

吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪类化合物, 其制备方法及其用途

技术领域

本发明涉及一种通式 I 表示的吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪衍生物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物, 其制备方法及其用途。通式 I 表示的化合物 I 可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通道, 从而用于制备磷脂酰肌醇 3-激酶相关疾病如癌症治疗的药物。

背景技术

PI3K 是一类脂与蛋白的双重激酶, 它可以将磷脂酰肌醇中肌醇环的 3 位磷酸化, 生成磷脂酰肌醇-3-磷酸 (PIP), 磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸 (PIP2) 和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3)。PIP, PIP2 和 PIP3 作为重要的第二信使, 与多种含有 PH 结构域 (pleckstrin homology domain), FYVE 结构域 (以最初发现含有 FYVE 结构域的蛋白 Fab1p, YOTB, Vac1p 和 EEA1 的第一个字母命名, 见参考文献 Gaullier, J. M.; Simonsen, A.; D' Arrigo, A.; Bremnes, B.; Stenmark, H., *Chem. Phys. Lipids*, **1999**, 98: 87-94.), PX 结构域 (Phox homology domain) 及其他磷脂结合区域的蛋白结合并激活, 形成一个信号级联复合物, 最终调节细胞的增殖、分化、存活和迁移等活动 (见文献 Vanhaesebroeck, B.; Leever, S. J.; Ahmadi, K.; Timms, J.; Katso, R.; Driscoll, P. C.; Woscholski, R.; Parker, P. J.; Waterfield, M. D., *Annu. Rev. Biochem.*, **2001**, 70: 535-602.)。

根据基因序列同源性、底物特异性及功能不同, PI3K 超家族主要分为三型: I 型、II 型和 III 型 PI3K。I 型 PI3K 是到现在为止研究最为广泛的一类。该类 PI3K 的底物为磷脂酰肌醇 (PI), 磷脂酰肌醇-4-磷酸 (PI (4) P), 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (PI (4,5) P2)。它是由一个催化亚基和一个调节亚基组成的杂二聚体。由于调节亚基和激活机理的不同, I 型 PI3K 又分为两类, PI3K IA 和 PI3K IB。其中 PI3K IA 包括 PI3K α 、PI3K β 和 PI3K δ , 由受体酪氨酸激酶激活; PI3K IB 仅由 PI3K γ 构成, 由 G 蛋白偶联受体激活。PI 和 PI (4)P 是 II 型 PI3K 的底物。II 型 PI3K 包括 PI3KC2 α 、PI3KC2 β 和 PI3KC2 γ 。

它们的特征是碳端有一个 C2 区,提示它们的活性受钙离子的调控。III 型 PI3K 的底物只有 PI。它的活化机制至今未明(见文献 Engelman, J. A.; Luo, J.; Cantley, L. C., *Nat. Rev. Genet.*, **2006**, 7: 606-619.)。

PI3K 的过度活化,从而启动磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶体蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通道,促进细胞存活和增殖,在约 60% 的人类肿瘤中广泛存在。抑癌基因 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) 使磷脂酰肌醇中肌醇环 3 位去磷酸化,拮抗 PI3K 活性,在许多癌症中功能缺失。在某些常见的上皮癌中,编码 p110 α 的基因 *PI3K3CA* 的突变几率超过 30%。另外,在其他癌症中发现了 *PI3K3CA* 和蛋白激酶 B (*Akt*) 的基因扩增,促进蛋白的表达(见文献 Engelman, J. A., *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9: 550-562.)。这些事实均表明 PI3K 与肿瘤的发生发展密切相关。雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是蛋白激酶 B 的重要底物之一,为丝/苏氨酸激酶。蛋白激酶 B 通过两种途径激活雷帕霉素靶蛋白:直接磷酸化 mTOR;或者通过失活抑癌基因 TSC2 (Tuberous sclerosis protein 2) 来间接增强 mTOR 的激活。激活的 mTOR 主要通过调控核蛋白体 S6 激酶 (S6K1, 或称 P70S6K)、真核细胞翻译起始因子 4E (eIF-4E) 结合蛋白 1 (4E-BP1)、信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 等下游信号通路,直接或间接地参与了翻译起始阶段、转录、微丝重组、膜转运、蛋白降解、蛋白激酶 C (PKC) 通路,核糖体蛋白合成和 tRNA 合成等多个与细胞增殖和生长有关的环节的调控。因此 mTOR 是一个细胞生长和增殖的中心调节蛋白,已成为新的抗肿瘤药物靶点。

PI3K 及下游信号蛋白 mTOR 的抑制剂是一类很有前景的抗肿瘤药物。目前已有数个 PI3K 泛抑制剂进入了临床研究,如 GDC-0941, XL-147, PX-866 等,但这些临床研究的药物不仅在种类和数量上不能满足抗肿瘤药物研发的需要,而且还存在着各种问题,如 PX-866 源于 Wortmannin,不易合成;GDC-0941 的活性有待提高。因此,发现和研制活性更高、安全性更好的靶向 PI3K 抗肿瘤药物是目前国际上抗肿瘤药物研发的重要领域之一。

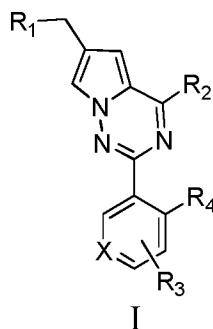
吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪结构在药物化学中是一个优势结构。自从该优势结构作为嘌呤类似物被报道后(见文献: Hayashi, M.; Araki, A.; Maeba, I., *Heterocycles*, **1992**, 34: 569 - 574. Patil, S. A.; Otter, B. A.; Klein, R. S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35: 5339 - 5342.), 越来越多含有此优势结构的化合物

被合成并显示了多种生物活性，如作为 JAK2 抑制剂（见文献： Weinberg, L. R.; Albom, M. S.; Angeles, T. S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 21: 7325 - 7330.），泛 Aurora 激酶抑制剂（Abraham, S.; Hadd, M. J.; Tran, L. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21: 5296 - 5300.），p38 α 有丝分裂原激活蛋白激酶（p38 α MAPK）抑制剂（Liu, C.; Lin, J.; Wroblewski, S. T. et al., *J. Med. Chem.*, **2010**, 53: 6629 - 6639.），淋巴瘤激酶 ALK 抑制剂（Mesaros, E. F.; Thieu, T. V.; Wells, G. J. et al., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55: 115-125.），VEGFR-2 和 FGFR-1 双重抑制剂（Cai, Z.-w.; Zhang, Y.; Borzilleri, R. M. et al., *J. Med. Chem.*, **2008**, 5: 1976 - 1980.），VEGFR-2 抑制剂（Hunt, J. T.; Mitt, T.; Borzilleri, R. et al., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47: 4054 - 4059.），EGFR1/2 抑制剂（Gavai, A. V.; Fink, B. E.; Fairfax, D. J. et al., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52: 6527 - 6530.），IGF-1R 抑制剂（见文献： Wittman, M. D.; Carboni, J. M.; Yang, Z. et al. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52: 7360 - 7363.），Met 激酶抑制剂（见文献： Schroeder, G. M.; Chen, X.-T.; Williams, D. K. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 18: 1945 - 1951.），另外含有此优势结构的化合物 EGFR 抑制剂 AC-480（WO-2004054514），VEGF-2 受体拮抗剂 BMS-690514（WO2005/066176A1），IGF-1R 拮抗剂 BMS-754807（US2008/0009497 A1）等均已进入临床研究。吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪母核的合成方法亦有报道：如文献 Thieu, T; Sclafani, J. A.; Levy, D. V. et al., *Org. Lett.*, **2011**, 13: 4204 - 4207。除了以上所提到的文章，尚有许多专利申请涉及吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪母核结构，如作为激酶抑制剂（公开号： US2006/0084650A1），EGFR 激酶抑制剂（公开号： US2006/0089358A1, WO2006/069395），VEGFR-2 和 FGFR-1 抑制剂（公开号： WO2004/009784, WO2004/043912），中间体合成方法专利申请（WO2007/005709, WO2008/083398），酪氨酸受体激酶抑制剂（WO2007/061882, WO2008/131050），Aurora 激酶抑制剂（公开号： WO2009/136966），JAK 激酶抑制剂（公开号： WO2010/002472），以上所述的已报道的吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪均未覆盖和涉及本发明所述的化合物及其作为 PI3K 抑制剂的内容。

基于以上原因，发明人以吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪作为母核结构，设计合成了一系列 PI3K 抑制剂，本发明的化合物在体内外都表现出良好的生物活性，有望发展成为新型的抗肿瘤药物。

发明内容

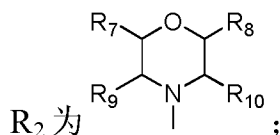
本发明的目的是提供一类新型的通式 I 表示的吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪衍生物。



其中，

X = CH 或者 N;

R₁ 为 -NR₅R₆;



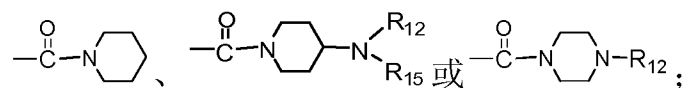
R₃ 为 -NH₂、-NHC(O)NHR₁₁、-NHC(O)OR₁₁、-CH₂OH、-CH₂S(O)₂R₁₂、
-CH₂OS(O)₂R₁₂ 或 -CH₂NHS(O)₂R₁₂;

