

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 251/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610025072.7

[43] 公开日 2007 年 9 月 26 日

[11] 公开号 CN 101041641A

[22] 申请日 2006.3.24

[21] 申请号 200610025072.7

[71] 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

[72] 发明人 周伟澄 金卫东 周后元

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 薛 琦

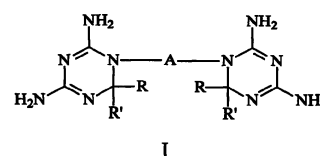
权利要求书 3 页 说明书 28 页

## [54] 发明名称

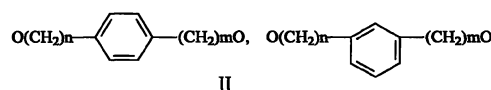
双 - 二氨基二氢三嗪衍生物及其制备方法和应用

## [57] 摘要

本发明公开了一种双 - 二氨基二氢三嗪衍生物, 所述的双 - 二氨基二氢三嗪衍生物为具有结构通式 I 的化合物, 其中, R 为 H、甲基或乙基; R' 为 C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> 烷基, 苯基, 或带有一个或多个烃氧基、卤素、烃基、硝基或羟基的苯基; 或者, R 和 R' 一起形成 (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>, 其中 z 为 4 ~ 6; A 为 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、在式 II 里, 其中, n 为 1 ~ 10, m 为 1 ~ 2。本发明还公开了双 - 二氨基二氢三嗪衍生物的制备方法及其应用, 本发明双 - 二氨基二氢三嗪衍生物具有抗锥虫的作用, 特别是有抗罗德西亚锥虫的作用。

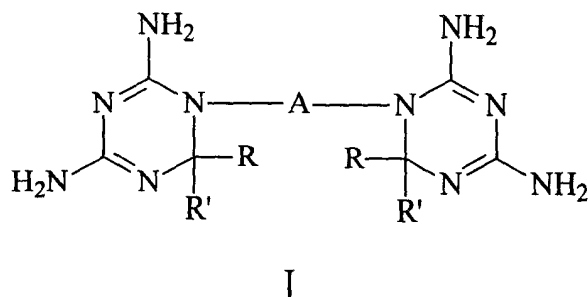


I



II

1. 一种双-二氨基二氢三嗪衍生物，所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物为具有如下结构通式 I 的化合物：



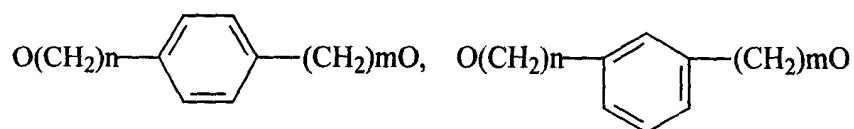
其中，

R 为 H、甲基或乙基；

R' 为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基，苯基，或带有一个或多个烃氧基、卤素、烃基、硝基或羟基的苯基；

或者，R 和 R' 一起形成(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>，其中 z 为 4~6；

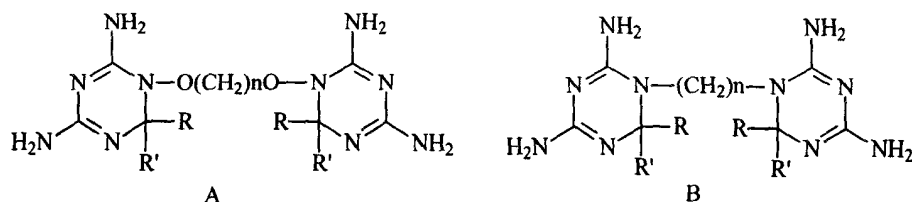
A 为 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、

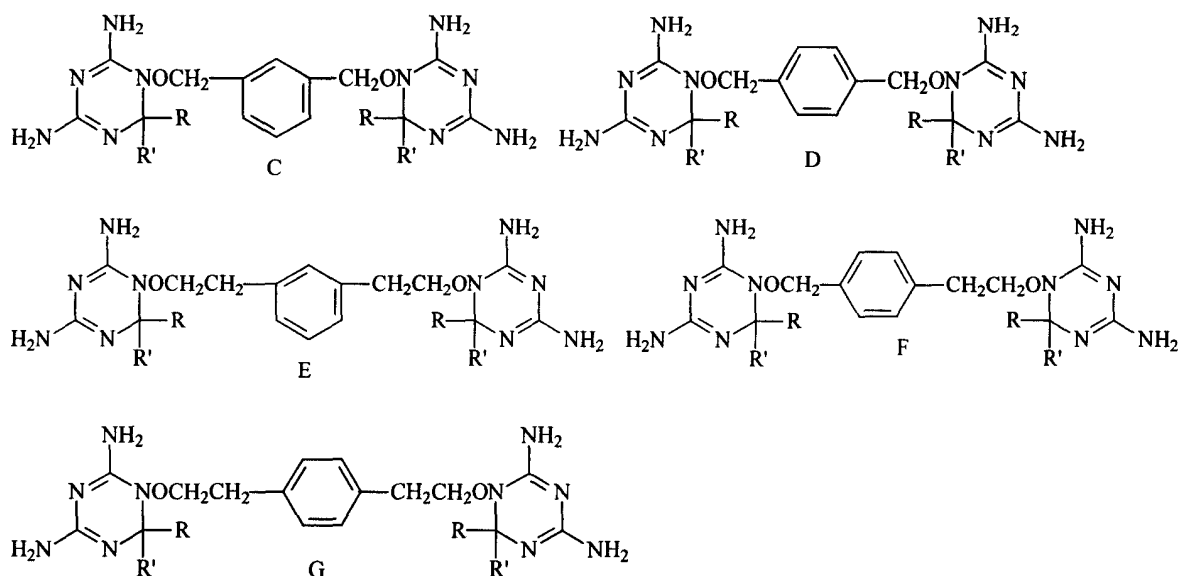


，其中，n 为 1~10，

m 为 1~2。

2. 根据权利要求 1 所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物，其特征在于，该双-二氨基二氢三嗪衍生物为具有如下结构通式 A~G 之一的化合物：





3. 根据权利要求 2 所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物, 其特征在于, 结构通式 A 或 B 中,  $n$  为 5~8。

4. 根据权利要求 1 所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物, 其特征在于, R 为甲基或乙基; R' 为甲基或乙基; 或者, R 和 R' 一起形成(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>, 其中  $z$  为 4~6。

5. 一种权利要求 1~4 任一项所述的衍生物其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或其多晶型物。

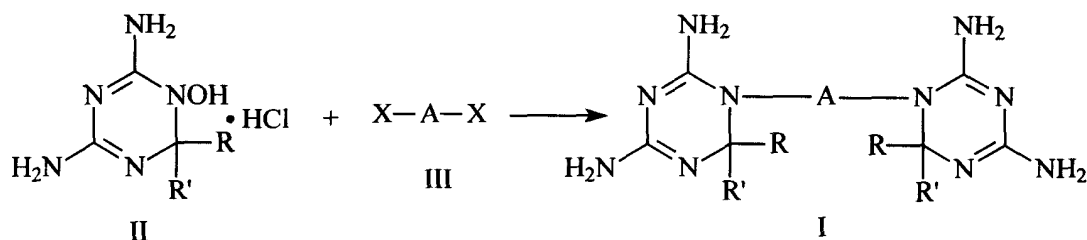
6. 根据权利要求 5 所述的衍生物其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或其多晶型物, 其特征在于, 药学上可接受的溶剂化物为水合物或 C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 醇或其它有机溶媒的溶剂化物。

7. 根据权利要求 5 所述的衍生物其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或其多晶型物, 其特征在于, 药学上可接受的盐包括与酸形成的盐。

8. 根据权利要求 7 所述的衍生物其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或其多晶型物, 其特征在于, 药学上可接受的盐与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等无机酸的盐, 与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸或甲磺酸等有机酸或天冬氨酸、谷氨酸酸性氨基酸的酸形成的盐。

