



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102267983 B

(45) 授权公告日 2013.06.12

(21) 申请号 201110162651.7

(22) 申请日 2011.06.16

(73) 专利权人 台州职业技术学院

地址 318000 浙江省台州市经济开发区学院
路 788 号

(72) 发明人 徐峰 杨珍珍 蒋军荣 柯中炉
奚立民

(74) 专利代理机构 台州市方圆专利事务所
33107

代理人 蔡正保 张智平

(56) 对比文件

CN 102002008 A, 2011.04.06, 权利要求
1-9.

审查员 郝鹏

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书18页

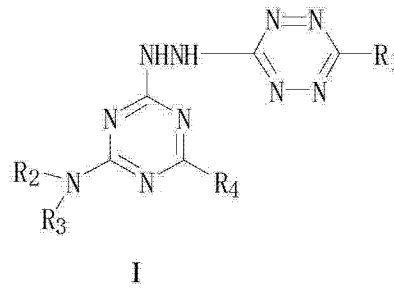
(54) 发明名称

一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物及其制备方法

(57) 摘要

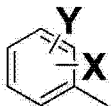
本发明涉及一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物及其制备方法,属于药物合成与医药技术领域,本发明含均四嗪环的均三嗪衍生化合物是一种新型的具有较高生物活性、对肿瘤细胞具有一定抑制作用的含均四嗪环的均三嗪衍生化合物,该化合物的合成方法是以三聚氯氰、取代均四嗪肼、二取代氨为原料合成本发明的化合物。该方法的优点是其中所用的原料易得,方法简便,易于操作,合成成本较低,适于工业化生产。经体外对肿瘤细胞的抑制作用的测试,本发明的含均四嗪环的均三嗪衍生化合物对肿瘤细胞的抑制作用较强,如人纤维肉瘤、人乳腺癌、人肺癌、人结肠癌等肿瘤细胞。

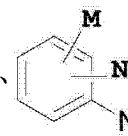
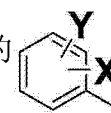
1. 一种含均四嗪环的均三嗪衍生物式 I 化合物,其特征在于:该化合物的通式为:



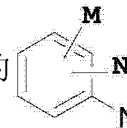
其中式 I 中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基、吗啉-4-基中的一种;

R_2 为氢、 C_1-C_5 烷基、苄基中的一种;

R_3 为  基、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、苄基中的一种;

R_4 是 Cl、 基、 C_1-C_5 烷胺基、苄胺基中的一种;所述的  基中的 X 为

氢、卤素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、硝基、氨基中的一种;所述的 Y 为氢、卤素、 C_1-C_5 烷基、

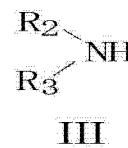
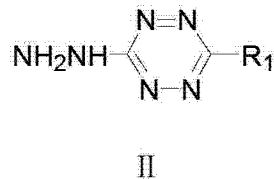
C_1-C_5 烷氧基、硝基、氨基中的一种;所述的  基中的 M 为为氢、卤素、 C_1-C_5 烷基、

C_1-C_5 烷氧基、硝基、氨基中的一种;N 为氢、卤素、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、硝基、氨基中的一种。

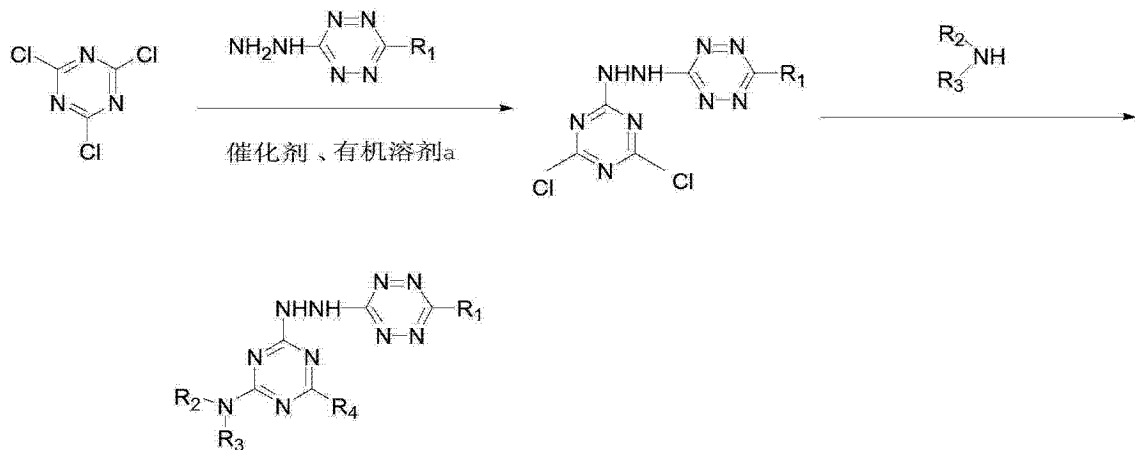
2. 一种如权利要求 1 所述的含均四嗪环的均三嗪衍生物通式 I 化合物的制备方法,其特征在于:该方法包括以下步骤:

A、将三聚氯氰、催化剂加入有机溶剂 a 中,冷却至 $-10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$,加入式 II 化合物,卤代反应,得反应液;

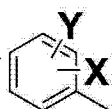
B、将式 III 化合物加入到上述反应液中,加热升温至 $50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$,回流反应,反应结束后,进行后处理,制得通式 I 化合物;

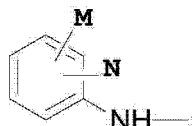


上述方法的反应式如下:



其中式II中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基、吗啉-4-基中的一种；
其中式III中所述的 R_2 为氢、 C_1-C_5 烷基、苄基中的一种；

式III中所述的 R_3 为  基、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、苄基中的一种；

式I中所述的 R_4 为 Cl、 基、 C_1-C_5 烷基、苄基中的一种。

3. 根据权利要求2所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物通式I化合物的制备方法，其特征在于：在步骤B之后还包括以下步骤：

C、将上述步骤B中制得的通式I化合物加入有机溶剂c中，然后进行重结晶或经过柱层析提纯，得到纯化后的通式I化合物。

4. 根据权利要求2或3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：步骤A中所述的催化剂为碳酸钠、碳酸钾中的一种或两种。

5. 根据权利要求2或3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：步骤A中所述的有机溶剂a为二氧六环、四氢呋喃、氯仿中的一种或几种。

6. 根据权利要求2或3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：上述步骤A中所述的卤代反应的时间为1~3小时；步骤B中所述的回流反应时间为3~10小时。

7. 根据权利要求2或3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：步骤B中所述的后处理，更具体的过程：反应结束后，蒸馏除去溶剂，再向浓缩液中加入有机溶剂b，再加入氯化钠水溶液进行洗涤，洗涤结束后，静置，分层除去水相，向有机相中加入硫酸盐进行干燥、过滤；所述有机溶剂b是指水不溶或微溶的有机溶剂。

8. 根据权利要求3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：步骤C中所述的重结晶是指将步骤B中制得的通式I化合物溶于有机溶剂c中后，加热至回流，溶解完全，再冷却降温至 $0^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ ，结晶，保温30~60分钟，抽滤，干燥，得到纯品通式I化合物；所述有机溶剂c为乙酸乙酯、乙醇、甲醇、四氢呋喃中的一种或几种。

9. 根据权利要求3所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法，其特征在于：步骤C中所述的柱层析是指将步骤B制得的通式I化合物先用有机溶剂c溶解后，再与硅胶粉混合上柱，用洗脱液进行洗脱，洗脱收集第一个组分，得到纯品通式I化合物；所

述有机溶剂 c 为乙酸乙酯、乙醇、甲醇、四氢呋喃中的一种或几种。

一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种均三嗪衍生化合物,尤其涉及一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物及其制备方法,属于药物合成与医药技术领域。