R₄ 为 H 或者 CF₃;

R₅ 和 R₆ 各自独立地为 C1-C4 烷基，或与它们相连的氮原子一起形成未取代或被取代基取代的饱和杂环，优选为吡咯烷环、哌啶环或哌嗪环，最优选为哌嗪环；所述取代基为 -S(O)₂R₁₂;

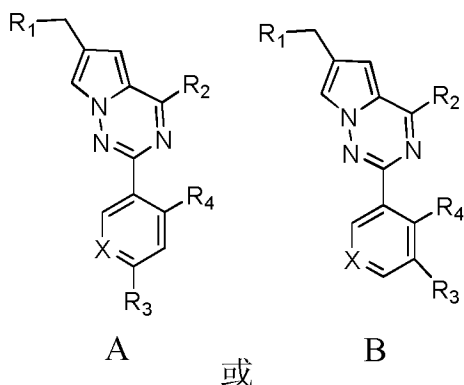
R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 各自独立地为 H 或 C1-C3 烷基，或者 R₇ 与 R₈ 或 R₉ 与 R₁₀ 连同它们相连的碳原子形成一个 5-8 元的饱和环；优选，R₇ 与 R₈ 或 R₉ 与 R₁₀ 以与它们相连的碳原子作为桥头碳原子与吗啉环一起形成二环杂桥环；

R₁₁ 为 C1-C4 烷基、未取代或被一个或多个取代基取代的 C3-C6 环烷基，未取代或被一个或多个取代基取代的苄基、未取代或被一个或多个取代基取代的苯基，未取代或被一个或多个取代基取代的异恶唑基，或者未取代或被一个或多个取代基取代的吡啶基，所述一个或多个取代基选自卤素，C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、-CF₃、-C(O)OR₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₅、



R_{12} 和 R_{15} 各自独立地为 C1-C3 的烷基。

优选地，所述通式 I 的结构如下：



其中，X、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 定义与前面相同。

进一步优选地，

R_1 为二甲氨基或 1-甲磺酰基哌嗪基；

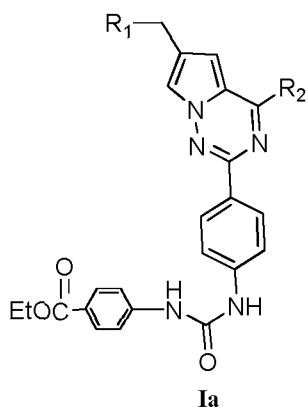
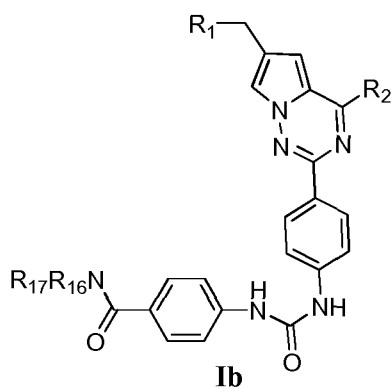
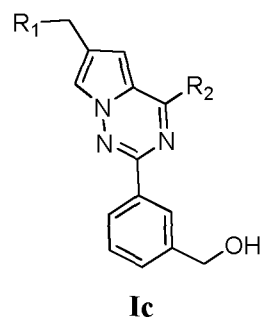
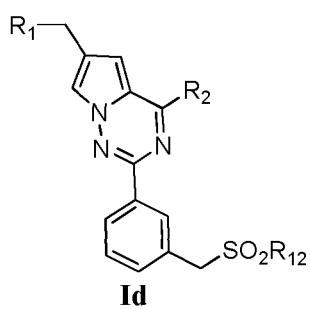
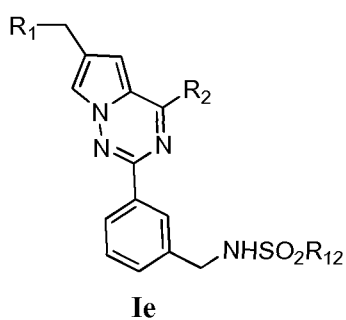
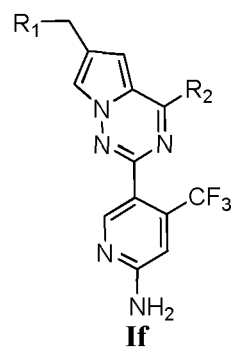
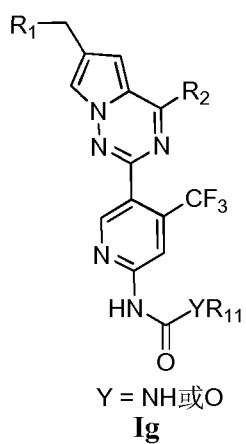
R_2 为吗啉基、(S)-3-甲基吗啉基或 8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛环-3-基；

R_3 为 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}_{11}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{Me}$ ；

R_4 为 H 或者 $-\text{CF}_3$ ；

R_{11} 为甲基、乙基、丙基、环丙基、叔丁基、异丁基、4-氟苄基、未取代或被一个或多个取代基取代的苯基，未取代或被一个或多个取代基取代的异恶唑，或者未取代或被一个或多个取代基取代的吡啶环，所述取代基选自氟、氯、三氟甲基、甲基、甲氧基、乙氧羰基、二甲氨基羰基、4-甲基哌嗪-1-羰基、哌啶-1-羰基和 4-二甲氨基哌啶-1-羰基。

进一步优选地，通式 I 所表示的化合物具有如下结构：

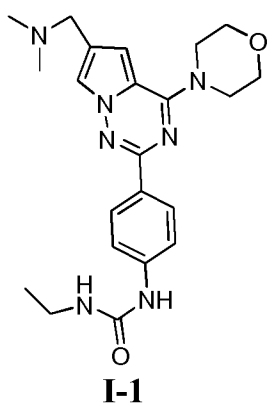
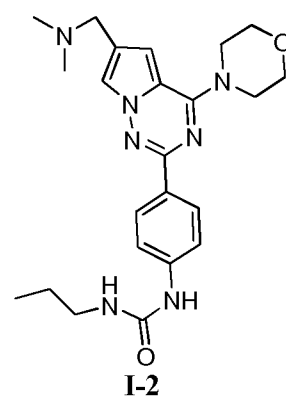
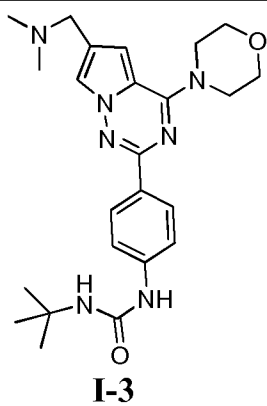
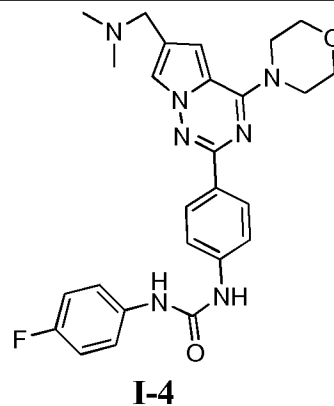
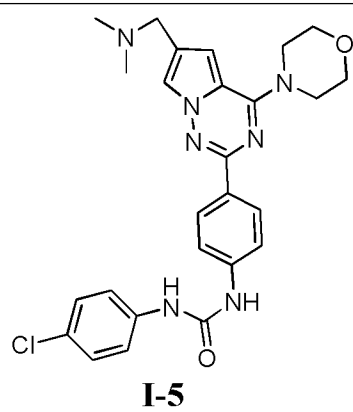
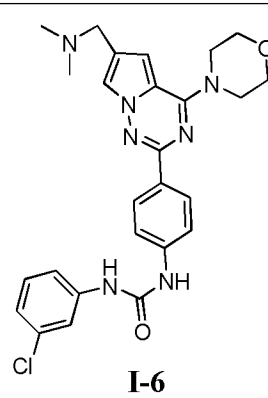