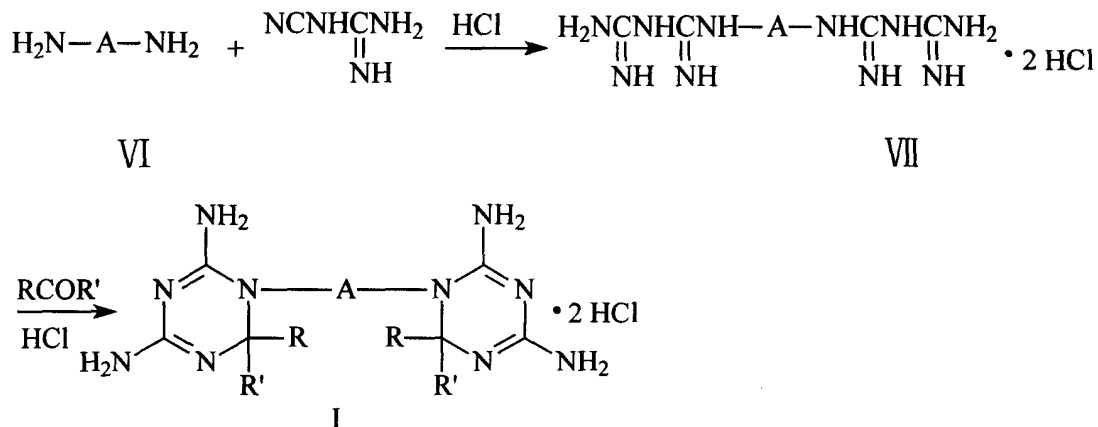
9. 一种含有治疗有效量的权利要求 1~4 任一项所述的衍生物和药学上可接受的载体组成的组合物。

10. 一种权利要求 1 所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物的制备方法, 其特征在于, 该双-二氨基二氢三嗪衍生物采用包括通式 II 的化合物与通式 III 的化合物反应制备而成, 见下面反应式:



其中, X 为离去基团, R、R' 和 A 的定义如前所述。

11. 一种权利要求 1 所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物的制备方法, 其特征在于, 该制备方法为: 式 VI 所示的二胺类化合物与双氰胺加形成式 VII 所示的双胍化合物, 再与羰基化合物在酸性条件下环合得式 I 所示的目的化合物, 见下面反应式:



其中, R、R' 和 A 的定义如前所述。

12. 权利要求 1~4 任一项所述的双-二氨基二氢三嗪衍生物在制备治疗锥虫感染性疾病药物中的应用。

## 双-二氨基二氢三嗪衍生物及其制备方法和应用

### 技术领域

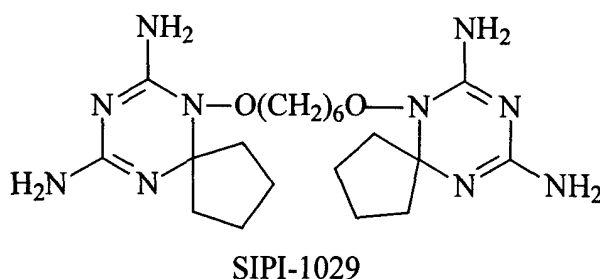
本发明属于药物化学合成技术领域，涉及新的双-二氨基二氢三嗪衍生物及其制备方法和制备治疗锥虫感染的药物。

### 背景技术

锥虫病是一种人畜共患的寄生虫病。人锥虫病的流行区域主要在非洲、南美洲和拉丁美洲。在非洲的亚撒哈拉沙漠地区流行的非洲锥虫病（也称昏睡病）的病原体是冈比亚锥虫(*Trypanosoma gambiense*) 或罗德西亚锥虫(*Trypanosoma rhodesiense*)，在中国没有发现人的锥虫病，但由伊氏锥虫(*Trypanosoma evansi*)引起的伊氏锥虫病在中国的多种动物（牛、马、骆驼和狗等）中都有流行，影响畜牧业和农业发展。

相对于近几十年来世界上药物研究的突飞猛进，抗锥虫药的研究却进展缓慢，目前用于治疗非洲锥虫病的药物有：苏拉明(Suramin)，戊脒(Pentamidine)，依氟鸟氨酸(Eflornithine)和美拉肿醇(Melarsoprol)。前两者由于已使用了几十年，锥虫已产生耐药性，严重影响疗效。依氟鸟氨酸于1990年上市，是半个多世纪以来唯一上市的抗锥虫新药，但它仅对冈比亚锥虫有效，对罗德西亚锥虫无效，疗程长（一般为二周，共需注射28次），价格昂贵，难以广泛使用。美拉肿醇毒性大，患者注射正常治疗剂量后脑中毒死亡的几率为5~10%。因此，迫切需要开发高效低毒价廉的抗锥虫新药。

周伟澄等人曾合成了 1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-1-( $\omega$ -卤代烃氧基)-s-三嗪和 *O,O'*-双-(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)-链烷二醇, 分别试验了所合成的化合物对感染疟原虫或锥虫的小鼠的治疗作用, 结果说明单三嗪化合物具有较好的抗疟作用, 但它们没有明显的抗伊氏锥虫活性; 双三嗪化合物的抗疟作用较差, 但当中间连接链为 5~6 个  $\text{CH}_2$  时, 具有较好的抗伊氏锥虫活性, 特别是下列化合物 SIPI-1029 活性更为突出(Zhou Weicheng, Zhang Xiuping. *Drugs Fut* 1999, 24:1084-1088)。



## 发明内容

本发明的目的之一是公开一系列如通式 I 所示的具有抗锥虫活性的双-二氨基二氢三嗪衍生物, 以满足医药工业领域和人们的需要;

本发明的目的之二是提供上述衍生物其药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或其多晶型物;

本发明的目的之三是提供包含治疗有效量的通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物或其光学异构体或其多晶型物和适量的至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物;

本发明的目的之四是提供上述衍生物的制备方法;

本发明的目的之五是提供上述衍生物的另一制备方法;

本发明的目的之六是提供上述衍生物在制备治疗锥虫感染性疾病药物

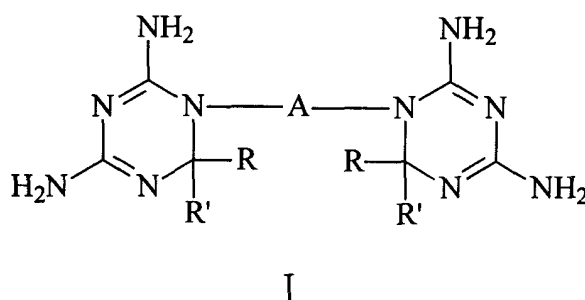
中的用途。

本发明的目的包括提供该类化合物及其盐用于制备治疗人或动物的锥虫感染性疾病。

本发明的技术构思是这样的：

具有两个 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪环的基本结构是抗锥虫活性必需的，中间连接链的合适长度对抗锥虫活性很重要，而 2-位侧链是可以改造的。本发明重点在于改变 SIPI-1029 的中间连接链，并在 2-位侧链和中间连接链引入诸如苯环和高级脂烃基等亲脂性基团，以增加化合物的亲脂性。

本发明的双-二氨基二氢三嗪衍生物为具有如下结构通式 I 的化合物：



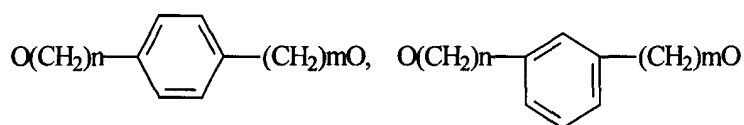
其中，

R 为 H、甲基或乙基；优选甲基或乙基；

R' 为 C<sub>1</sub>~C<sub>7</sub> 烷基，苯基，或带有一个或多个烃氧基、卤素、烃基、硝基或羟基的苯基，优选甲基或乙基；

或者，R 和 R' 一起形成(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>，其中 z 为 4~6；

