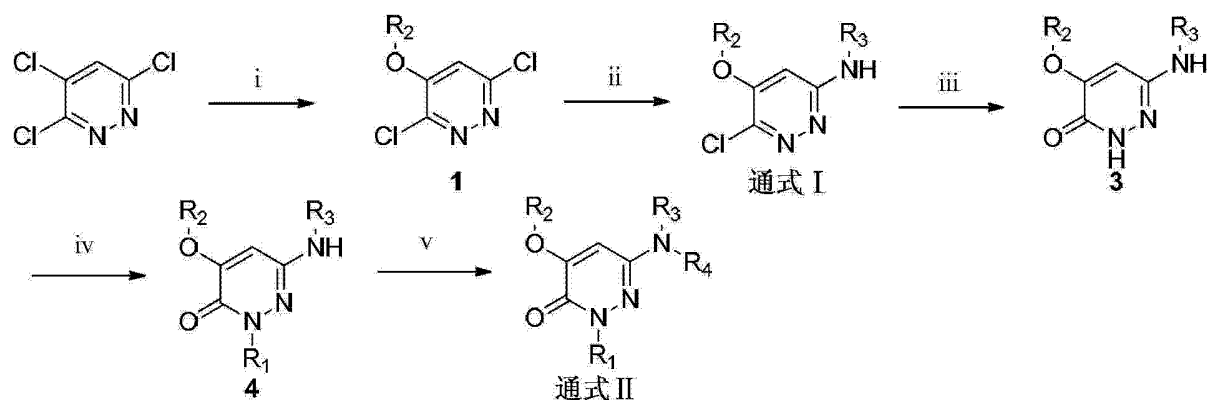
[0025] 4-[[5-(2,6-二溴-4-甲基苯氧基)-6-氧-1,6-二氢吡嗪-3-基]氨基]苯腈(G8)。

[0026] 2、吡嗪类 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂的制备方法

[0027] 本发明化合物以 3,4,6-三氯吡嗪为原料,经两步烃化反应、水解、两步 N 甲基化反应制得吡嗪类衍生物;两步烃化后或两步烃化、水解后或两步烃化、水解、一步 N 甲基化后的产物均为目标化合物;

[0028] 合成路线如下:

[0029]



[0030] 其中, R1、R2、R3、R4 的定义同上通式 I 或 II 所述;

[0031] 试剂和条件如下:

[0032] i 取代苯酚 / 氢化钠 / N,N-二甲基甲酰胺, 室温反应; ii 取代芳胺 / 浓盐酸 / 乙醇, 回流; iii 冰醋酸, 回流; iv 碘甲烷 / 无水碳酸钾 / N,N-甲基甲酰胺, 100° C; v 碘甲烷 / 无水碳酸钾 / N,N-二甲基甲酰胺, 100° C。

[0033] 具体操作步骤如下:

[0034] (1) 将 1 当量的酚 (R₂OH) 溶于适量重蒸过的 DMF 中, 置于冰浴条件下, 缓慢分批加入 1 当量的含矿物油的 60% 氢化钠, 加入完毕后, 搅拌 30 分钟。然后加入 1 当量的 3, 4, 6-三氯吡嗪, 室温反应 1-24h, 将反应液倒入水中, 析出沉淀, 抽滤, 水洗, 干燥得中间体 1;

[0035] (2) 将 1 当量的中间体 1 溶于适量乙醇, 加入 1 当量的芳胺 (R₃NH₂), 滴加少量浓盐酸, 回流 12-48h, 反应液倒入冰水中, 用稀 NaOH 溶液调节 PH 值至 7-8, 析出沉淀, 过滤, 水洗至中性, 干燥, 用 DMF 重结晶得通式 I 化合物;

[0036] (3) 将 1 当量的通式 I 化合物溶于适量醋酸, 搅拌回流过夜。将反应液倒入水中, 用稀 NaOH 溶液调节 PH 至 7-8, 固体滤出, 水洗至中性, 干燥, 用 DMF 重结晶得吡嗪类化合物 3;