背景技术

[0002] 三嗪衍生物这类化合物由于其具有广泛的生物活性,尤其是均三嗪衍生物系列在抗肿瘤活性方面的优势,引起了很多学者及研究者的广泛研究。

[0003] 如 Baidur N. 等人在 *Journal of medicinal chemistry*, 2005, 48(6), 1717-1720. 中报道的一种新型的 2-羟基-4,6-二氨基-[1,3,5]三嗪类化合物,其中 2-羟基-4-苯并[d]噻唑-6-[苄基(异丙基)]-1,3,5-三嗪-4,6-二氨基对酪氨酸激酶的抑制率达到 $0.018 \mu\text{M}$ (IC_{50}); 又如 Arya, K. 等人在 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17, 3298-3304. 中报道的 2,4,6-三芳基-1,3,5-三嗪-2,4,6-三胺类化合物也具有较好的抑制白血病细胞 HL-60 的作用,其 GI_{50} 达到 $2 \sim 10 \mu\text{M}$ 。Brzozowski, Z. 等人在 *Eur. J. Med. Chem.* 2000, 35, 1053-1064. 中报道的发现了一种含吡唑环的 2,4-二氨基-1,3,5-三嗪类化合物具有较好的抗肿瘤活性。上述现有技术中都披露了三嗪衍生物具有较好的生物活性,能在一定程度上抑制肿瘤细胞的生长。

[0004] 虽然现有技术对二胺或三胺类三嗪衍生物这类的化合物报道较多,但并没有报道过关于含均四嗪环的均三嗪类衍生物的化合物,而含均四嗪环的均三嗪系列的衍生物是一种新型的三嗪系列的衍生物。

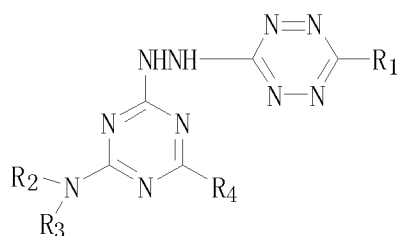
发明内容

[0005] 本发明针对以上现有技术中对三嗪系列衍生物的报道和研究,提出一种新型的具有较高生物活性、对肿瘤细胞具有一定抑制作用的含均四嗪环的均三嗪衍生化合物。

[0006] 本发明的第二个目的是提供一种上述所述的含均四嗪环的均三嗪衍生化合物的制备方法,该方法所用的原料易得,方法简便,易于操作,合成成本较低,适于工业化生产。

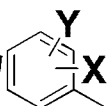
[0007] 本发明的目的之一是通过以下技术方案得以实现的,一种含均四嗪环的均三嗪衍生物通式 I 化合物,其特征在于:该化合物的通式为:

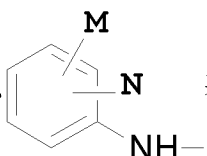
[0008]



[0009] 其中式 I 中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基、吗啉-4-基中的一种;

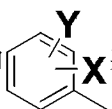
[0010] R_2 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基、苄基中的一种;

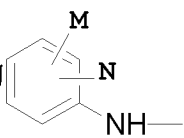
[0011] R_3 为  基、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、苄基中的一种；

[0012] R_4 是卤素、 基、 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、苄基中的一种。

[0013] 本发明上述一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物是一种新型的均三嗪类衍生物，由于三嗪衍生物具有广泛的生物活性，特别是其在抗肿瘤活性方面的有益效果，有利于在治疗肿瘤疾病方面作出重大贡献。而本发明上述一种新颖的含均四嗪环的均三嗪衍生化合物通式 I 化合物，经研究其具有较高的生物活性，对肿瘤细胞具有一定的抑制作用，与顺铂对肿瘤细胞的抑制作用相比，本发明的新型的化合物有的甚至比顺铂的抑制作用还要强。所以，有望应用在预防和治疗癌症方面的食品和药物制剂或应用在其它医学上可接受的剂型。

[0014] 上述所述的 C_1-C_5 烷基是指含有 1 ~ 5 个碳原子的直链烷基或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基等； C_1-C_5 烷氧基是指含有 1 ~ 5 个碳原子的直链烷氧基或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基等； C_1-C_8 烷基是指含有 1 ~ 8 个碳原子的直链烷基或支链烷基，例如甲胺基、乙胺基、异丁胺基等。

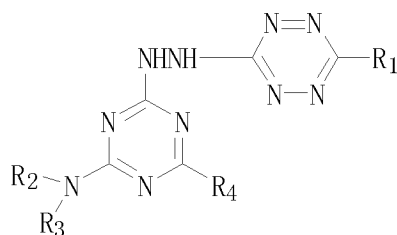
[0015] 上述所述的  基是指取代苯基，可以是一取代苯基，也可以是二取代苯基；作为优选，其中的 X 为氢、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、硝基、氨基中的一种；所述的 Y 为氢、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、硝基、氨基中的一种。

[0016] 上述所述的  基是指取代芳胺基，可以是一取代芳胺基，也可以是二取代芳胺基；作为优选，其中的 M 为为氢、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、硝基、氨基中的一种；所述的 N 为氢、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、硝基、氨基中的一种。

[0017] 上述的苄胺基不仅仅指的是苄基取代的胺基，还可以是苄基烷基取代的胺基，如苄基甲基胺。

[0018] 作为优选，上述所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生化合物通式 I 化合物，该化合物的通式为：

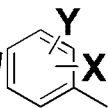
[0019]

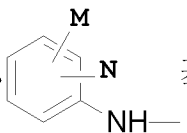


I

;

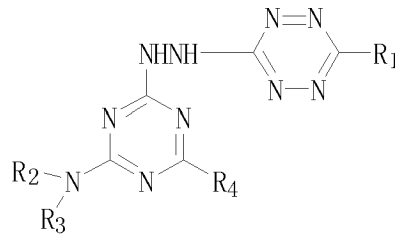
[0020] 其中式 I 中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基； R_2 为氢；

[0021] R_3 为  基, 其中 X 为氢, Y 为卤素;

[0022] R_4 是卤素、 基中的一种。

[0023] 作为更进一步的优选, 上述所述的一种含均四嗪环的均三嗪衍生物式 I 化合物, 该化合物的通式为:

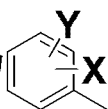
[0024]

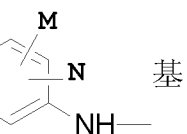


I

;

[0025] 其中式 I 中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基; R_2 为氢;

[0026] R_3 为  基, 其中 X 为氢, Y 为氯;

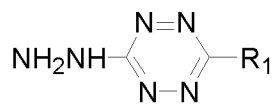
[0027] R_4 为氯、 基中的一种。

[0028] 本发明的第二个目的是通过以下技术方案得以实现的, 一种含均四嗪环的均三嗪衍生物通式 I 化合物的制备方法, 其特征在于: 该方法包括以下步骤:

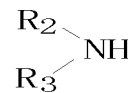
[0029] A、将三聚氯氰、催化剂加入有机溶剂 a 中, 冷却至 $-10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$, 加入式 II 化合物, 卤代反应, 得反应液;

[0030] B、将式 III 化合物加入上述反应液中, 加热升温至 $50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$, 回流反应, 反应结束后, 进行后处理, 制得通式 I 化合物;

[0031]