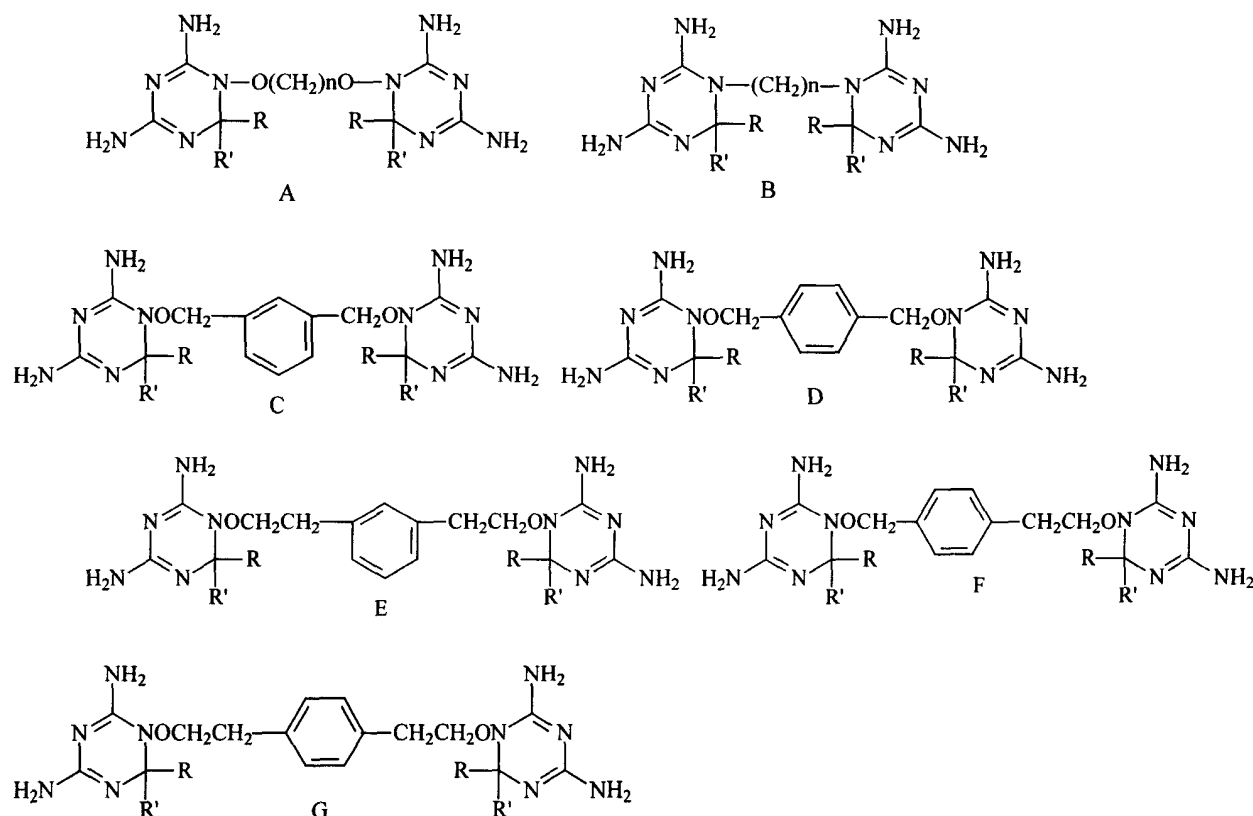
A 为 O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、



，其中，n 为 1~10，m 为 1~

2。

本发明的双-二氨基二氢三嗪衍生物优选具有如下结构通式 A~G 之一的化合物:



上述结构通式 A 或 B 中, n 优选 5~8。

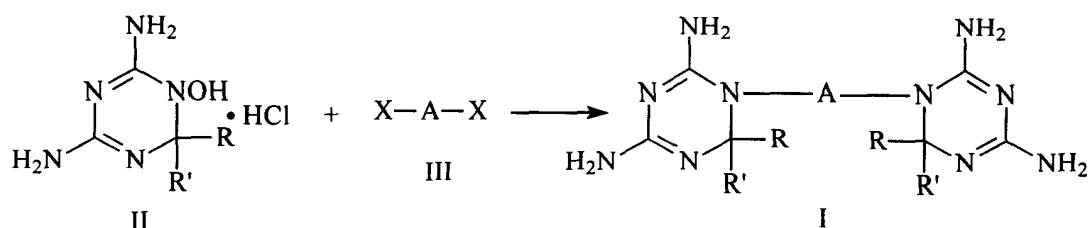
在本发明中, 术语“药学上可接受的溶剂化物”意指水合物或  $C_1 \sim C_4$  醇和其它有机溶媒的溶剂化物。

在本发明中, 药学上可接受的盐包括与酸形成的盐。术语“药学上可接受的盐”包括式 I 化合物与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐, 与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸等有机酸和天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的酸加成盐等。

所述及的如通式 I 所示的化合物可按下列两种方法之一制备。

通式 I 化合物的制备方法一: 采用包括通式 II 所示的化合物与通式 III 所示的化合物进行反应制备, 见下面反应式:



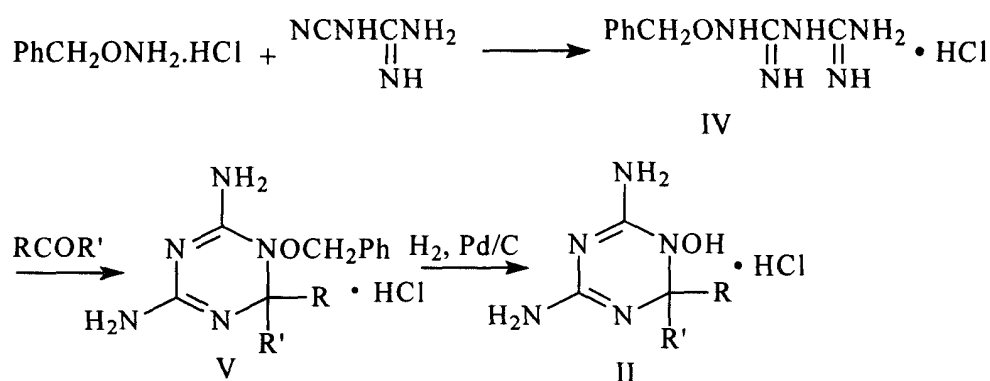


其中，X 为离去基团，例如卤素原子(如 Cl、Br、I)等，R、R' 和 A 定义如前所述。

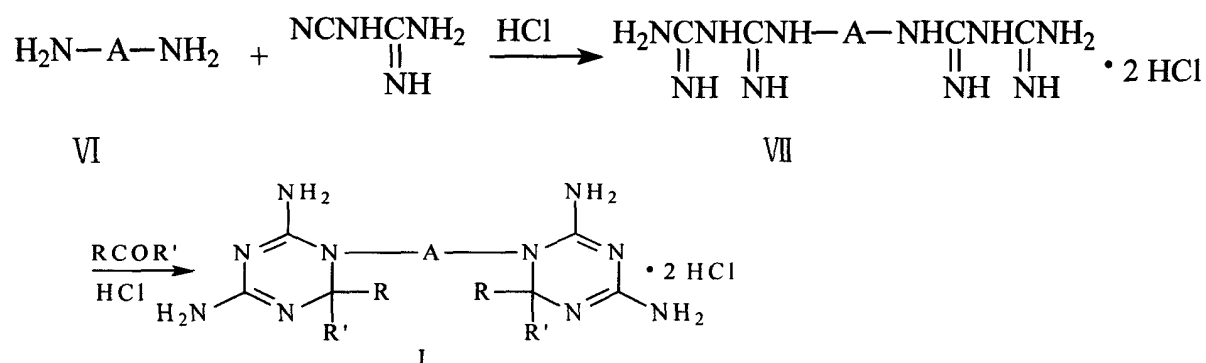
本发明所述及的制备方法一包括如下步骤：

通式 II 所示的化合物在醇类溶剂（如甲醇或乙醇）中，与碱反应，除去盐酸盐和醇类溶剂后，再与通式 III 所示的化合物在极性非质子性溶剂中反应得式 I 化合物。极性非质子性溶剂优选四氢呋喃、吡啶、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺和/或二甲亚砜等，更优选 N,N-二甲基甲酰胺。所述的碱优选氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾和/或碳酸钠等无机碱，更优选氢氧化钠和/或氢氧化钾。反应的工艺条件为：反应温度为 0℃~100℃，优选为 20℃~40℃；式 II 化合物和式 III 化合物的投料摩尔比优选为 2：1。