[0037] (4) 将 1 当量的化合物 3 和 1 个当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF, 加入 2 当量的 K₂CO₃, 100° C 过夜, 将反应液倒入水中, 析出沉淀, 抽滤, 水洗, 干燥, 用 DMF 重结晶得吡嗪类化合物 4;

[0038] (5) 将 1 当量的化合物 3 和 2 个当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF, 加入 4 当量的 K₂CO₃, 100° C 过夜, 将反应液倒入水中, 析出沉淀, 抽滤, 水洗, 干燥, 用 DMF 重结晶得通式 II 化合物。

[0039] 3、含有本发明化合物的药物组合物

[0040] 一种抗艾滋病药物组合物, 包含本发明所述的化合物和一种或多种药学上可接受载体或赋形剂。

[0041] 4、应用

[0042] 本发明所述的化合物作为抗 HIV 药物的应用。具体地, 作为 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂用于制备抗艾滋病药物。

[0043] 下面结合实验例对本发明做进一步说明, 但不限于此。

[0044] 实验例: 体外抗 HIV-1 活性实验

[0045] 由于 HIV 感染某些细胞系细胞 (C8166, MT-4 等) 后, 在一定时间内 (5-7 天) HIV 感

染细胞会发生病变,因此向 HIV-1 感染细胞悬浊液加入适当浓度的待检化合物溶液,经过一段时间(5-7 天)的培养后使用 MTT 或 XTT 方法测定存活的细胞数,得到 50% 细胞免于细胞病变的药物浓度(EC_{50})即可得出目标化合物的抗 HIV 的活性。同时还可以测定化合物对未感染细胞的细胞毒性,半数致死浓度 CC_{50} 和化合物的选择性指数 SI。

[0046] 本发明以奈韦拉平(NVP),地拉韦啉(DEV)和依法韦仑(EFV)为对照,对合成的 27 个化合物进行了抗 HIV-1, HIV-2 活性筛选。活性结果见表 1、表 2。

[0047] 表 1 本发明方法合成的目标化合物通式 I (F1-F12), 通式 II (G1-G14) 的化学结构

[0048]

Pyridazine analogues			Pyridazine analogues				
Compd	R ₂	R ₃	Compd	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
F1	2,4,6-三甲苯基	对氯苯基	G1	H	2,4,6-三甲苯基	对氯苯基	H
F2	2,4,6-三甲苯基	对甲苯基	G2	H	2,4,6-三甲苯基	对甲苯基	H
F3	2,4,6-三甲苯基	对硝基苯基	G3	H	2,4,6-三甲苯基	对硝基苯基	H
F4	2,4,6-三甲苯基	对氰基苯基	G4	H	2,4,6-三甲苯基	对甲氧苯基	H
F5	2,4,6-三氯苯基	对氰基苯基	G5	H	2,4,6-三甲苯基	对氰基苯基	H
F6	2,4,6-三溴苯基	对氰基苯基	G6	H	2,4,6-三氯苯基	对氰基苯基	H
F7	2,6-二溴-4-甲苯基	对氰基苯基	G7	H	2,4,6-三溴苯基	对氰基苯基	H
F8	2,6-二甲-4-溴苯基	对氰基苯基	G8	H	2,6-二溴-4-甲苯基	对氰基苯基	H
F9	2,6-二甲氧苯基	对氰基苯基	G9	H	2,6-二甲-4-溴苯基	对氰基苯基	H
F10	2,6-二氯苯基	对氰基苯基	G10	H	2,4,6-三甲苯基	间氯苯基	H
F11	4-氰基-2,6-二甲苯基	对氰基苯基	G11	H	2,6-二甲苯基	对氰基苯基	H
F12	2,6-二甲苯基	对氰基苯基	G12	H	4-氰基-2,6-二甲苯基	对氰基苯基	H
			G13	Me	2,4,6-三甲苯基	对氰基苯基	H
			G14	Me	2,4,6-三甲苯基	对氰基苯基	Me