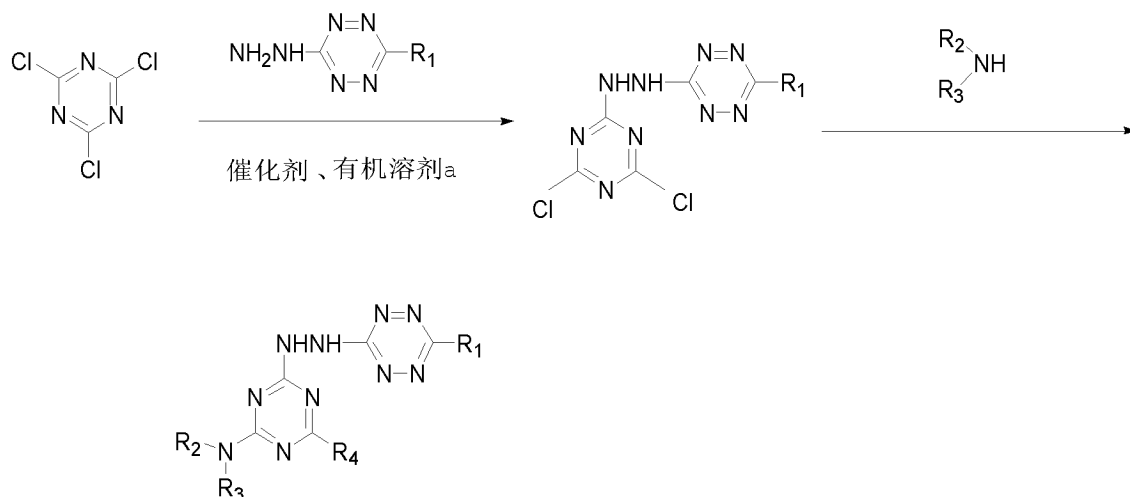
II



III

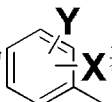
[0032] 上述方法的反应式如下:

[0033]



[0034] 其中式 II 中所述的 R_1 为 3,5-二甲基吡唑-1-基、吗啉-4-基中的一种；

[0035] 其中式 III 中所述的 R_2 为氢、 C_1-C_5 烷基、苄基中的一种；

[0036] 式 III 中所述的 R_3 为  基、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、苄基中的一种。

[0037] 上述一种含均四嗪环的均三嗪衍生物通式 I 化合物的制备方法，其特征在于：在步骤 B 之后还包括以下步骤：

[0038] C、将步骤 B 中制得的通式 I 化合物加入有机溶剂 c 中，然后进行重结晶或经过柱层析提纯，得到纯化后的通式 I 化合物。

[0039] 上述步骤 A 中所述的式 II 化合物可以通过现有技术中的方法制备得到，如采用 3,6-双(3,5-二甲基吡唑)-1,2-二氢-1,2,4,5-四嗪为原料，合成得到式 II 化合物。如根据 Zoltán Novák 等人在 Issue in Honor of Prof. Gurnos Jones ARKIVOC 2000(iii) : 259-265 中公开的式 II 化合物的合成方法，该方法中所述的原料易得，且过程简单，易于操作，有利于工业化生产。

[0040] 作为优选，上述一种含均四嗪环的均三嗪衍生物通式 I 化合物的制备方法中所述的三聚氯氰：式 II 化合物：催化剂：式 III 化合物的摩尔比为 1 : 1 ~ 5 : 2.5 ~ 10 : 2 ~ 6，上述步骤 A 中所述的卤代反应时间为 1 ~ 3 小时，所述的卤代反应温度为 $-10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ ；步骤 B 中所述的回流反应时间为 3 ~ 10 小时。在本发明的上述的摩尔比范围内和反应条件下，能够有效的使原料转化为最终产物，转化率较高；虽然所用的各原料的摩尔比不在本发明的范围内，也能够实现合成本发明的上述化合物，但是效果不佳，转化率不高，不利于工业化生产。作为进一步的优选，所述的三聚氯氰：式 II 化合物：催化剂：式 III 化合物的摩尔比为 1 : 1 ~ 2 : 3 ~ 5 : 2 ~ 4；步骤 A 中所述的卤代反应时间为 1.5 ~ 2.5 小时；步骤 B 中所述的回流反应时间为 4 ~ 8 小时。

[0041] 作为优选，上述步骤 A 中所述的催化剂为碳酸钾、碳酸钠中的一种或两种。选用这些催化剂，不仅具有原料易得，价格便宜的优点，还具有较好的催化效果，且反应后催化剂容易分离的优点。

[0042] 作为优选，上述步骤 A 中所述的有机溶剂 a 为二氧六环、四氢呋喃、氯仿中的一种或几种。这些溶剂对原料和产物都具有较好的溶解性，且具有一定的沸点，更有利于结合本发明的方法，实现本发明的上述技术方案，制备得到的产品质量好。

[0043] 上述步骤 B 中所述的后处理包括萃取、洗涤、干燥。更具体的,作为优选,上述所述的后处理是指反应结束后,蒸馏除去溶剂,再向浓缩液中加入有机溶剂 b,再加入氯化钠水溶液进行洗涤,洗涤结束后,静置,分层除去水相,再向有机相中加入硫酸盐进行干燥,干燥结束后,过滤。

[0044] 上述所述的有机溶剂 b 是指水不溶或微溶的有机溶剂,作为优选,所述的有机溶剂 b 为乙酸乙酯、氯仿中的一种。采用优选范围内的溶剂,萃取效果更佳,能更好的将所合成的产物提取,从而也提高了最终产物的收率。

[0045] 作为优选,上述后处理中所述的氯化钠水溶液为饱和氯化钠水溶液。采用饱和氯化钠水溶液能更进一步减少产物的溶解损失,有利于进一步的提高收率。

[0046] 作为优选,上述后处理中所述的硫酸盐为硫酸钠、硫酸镁中的一种或两种。采用上述优选范围内的干燥剂除水效果好,又不影响产品的质量。

[0047] 上述步骤 C 中所述的有机溶剂 c 是指对通式 I 化合物有一定溶解能力的有机溶剂。作为优选,所述的有机溶剂 c 为乙酸乙酯、乙醇、甲醇、四氢呋喃中的一种或几种。采用这些优选范围内的有机溶剂进行重结晶或柱层析,制备得到的产品收率较高,质量好。

[0048] 作为优选,上述步骤 C 中所述的重结晶,更具体地:将步骤 B 中制得的通式 I 化合物溶于有机溶剂 c 中后,加热至回流,溶解完全,再冷却降温至 0℃~25℃,结晶,保温 30-60 分钟,抽滤,干燥,得到纯品通式 I 化合物。作为优选,所述的通式 I 化合物:有机溶剂 c 的重量比为 1 : 20 ~ 50,采用上述方法重结晶,得到的固体产物通式 I 化合物的外观和纯度都较好。

[0049] 作为优选,上述步骤 C 中所述的柱层析,更具体地:将上述步骤 B 所合成的通式 I 化合物先用有机溶剂 c 溶解后,再与硅胶粉混上柱,用洗脱液进行洗脱,洗脱收集得到的第一个组分,即得纯品通式 I 化合物。其中所述的洗脱液为正己烷与乙酸乙酯的混合溶液,作为优选,所述的洗脱液为正己烷:乙酸乙酯的体积比为 1 : 1 ~ 1 : 5。

[0050] 本发明的上述含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物能抑制肿瘤细胞的活性。以顺铂为对照,本发明的含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物能抑制肿瘤细胞的生长,有的甚至抑制的强度比顺铂还要强,有望应用于制备预防或治疗肿瘤疾病的功能食品或药物中,具有很好的应用价值,其中所述的肿瘤包括人纤维肉瘤、人乳腺癌、人肺癌、人结肠癌、人白血病、人肝癌、人卵巢癌、人前列腺癌、人宫颈癌、人肾癌、人胃癌。

[0051] 综上所述,本发明具有以下优点:

[0052] 1. 本发明一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物是一种新型的具有较高生物活性、对肿瘤细胞具有一定抑制作用的均三嗪系列化合物。

[0053] 2. 本发明一种含均四嗪环的均三嗪衍生物化合物的制备方法中所用的原料易得,方法简便,合成成本较低,易于操作,安全,适于工业化生产。

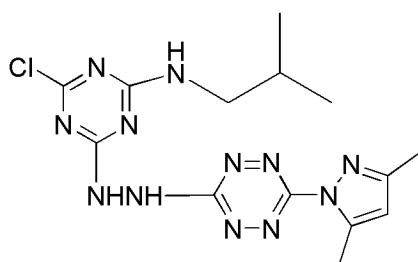
具体实施方式

[0054] 下面通过具体实施例,对本发明的技术方案作进一步具体的说明,但是本发明并不限于这些实施例。

[0055] 实施例 1

[0056] 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基))-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍

基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺(Xu-1)的制备
[0057]



(Xu-1)

[0058] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中, 搅拌, 降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加混合溶液(将 6-(3,5-二甲基吡啶-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合溶液), 滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕后, 控制温度在 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌卤代反应 2h, 反应结束后, 向反应液中加入 2.5mmol 异丁胺, 加热升温至 100°C 回流, 回流反应 10h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 减压蒸馏去除溶剂二氧六环, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 再加入适量饱和氯化钠水溶液洗涤, 静置, 进行萃取, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全, 再加入硅胶粉混合均匀后上柱, 经过层析柱提纯, 用正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱, 收集洗脱得到第一段洗出液, 旋转蒸干, 得到橘黄色固体产物 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.25g, 产率为 51.2%。将制得的产物进行检测:

[0059] 其中熔点 mp 为: $180^{\circ}\text{C} \sim 182^{\circ}\text{C}$;

[0060] IR ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3263 ; 2959 ; 2870 ; 1584 ; 1480 ; 1406 ; 1384 ; 1292 ; 1078 ; 978 ;

[0061] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6.14(s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$), 3.24(d, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 2.58(s, 3H, $-\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$), 2.37(s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$), 1.80-1.86(m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 0.93(d, 6H, $J = 6.8\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$) ;

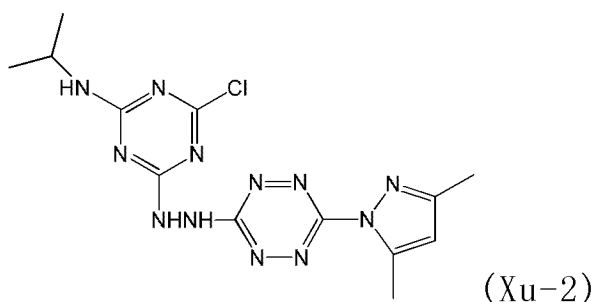
[0062] MS(EI) :m/z(%) : 390(M^+ , 10), 241(65), 198(100), 162(75), 149(15), 122(15) ;

[0063] Anal. calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_{13}$:C, 43.02 ;H, 4.90 ;N, 43.01 ;Found C, 43.20 ;H, 4.81 ;N, 43.20。

[0064] 实施例 2

[0065] 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺(Xu-2)的制备

[0066]



[0067] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中，搅拌，降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合溶液，滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ ，滴加完毕后，控制温度在 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ ，继续搅拌卤代反应 1h，反应结束后，向反应液中加入 2.5mmol 异丙胺，加热升温至 100°C 回流，回流反应 10h，反应结束后，开始冷却，抽滤，除去体系中的固体物质，收集滤液，减压蒸馏去除溶剂二氧六环，蒸馏结束后，加入适量的乙酸乙酯溶剂，再加入饱和氯化钠水溶液洗涤，静置，进行萃取，分层，收集有机层，并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥，抽滤，收集滤液，旋转蒸干，得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全，再加入硅胶粉混合均匀后上柱，经过层析柱提纯，用正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱，收集洗脱得到第一段洗出液，旋转蒸干，得到红色固体产物 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.26g，收率为 55.3%；将制得的产物进行分析检测：

[0068] 熔点 mp 为： $210^{\circ}\text{C} \sim 212^{\circ}\text{C}$ ；

[0069] IR ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3369 ; 2973 ; 1583 ; 1537 ; 1484 ; 1464 ; 1402 ; 1343 ; 1170 ; 1079 ; 989 ; 803 ;

[0070] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6.13 (s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ; 4.14 (m, 1H, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$) ; 2.57 (s, 3H, $-\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ; 2.37 (s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) ; 1.17 (d, 6H, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$) ;

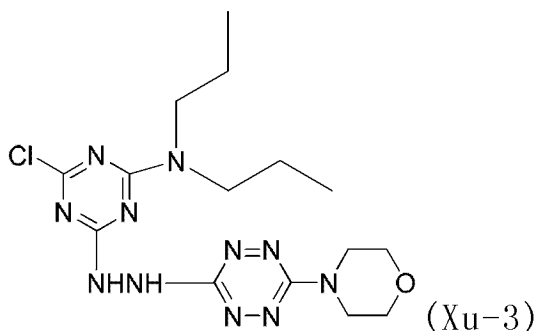
[0071] MS (EI) : m/z (%) : 376 (M^+ , 15) , 361 (40) , 227 (100) , 212 (65) , 191 (25) , 176 (63) , 149 (85) , 124 (20) , 110 (14) ;

[0072] Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_{12}$: C, 41.44 ; H, 4.55 ; N, 44.61 ; Found C, 41.35 ; H, 4.60 ; N, 44.75。

[0073] 实施例 3

[0074] 4-氯-6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N,N-二丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (Xu-3) 的制备

[0075]



[0076] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中，搅拌，降温

至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加将 6- 吗啉基 -3- 胍基 -1,2,4,5- 四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合液, 滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕后, 控制温度在 $0^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌卤代反应 2h, 反应结束后, 向反应液中加入 2.5mmol 二正丙胺, 加热升温至回流, 回流反应 8h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 蒸馏去除滤液中的溶剂二氧六环, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 再加入饱和氯化钠水溶液洗涤, 静置, 进行萃取, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 干燥结束后, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全, 再加入硅胶粉混合均匀后上柱, 经过层析柱提纯, 用正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱, 收集洗脱得到第一段洗出液, 旋转蒸干, 得到红色固体产物 4- 氯 -6-(2-(6- 吗啉基 -1,2,4,5- 四嗪 -3- 基) 胍基) -N,N- 二丙基 -1,3,5- 三嗪 -2- 胺 0.30g, 收率为 58.8%; 将制得的产物进行分析检测:

[0077] 熔点 mp 为: $124^{\circ}\text{C} \sim 126^{\circ}\text{C}$;

[0078] IR ν_{max} (KBr) / cm^{-1} : 3242 ; 2960 ; 2929 ; 2860 ; 1578 ; 1511 ; 1449 ; 1382 ; 1317 ; 1255 ; 1122 ; 936 ; 800 ;

[0079] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.84 (m, 8H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$) ; 3.46 (t, 4H, $J = 7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1.54 (m, 4H, $J = 7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1.31 (t, 6H, $J = 7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ;

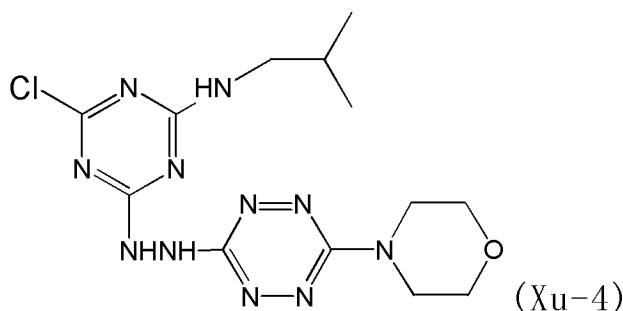
[0080] MS(EI) : m/z (%) : 409 (M^+ , 20) ; 369 (40) ; 340 (55) ; 326 (60) ; 312 (20) ; 284 (100) ; 270 (90) ;

[0081] Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_{13}$: C, 43.95 ; H, 5.90 ; N, 37.59 ; O, 3.90 ; Found C, 43.88 ; H, 5.82 ; N, 37.66 ; O, 3.59。

[0082] 实施例 4

[0083] 4- 氯 -6-(2-(6- 吗啉基 -1,2,4,5- 四嗪 -3- 基) 胍基) -N- 异丁基 -1,3,5- 三嗪 -2- 胺 (Xu-4) 的制备