其中，通式 II 的化合物可按下列方法制备：*O*-苄基羟胺盐酸盐与双氰胺反应生成式 IV 所示的双胍化合物，式 IV 所示的双胍化合物再与酮类化合物或取代苯甲醛在酸性条件下环合成式 V 所示的 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-1-苄氧基-*s*-三嗪盐酸盐，其理化数据见表 1，式 V 所示的 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-1-苄氧基-*s*-三嗪盐酸盐在 Pd/C 催化氢解脱苄生成式 II 所示的 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-1-羟基-*s*-三嗪盐酸盐，其理化数据见表 2。反应式如下所示：



通式 I 化合物的制备方法二：式 VI 所示的二胺类化合物与双氰胺加形成式 VII 所示的双胍化合物，VII 所示的双胍化合物再与羰基化合物在酸性条件下环合得通式 I 所示的目的化合物，见下面反应式：



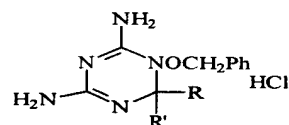
本发明所述及的制备方法二包括如下步骤：

通式 VI 所示的二胺类化合物在醇类溶剂（如甲醇或乙醇）中，与双氰胺反应，得式 VII 所示的双胍化合物；式 VII 所示的双胍化合物可分离也可不经分离地直接与羰基化合物在酸性条件下环合得式 I 所示的目的化合物。

所述及的羰基化合物包括醛或酮；所述及的酸性条件可用盐酸或无水氯化氢的醇溶液调节；所述及的式 VI 所示的二胺类化合物较佳地为脂肪二胺；与双氰胺的反应可在  $\text{CuCl}_2$  的催化下在水中进行，反应结束后通入  $\text{H}_2\text{S}$ ，以除去  $\text{CuS}$ ，再加盐酸以得到式 VII 所示的双胍化合物的盐酸盐，其理化常数见表 3。

表 4 列出通式 A 部分化合物的  $^1\text{H}$ NMR 数据；表 5、表 6、表 7、表 8、表 9、表 10 和表 11 分别列出了化合物 A、B、C、D、E、F 和 G 的理化常数；表 12 列出化合物 E 和 G 的  $^1\text{H}$ NMR 数据。所有化合物的熔点用毛细管熔点测定仪测定，温度计未校正； $^1\text{H}$ -NMR 由 AM-400 型核磁共振仪测定，以 TMS 为内标，化学位移以  $\delta$  (ppm) 表示；质谱用 Finnign-MAT212 型质谱仪测定；元素分析由 CarloErba1106 型自动元素分析仪测定。

表 1. 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-1-苄氧基-s-三嗪盐酸盐

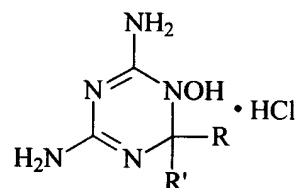


V

No	R	R'	分子式 <sup>a</sup>	Mp(°C)	<sup>1</sup> HNMR <sup>b</sup> 或元素分析 <sup>c</sup>				
V 1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	212-4	2xNH <sub>2</sub> ,HCl	CH <sub>2</sub>	R	R'	Ph
V 2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	211-4	7.36-9.43	4.94 b	1.35b	0.89 b 3H, 1.71 b 2H	7.37-7.51 m
V 3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	201-4	7.51-9.49	4.95 q	0.67 t, 3H,	1.04-1.65 m 7H	7.25-7.45 m
V 4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	189-91	7.93-9.14	5.02 q	1.51s,	1.00 d , 2.22 m	7.40-7.51 m
V 5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	216-8	7.51-9.49	4.92 q	0.97 t 3H,	1.06-1.78 b 9H	7.25-7.45 m
V 6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	224-6	7.07-8.14	4.99 q	0.89 d,	1.51-1.67 m	7.40-7.53 m
V 7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	213-5	C 56.44/56.55; H 7.79/7.66; N 20.69/20.62				
V 8	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	234-6	C 56.46/56.55; H 7.77/7.66; N 20.64/20.62				
V 9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	180-2	7.75-9.51	4.92 q	0.83 t, 3H,	1.21-1.78 m 13H	7.40-7.53 m
V 10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	216-9	C 57.41/57.71; H 7.83/7.92; N 19.98/19.80				
V 11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	206-9	7.17-9.23	4.97 q	0.81 t 3H,	1.19-1.76 m 15H	7.37-7.50 m
V 12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	196-9	C 53.75/53.93; H 7.11/7.06; N 22.24/22.47				
V 13	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	254-5	7.87-9.35	4.80 q	5.86 s	7.34-7.45 m	
V 14	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	204-8	7.65-8.50	4.74 q	5.29 s	3.80 s 3H, 6.99-7.42	
V 15	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	262-4	7.65-8.50	4.84 q	6.11 s	3.79 s 3H, 6.99-7.42	
V 16	H	3-HO-4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	218-20	C 53.88/54.04; H 5.65/5.30; N 18.19/18.54				
V 17	H	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	242-3	7.65-8.50	4.72 q	5.83 s	3.73 s 3H, 3.79 s 3H, 6.50-7.43,	
V 18		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	185-7	8.08-9.60	4.97 s	1.95-1.65 m	7.40-7.54 m	
V 19		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	226-9					
V 20		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	202-4	7.37-9.37	4.96 s	1.50 b 8H, 1.78-1.82 m 4H	7.36-7.51 m	

a : 所有化合物用乙醇+ 0.5 mol/L HCl 水溶液重结晶; b: δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂; c: 实验值/计算值

表 2. 1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-1-羟基-s-三嗪盐酸盐



II

No	R	R'	分子式 <sup>a</sup>	收率 (%)	Mp °C	<sup>1</sup> HNMR <sup>b</sup> 或元素分析 <sup>c</sup>		
						2 x NH <sub>2</sub> , HCl, OH	R	R'
II 1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	76.2	241-3	C 30.89/31.01; H 6.11/6.20; N 36.04/36.18		
II 2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	58.6	226-8	C 34.61/34.70; H 6.85/6.75; N 33.67/33.73		
II 3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	69.0	230-2	C 38.16/37.92; H 7.41/7.22; N 32.00/31.60		
II 4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	57.0	223-5	C 37.53/37.92; H 7.33/7.22; N 32.06/31.60		
II 5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	65.0	236-8	C 37.64/37.92; H 7.12/7.22; N 31.98/31.60		
II 6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	65.0	227-8	7.26 b 2H, 7.77 s 1H, 8.08 s 1H, 9.00 s 1H, 10.43 s 1H	1.40 s	0.82 d 6H, 1.45-1.79 m 3H
II 7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	63.4	213-5	C 42.87/43.29; H 8.15/8.02; N 28.06/28.06		
II 8	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	73.8	251-4	C 43.25/43.29; H 8.20/8.02; N 28.18/28.06		
II 9	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	58.7	214-6	7.28 b 2H, 7.72 s 1H, 8.03 s 1H, 8.85 s 1H, 10.35 s 1H	1.36 s	0.84 t 3H, 1.23 b 8H, 1.53-1.75 m 2H