[0049] 表 2 本发明方法合成的目标化合物 F1-F12, G1-G14 的抗 HIV 活性结果

[0050]

Compd	^a EC ₅₀ (μ M)			^b CC ₅₀ (μ M)	^c SI(IIB)
	WT (IIB)	K103N + Y181C	HIV-2		
F1	0.139	>209.84	>209.84	78.10	1510

[0051]

F2	0.201	>243.75	>243.75	86.06	1213
F3	0.94		>0.94	0.36	<1
F4	0.079	>36.32	>36.32	13.25	461
F5	0.155	>18.63	>18.63	7.93	120
F6	0.18	>22.27	>22.27	11.92	124
F7	0.034	>19.16	>19.16	9.69	563
F8	0.40	>84.07	>84.07	37.04	213
F9	2.90		>2.90	1.11	<1
F10	0.22	>93.08	>93.08	36.20	423
F11	0.144	>53.22	>53.22	19.96	370
F12	0.54	>289.55	>289.55	100.98	535
G1	0.78	>5.98	>5.98	2.16	8
G2	1.55	>185.10	>185.10	61.60	119
G3	5.08	>37.06	>37.06	13.70	7
G4	1.59	>5.88	>5.88	2.06	4
G5	0.26	>47.00	>47.00	16.28	180
G6	9.20	>34.96	>34.96	14.14	≤4
G7	0.63	>138.52	>138.52	75.52	220
G8	0.21	>154.07	>154.07	73.22	734
G9	1.19	>19.54	>19.54	8.09	16
G10	14.41	>118.66	>118.66	53.16	10
G11	1.90	>205.29	>205.29	68.60	108
G12	2.83	>271.88	>271.88	97.30	96
G13	1.16	>142.77	>142.77	53.18	123
G14	3.36	>245.98	>245.98	≥91.80	≥73
NEV	0.199	14.93		>4.00	>75
DEV	0.042	43.41		>20.00	>1033.6
EFV	0.007	0.59		>2.00	>12

[0052] 注：^aEC₅₀：保护 50% 感染 HIV-1 的细胞免于细胞病变的化合物浓度；^bCC₅₀：使 50% 未感染 HIV-1 的细胞发生病变的浓度；^cSI：选择性常数(CC₅₀/EC₅₀)。

[0053] 上述实验结果表明:合成的化合物大多数具有较好的抗野生型 HIV-1 活性,例如化合物 F1 ($EC_{50}=0.139 \mu M$, SI=1510)、F8 ($EC_{50}=0.034 \mu M$, SI=563)、G1 ($EC_{50}=0.78 \mu M$, SI=8)、G8 ($EC_{50}=0.21 \mu M$, SI=734) 等。

具体实施方式

[0054] 下面结合实施例对本发明做进一步说明,但不限于此,所有化合物的编号与表 1 相同。实施例 1. 6-氯-N-(4-氯苯基)-5-(2,4,6-三甲苯氧基)哒嗪-3-胺(F1)的制备

[0055] 将 1 个当量的酚(2,4,6-三甲基苯酚)溶于适量重蒸过的 DMF 中,置于冰浴条件下,缓慢分批加入 1 个当量的含矿物油的 60% 氢化钠,加入完毕后,搅拌 30 分钟。然后加入 1 个当量的 3,4,6-三氯哒嗪,室温反应 5h,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥得中间体。将 1 个当量的该中间体溶于适量乙醇,加入 1 个当量的芳胺(对氯苯胺),滴加少量浓盐酸,回流 12h,反应液倒入冰水中,用稀 NaOH 溶液调节 PH 值至 7-8,析出沉淀,过滤,水洗至中性,干燥,用 DMF/H₂O 重结晶得到固体化合物 F1,产物为白色固体,总产率 30%, mp: 281-283°C。