[0084]



[0085] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 四氢呋喃中, 搅拌, 降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加将 6- 吗啉基 -3- 胍基 -1,2,4,5- 四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 四氢呋喃中的混合液, 滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕后, 控制温度在 $0^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌卤代反应 3h, 反应结束后, 向反应液中加入 2.5mmol 异丁胺, 加热升温至 50°C , 控制温度在 $50^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$, 反应 10h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 蒸馏去除溶剂四氢呋喃, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 再加入饱和氯化钠水溶液洗涤, 静置, 进行萃取, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 干燥结束后, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 得到粗品。将得到的粗品加入适量的四

氢呋喃溶剂中使溶解完全,再加入硅胶粉混合均匀后上柱,经过层析柱提纯,用正己烷:乙酸乙酯=1:1的混合溶液进行洗脱,收集洗脱得到第一段洗出液,旋转蒸干,得到红色固体产物 4-氯-6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N,N-二丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.30g,收率为 58.8%将制得的产物进行分析检测:

[0086] 熔点 mp :158°C ~ 160°C ;

[0087] IR ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} :3264 ;2959 ;2930 ;2868 ;1628 ;1579 ;1469 ;1407 ;1346 ;1257 ;1119 ;937 ;801 ;

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :3.80 (m, 8H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$) ;3.18 (d, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ;1.79 (m, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ;1.31 (d, 6H, $J = 6.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ;

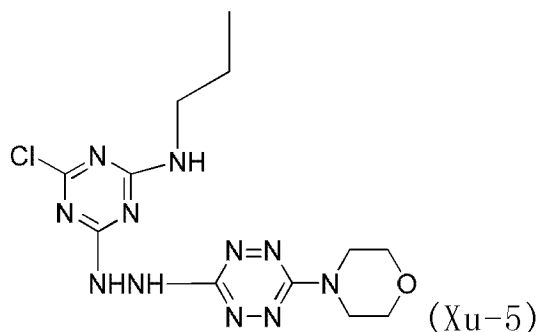
[0089] MS(EI) :m / z (%) :381 (M^+ , 40) ;318 (7) ;278 (7) ;241 (36) ;198 (100) ;162 (77) ;137 (16) ;112 (28) ;

[0090] Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_{11}\text{O}$:C, 40.89 ;H, 5.28 ;N, 40.35 ;O, 4.19 ;Found C, 40.93 ;H, 5.42 ;N, 40.15 ;O, 4.12。

[0091] 实施例 5

[0092] 4-氯-6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-正丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 (Xu-5) 的制备

[0093]



[0094] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 氯仿溶剂中,搅拌,降温至 $-5^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$,开始缓慢滴加将 6-吗啉基-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 0.25g (1.25mmol) 溶于 20ml 氯仿中的混合液,滴加过程中控制反应温度在 $-5^\circ\text{C} \sim 5^\circ\text{C}$,滴加完毕后,控制温度在 $-5^\circ\text{C} \sim 5^\circ\text{C}$,继续搅拌卤代反应 2h,反应结束后,向反应液中加入 2.5mmol 正丙胺,加热升温至回流,回流反应 10h,反应结束后,开始冷却,抽滤,除去体系中的固体物质,收集滤液,蒸馏去除溶剂氯仿,蒸馏结束后,加入适量的乙酸乙酯溶剂,进行萃取,用饱和氯化钠水溶液洗涤,静置,分层,收集有机层,并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥,干燥结束后,抽滤,收集滤液,旋转蒸干,得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全,再加入硅胶粉混合均匀后上柱,经过层析柱提纯,用正己烷:乙酸乙酯=1:1的混合溶液进行洗脱,收集洗脱得到第一段洗出液,旋转蒸干,得到橘黄色固体产物 4-氯-6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-正丙基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.28g,产率为 60.9%。将制得的产物进行检测:

[0095] 熔点 mp :133°C ~ 135°C ;

[0096] IR ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} :3263 ;2963 ;2860 ;1579 ;1474 ;1384 ;1259 ;1119 ;944 ;

804 ;

[0097] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.85 (m, 8H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$) ; 3.36 (t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1.58 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 0.99 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3$) 。

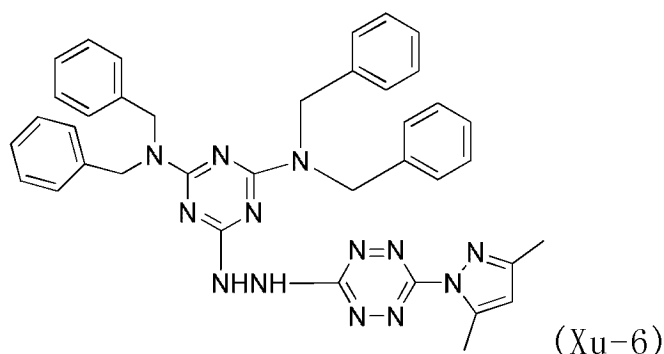
[0098] MS(EI) : m/z (%) : 367 (M^+ , 75), 304 (10), 227 (60), 198 (100), 191 (60), 162 (45), 149 (35), 137 (15) 。

[0099] Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_{11}\text{O}$: C, 39.19 ; H, 4.93 ; N, 41.89 ; O, 4.35 ; Found C, 39.30 ; H, 5.04 ; N, 41.69 ; O, 4.39 。

[0100] 实施例 6

[0101] $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^4$ -四苄基-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-6) 的制备

[0102]



[0103] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中，搅拌，降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-肼基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环溶剂中的混合液，滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ ，滴加完毕后，控制温度在 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ 的条件下，继续搅拌卤代反应 2h，反应结束后，向反应液中加入 2.5mmol 二苄胺，加热升温至回流，回流反应 5h，反应结束后，开始冷却，抽滤，除去体系中的固体物质，收集滤液，蒸馏除去溶剂二氧六环，蒸馏结束后，加入适量的乙酸乙酯溶剂，再加用饱和氯化钠水溶液洗涤，静置，进行萃取，分层，收集有机层，并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥，干燥结束后，抽滤，收集滤液，旋转蒸干，得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全，再加入硅胶粉混合均匀后上柱，经过层析柱提纯，用正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱，收集洗脱得到第一段洗出液，旋转蒸干，得到红色固体产物 $\text{N}^2, \text{N}^2, \text{N}^4, \text{N}^4$ -四苄基-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.62g，收率为 73.1%。将制得的产物进行分析检测：

[0104] 熔点 mp : $169^{\circ}\text{C} \sim 173^{\circ}\text{C}$;

[0105] IR ν_{max} (KBr) / cm^{-1} : 3361 ; 3189 ; 3026 ; 2924 ; 1578 ; 1530 ; 1495 ; 1363 ; 1253 ; 1079 ; 970 ; 697 ;

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.00 ~ 7.36 (m, 20H, Ar) ; 6.13 (s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ; 4.68 (s, 8H, phenyl- CH_2) ; 2.50 (s, 3H, $-\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ; 2.40 (s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) ;

[0107] MS(EI) : m/z (%) : 676 (M^+ , 30), 498 (30), 435 (100), 395 (45), 303 (25), 131 (15), 106 (13), 91 (100) ;

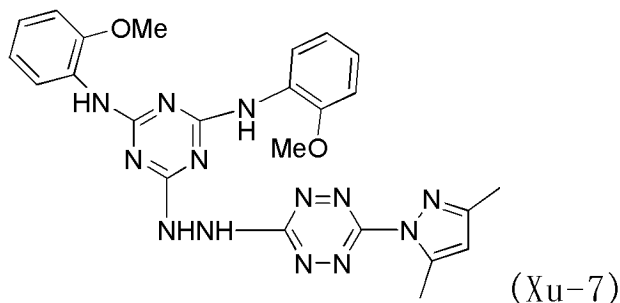
[0108] Anal. calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_{13}$: C, 67.54 ; H, 5.52 ; N, 26.94 ; Found C, 67.44 ; H, 5.50 ; N,