II 10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	76.1	235-8	7.14 b 2H, 7.79 s 1H, 8.06 s 1H, 8.85 s 1H, 10.35 s 1H	0.85-1.79 m
II 11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	54.1	214-7	7.18 b 2H, 7.73 s 1H, 8.04 s 1H, 8.95 s 1H, 10.38 s 1H	1.34 0.84 t 3H, 1.23 b 10H, 1.52-1.77 m 2H
II 12	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	72.0	236-8	C 37.80/37.92; H 7.36/7.22; N 31.65/31.60	
II 13	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	63.0	224-5	C 44.40/44.72; H 5.00/4.97; N 28.67/28.99	
II 14	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	34.3	241-3	C 43.93/44.20; H 5.43/5.16; N 25.34/25.78	
II 15	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ·HCl	68.3	224-5	C 44.53/44.20; H 5.39/5.16; N 25.67/25.78	
II 16	H	3-HO-4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	92.0	231-2	C 41.95/41.74; H 4.98/4.87; N 24.12/24.35	
II 17	H	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ·HCl	57.5	228-30	6.92-7.37 m 2H, 7.92 s 1H, 8.27 s 1H, 8.92 s 1H, 10.45 s 1H	5.69 3.77 s 6H, 7.20-7.37 m 3H
II 18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	82.0	207-9	C 37.93/38.27; H 6.45/6.38; N 31.88/31.89	
II 19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	52.5	249-50	C 41.25/41.11; H 6.78/6.85; N 29.65/29.98	
II 20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O·HCl	62.8	210-2	7.28 m 2H, 7.77 s 1H, 8.09 s 1H, 9.18 s 1H, 10.43 s 1H	1.53-1.78 m 10H, 2.08-2.14 m 2H

a: 所有化合物用乙醇+ 0.5 mol/L HCl 水溶液重结晶; b: ppm, DMSO-d<sub>6</sub> 为溶剂; c: 实验值/计算值

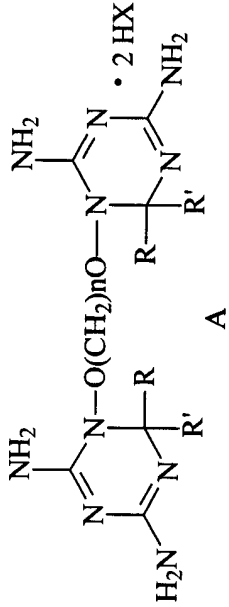


表 4. 通式 A 化合物的 <sup>1</sup>HNMR 数据

No	δ ppm (DMSO-d <sub>6</sub> )	
	4 x NH <sub>2</sub> , 2 x HCl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> , R, R'
A4	7.00 b 2H, 7.80 b 2H, 7.92 s 2H, 8.52 b 2H, 8.81 b 2H	3.91 b 4H, 1.28-1.71 m 28H, 0.88 t 6H
A5	6.80-8.60	3.88 b 4H, 1.23-1.68 m 26H, 0.85 d 12H
A6	6.88 b 2H, 7.80 b 2H, 7.97 s 2H, 8.57 s 2H, 9.00 s 2H	3.89 b 4H, 1.33-1.96 m 22H
A7	6.88 b 2H, 7.81 b 2H, 7.92 s 2H, 8.60 s 2H, 8.98 s 2H	3.91 b 4H, 1.36-1.83 m 30H
A8	7.43 b 2H, 7.80 b 2H, 8.03 b 2H, 8.57 s 2H, 9.07 s 2H	7.46-7.48 m 10H, 5.97 s 2H, 3.38-3.89 m 4H, 0.95-1.39 m 8H
A9	7.20 b 2H, 7.45 b 2H, 7.94 b 2H, 8.45 s 2H, 8.76 s 2H	6.99-7.39 m 8H, 6.21 s 2H, 3.80 s 6H, 3.76 m 4H, 1.42 b 4H, 1.00 b 4H
A10	7.33 b 2H, 7.45 b 2H, 7.86 b 2H, 8.53 s 2H, 8.99 s 2H,	6.99-7.37 m 8H, 5.87 s 2H, 3.33-3.85 m 10H, 0.88-1.38 m 8H
A18	7.00 b 2H, 7.75 b 2H, 7.94 s 2H, 8.53 b 2H, 8.96 b 2H	3.88 b 4H, 1.25-1.67 m 38H, 0.85 t 6H
A19	6.80-8.60	3.88 b 4H, 1.23-1.68 m 28H, 0.85 d 12H
A21*		4.02 t 4H, 1.41-2.10 m 24H
A23	6.80 b 2H, 7.80 b 2H, 7.93 s 2H, 8.59 b 2H, 8.87 b 2H	3.90 b 4H, 1.24-1.84 m 32H
A24	6.93-8.50	3.88 b 4H, 1.13-1.67 m 30H, 0.85 d 12H
A27	6.93-9.15	3.90 b 4H, 1.24-2.09 m 26H

\* D<sub>2</sub>O 为溶剂

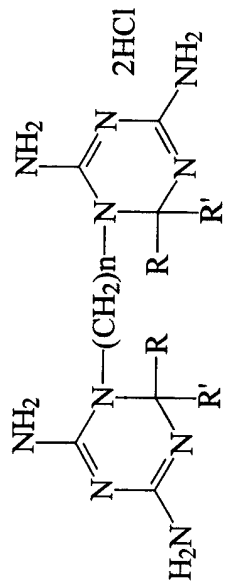
表 5. O.O'-双(4,6-二氨基-1,2-二氢-2,2-二取代-s-三嗪-1-基)链烷二醇



No	R	R'	n	分子式	Mp °C	元素分析 (%)					
						C		H		N	
						实验	计算	实验	计算	实验	计算
A1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	248-50	29.91	30.23	5.00	5.43	26.88	27.13
A2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	246-8	32.83	33.09	5.75	5.88	25.51	25.74
A3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	5	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	200-2	38.09	38.00	6.72	6.67	23.21	23.33
A4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5	C <sub>23</sub> H <sub>46</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	212-5	42.21	42.07	7.51	7.32	21.56	21.34
A5	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	5	C <sub>25</sub> H <sub>50</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	183-6	43.33	43.29	7.66	7.65	19.88	20.20
A6		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr <sup>b</sup>	217-9	38.23	38.27	6.15	6.04	23.69	23.50
A7		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	5	C <sub>23</sub> H <sub>42</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr <sup>c</sup>	213-5	42.78	42.33	6.80	6.75	20.99	21.47
A8	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	215-8	43.78	44.04	5.12	5.20	21.04	21.41
A9	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> ·2HBr·H <sub>2</sub> O	245-7	42.70	42.62	5.40	5.46	19.56	19.13
A10	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> ·2HBr	248-50	43.30	43.70	5.61	5.32	19.21	19.61
A11	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	262-4	34.20	34.41	6.35	6.09	24.87	25.09
A12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	6	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	244-6	43.21	43.46	7.89	7.65	27.88	28.17
A13	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	6	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	200-3	45.27	45.71	8.01	8.00	27.08	26.67
A14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	6	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	220-4	45.34	45.71	7.88	8.00	26.23	26.67
A15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	6	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	234-7	49.19	49.60	8.51	8.60	24.01	24.10
A16	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	6	C <sub>24</sub> H <sub>48</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	219-22	49.34	49.60	8.81	8.60	23.88	24.10
A17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	6	C <sub>26</sub> H <sub>52</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	214-6	50.98	51.23	8.96	8.87	22.67	22.99
A18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	6	C <sub>28</sub> H <sub>56</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	190-4	46.62	46.28	8.23	7.99	19.74	19.28
A19	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	6	C <sub>26</sub> H <sub>52</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HCl	204-8	44.38	44.70	7.80	7.74	19.87	20.06
A20	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	6	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	215-7	39.50	39.09	7.01	6.84	22.93	22.80



表 6.  $\alpha,\omega$ -双(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)烷烃二盐酸盐



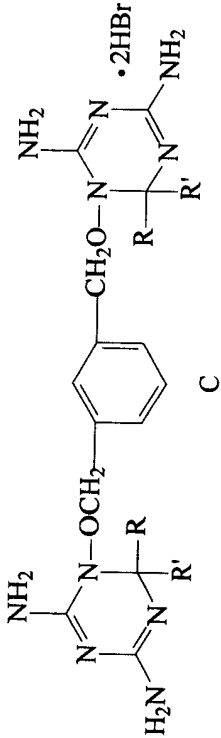
No	R	R'	n	分子式	Mp (°C)	MS m/z	<sup>1</sup> HNMR, $\delta$ ppm in DMSO-d <sub>6</sub>
B1		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	236-8	389(M+1) 425(M+HCl+1)	1.69 b 20H, 3.24 b 4H, 7.48 d 8H, 8.65 m 2H
B2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	210-2	351(M+1) 387(M+HCl+1)	1.41 b 18H, 3.26 b 4H, 7.00 d 4H, 7.43 b 4H, 8.61 m 2H
B3		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	5	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·H <sub>2</sub> O	242-4	403(M+1) 439(M+HCl+1)	1.41 b 22H, 3.20 b 4H, 7.18 b 4H, 7.49 b 4H, 8.93 m 2H
B4	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	264-6	461(M+1) 497(M+HCl+1)	1.35 b 8H, 2.95 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.40 b 14H, 7.69 b 4H, 8.78 m 2H
B5	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	256-8	529(M+1) 565(M+HCl+1)	1.45 b 8H, 3.01 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.40 b 12H, 7.69 b 4H, 8.90 m 2H
B6	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·2H <sub>2</sub> O	258-60	489(M+1) 525(M+HCl+1)	1.35 b 8H, 2.30 s 6H, 2.92 b 2H, 3.60 b 2H, 5.75 m 2H, 7.22 b 12H, 7.69 b 4H, 9.06 m 2H
B7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·5/2H <sub>2</sub> O	245-6	355(M+1)	1.41 b 20H, 3.26 b 4H, 7.00 d 4H, 7.43 b 4H,