[0056] ESI-MS: m/z 374 (M+1), 376 (M+3)。IR (KBr, cm⁻¹): 3300 (NH)。

[0057] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.34 (s, 1H, Ph-NH), 7.68 (d, 2H, J=7.8Hz, Ph-H), 7.33 (d, 2H, J=7.8Hz, Ph-H), 7.08 (s, 2H, OPh-H), 6.12 (s, 1H, pyridazine-H), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 6H, CH₃)。

[0058] 实施例 2. 6-氯-N-(4-甲基苯基)-5-(2,4,6-三甲苯氧基)哒嗪-3-胺(F2)的制备

[0059] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,4,6-三甲基苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪反应后的中间体中加入 1 当量的对甲苯胺,回流 12 小时。产物为白色固体,总产率 32%, mp: 273-277°C。

[0060] ESI-MS: m/z 354.3 (M+1)。IR (KBr, cm⁻¹): 3299 (NH)。

[0061] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.14 (s, 1H, Ph-NH), 7.53 (d, 2H, J=7.8Hz, Ph-H), 7.09 (d, 2H, J=7.8Hz, Ph-H), 7.07 (s, 2H, OPh-H), 6.11 (s, 1H, pyridazine-H), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 6H, CH₃)。

[0062] 实施例 3. 6-氯-N-(4-硝基苯基)-5-(2,4,6-三甲苯氧基)哒嗪-3-胺(F3)的制备

[0063] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,4,6-三甲基苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪反应后的中间体中加入 1 当量的对硝基苯胺,回流 24 小时。产物为黄色固体,总产率 28%, mp: 226-227°C。

[0064] ESI-MS: m/z 385.3 (M+1)。IR (KBr, cm⁻¹): 3362 (NH); 1503, 1325 (NO₂)。

[0065] ¹H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.97 (s, 1H, Ph-NH), 8.21 (d, 2H, J=9.28Hz, Ph-H), 7.89 (d, 2H, J=9.28Hz, Ph-H), 7.03 (s, 2H, OPh-H), 6.25 (s, 1H, pyridazine-H), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.06 (s, 6H, CH₃)。

[0066] 实施例 4. 4-[[6-氯-5-(2,4,6-三甲苯氧基)-哒嗪-3-基]氨基]苯腈的制备

[0067] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,4,6-三甲基苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪反应

后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈,回流 24 小时。产物为白色固体,总产率 31%, mp:285-287°C。

[0068] ESI-MS: m/z 365.3 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3298 (NH); 2223 (CN)。

[0069] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.72 (s, 1H, Ph-NH), 7.84 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.73 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.08 (s, 2H, OPh-H), 6.21 (s, 1H, pyridazine-H), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 6H, CH_3)。

[0070] 实施例 5.4-[[6-氯-5-(2,4,6-三氯苯氧基)-哒嗪-3-基]氨基](F5)苯腈的制备

[0071] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,4,6-三氯苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪室温反应 24 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈,回流 24 小时。产物为黄色固体,总产率 25%, mp:283-284°C。

[0072] ESI-MS: m/z 425.2 (M+1), 427.1 (M+3), 429.2 (M+5)。IR (KBr, cm^{-1}): 3232 (NH); 2219 (CN)。

[0073] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.73 (s, 1H, Ph-NH), 8.08 (s, 2H, OPh-H), 7.83 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.77 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.43 (s, 1H, pyridazine-H)。

[0074] 实施例 6.4-[[6-氯-5-(2,4,6-三溴苯氧基)-哒嗪-3-基]氨基](F6)苯腈的制备

[0075] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,4,6-三溴苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪室温反应 24 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈,回流 24 小时。产物为白色固体,总产率 28%, mp:305-307°C。

[0076] ESI-MS: m/z 559.1 (M+3), 561.1 (M+5), 563.0 (M+7)。IR (KBr, cm^{-1}): 3319 (NH); 2213 (CN)。

[0077] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.73 (s, 1H, Ph-NH), 8.28 (s, 2H, OPh-H), 7.83 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.76 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.39 (s, 1H, pyridazine-H)。