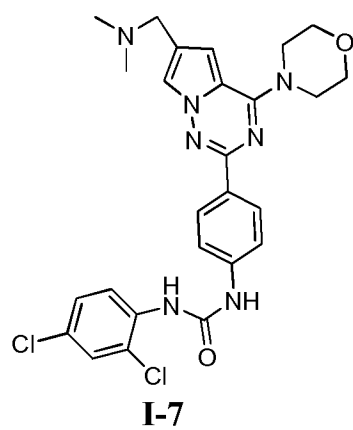
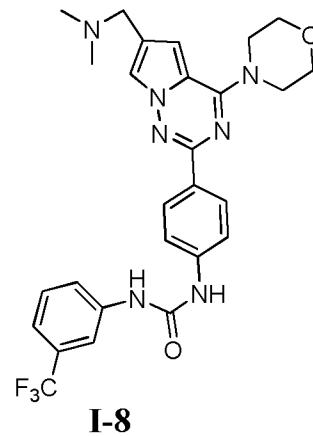
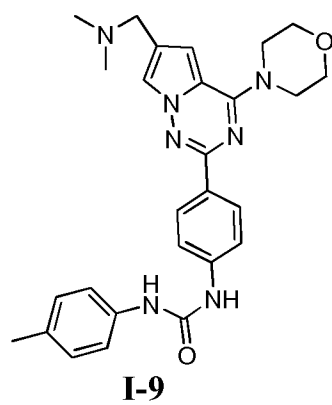
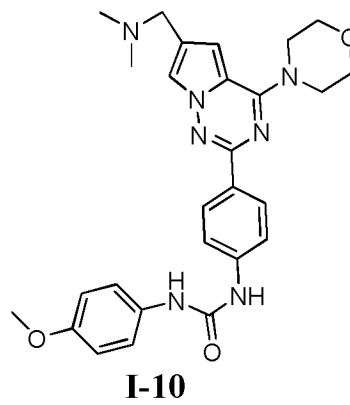
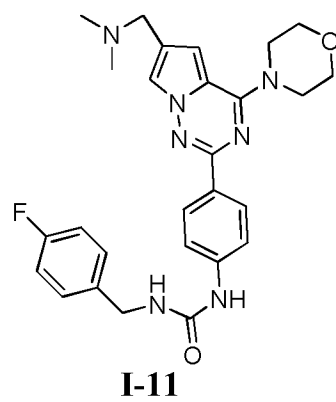
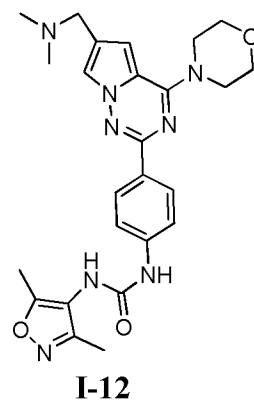
R_1 、 R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 与前述定义相同，

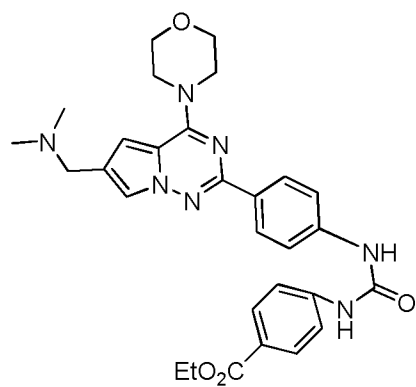
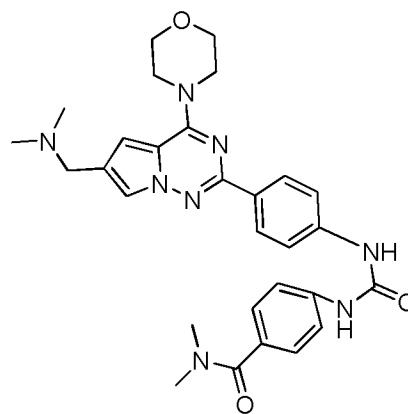
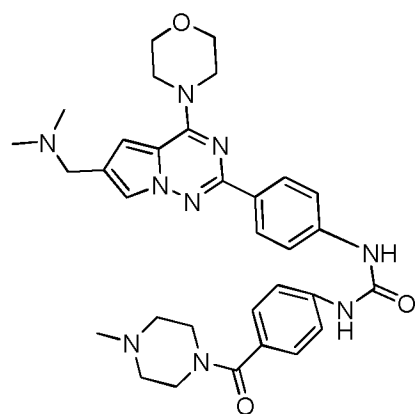
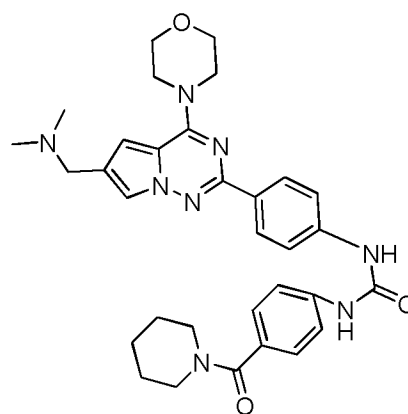
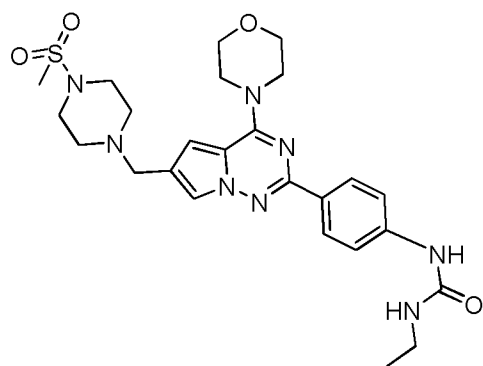
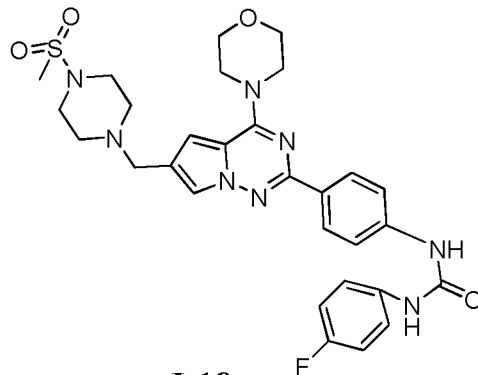
5 R_{16} 和 R_{17} 相同或不同，各自独立地为 C1-C4 烷基，或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们相连的氮原子形成 4-甲基哌嗪基、4-二甲氨基哌啶基或哌啶-1-基。