B8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	6	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	245-7	401(M+HCl+1)	8.61 m 2H	
B9		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	6	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·3H <sub>2</sub> O	249-50	393(M+1) 429(M+HCl+1)	1.41 b 24H, 3.26 b 4H, 7.00 d 4H, 7.43 b 4H, 8.61 m 2H	
B10		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	6	C <sub>22</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·H <sub>2</sub> O	258-60	417(M+1) 453(M+HCl+1)	1.43 b 24H, 3.26 b 4H, 7.15 b 4H, 7.51 b 4H, 8.93 m 2H	
B11	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	225-7	445(M+1) 481(M+HCl+1)	1.41 b 28H, 3.26 b 4H, 7.29 b 4H, 7.43 b 4H, 8.78 m 2H	
B12	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7	C <sub>27</sub> H <sub>38</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	238-40	475(M+1) 425(M+HCl+1)	1.35 b 10H, 2.97 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.40 b 14H, 7.69 b 4H, 8.90 m 2H	
B13	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	227-9	503(M+1) 539(M+HCl+1)	1.35 b 10H, 2.30 s 6H, 2.95 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.20 b 12H, 7.69 b 4H, 8.78 m 2H	
B14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	7	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	225-8	379(M+1) 415(M+HCl+1)	1.35 b 22H, 3.26 b 4H, 7.00 d 4H, 7.43 b 4H, 8.61 m 2H	
B15	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8	C <sub>26</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	262-4	407(M+1) 443(M+HCl+1)	1.32 b 26H, 3.20 b 4H, 6.79 b 4H, 7.43 b 4H, 8.61 m 2H	
B16	H	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	C <sub>28</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl·3/2H <sub>2</sub> O	244-6	489(M+1) 525(M+HCl+1)	1.35 b 12H, 2.97 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.40 b 14H, 7.69 b 4H, 9.17 m 2H	
B17	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	260-2	517(M+1) 553(M+HCl+1)	1.35 b 12H, 2.30 s 6H, 2.95 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.20 b 12H, 7.69 b 4H, 9.00 m 2H	
B18	H	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> ·2HCl	232-5	557(M+1) 593(M+HCl+1)	1.35 b 12H, 2.95 b 2H, 3.60 b 2H, 5.81 m 2H, 7.20 b 12H, 7.69 b 4H, 9.14 m 2H	

[illegible]

\* 所有化合物用乙醇+0.4% HCl 水溶液重结晶，元素分析(C, H, N)结果与理论值的误差在 0.4% 以内。

表 7. O,O'-双(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)间苯二甲醇二溴氢酸盐

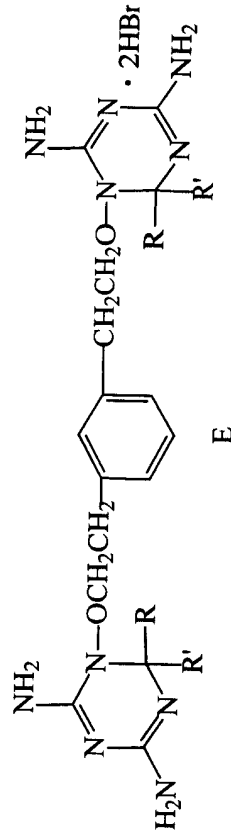


No	R	R'	分子式*	Yield (%)	Mp (°C)	FABMS m/z	<sup>1</sup> HNMR in DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm				
							4xNH <sub>2</sub> , 2HBr	2xCH <sub>2</sub>	R	R'	苯环
C1	H	Ph	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	14.3	254-5	513(M+1)	7.28-9.06	4.81 m	5.83 d		7.20-7.47
C2	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> ·2HBr	15.0	226-7	573(M+1)	7.20-8.80	4.85 m	6.12 d	3.74 s	6.98-7.44 m
C3	H	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> ·2HBr	21.5	260-2	573(M+1)	7.20-8.99	4.79 m	5.79 d	3.75 s	6.97-7.35 m
C4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	32.1	230-2	417(M+1)	7.12-8.98	5.00 b	1.41 s		7.36-7.58 m
C5	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	28.0	239-42	445(M+1)	7.12-9.10	4.97 b	0.89-2.07		7.36-7.56 m
C6	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	23.1	246-7	529(M+1)	7.11-8.91	5.00 b	0.81-1.68		7.43-7.60 m
C7		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	22.8	242-4	469(M+1)	7.03-11.11	5.00 b	1.64-1.95		7.07-7.64 m
C8		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	27.2	253-4	497(M+1)	7.04-8.98	4.97 b	1.06-1.77		7.43-7.66 m
C9		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	16.8	267-9	525(M+1)	7.36-8.98	5.00 b	1.23-2.05		8.90-7.59 m

\* 所有化合物用乙醇+0.4% HBr 水溶液重结晶，元素分析(C, H, N)结果与理论值的误差在 0.4%以内。



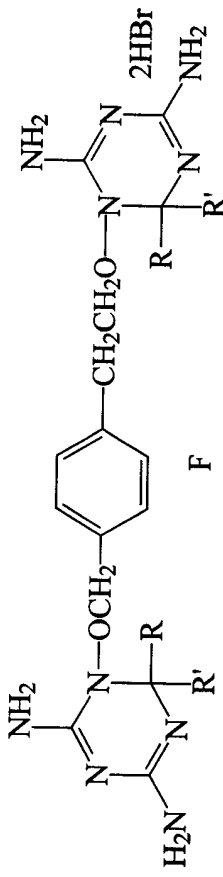
表 9. O,O'-双(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)间苯二乙醇二溴氢酸盐



No	R	R'	分子式*	Mp (°C)
E1	H	Ph	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 2H <sub>2</sub> O	217~9
E2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · H <sub>2</sub> O	209~12
E3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 3/2H <sub>2</sub> O	214~7
E4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 1/2H <sub>2</sub> O	218~21
E5	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr	216~8
E6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 1/2H <sub>2</sub> O	219~22
E7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 1/2H <sub>2</sub> O	220~2
E8	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 1/2H <sub>2</sub> O	216~9
E9		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	219~21
E10		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · 1/2H <sub>2</sub> O	222~4
E11		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> · 2HBr · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	228~30

\*所有化合物用乙醇+ 0.4% HBr 水溶液重结晶，元素分析(C, H, N)结果与理论值的误差在 0.4%以内。

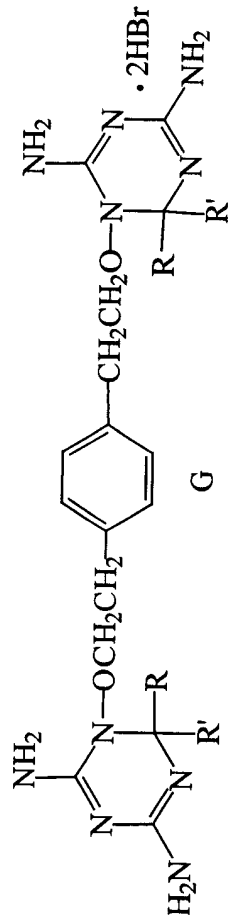
表 10. O,O'-双(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)-对-羟甲基苯乙醇二溴氨酸盐