[0078] 实施例 7.4-[[6-氯-5-(2,6-二溴-4-甲基苯氧基)-哒嗪-3-基]氨基](F7)苯腈的制备

[0079] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,6-二溴-4-甲基苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪室温反应 24 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈,回流 24 小时。产物为白色固体,总产率 20%, mp:299-300°C。

[0080] ESI-MS: m/z 493.1 (M+1), 494.9 (M+3), 497.1 (M+5)。IR (KBr, cm^{-1}): 3227 (NH); 2218 (CN)。

[0081] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.78 (s, 1H, Ph-NH), 7.83 (s, 2H, OPh-H), 7.84 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.76 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.34 (s, 1H, pyridazine-H), 3.04 (s, 3H, CH_3)。

[0082] 实施例 8.4-[[6-氯-5-(2,6-二甲基-4-溴苯氧基)-哒嗪-3-基]氨基](F8)苯腈的制备

[0083] 制备方法如实施例 1,所不同的是:2,6-二甲基-4-溴苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪室温反应 24 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈,回流 24 小时。产物为白色固体,总产率 23%, mp:281-283°C。

[0084] ESI-MS: m/z 429.1 (M+1), 431.5 (M+3), 433.6 (M+5)。

IR (KBr, cm^{-1}): 3310 (NH); 2222 (CN)。

[0085] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.70 (s, 1H, Ph-NH), 7.84 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.74 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.55 (s, 2H, OPh-H), 6.22 (s, 1H, pyridazine-H), 2.10 (s, 3H, CH_3)。

[0086] 实施例 9.4-[[6-氯-5-(2,6-二甲氧苯氧基)-吡嗪-3-基]氨基](F9)苯腈的制备

[0087] 制备方法如实施例 1, 所不同的是: 2,6-二甲氧苯酚与 3,4,6-三氯吡嗪室温反应 16 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈, 回流 24 小时。产物为白色固体, 总产率 21%, mp: 292-295 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0088] ESI-MS: m/z 383.4 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3205 (NH); 2220 (CN)。

[0089] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.32 (s, 1H, Ph-NH), 8.18 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.74 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.87-7.33 (m, 3H, OPh-H), 6.21 (s, 1H, pyridazine-H), 3.78 (s, 6H, CH_3)。

[0090] 实施例 10.4-[[6-氯-5-(2,6-二氯苯氧基)-吡嗪-3-基]氨基](F10)苯腈的制备

[0091] 制备方法如实施例 1, 所不同的是: 2,6-二氯苯酚与 3,4,6-三氯吡嗪室温反应 24 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈, 回流 24 小时。产物为白色固体, 总产率 35%, mp: 298-300 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0092] ESI-MS: m/z 391.1 (M+1), 393.1 (M+3), 395.0 (M+5)。IR (KBr, cm^{-1}): 3305 (NH); 2220 (CN)。

[0093] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.78 (s, 1H, Ph-NH), 7.84-7.75 (m, 6H, Ph-H), 7.54 (t, 1H, Ph-H), 7.74 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 6.37 (s, 1H, pyridazine-H)。

[0094] 实施例 11.4-[[3-氯-6-(4-氰基苯氨基)-吡嗪-3-基]氧基]-3,5-二甲基苯腈(F11)的制备

[0095] 制备方法如实施例 1, 所不同的是: 3,5-二甲基-4-羟基苯腈与 3,4,6-三氯吡嗪室温反应 12 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈, 回流 36 小时。产物为白色固体, 总产率 22%, mp: 287-290 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0096] ESI-MS: m/z 376.4 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3329 (NH); 2226 (CN)。

[0097] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.68 (s, 1H, Ph-NH), 7.87 (s, 2H, OPh-H), 7.831 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.74 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 6.19 (s, 1H, pyridazine-H), 2.15 (s, 6H, CH_3)。