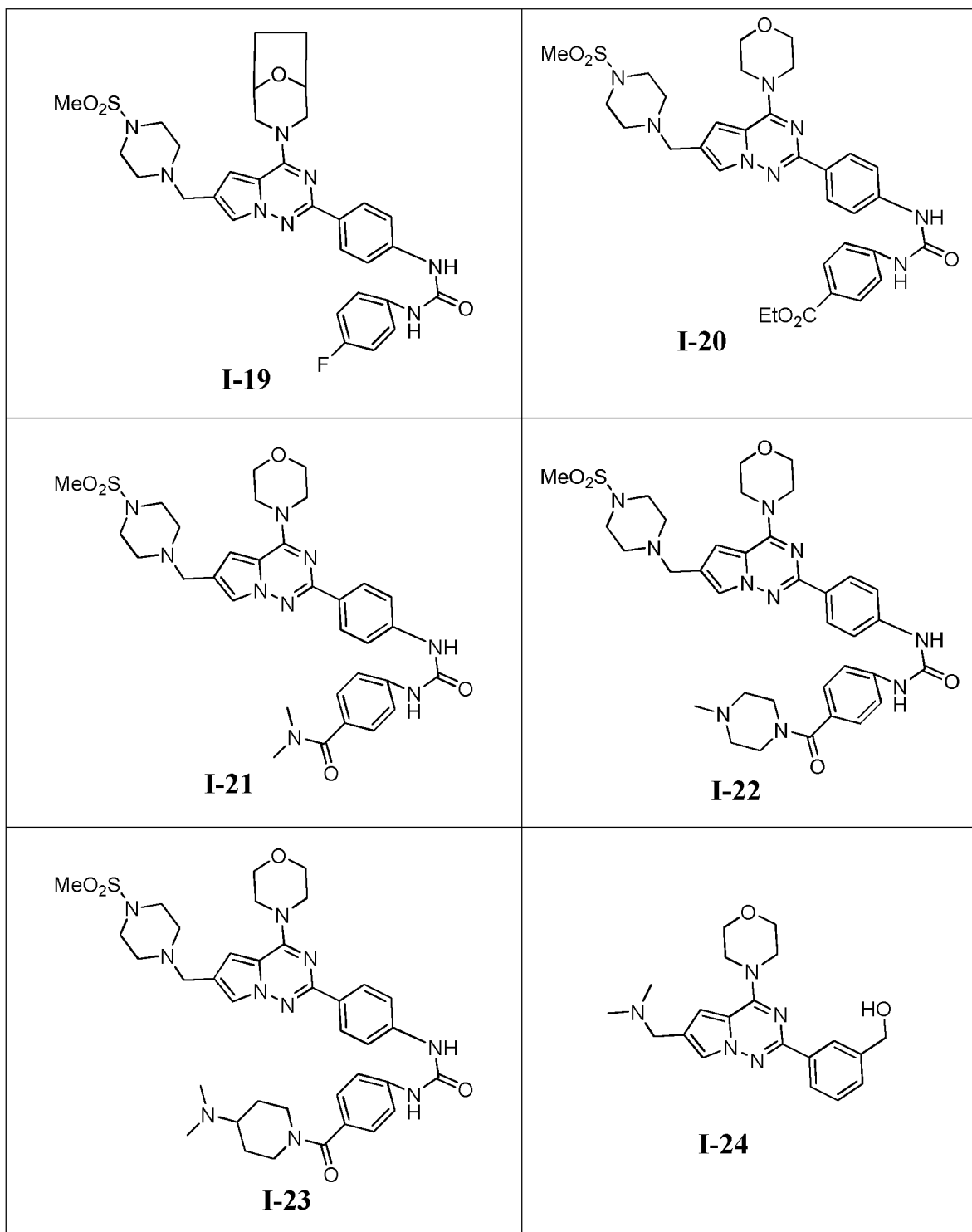
最优选地，本发明提供了如表 1 表示的化合物：

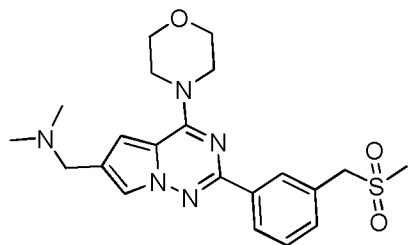
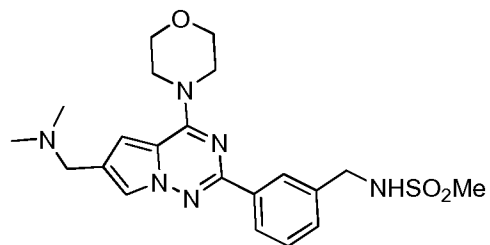
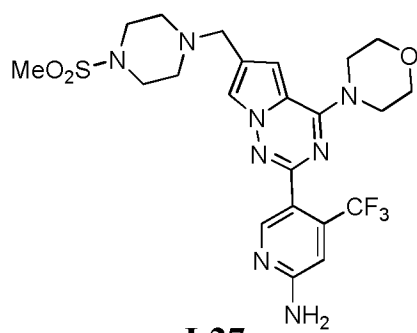
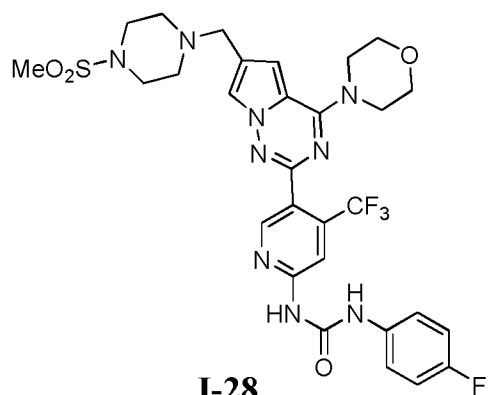
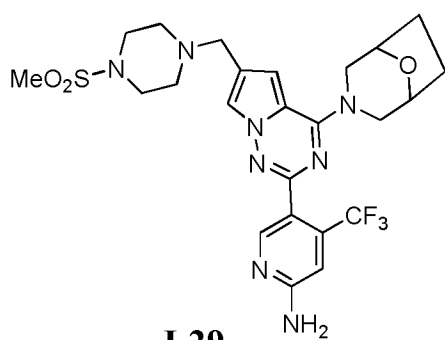
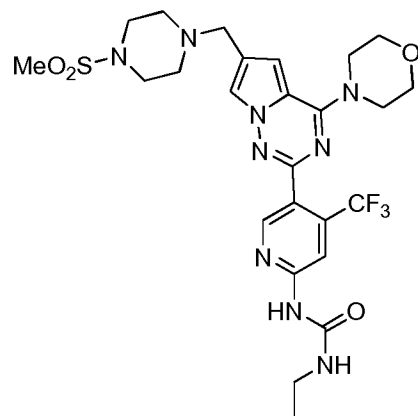
表 1. 代表性的通式 I 表示的化合物的结构

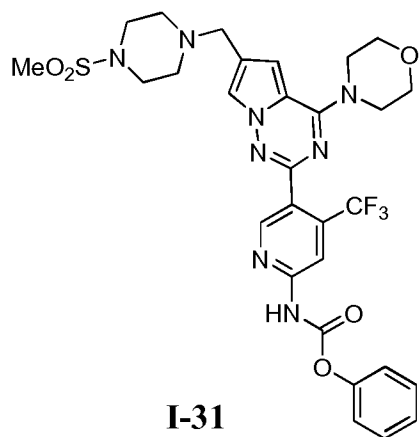
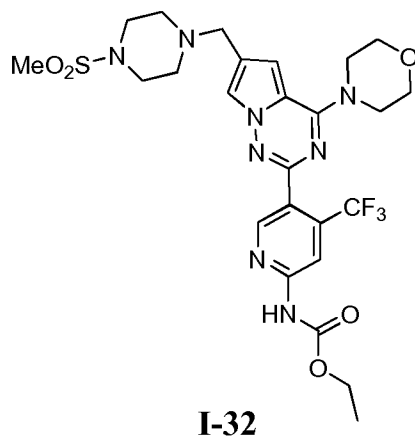
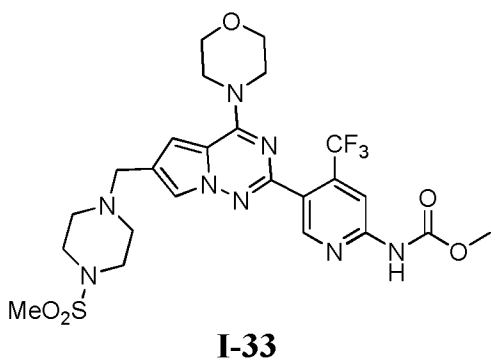
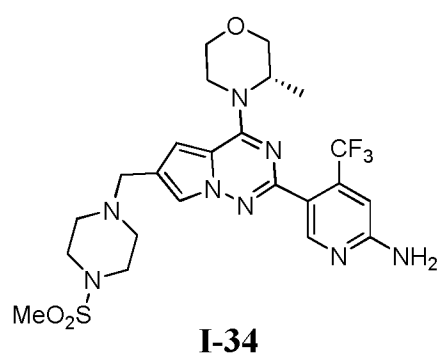
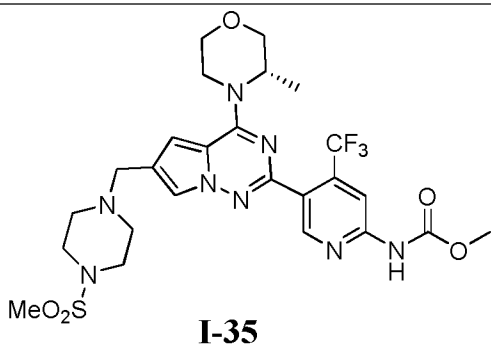
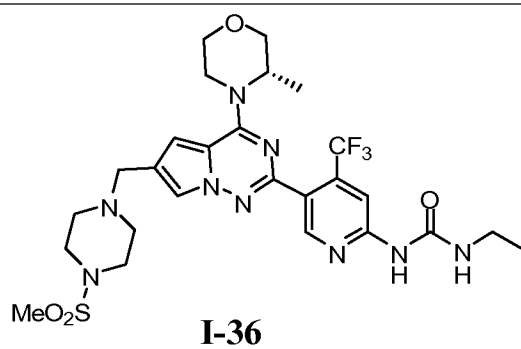
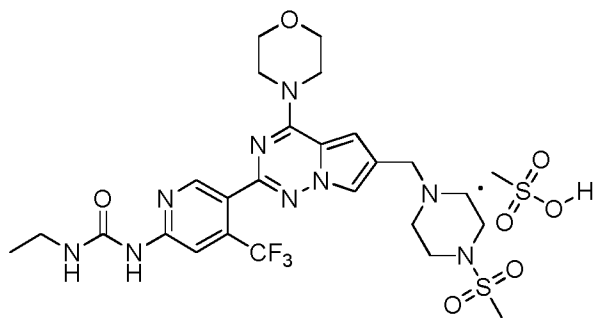
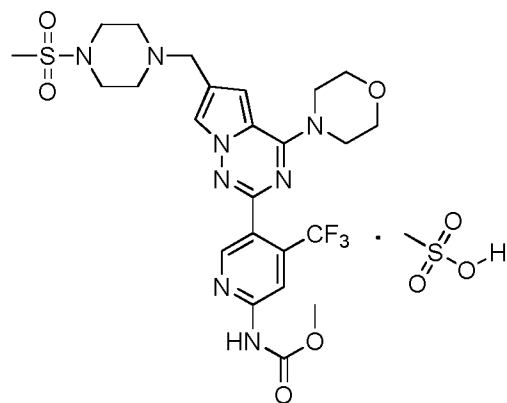