27. 10。

[0109] 实施例 7

[0110] 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N²,N⁴-二(2-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-7) 的制备

[0111]



[0112] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中，搅拌，降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-肼基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环溶剂中的混合液，滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ ，滴加完毕后，控制温度在 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ ，继续搅拌卤代反应 2h，反应结束后，向反应液中加入 2-甲氧基苯胺 2.5mmol，加热升温至回流，回流反应 5h，反应结束后，开始冷却，抽滤，除去体系中的固体物质，收集滤液，蒸馏除去除溶剂二氧六环，蒸馏结束后，加入适量的乙酸乙酯溶剂，再加入饱和氯化钠水溶液洗涤，静置，进行萃取，分层，收集有机层，并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥，干燥结束后，抽滤，除去固体物质，收集滤液，将滤液旋转蒸干，得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全，再加入硅胶粉混合均匀后上柱，经过层析柱提纯，用正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱，收集洗脱得到第一段洗出液，旋转蒸干，得到黄色固体产物 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N²,N⁴-二(2-甲氧基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.60g，收率为 91.0%。将制得的产物进行检测分析：

[0113] 熔点 mp : $173^{\circ}\text{C} \sim 175^{\circ}\text{C}$;

[0114] IR ν_{max} (KBr) / cm^{-1} : 3403 ; 3362 ; 2932 ; 1574 ; 1512 ; 1457 ; 1432 ; 1248 ; 1076 ; 1026 ; 969 ; 745 ;

[0115] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.53 (s, 2H, Ar) ; 6.83 ~ 6.99 (m, 6H, Ar) ; 6.01 (s, 1H, C(CH₃) = CH-) ; 3.04 (s, 6H, OCH₃) ; 2.51 (s, 3H, N-C(CH₃) = CH) ; 2.36 (s, 3H, N = C-CH₃) ;

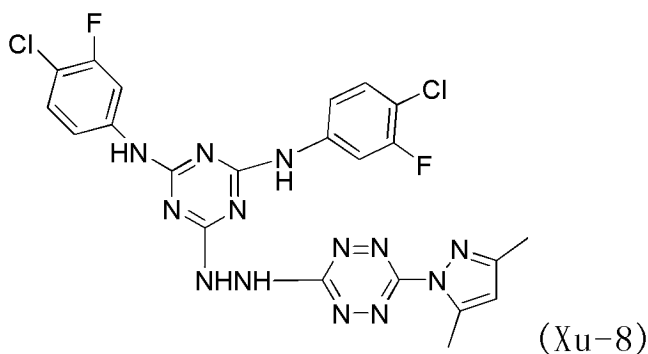
[0116] MS(EI) : m/z (%) : 528 (M⁺, 20) ; 378 (15) ; 347 (75) ; 332 (10) ; 307 (30) ; 275 (10) ; 231 (100) ; 216 (10) ; 201 (8) ; 174 (8) ; 159 (10) 。

[0117] Anal. calcd for C₂₄H₂₅N₁₃O₂ : C, 54.64 ; H, 4.78 ; N, 34.52 ; Found C, 54.60 ; H, 4.86 ; N, 34.66。

[0118] 实施例 8

[0119] 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N²,N⁴-(4-氟-3-氯苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-8) 的制备

[0120]



[0121] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中，搅拌，降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ ，开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合液，滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$ ，滴加完毕后，控制温度，继续搅拌卤代反应 2h，反应结束后，向反应液中加入 4-氟-3-氯苯胺 2.5mmol，加热升温至回流，回流反应 5h，反应结束后，开始冷却，抽滤，除去体系中的固体物质，收集滤液，蒸馏去除溶剂二氧六环，蒸馏结束后，加入适量的乙酸乙酯溶剂，进行萃取，用饱和氯化钠水溶液洗涤，静置，分层，收集有机层，并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥，干燥结束后，抽滤，除去体系中的固体物质，收集滤液，旋转蒸干，得粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全，再加入硅胶粉混合均匀后上柱，经过层析柱提纯，用正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱，收集洗脱得到第一段洗出液，旋转蒸干，酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱，收集洗脱过程中的第一段洗出液，得到橘红色固体产物 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -(4-氟-3-氯苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.55g，产率为 77.5%。将制得的产物进行检测：

[0122] mp : $135^{\circ}\text{C} \sim 137^{\circ}\text{C}$;

[0123] IR ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3286 ; 2960 ; 1581 ; 1497 ; 1405 ; 1263 ; 1213 ; 1079 ; 970 ; 870 ; 807 ;

[0124] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.41 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H) ; 7.11 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H) ; 6.88 (m, 2H, Ar) ; 6.01 (s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ; 2.41 (s, 3H, $\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ; 2.23 (s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) 。

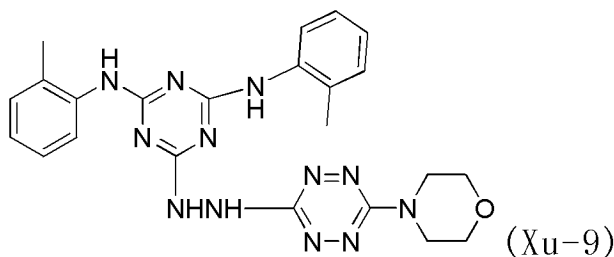
[0125] MS(EI) : m/z (%) : 572 (M^+ , 20) ; 422 (60) ; 382 (35) ; 324 (15) ; 253 (100) ; 238 (10) ; 196 (20) ; 170 (18) 。

[0126] Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_{13}$: C, 46.17 ; H, 2.99 ; N, 31.81 ; Found C, 46.30 ; H, 3.11 ; N, 31.90 。

[0127] 实施例 9

[0128] 6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -二间甲苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-9) 的制备

[0129]



[0130] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中, 搅拌, 降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 (1.25mmol) 溶于 20ml 二氧六环中的混合液, 滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕后, 控制温度, 继续搅拌卤代反应 2h, 反应结束后, 向反应液中加入邻甲基苯胺 2.5mmol, 加热升温至回流, 回流反应 5h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 蒸馏去除滤液中的溶剂二氧六环, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 进行萃取, 静置, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 干燥结束后, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全, 再加入硅胶粉混合均匀后上柱, 经过层析柱提纯, 用正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱, 收集洗脱得到第一段洗出液, 旋转蒸干, 得到橘黄色固体产物 6-(2-(6-吗啉基-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -二间甲苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺, 收率为 85.0%。将制得的产物进行检测分析:

[0131] 熔点 mp 为: $155^{\circ}\text{C} \sim 158^{\circ}\text{C}$;

[0132] IR ν_{max} (KBr) / cm^{-1} : 3269 ; 2962 ; 2857 ; 1573 ; 1503 ; 1450 ; 1414 ; 1258 ; 1116 ; 942 ; 810 ;

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6.86 ~ 7.13 (m, 8H, Ar) ; 3.85 (m, 8H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$) ; 2.19 (s, 6H, $-\text{CH}_3$) ;

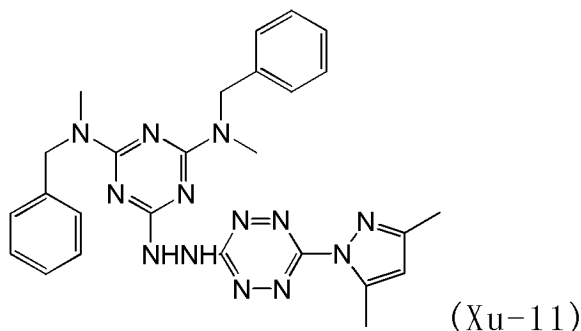
[0134] MS (EI) : m/z (%) : 486 (M^+ , 70) ; 346 (45) ; 331 (10) ; 306 (10) ; 291 (15) ; 248 (25) ; 215 (100) ; 158 (15) ; 132 (25) ;