[0098] 实施例 12.4-[[6-氯-5-(2,6-二甲苯氧基)-吡嗪-3-基]氨基](F12)苯腈的制备

[0099] 制备方法如实施例 1, 所不同的是: 2,6-二甲苯酚与 3,4,6-三氯吡嗪室温反应 12 小时后的中间体中加入 1 个当量的对氨基苯腈, 回流 24 小时。产物为深黄色固体, 总产率 34%, mp: 275-276 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0100] ESI-MS: m/z 351.2 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3304 (NH); 2220 (CN)。

[0101] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 9.74 (s, 1H, Ph-NH), 7.84 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.73 (d, 2H, $J=8.88\text{Hz}$, Ph-H), 7.30-7.25 (m, 3H, OPh-H), 6.20 (s, 1H, pyridazine-H), 2.10 (s, 6H, CH_3)。

[0102] 实施例 13.6-(4-氯苯胺基)-4-(2,4,6-三甲苯氧基)吡嗪-3(2H)-酮(G1)的制

备

[0103] 将 1 个当量的化合物 F1 溶于适量醋酸, 搅拌回流过夜。将反应液倒入水中, 用稀 NaOH 溶液调节 PH 至 7-8, 固体滤出, 水洗至中性, 干燥, 用 DMF 重结晶, 产物为白色固体, 产率 60%, mp: 280-283°C。

[0104] ESI-MS: m/z 356. 4 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3311, 3203 (NH); 1679 (C=O)。

[0105] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 12. 28 (s, 1H, N-NH), 8. 78 (s, 1H, Ph-NH), 7. 46 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 7. 25 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 7. 04 (s, 2H, OPh-H), 5. 94 (s, 1H, pyridazine-H), 2. 28 (s, 3H, CH_3), 2. 05 (s, 6H, CH_3)。

[0106] 实施例 14. 6-(4- 甲苯胺基)-4-(2, 4, 6- 三甲苯氧基) 哒嗪-3(2H)- 酮(G2) 的制备

[0107] 制备方法如实施例 14, 所不同的是: 将 F2 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体, 产率 72%, mp: 284-285°C。

[0108] ESI-MS: m/z 336. 5 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3324, 3206 (NH); 1671 (C=O)。

[0109] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 12. 17 (s, 1H, N-NH), 8. 51 (s, 1H, Ph-NH), 7. 33 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 7. 00 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 7. 04 (s, 2H, OPh-H), 5. 94 (s, 1H, pyridazine-H), 2. 28 (s, 3H, CH_3), 2. 20 (s, 3H, CH_3), 2. 05 (s, 6H, CH_3)。

[0110] 实施例 15. 6-(4- 硝基苯胺基)-4-(2, 4, 6- 三甲苯氧基) 哒嗪-3(2H)- 酮(G3) 的制备

[0111] 制备方法如实施例 14, 所不同的是: 将 F3 与醋酸混合回流过夜。产物为黄色固体, 产率 65%, mp: 320-323°C。

[0112] ESI-MS: m/z 367. 3 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3317, 3153 (NH); 1668 (C=O); 1503, 1327 (N O_2)。

[0113] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 12. 57 (s, 1H, N-NH), 9. 49 (s, 1H, Ph-NH), 8. 12 (d, 2H, J=9. 32Hz, Ph-H), 7. 61 (d, 2H, J=9. 32Hz, Ph-H), 7. 05 (s, 2H, OPh-H), 6. 02 (s, 1H, pyridazine-H), 2. 29 (s, 3H, CH_3), 2. 06 (s, 6H, CH_3)。

[0114] 实施例 16. 6-(4- 甲氧苯胺基)-4-(2, 4, 6- 三甲苯氧基) 哒嗪-3(2H)- 酮(G4) 的制备

[0115] 制备方法如实施例 14, 所不同的是: 将 F4 与醋酸混合回流过夜。产物为黄色固体, 总产率 15%, mp: 257-259°C。

[0116] ESI-MS: m/z 352. 3 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3326 (NH); 1671 (C=O)。