No	R	R'	分子式*	Mp (°C)	<sup>1</sup> HNMR in DMSO-d <sub>6</sub> , δ ppm					
					4xNH <sub>2</sub> , 2HBr	2xOCH <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub>	R	R'	苯环
F1	H	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> O <sub>4</sub> ·2HBr	231-4	7.99-8.95	4.67 d, 4.88 d	3.13 t	5.81 s	3.78 s 6H, 7.02 d 2H, 7.33 d 2H	7.32 m
F2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr·H <sub>2</sub> O	214-7	7.00-8.89	4.10 b, 4.96 b	2.90 t	1.07 b, 1.40 b		7.32 d, 7.49 d
F3	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>23</sub> H <sub>38</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	178-80	6.74-8.89	4.10 m, 4.95 m	3.01 t	1.35s, 1.50 s	0.79 d 6H, 0.83 d 6H, 1.93 b 1H, 2.10 b 1H	7.15 d, 7.49 d
F4	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr·1.5H <sub>2</sub> O	187-90	7.00-8.56	4.05 b, 4.88 b	2.98 b	0.78 m 12H, 1.04-1.66 m 16H		7.28 d, 7.42 d
F5		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> ·2HBr	207-9	7.00-9.22	3.80 m, 5.32 b	3.10 m	1.64-1.95 m		7.32 d, 7.47 d

\*\*所有化合物用乙醇+ 0.4% HBr 水溶液重结晶，元素分析(C, H, N, Br)结果与理论值的误差在 0.4%以内。

表 11. O, O'-双(1,2-二氢-2,2-二取代-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)-对-苯二乙醇二溴氢酸盐



No	R	R'	分子式*	Mp (°C)
G1	H	Ph	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• 3H <sub>2</sub> O	223~5
G2	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• 1/2H <sub>2</sub> O	211~3
G3	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr	216~9
G4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr	221~4
G5	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• H <sub>2</sub> O	215~7
G6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• H <sub>2</sub> O	219~21
G7	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• H <sub>2</sub> O	222~4
G8		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr	220~3
G9		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr• 1/2H <sub>2</sub> O	224~6
G10		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> • 2HBr	231~4

\*所有化合物用乙醇+ 0.4% HBr 水溶液重结晶，元素分析(C, H, N)结果与理论值的误差在 0.4%以内。



表 12. 化合物 E 和 G 的  $^1\text{H}$ NMR 数据 ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

No	R	R'	phenylene	ArCH <sub>2</sub>	O-CH <sub>2</sub>	4 NH <sub>2</sub> + 2 HBr
G1	5.88 m	7.26~7.47 m	6.99 s	2.80 t	4.05 t	8.05-9.05
G2		1.28 s	7.22 m	2.98 b	4.10 m	7.33-9.02
G3	1.25 m	0.82 m, 1.56 t	7.21 s	2.97 b	4.06 m	7.30-8.57
G4	1.26 m	0.83 t, 1.49 m, 1.50 m	7.21 s	2.99 b	4.06 m	7.25-8.75
G5	1.30 m	0.83 t, 1.98 b	7.21 s	2.95 t	4.07 m	7.25-8.37
G6	1.24 m	0.84 t, 1.20-1.50 m	7.20 s	2.95 b	4.04 m	7.98-8.69
G7	1.26 m	0.84 t, 1.45 m, 1.58 br	7.20 s	2.95 t	4.06 m	7.99-8.97
G8		1.46~1.83 m	7.22 s	3.06 b	4.08 m	8.00-9.05
G9		0.90~1.65 m	7.23 s	3.01 b	4.05 m	709-8.54
G10		1.24~1.88 (24H, t)	7.26 s	3.00 b	4.08 m	7.22-8.74
E1	5.92 m	7.23 m	6.91 m	2.80 t	4.06 b	7.40-9.04
E2		1.28 s	7.15 t	2.99 b	4.16 m	7.27-8.72
E3	1.26 s	0.83 m, 1.59 t	7.15 t	2.98 b	4.09 m	7.26-8.83
E4	1.26 s	0.83 t, 1.21 m, 1.51 m	7.15 t	2.98 b	4.08 m	7.28-8.68
E5	1.30 s	0.84 t, 1.99 b	7.15 t	2.98 b	4.11 b	7.26-8.88
E6	1.22 s	0.83 t, 1.22 m, 1.48 m	7.14 t	2.96 b	4.04 m	7.26-8.78
E7	1.24 s	0.85 t, 1.44 m, 1.57 b	7.14 t	2.95 b	4.07 b	7.26-8.92
E8		0.81 t, 1.47 t	7.14 t	2.97 t	4.06 b	7.33-8.92
E9		1.42~1.79 m	7.15 t	2.98 b	4.08 m	7.269.04
E10		0.87~1.66 m	7.17 b	2.99 b	4.07 m	7.28-8.69
E11		1.40~1.66 m	7.17 b	2.99 b	4.07 m	7.28-8.62

## 具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步阐述,但这些实施例不是对本发明的任何限制。

### 实施例 1

1-苄氧基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-s-三嗪盐酸盐 (V1)

O-苄基羟胺盐酸盐 (20.0g, 0.1254mol), 双氰胺 (12.6g, 0.15mol) 和无水乙醇 63ml 于反应瓶中, 回流 3h, 冷却至室温, 加入浓盐酸 10ml 和丙酮(63ml, 0.858mol), 室温下搅拌 3 天, 过滤, 滤饼用少量乙醇洗, 烘干, 得白色固体 20.5g, 收率 58%, mp 212~4℃。

### 实施例 2

1-苄氧基-1,2-二氢-2,2-二乙基-4,6-二氨基-s-三嗪盐酸盐 (V12)

O-苄基羟胺盐酸盐 (30.0g, 0.19mol), 双氰胺 (19.0g, 0.23mol) 和无水乙醇 95ml 于反应瓶中, 回流 3h, 冷却至室温, 加入浓盐酸 16ml 和戊酮-3 (50ml, 0.472mol), 室温下搅拌 1 月, 过滤, 滤饼用少量乙醇洗, 烘干, 得白色固体 3.9g, 收率 6.6%, mp196~9℃。

### 实施例 3

1-苄氧基-1,2-二氢-2-甲基-2-异丁基-4,6-二氨基-s-三嗪盐酸盐 (V6)

O-苄基羟胺盐酸盐 (20.0g, 0.1254mol), 双氰胺 (12.6g, 0.15mol) 和无水乙醇 63ml 于反应瓶中, 回流 3h, 冷却至室温, 加入浓盐酸 10ml 和 4-甲基-2-戊酮(40ml, 0.3198mol), 室温下搅拌 10 天, 过滤, 滤饼用少量乙醇洗, 烘干, 得白色固体 6.5g, 收率 16%, mp224~6℃。

其余 V 类化合物按实施例 3 的方法制备, 理化常数见表 1。

### 实施例 4

### 1-羟基-1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-s-三嗪盐酸盐 (II 1)

V 1 (28.4g, 0.1mol) 溶于 60% EtOH 250ml 中, 加入 10% 钨碳 1.5g, 通入  $H_2$ , 室温下搅拌反应 8h, 滤去钨碳, 滤液浓缩, 所得固体用 EtOH:0.5mol/L HCl 水溶液 (9:1) 重结晶, 得 14.7g, 收率 76.2%, mp241~3℃。

所有 II 化合物按同法制备, 理化常数见表 2。

### 实施例 5

#### 1,6-二双胍己烷二盐酸盐 (VII3)

双氰胺(21.0g, 0.25mol), 氯化铜(10.0g, 0.058mol), 水 200ml, 搅拌至全溶, 加入 1,6-己二胺(11.6g, 0.1mol), 60℃反应 48h, 过滤, 滤出物悬浮于水 150ml 中, 通入  $H_2S$ , 滤去无机盐, 滤液用盐酸调 pH6~7, 浓缩、过滤, 所得滤饼用水重结晶, 得白色固体 12.4g, 收率 35%, mp239~41℃。

其余的双胍化合物 VII 按同法制备, 其理化常数见表 3。

### 实施例 6

#### O,O'-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-s-三嗪-1-基)-1,3-丙二醇二氢溴酸盐(A1)

II 1 (1.00g, 0.005mol)溶于甲醇 10ml 中, 加 KOH (0.28g, 0.005mol), 回流反应 0.5h, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加 1,3-二溴丙烷(0.50g, 0.0025mol) 和 DMF 12ml, 室温搅拌 20h, 用氢溴酸调 pH 至 1, 倒在表面皿中室温下让 DMF 自然挥发, 残留物重结晶得 0.60g, 产率 47%。Mp 248~50℃。