[0135] Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_{12}\text{O}$: C, 56.78 ; H, 5.39 ; N, 34.55 ; O, 3.29 ; Found C, 56.68 ; H, 5.51 ; N, 34.75 ; O, 3.39。

[0136] 实施例 10

[0137] N^2, N^4 -二苄基-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -二甲基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-11) 的制备

[0138]



[0139] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中, 搅拌, 降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪

1. 25mmol 溶于 20ml 二氧六环中的混合液,滴加过程中控制反应温度 $0^{\circ}\text{C} \sim 6^{\circ}\text{C}$,滴加完毕后,控制温度,继续搅拌卤代反应 2h,反应结束后,向反应液中加入 N-甲基苄胺 2.5mmol,加热升温至回流,回流反应 5h,反应结束后,开始冷却,抽滤,除去体系中的固体物质,收集滤液,蒸馏去除滤液中的溶剂二氧六环,蒸馏结束后,加入适量的乙酸乙酯溶剂,用饱和氯化钠水溶液洗涤,进行萃取,静置,分层,收集有机层,并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥,干燥结束后,抽滤,收集滤液,旋转蒸干,得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全,再加入硅胶粉混合均匀后上柱,经过层析柱提纯,用正己烷:乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱,收集洗脱得到第一段洗出液,旋转蒸干,得到橘红色固体产物 N^2, N^4 -二苄基-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基))-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -二甲基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.41g,收率为 62.7%。将制得的产物进行检测:

[0140] 熔点 mp : $116^{\circ}\text{C} \sim 118^{\circ}\text{C}$;

[0141] IR ν_{max} (KBr) / cm^{-1} : 3392 ; 3027 ; 2924 ; 1574 ; 1513 ; 1452 ; 1398 ; 1354 ; 1246 ; 1076 ; 969 ; 866 ; 807 ;

[0142] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6.98 ~ 7.33 (m, 10H, Ar) ; 6.11 (s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ; 4.73 (s, 4H, 2CH_2) ; 2.96 (s, 6H, $2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2.52 (s, 3H, $\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ; 2.23 (s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) ;

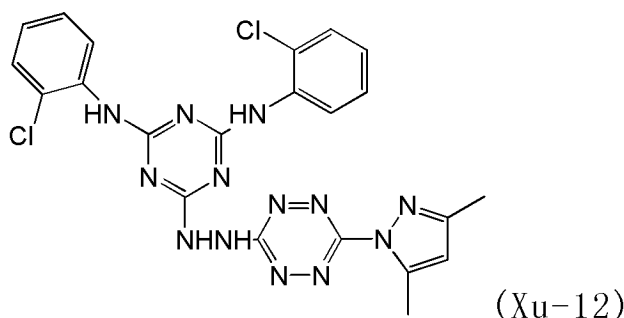
[0143] MS(EI) : m/z (%) : 523 (M^+ , 30) ; 374 (85) ; 359 (55) ; 333 (17) ; 319 (15) ; 303 (13) ; 283 (25) ; 214 (14) ; 145 (15) ; 120 (57) ; 91 (100) ;

[0144] Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_{13}$: C, 59.64 ; H, 5.58 ; N, 34.78 ; Found C, 59.72 ; H, 5.54 ; N, 34.82.

[0145] 实施例 11

[0146] 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基))-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)- N^2, N^4 -二邻氯苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-12) 的制备

[0147]



[0148] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中,搅拌,降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$,开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合液,滴加过程中控制反应温度在 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$,滴加完毕后,控制温度,继续搅拌卤代反应 2h,反应结束后,向反应液中加入邻氯苯胺 2.5mmol,加热升温至回流,回流反应 5h,反应结束后,开始冷却,抽滤,除去体系中的固体物质,收集滤液,蒸馏去除滤液中的溶剂二氧六环,蒸馏结束后,加入适量的乙酸乙酯溶剂,用饱和氯化钠水溶液洗涤,进行萃取,静置,分层,收集有机层,并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥,

干燥结束后,抽滤,收集滤液,旋转蒸干,得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全,再加入硅胶粉混合均匀后上柱,经过层析柱提纯,用正己烷:乙酸乙酯=1:1的混合溶液进行洗脱,收集洗脱得到第一段洗出液,旋转蒸干,得到橘红色固体产物 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N²,N⁴-二邻氯苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.52g,产率为 77.7%。将制得的产物进行检测:

[0149] 熔点 mp 为:202°C~204°C;

[0150] IR v max (KBr)/cm⁻¹:3245;2957;1573;1498;1437;1412;1384;1303;1080;957;807;

[0151] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ:8.31(d,2H,J=8.4Hz,Ar);7.34~7.37(m,4H,Ar);6.98(t,2H,J=8.4Hz,Ar);6.01(s,1H,-C(CH₃)=CH-);2.44(s,3H,N-C(CH₃)=CH);2.28(s,3H,N=C-CH₃);

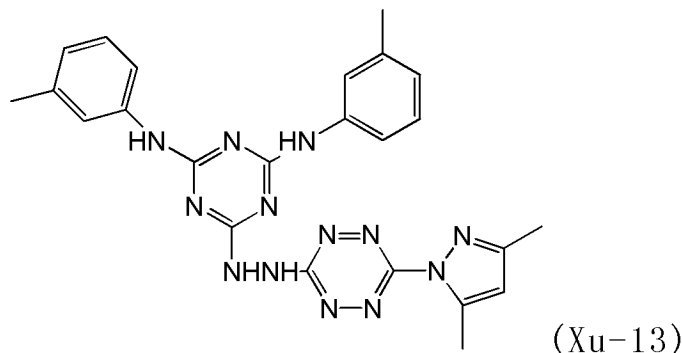
[0152] MS(EI):m/z(%):535(M⁺,15);421(25);386(43);351(100);311(25);288(17);275(25);235(87);178(33);158(22);

[0153] Anal. calcd for C₂₂H₁₉C₁₂N₁₃:C,49.26;H,3.57;N,33.95;Found C,49.44;H,3.60;N,33.87。

[0154] 实施例 12

[0155] 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N²,N⁴-二间甲苯基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-13) 的制备

[0156]



[0157] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入到 30ml 二氧六环中,搅拌,降温至 -5°C~0°C,开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-肼基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合液,滴加过程中控制反应温度 -5°C~3°C,滴加完毕后,继续搅拌卤代反应 2h,反应结束后,向反应液中加入间甲苯胺 2.5mmol,加热升温至回流,回流反应 5h,反应结束后,开始冷却,抽滤,除去体系中的固体物质,收集滤液,蒸馏去除滤液中的溶剂二氧六环,蒸馏结束后,加入适量的乙酸乙酯溶剂,用饱和氯化钠水溶液洗涤,进行萃取,静置,分层,收集有机层,并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥,干燥结束后,抽滤,收集滤液,旋转蒸干,得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全,再加入硅胶粉混合均匀后上柱,经过层析柱提纯,用正己烷:乙酸乙酯=1:1的混合溶液进行洗脱,收集洗脱得到第一段洗出液,旋转蒸干,得到橘红色固体产物 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.51g,产率为 82.4%。将得到的产物进行检测:

[0158] 熔点 mp 为:124°C~126°C;

[0159] IR ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} :3384 ;2923 ;1578 ;1515 ;1488 ;1416 ;1384 ;1079 ;972 ;807 ;

[0160] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :7.10 ~ 7.36(m, 4H, Ar) ;6.98(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$, Ar) ;6.81(d, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$, Ar) ;5.95(s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ;2.35(s, 3H, $\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ;2.28(s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) ;2.12(s, 6H, $m\text{-ph}-\text{CH}_3$) ;