[0117] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 12. 11 (s, 1H, N-NH), 8. 41 (s, 1H, Ph-NH), 7. 36 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 6. 80 (d, 2H, J=8. 88Hz, Ph-H), 7. 04 (s, 2H, OPh-H), 5. 91 (s, 1H, pyridazine-H), 3. 68 (s, 3H, OCH_3), 2. 10 (s, 3H, CH_3), 2. 05 (s, 6H, CH_3)。

[0118] 实施例 17. 4-[[5-(2, 4, 6- 三甲苯氧基)-6- 氧-1, 6- 二氢哒嗪-3- 基] 氨基] 苯腈(G5) 的制备

[0119] 制备方法如实施例 14, 所不同的是: 将 F5 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体, 产率 61%, mp: 315-317°C。

[0120] ESI-MS: m/z 347. 3 (M+1)。IR (KBr, cm^{-1}): 3195 (NH); 1671 (C=O); 2221 (CN)。

[0121] ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ : 12. 46 (s, 1H, N-NH), 9. 21 (s, 1H, Ph-NH), 7. 66 (d, 2H, J=8.

88Hz, Ph-H), 7.57 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.05 (s, 2H, OPh-H), 5.98 (s, 1H, pyridazine-H), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.05 (s, 6H, CH₃).

[0122] 实施例 18.4-[5-(2,4,6-三氯苯氧基)-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G6)的制备

[0123] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F6 与醋酸混合回流过夜。产物为深黄色固体,产率 78%, mp:260-261℃。

[0124] ESI-MS:m/z407.5 (M+1), 409.5 (M+3)。IR(KBr, cm⁻¹):3431, 3201(NH);1674(C=O);2224(CN)。

[0125] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.66 (s, 1H, N-NH), 9.20 (s, 1H, Ph-NH), 7.93 (s, 2H, OPh-H), 7.69 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.56 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.25 (s, 1H, pyridazine-H)。

[0126] 实施例 19.4-[5-(2,4,6-三溴苯氧基)-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G7)的制备

[0127] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F7 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体,产率 59%, mp:310-312℃。

[0128] ESI-MS:m/z541.1 (M+3), 543.1 (M+5)。IR(KBr, cm⁻¹):3439, 3193(NH);1676(C=O);2213(CN)。

[0129] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.65 (s, 1H, N-NH), 9.21 (s, 1H, Ph-NH), 8.22 (s, 2H, OPh-H), 7.69 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.57 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.19 (s, 1H, pyridazine-H)。

[0130] 实施例 20.4-[5-(2,6-二溴-4-甲基苯氧基)-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G8)的制备

[0131] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F8 与醋酸混合回流过夜。产物为浅红色固体,产率 81%, mp:300-302℃。

[0132] ESI-MS:m/z475.2 (M+1), 477.2 (M+3), 479.2 (M+5)。IR(KBr, cm⁻¹):3426, 3188(NH);1677(C=O);2221(CN)。

[0133] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.61 (s, 1H, N-NH), 9.25 (s, 1H, Ph-NH), 7.74 (s, 2H, OPh-H), 7.68 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.57 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.12 (s, 1H, pyridazine-H), 2.37 (s, 6H, CH₃)。

[0134] 实施例 21.4-[5-(2,6-二甲基-4-溴苯氧基)-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G9)的制备

[0135] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F9 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体,产率 72%, mp:301-303℃。

[0136] ESI-MS:m/z411.4 (M+1), 413.5 (M+3)。IR(KBr, cm⁻¹):3412, 3195(NH);1670(C=O);2220(CN)。

[0137] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.51 (s, 1H, N-NH), 9.19 (s, 1H, Ph-NH), 7.67 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.57 (d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.51 (s, 2H, OPh-H), 6.01 (s, 1H, pyridazine-H), 2.10 (s, 6H, CH₃)。