化合物 A2~A11, A18, A20 和 A22~A28 按同法制备,  $^1H$ NMR 数据见表 4, 理化常数见表 5。

### 实施例 7

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-四亚甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)-1,6-己二醇二盐酸盐(A21)

1,6-亚己二氧基胺二盐酸盐(78g, 0.3545mol), 双氰胺(70g, 0.78mol), 乙醇 300ml 加热回流 1.5h, 降到室温, 加环戊酮(1000ml, 11.31mol), 浓 HCl 85ml, 室温搅拌 3 天, 过滤, 滤饼用乙醇:0.5mol HCl /L (3:1) 重结晶二次, 得成品 65g, 收率 35.4%。mp 244~6℃。

化合物 A12~A17 和 A19 按同法制备, <sup>1</sup>HNMR 数据见表 4, 理化常数见表 5。

#### 实施例 8

1,6-双(1,2-二氢-2-对甲苯基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)-己烷二盐酸盐(B6)

VII3 (2.00g, 0.0053mol), 甲醇 10ml, 用氯化氢甲醇溶液调 pH5~6, 加对甲苯甲醛(3.00g, 0.025mol), 65℃反应 17h, 室温放置 7d, 过滤, 用乙醇:0.5mol HCl /L (5:1)重结晶得 0.21mg, 产率 7%。Mp 258~60℃。

化合物 B1, B4, B5, B7, B9, B10, B12, B13, B16, B19~B23, B25~B28 同法制备, 理化常数及光谱数据见表 6。

#### 实施例 9

1,5-双(1,2-二氢-2,2-四亚甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)-戊烷二盐酸盐(B3)

VII2 (2.00g, 0.0058mol), 甲醇 5ml, 用氯化氢甲醇溶液调 pH5~6, 加环戊酮(4.00g, 0.04762mol), 65℃反应 14h, 室温放置 7d, 加原甲酸三乙酯 5ml, 室温放置 14d, 过滤, 用乙醇:0.5mol HCl /L (5:1)重结晶得 0.15g, 产率 5.5%。mp 242~4℃。

化合物 B2, B8, B11, B14, B15, B17, B18, B24 同法制备, 理化常数及光谱

数据见表 6。

#### 实施例 10

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)间苯二甲醇二氢溴酸盐(C4)

II 1 (1.50g, 7.75mmol), KOH (0.43g, 7.75mmol) 和甲醇 19ml 回流 0.5h 后, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加入  $\alpha, \alpha'$ -二溴代间二甲苯(1.02g, 3.88mmol) 和 DMF 5ml, 室温搅拌 8d, 用氢溴酸调 pH1, 加丙酮析出结晶, 过滤, 固体用乙醇:0.4%HBr 水溶液 (3:2) 重结晶, 得 0.72g, 收率 32.1%, mp 230~2℃。

其余 C 类化合物按同法制备, 理化常数及光谱数据见表 7。

#### 实施例 11

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)对苯二甲醇二氢溴酸盐(D5)

II 1 (1.20g, 6.22mmol), KOH (0.35g, 6.22mmol) 和甲醇 13ml 回流 0.5h 后, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加入  $\alpha, \alpha'$ -二溴代对二甲苯(0.82g, 3.11mmol) 和 DMF 5ml, 室温搅拌 6d, 用氢溴酸调 pH1, 加丙酮析出结晶, 过滤, 固体用乙醇:0.4%HBr 水溶液 (3:2) 重结晶, 得 0.33g, 收率 18.1%, mp262~4℃。

其余 D 类化合物按同法制备, 理化常数及光谱数据见表 8。

#### 实施例 12

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)间苯二乙醇二氢溴酸盐(E1)

II 1 (2.00g, 10.3mmol), KOH (0.62g, 10.3mmol) 和甲醇 20ml 于反应瓶中, 回流 0.5h 后, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加入间-二-(2-溴乙基)苯 (1.5g,

2.06mmol) 和 DMF 25ml, 室温搅拌 2 周, 过滤, 固体用乙醇:0.4%HBr 水溶液 (6:4) 重结晶, 得 0.37mg, 收率 12%, mp211~3℃。

其余 E 类化合物按同法制备, 理化常数见表 9, 光谱数据见表 12。

#### 实施例 13

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)-对-羟甲基苯乙醇二氢溴酸盐(F2)

II 1 (1.50g, 7.75mmol), KOH (0.43g, 7.75mmol) 和甲醇 19ml 回流 0.5h 后, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加入 4-溴甲基-β-溴代苯乙烷(1.08g, 3.88mmol) 和 DMF 5ml, 室温搅拌 8d, 过滤, 固体用乙醇:0.4%HBr 水溶液 (3:2) 重结晶, 得 0.40g, 收率 17%, mp214~7℃。

其余 F 类化合物按同法制备, 理化常数及光谱数据见表 10。

#### 实施例 14

*O,O'*-双(1,2-二氢-2,2-二甲基-4,6-二氨基-*s*-三嗪-1-基)对苯二乙醇二氢溴酸盐(G1)

II 1 (0.80g, 4.12mmol), KOH (0.25g, 4.12mmol) 和甲醇 10ml 于反应瓶中, 回流 0.5h 后, 趁热滤去无机盐, 滤液浓缩, 加入对-二-(2-溴乙基)苯(0.60g, 2.06mmol)和 DMF 10ml, 室温搅拌 2 周, 过滤, 固体用乙醇:0.4%HBr 水溶液 (3:2) 重结晶, 得 0.17g, 收率 14%, mp211~3℃。

其余 G 类化合物按同法制备, 理化常数见表 11, 光谱数据见表 12。

#### 实施例 15

片剂: (重量份)

实施例 7 的化合物 1 份, 聚乙烯吡咯烷酮 1 份, 淀粉 5 份, 碳酸钙 0.5

份，按照本领域常规的方法制备成为片剂。

### 实施例 16

注射剂：（重量份）

实施例 7 的化合物 1 份，注射用水 10 份，按照本领域常规的方法制备成为注射剂。

### 效果实施例 1

本发明所述及的如通式 I 所示的双-二氨基二氢三嗪衍生物进行对罗德西亚锥虫的体外筛选，具体方法参照文献(Kaminsky R, Brun R. *In vitro* and *in vivo* activities of trybazine hydrochloride against various pathogenic trypanosome species. *Antimicrob Agent Chemother* 1998, 42:2858-2862)。结果表明大多数化合物具有较好的体外抗锥虫作用，表 13 列出了某些对罗德西亚锥虫的  $IC_{50}$  小于  $0.01 \mu\text{g/ml}$  的化合物。

表 13. 体外抗锥虫活性( $IC_{50} \mu\text{g/ml}$ )

化合物	$IC_{50}$	化合物	$IC_{50}$	化合物	$IC_{50}$
A2	0.0057	A3	0.01	A6	0.0051
A7	0.03	A8	0.03	A9	0.06
A10	0.02445	A11	0.001	A12	0.001
A13	0.00187	A14	0.00794	A15	0.072
A16	0.09922	A17	0.04141	A18	0.05
A19	0.07	A20	0.00224	A21	0.0006
A22	0.001	A23	0.00091	A24	0.02
A25	0.03	A26	0.02221	A27	0.0083
A28	0.001	B9	0.02517	B11	0.06
B13	0.032	B14	0.07	B18	0.05
B21	0.09	B23	0.018	B24	0.03
B25	0.019	B27	0.018	B28	0.08
C4	0.06	C5	0.08	C7	0.047
C8	0.06	D1	0.06	D5	0.00932
D6	0.034	D8	0.03096	E1	0.054
E2	0.0042	E3	0.018	E4	0.058
E5	0.044	E8	0.03	E9	0.0068

---

F1	0.06	F2	0.0008	F3	0.0046
F4	0.08	F5	0.002717	G3	0.0016
G4	0.0078	G5	0.003	G6	0.052
G7	0.057	G8	0.001	G9	0.0066
G10	0.0051	美拉肿醇	0.0024		

---

以上实施例中所涉及到的原料均为市售。