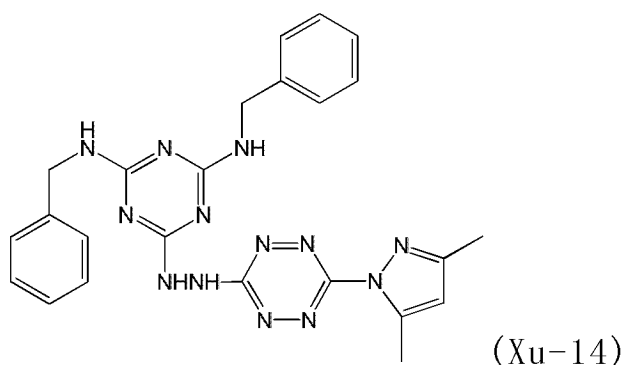
[0161] MS(EI) : m/z (%) :495(M^+ , 18) ;396(5) ;346(53) ;305(20) ;248(15) ;215(100) ;158(15) ;132(13) ;

[0162] Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_{13}$:C, 58.17 ;H, 5.09 ;N, 36.75 ;Found C, 58.22 ;H, 5.15 ;N, 36.59。

[0163] 实施例 13

[0164] 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)- N^2, N^4 -二苄基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (Xu-14) 的制备

[0165]



[0166] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中, 搅拌, 降温至 $-5^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$, 开始缓慢滴加将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-肼基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合液, 滴加过程中控制反应温度 $-5^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$, 滴加完毕后, 继续搅拌卤代反应 2h, 反应结束后, 向反应液中加入苄胺 2.5mmol, 加热升温至回流, 回流反应 5h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 蒸馏去除其中的溶剂二氧六环, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 进行萃取, 静置, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 干燥结束后, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 即得到粗品。将得到的粗品加入适量的四氢呋喃溶剂中使溶解完全, 再加入硅胶粉混合均匀后上柱, 经过层析柱提纯, 用正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 的混合溶液进行洗脱, 收集洗脱得到第一段洗出液, 旋转蒸干, 得到橘红色固体产物 6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)肼基)- N^2, N^4 -二苄基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 0.57g, 收率为 92.1%。将制得的产物进行检测:

[0167] 熔点 mp 为: $224^\circ\text{C} \sim 226^\circ\text{C}$;

[0168] IR ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} :3251 ;3117 ;1633 ;1552 ;1493 ;1407 ;1350 ;1295 ;1078 ;983 ;799 ;

[0169] ^1H -NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :7.23 ~ 7.30(m, 10H, Ar) ;6.08(s, 1H, $-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}-$) ;4.55(s, 4H, PhCH_2) ;2.50(s, 3H, $\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}$) ;2.28(s, 3H, $\text{N} = \text{C}-\text{CH}_3$) ;

[0170] MS(EI) : m/z (%) :495(M^+ , 18) ;325(90) ;314(3) ;234(15) ;220(8) ;198(3) ;185(4) ;131(25) ;106(100) ;91(100) ;

[0171] Anal. calcd for $C_{24}H_{25}N_{13}$: C, 58.17 ;H, 5.09 ;N, 36.75 ;Found C, 58.22 ;H, 5.15 ;N, 36.59。

[0172] 实施例 14

[0173] 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺 (Xu-1) 的制备

[0174] 将 1.25mmol 三聚氯氰、3.7mmol 碳酸钾加入 30ml 二氧六环中, 搅拌, 降温至 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 开始缓慢滴加混合溶液 (将 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪 1.25mmol 溶于 20ml 二氧六环的混合溶液), 滴加过程中控制反应温度 $-5^{\circ}\text{C} \sim 3^{\circ}\text{C}$, 滴加完毕后, 控制温度在 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$, 继续搅拌卤代反应 2h, 反应结束后, 向反应液中加入 2.5mmol 异丁胺, 加热升温至 100°C 回流, 回流反应 10h, 反应结束后, 开始冷却, 抽滤, 除去体系中的固体物质, 收集滤液, 减压蒸馏去除溶剂二氧六环, 蒸馏结束后, 加入适量的乙酸乙酯溶剂, 再加入适量饱和氯化钠水溶液洗涤, 静置, 进行萃取, 分层, 收集有机层, 并向有机层中加入无水硫酸镁进行干燥, 抽滤, 收集滤液, 旋转蒸干, 得到粗品。将得到的粗品加入适量的乙醇溶剂中, 加热升温至回流, 溶解完全之后, 再缓慢降温至 5°C , 控制温度在 $0^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 内, 结晶保温 30 分钟, 保温结束后, 抽滤, 干燥, 得到橘黄色固体产物 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺 0.27g。

[0175] 实施例 15

[0176] 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺 (Xu-1) 的制备

[0177] 其它同实施例 1 中的方法一致, 其区别是将三聚氯氰: 6-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-3-胍基-1,2,4,5-四嗪: 碳酸钾: 异丁胺的摩尔比分别为 1:1:5:3、1:1.5:2.5:4、1:2.0:4.0:6、1:1:8:1.5 时, 再一一进行具体实施, 制备得到 4-氯-6-(2-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-1,2,4,5-四嗪-3-基)胍基)-N-异丁基-1,3,5-三嗪-2-胺。

[0178] 以上实施例中得到的化合物 Xu-1 至 Xu-14 经体外检测具有明显的抗肿瘤活性。测试方法采用四氮唑盐还原法 (MTT 法), 选用人绒毛膜癌 Bewo、人子宫内膜癌 Ishikawa、人肺癌 A549、人乳腺癌 MCF-7、人白血病 HL-60, 选用上述五种细胞株, 作用时间为 72 小时。测试结果如表 1 所示, 以下表 1 中的数据是以 Xu-1 至 Xu-14 为作用药物, 对上述选用的细胞株的相应的体外肿瘤细胞株的抑制作用 (IC_{50} : $\mu\text{g/mL}$) 的测试结果:

[0179] 表 1:

[0180]

Samples	Bewo	Ishikawa	A549	MCF-7	HeLa
Xu-1	78.42	60.84	49.59	32.50	14.53
Xu-2	95.39	74.23	32.99	10.00	7.94
Xu-3	> 100	31.11	> 100	22.51	18.11

Xu-4	> 100	> 100	> 100	49.10	9.29
Xu-5	> 100	52.68	71.66	> 100	> 100
Xu-6	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Xu-7	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Xu-8	93.79	56.20	42.44	92.67	40.48
Xu-9	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Xu-10	12.34	24.94	10.89	> 100	31.24
Xu-11	97.69	37.73	4.11	49.11	26.55
Xu-12	89.34	8.56	18.89	> 100	35.97
Xu-13	> 100	70.82	66.48	18.10	9.11
Cisplatin	15.61	8.98	13.82	6.48	0.98

[0181] 上述表 1 中的数据是本发明的化合物 Xu-1 ~ Xu-13 和对照品顺铂 (Cisplatin) 对体外肿瘤细胞的抑制作用的效果,从上述表 1 中的数据可以看出,顺铂对 Bewo、Ishikawa、A549、MCF-7、HeLa 的细胞有较强的抵制作用,其 IC_{50} 分别为 $15.61 \mu\text{g/mL}$ 、 $8.98 \mu\text{g/mL}$ 、 $13.82 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.48 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.98 \mu\text{g/mL}$,与文献报道的相当。而相对于顺铂对上述肿瘤细胞的抑制作用,本发明的化合物有些化合物对肿瘤细胞具有更强的抑制作用,生物活性更高,如 Xu-12 对 A549 的抑制作用的 IC_{50} 为 4.11,比顺铂还要强。从表 1 中的数据就可以看出本发明的化合物对肿瘤细胞具有一定的抑制作用,抗肿瘤活性较强,有望应用在预防和治疗肿瘤疾病。

[0182] 本发明中所描述的具体实施例仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代,但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

[0183] 尽管对本发明已作出了详细的说明并引证了一些具体实施例,但是对本领域熟练技术人员来说,只要不离开本发明的精神和范围可作各种变化或修正是显然的。