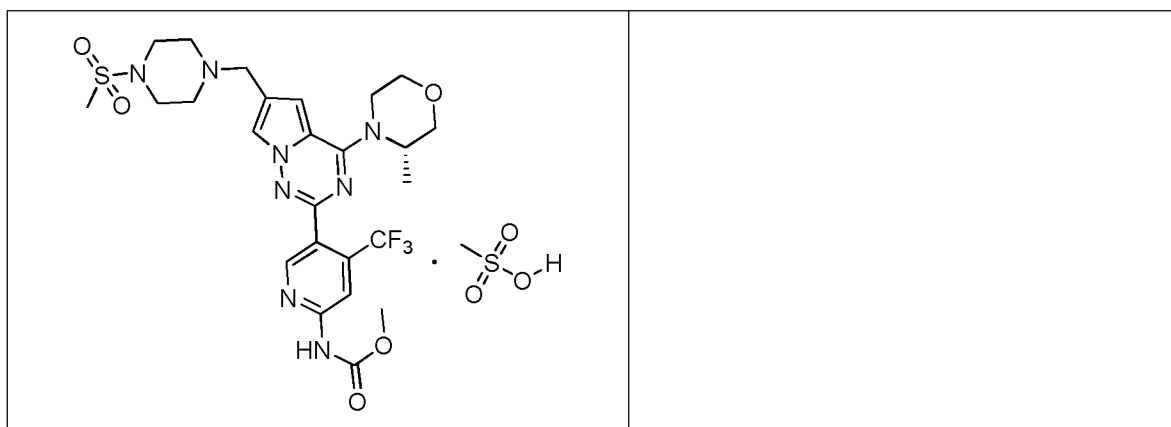


**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18**

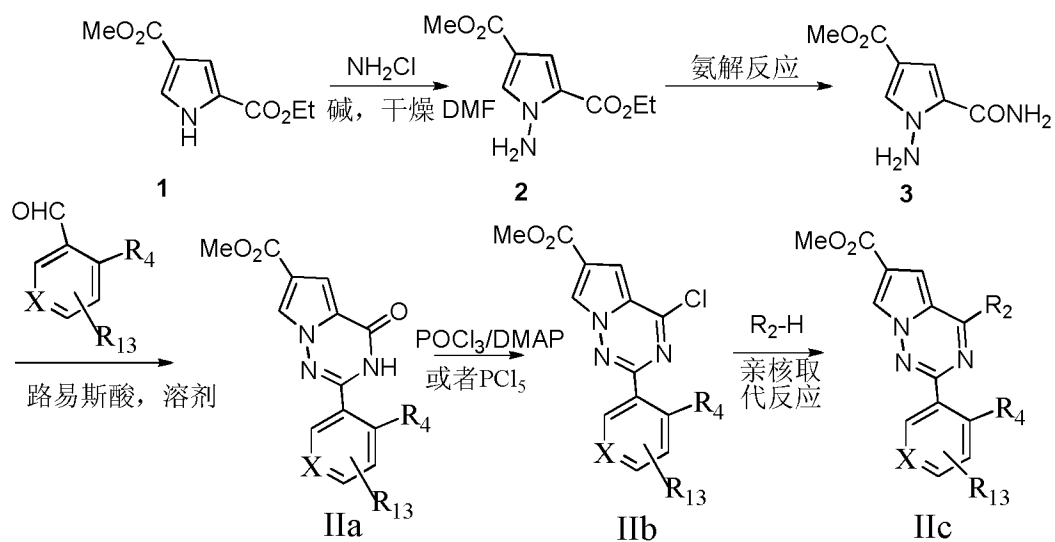


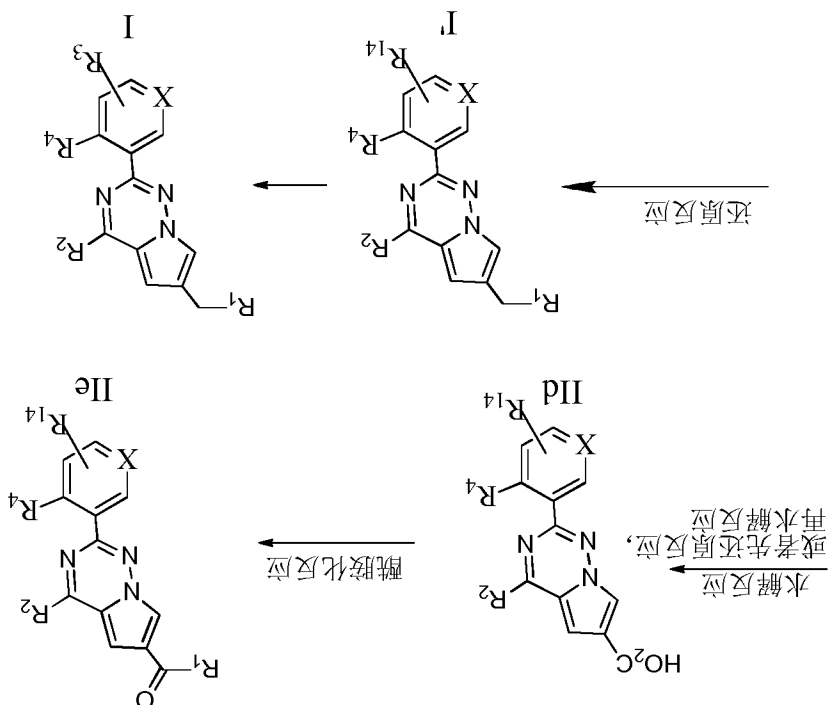
**I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30**





本发明的另一目的是提供通式 I 表示化合物的制备方法，所述制备方法包括如下步骤：





其中, R_{13} 为硝基或 CH_2OAc ; R_{14} 为氨基或 CH_2OH ;

1) 吡咯衍生物 **1** 在经过无水处理的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在碱存在下

和氯胺进行 N-氨基化反应得到的化合物 **2**;

所述碱可以是氢氧化钠、碳酸钾或者叔丁醇钾;

2) 式 2 表示的化合物未经纯化进行氨解得到化合物 **3**;

3) 化合物 **3** 与芳香醛在金属路易斯酸的作用下进一步得到化合物 **IIa**, 或

者由路易斯酸如三氟化硼的乙醚溶液催化化合物 **3** 与醛缩合得到西弗碱, 再

氧化关环得到化合物 **IIa**;

所述金属路易斯酸可以为一价或二价的铜试剂, 如溴化亚铜, 氯化亚铜, 一水合醋酸铜, 溴化铜, 无水氯化铜, 二水合氯化铜等, 优选二水合氯化铜,

因为二水合氯化铜比其他铜试剂产率更高, 后处理更容易, 反应溶剂为二甲

亚砷或者 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 反应温度为 $80-150^\circ\text{C}$;

4) 化合物 **IIa** 经氯代反应后得到化合物 **IIb**;

所述氯代反应试剂为三氯氧磷或五氯化磷, 所用的碱为 N,N-二甲基苯

胺或者 4-二甲氨基吡啶 (DMAP);

5) 化合物 **IIb** 与吗啉或其衍生物发生亲核取代反应得到化合物 **IIc**;

6) 使化合物 **IIc** 的酯基进行水解反应；或者先使化合物 **IIc** 的硝基发生还原反应，再使 **IIc** 的酯基进行水解反应；

7) 化合物 **IIId** 与胺或含一个氮原子的取代或未取代的饱和杂环反应得到化合物 **IIe**；

5 所述胺为二甲胺或甲磺酰基哌嗪；

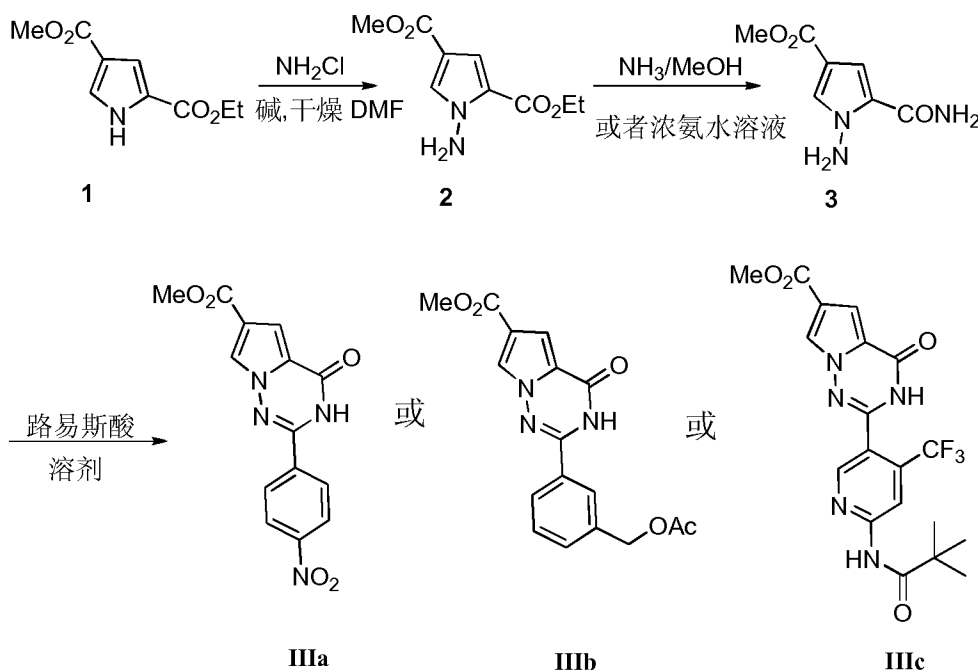
8) 用还原剂还原化合物 **IIe** 得到化合物 **I'**；

所述还原剂为硼烷四氢呋喃或硼烷二甲硫醚；

9) 化合物 **I'** 进一步反应(与 $R_{11}NCO$ 发生加成反应、与 $R_{11}OC(O)Cl$ 发生酯化反应或酰胺化反应、与 $R_{11}C(O)OH$ 或 $R_{11}C(O)Cl$ 发生酯化反应或酰胺化反应、或者 $R_{12}S(O)_2Cl$ 发生酯化反应或酰胺化)得到通式 I 表示的化合物。