[0138] 实施例 22.6-(3-氯苯胺基)-4-(2,4,6-三甲苯氧基)哒嗪-3(2H)-酮(G10)的制备

[0139] 制备方法如实施例 1、14,所不同的是:2,4,6-三甲基苯酚与 3,4,6-三氯哒嗪反应

后的中间体中加入 1 个当量的间氯苯胺,回流 12 小时。将该中间体与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体,总产率 20%, mp:285-286°C。

[0140] ESI-MS:m/z356.3 (M+1)。IR(KBr, cm⁻¹):3302, 3187 (NH);1670 (C=O)。

[0141] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.32(s, 1H, N-NH), 8.87(s, 1H, Ph-NH), 7.76-6.87(m, 4H, Ph-H), 7.05(s, 2H, OPh-H), 5.94(s, 1H, pyridazine-H), 2.28(s, 3H, CH₃), 2.06(s, 6H, CH₃)。

[0142] 实施例 23.4-[5-(2,6-二甲苯氧基)-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G11)的制备

[0143] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F13 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体,产率 80%, mp:296-297°C。

[0144] ESI-MS:m/z333.5 (M+1)。IR(KBr, cm⁻¹):3402, 3317, 3196 (NH);1669 (C=O);2221 (CN)。

[0145] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.49(s, 1H, N-NH), 9.23(s, 1H, Ph-NH), 7.66(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.57(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.26-7.18(m, 3H, OPh-H), 5.98(s, 1H, pyridazine-H), 2.10(s, 6H, CH₃)。

[0146] 实施例 24.4-[6-(4-氰基苯氨基)-3-氧-2,3-二氢哒嗪-4-基]氧基]-3,5-二甲基苯腈(G12)的制备

[0147] 制备方法如实施例 14,所不同的是:将 F12 与醋酸混合回流过夜。产物为白色固体,产率 68%, mp:330-334°C。

[0148] ESI-MS:m/z358.4 (M+1)。IR(KBr, cm⁻¹):3355 (NH);1671 (C=O);2219 (CN)。

[0149] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:12.56(s, 1H, N-NH), 9.16(s, 1H, Ph-NH), 7.83(s, 2H, OPh-H), 7.67(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.56(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 5.99(s, 1H, pyridazine-H), 2.15(s, 6H, CH₃)。

[0150] 实施例 25.4-[5-(2,4,6-三甲苯氧基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]氨基]苯腈(G13)的制备

[0151] 将 1 个当量的化合物 G5 和 1 个当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF,加入 2 个当量的 K₂CO₃,100°C 过夜,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥,用 DMF 重结晶,得浅黄色固体,产率 60%, mp:298-300°C。

[0152] ESI-MS:m/z370.4 (M+1)。IR(KBr, cm⁻¹):3310 (NH);1660 (C=O)。

[0153] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:8.84(s, 1H, Ph-NH), 7.50(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.25(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.04(s, 2H, OPh-H), 5.94(s, 1H, pyridazine-H), 3.64(s, 3H, NCH₃), 2.28(s, 3H, CH₃), 2.05(s, 6H, CH₃)。

[0154] 实施例 26.4-[5-(2,4,6-三甲苯氧基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢哒嗪-3-基]甲氨基]苯腈(G14)的制备

[0155] 将 1 当量的化合物 G5 和 2 当量的碘甲烷溶于干燥的 DMF,加入 4 当量的 K₂CO₃,100°C 过夜,将反应液倒入水中,析出沉淀,抽滤,水洗,干燥,DMF 重结晶,得浅黄色固体,总产率 52%, mp:268-270°C。

[0156] ESI-MS:m/z375.5 (M+1)。IR(KBr, cm⁻¹):1668 (C=O);2215 (CN)。

[0157] ¹H NMR(DMSO, 400MHz) δ:7.61(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 7.03(d, 2H, J=8.88Hz, Ph-H), 6.93(s, 2H, OPh-H), 5.76(s, 1H, pyridazine-H), 3.68(s, 3H, PhNCH₃), 3.24(s, 3H, NCH₃), 2

. 19 (s, 1H, CH₃) 2. 05 (s, 6H, CH₃).