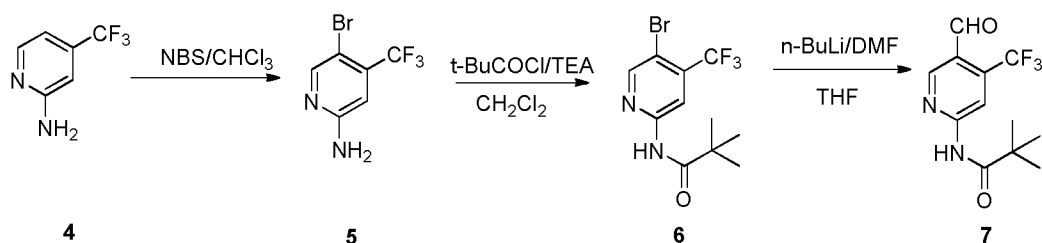
具体而言，通式 **Ia-Ie** 表示的化合物可以通过如下步骤制备：

(1) 通式 **IIIa-IIIc** 表示的化合物的合成和 N-(5-醛基-4-(三氟甲基)吡啶基-2-) 特戊酰胺 (**7**) 的合成：



15 吡咯衍生物 **1** 在经过无水处理的 N,N-二甲基甲酰胺中，在碱存在下和氯胺进行 N-氨基化反应，碱可以是氢化钠，碳酸钾或者叔丁醇钾，得到的化合物 **2** 未经纯化，在封管中用饱和的氨的甲醇溶液或者市售的浓氨水溶液直接进行氨解，得到化合物 **3**。化合物 **3** 与相应的芳香醛（如对硝基苯甲醛，3-甲酰基苄基乙酯，N-(5-醛基-4-(三氟甲基)吡啶基-2-) 特戊酰胺）在合适

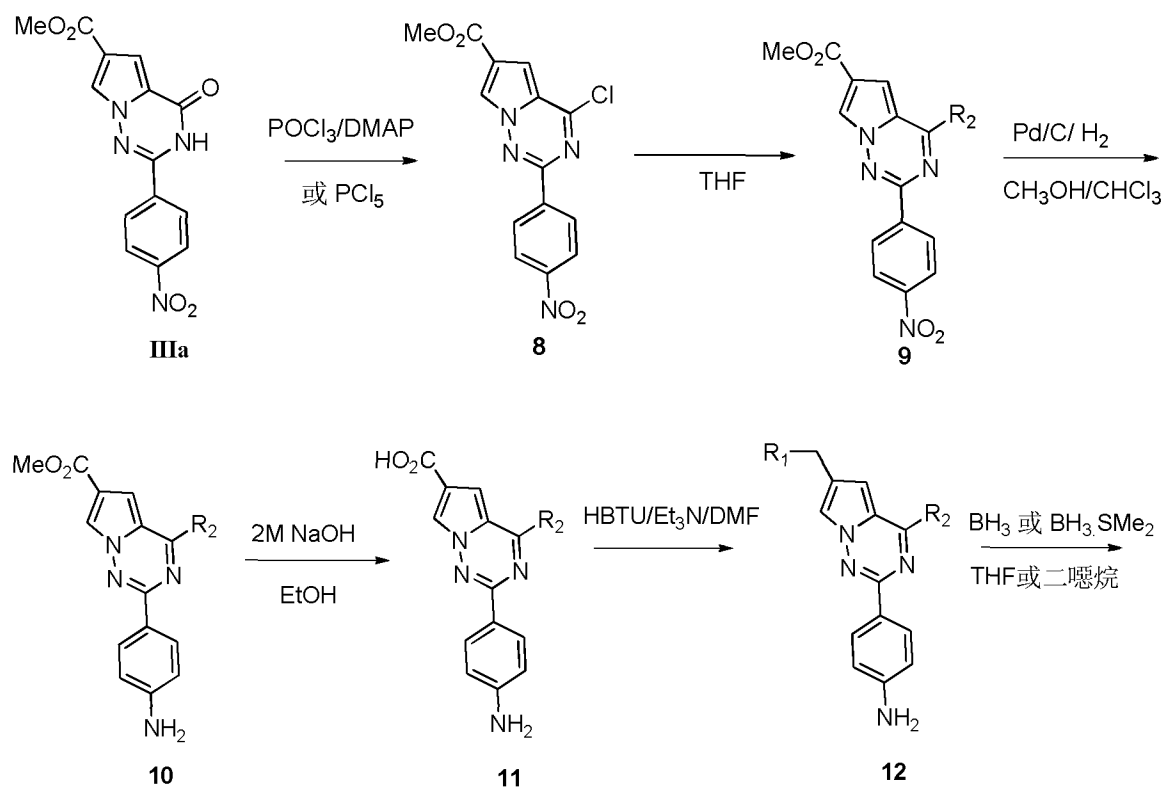
的金属路易斯酸的作用下进一步得到化合物 **IIIa**、**IIIb** 或 **IIIc**，也可以由路易斯酸如三氟化硼的乙醚溶液催化化合物 **3** 与各种醛缩合得到西弗碱，再氧化关环得到化合物 **IIIa**、**IIIb** 或 **IIIc**。其中金属路易斯酸可以为一价或二价的铜试剂，如溴化亚铜，氯化亚铜，一水合醋酸铜，溴化铜，无水氯化铜，二水合氯化铜等，二水合氯化铜相比其他铜试剂产率更高，后处理更容易，反应溶剂为二甲亚砜或者 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，反应温度为 80-150℃。

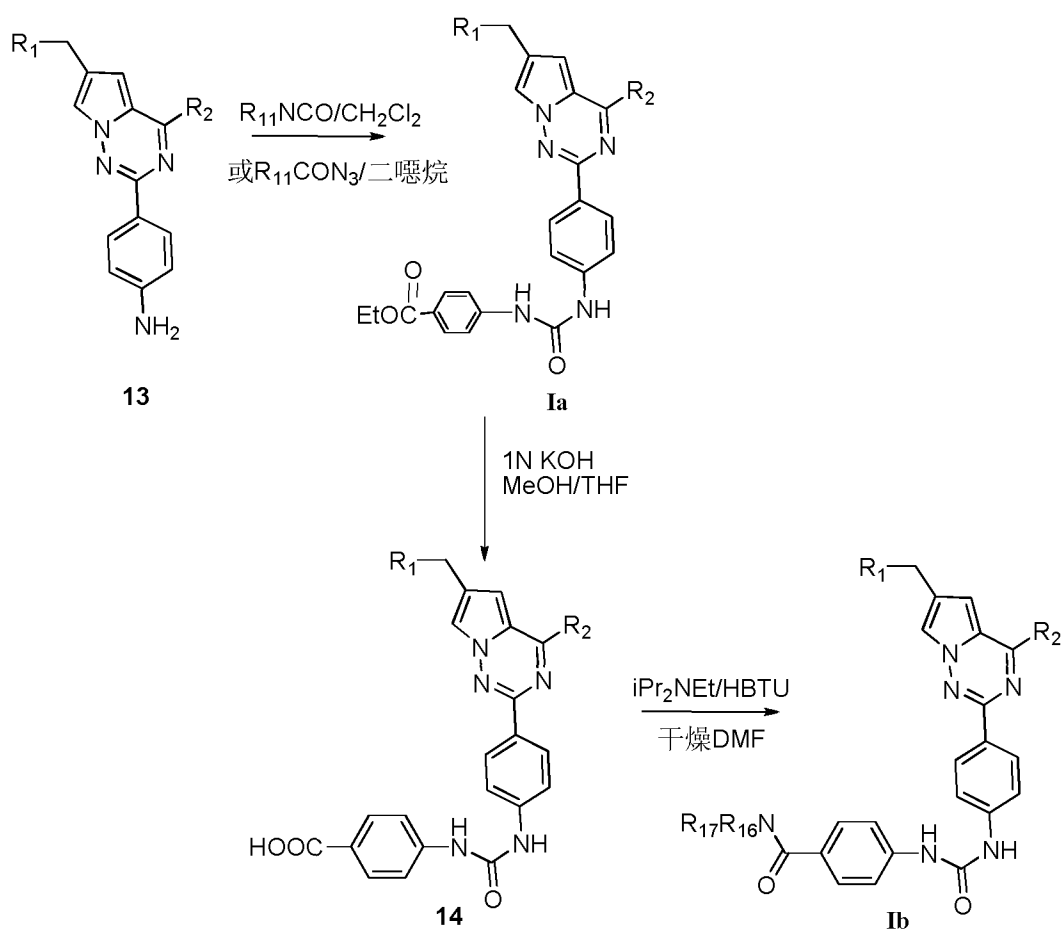


其中，醛 **7** 是通过 3 步合成的。2-氨基-4-三氟甲基吡啶 (**4**) 在氯仿中用 N-溴代丁二酰亚胺溴代，得到化合物 **5**。化合物 **5** 的氨基用特戊酰基保护后，在正丁基锂/N,N-二甲基甲酰胺/无水四氢呋喃的条件下得到化合物 **7**。

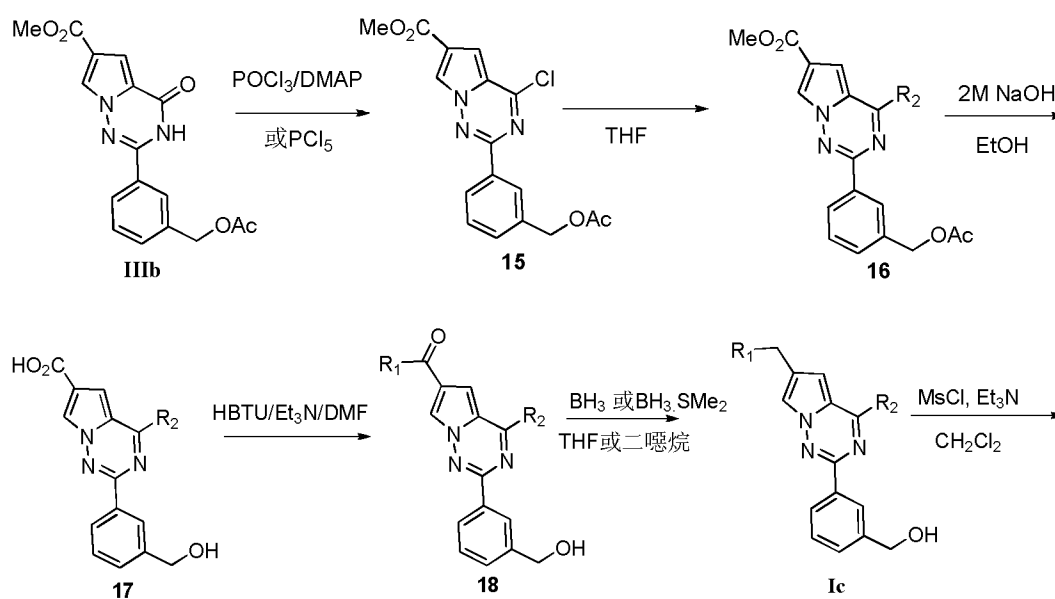
(2) X = CH, R₃ 为 NHC(O)NHR₁₁ 的吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪衍生物 **Ia**, **Ib** 的合成:

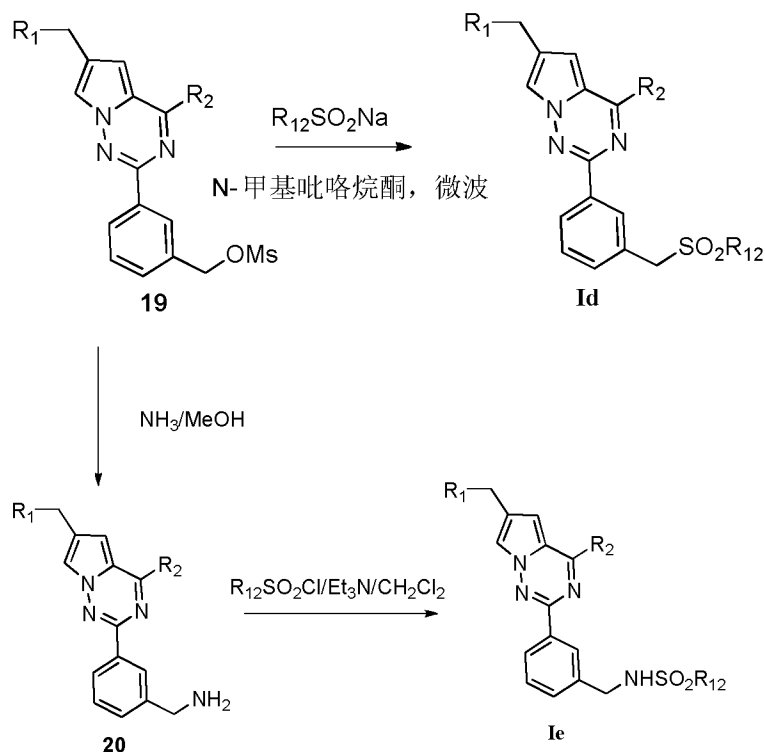
化合物 **IIIa** 经三氯氧磷或者五氯化磷氯代后得产物 **8**，氯代物 **8** 在四氢呋喃中与吗啉及吗啉的类似物室温反应得到化合物 **9**。化合物 **9** 经 5%或者 10%的钨碳还原得到化合物 **10**，化合物 **10** 在碱性条件下酯基水解得到酸 **11**，化合物 **11** 与二甲胺、甲磺酰基哌嗪等胺缩合得到 **12**。化合物 **12** 用还原剂还原得到化合物 **13**，所用的还原剂可为硼烷四氢呋喃或者硼烷二甲硫醚溶液。还原产物 **13**，在无水二氯甲烷中与一系列的异氰酸酯室温反应或者与相应的酰基叠氮化物在二氧六环中回流得到 **Ia**。当 R₁₁ 为 4-乙氧羰基苯基时，**Ia** 水解生成化合物 **14**。化合物 **14** 与二甲胺、N-甲基哌嗪和 4-二甲氨基哌啶等缩合得到 **Ib**。





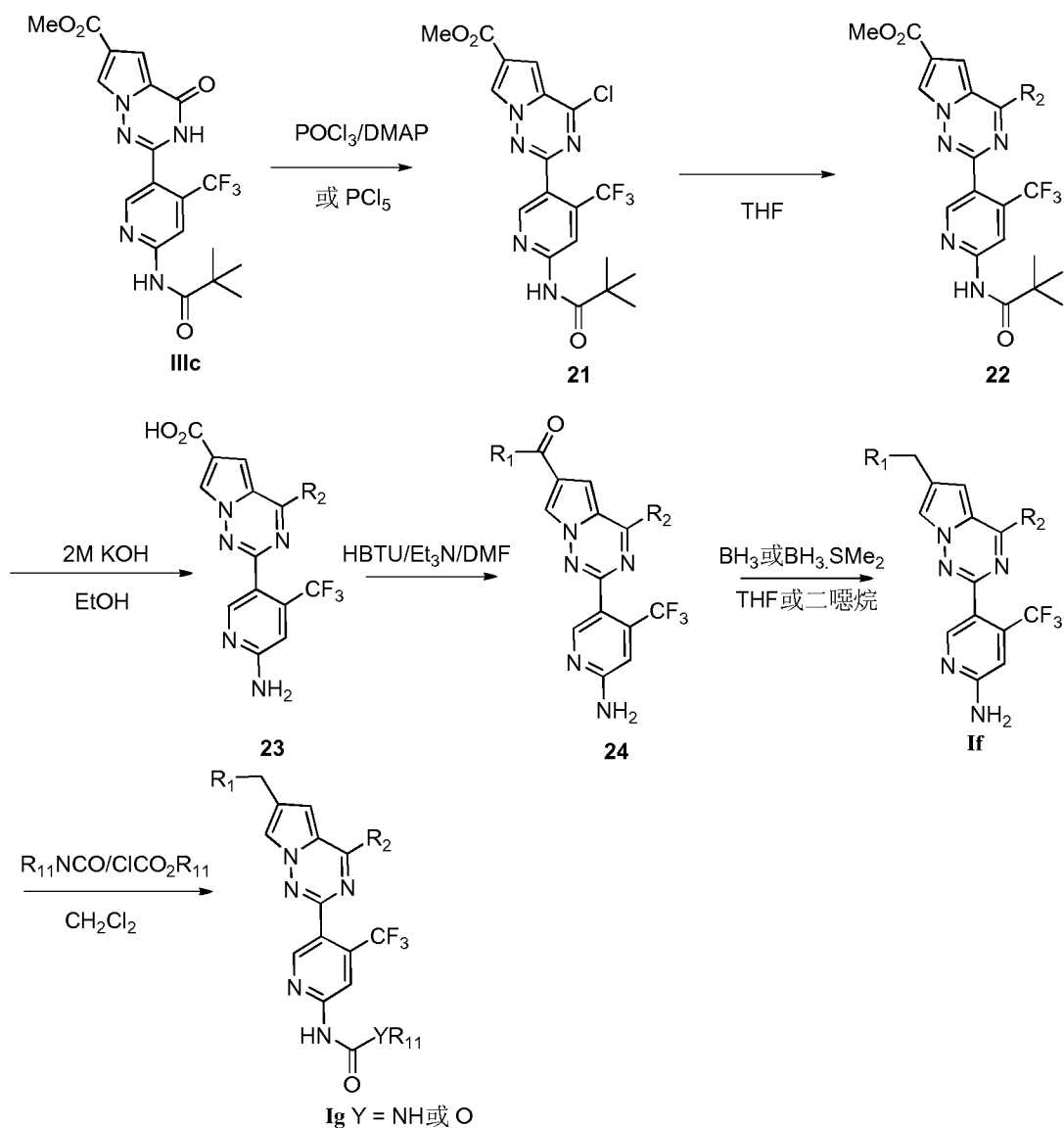
(3) $X = CH$, R_3 为 CH_2OH , $CH_2S(O)_2R_{12}$, $CH_2NHS(O)_2R_{12}$ 的吡咯[2,1-f][1,2,4]并三嗪衍生物 **1c-e** 的合成:





化合物 **IIIb** 氯代后，在四氢呋喃中与吗啉及吗啉的类似物室温反应得到化合物 **16**。化合物 **16** 酯基经水解后得到化合物 **17**，**17** 与二甲胺、甲磺酰基哌嗪等胺缩合得到 **18**。化合物 **18** 用硼烷四氢呋喃溶液或者硼烷二甲硫醚溶液还原得到 **Ic**。**Ic** 在甲磺酰氯的作用下，羟基转化为易离去的甲磺酸酯，得到化合物 **19**。化合物 **19** 在 N-甲基吡咯烷酮中，与烷基磺酸钠 120℃微波反应 30 分钟得到化合物 **Id**。化合物 **19** 先氨解得到化合物 **20**，**20** 然后与烷基磺酰氯反应得到化合物 **Ie**。

(4) X = N, R_3 为 NH_2 , $NHC(O)NHR_{11}$, $NHC(O)OR_{11}$, R_4 为 CF_3 的吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪衍生物 **If-Ig** 的合成:



化合物 **IIIc** 氯代后，在四氢呋喃中与吗啉及吗啉的类似物室温反应得到化合物 **22**。化合物 **22** 的酯基经水解后得到产物 **23**，**23** 与胺或取代或未取代的饱和杂环缩合得到 **24**。化合物 **24** 用硼烷四氢呋喃溶液或硼烷二甲硫醚溶液还原得到 **If**。化合物 **If** 在无水二氯甲烷中与异氰酸酯或氯甲酸酯室温反应得到 **Ig**。

本发明所述的化合物能有效地抑制 **PI3K** 激酶活性。因此这些化合物能用来治疗与 **PI3K** 通路相关的疾病，尤其是用于肿瘤的治疗。因此，本发明的再一目的是提供通式 **I** 表示的化合物或其生理性可接受的盐在制备磷脂酰

肌醇 3-激酶和雷帕霉素靶蛋白抑制剂的药物中的应用，即在治疗磷脂酰肌醇 3-激酶相关疾病的药物中的应用。所述磷脂酰肌醇 3-激酶相关疾病包括肿瘤。所述肿瘤包括人横纹肌肉瘤，非小细胞肺癌，人神经胶质瘤，前列腺癌，卵巢癌，肝癌，结肠癌，乳腺癌等。

5 另外，本发明提供了一种药物组合物，其包含治疗有效量的通式 I 表示的化合物，所述药物组合物还可以包括其它成分，例如载体、赋形剂等。

本发明提供了一种治疗磷脂酰肌醇 3-激酶相关疾病的方法，其包括施用治疗有效量的通式 I 表示的化合物。

附图说明

10 图 1 为 **I-33** 对人横纹肌肉瘤 Rh30 细胞和人神经胶质瘤 U87MG 细胞 PI3K 信号通路的影响。

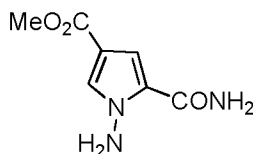
图 2 为化合物 **I-30**, **I-33** 对人神经胶质瘤 U87-MG 裸小鼠皮下移植瘤的生长抑制作用。

具体实施方式

15 下面结合实施例对本发明作进一步阐述，但这些实施例绝对不是对本发明的任何限制。所有实施例中，¹H NMR 由 Bruker AM-400 型和 GEMINI-300 型核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；质谱由 MAT-95 型质谱仪记录；分离用硅胶为 200-300 目。

实施例

20 1、1-氨基-5-酰胺基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯 (**3**) 的制备



25 9 g 氯化铵，330 mL 乙醚的混合物冷却到 -20℃，用滴管加入 15 mL 浓氨水，通过恒压滴液漏斗滴入 216 mL 5%（质量百分比）的次氯酸钠溶液。该混合物在 -10℃ 下搅拌 30 分钟。分液，有机层用冷却的饱和食盐水洗涤（氯胺不稳定，需用冷却的饱和食盐水洗涤），向有机层中加入无水氯化钙，并置于 -40℃ 下干燥 1 小时后待用。

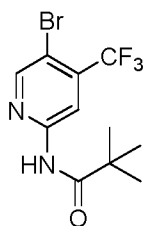
将化合物吡咯-1,3-二羧酸酯 **1** (5 g, 25.4 mmol, 其制备参照文献 Kamijo, S., Kanazawa, C., and Yamamoto Y. *J. AM. CHEM. SOC.* 2005, 127, 9260-9266. 所用原料丙炔酸甲酯、异腈基乙酸乙酯购自于达瑞化学) 溶于 25 mL 经无水处理的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0℃, 分批加入氢化钠 (60%, 包裹于矿物油中, 1.22 g, 30.5 mmol), 室温搅拌 1 小时, 一次性加入前述所得的 300 mL 氯胺乙醚溶液, 用氮气保护, 在室温下搅拌过夜。用饱和的硫代硫酸钠溶液淬灭, 加水稀释。分出乙醚层, 水层用乙酸乙酯萃取 1 次, 合并有机层, 水洗三次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 6.2 g 粗产品。未经纯化直接氨解。每 3 g 粗产品加入 80 mL 饱和的甲醇氨溶液, 80℃封管反应 2 天, 浓缩至固体析出, 静置 1 小时左右, 过滤, 得到 3 g 白色固体。两步收率为 64.6%。m.p. 222-224℃。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95 (br s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。MS (EI) m/z (%): 183 (M^+ , 100)。

2、2-氨基-4-三氟甲基-5-溴吡啶 (**5**) 的制备

将 2-氨基-4-三氟甲基吡啶 (5 g, 30.8 mmol, 河北廊坊北鑫化工有限公司) 溶于 100 mL 氯仿中, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 (5.92 g, 33.3 mmol), 室温下暗处或避光搅拌 3 小时。浓缩, 过柱纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1 和二氯甲烷梯度洗脱), 得到 4.33 g 红色固体。收率: 58.2%。LC-MS: 240 ($M+1$), 242 ($M+2+1$)。

3、N-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)特戊酰胺 (**6**) 的制备



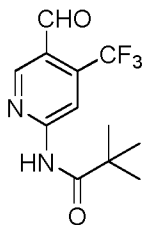
冰浴下, 向化合物 **5** (50.0 g, 207 mmol) 和三乙胺 (37.9 mL) 的二氯甲烷 (300.0 mL) 溶液中, 逐滴加入 29.8 g 特戊酰氯 (226 mmol), 1 小时内滴加完, 继续搅拌 2 小时直至原料消失。向反应液中加入 150 mL 水, 室温

下搅拌 10 分钟，分出有机层。有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，乙酸乙酯过短柱，得到白色固体 (57.7 g, 85.6%)。

m.p. 126-128 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (brs, 1H), 1.33 (s, 9H)。

5

4、 N- (5-甲酰基-4- (三氟甲基) 吡啶基-2-) 特戊酰胺 (7) 的制备



10

化合物 **6** (15.0 g, 46.2 mmol) 溶于 350 mL 无水四氢呋喃，氮气保护下，冷却至 -78°C，向反应液中缓慢滴加 45 mL 2.5 M 正丁基锂的四氢呋喃溶液，1 小时内滴加完。该反应液于 -78°C 下搅拌 1 小时后，缓慢滴加 15 mL 无水 N, N-二甲基甲酰胺，于 -78°C 下继续搅拌 2.5 小时。向反应液中加入 120 mL 1M 的稀盐酸淬灭，乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3)，合并有机层，依次用水 (200 mL × 3)，饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤。滤液浓缩，过柱纯化 (石油醚 : 二氯甲烷 : 乙酸乙酯 = 60 : 10 : 1)，得到白色固体 7.1 g (56.1%)。 m.p. 96-98 °C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 1.38 (s, 9 H)。

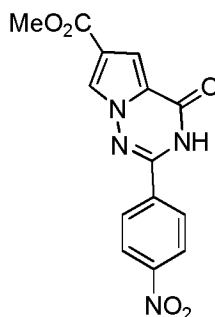
15

5、 化合物 **IIIa-IIIc** 的通用制备方法

20

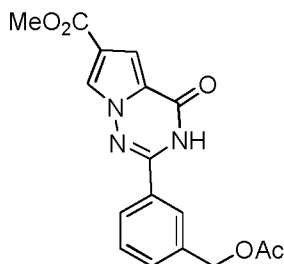
化合物 **3** (55 mg, 0.3 mmol)，相应的醛 (0.3 mmol)，二水氯化铜 (51 mg, 0.3 mmol) 的混合物中加入 5 mL 二甲亚砜，80-150°C 反应。反应完毕后，冷却，倒入水中，析出固体，过滤。粗产品溶解度差，则用甲醇洗涤；溶解度好，则过柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 50 : 1) 纯化。

2-对硝基苯基-4-氧代-3,4-二氢吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**IIIa**) 的制备



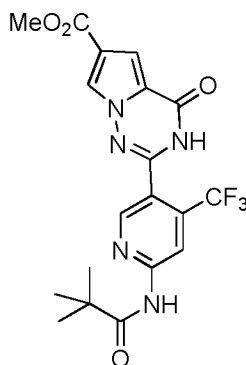
按照上述 5 的通用制备方法，使对硝基苯甲醛与化合物 **3** 反应，得到浅黄色固体化合物 **IIIa**，收率：72.0%。m.p. > 300 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.52 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)。LRMS (EI) *m/z* (%): 314 (*M*⁺, 85), 283 (100)。HRMS 计算值 C₁₄H₁₀N₄O₅: 314.0651; 实测值: 314.0659。

2-间乙酰氧甲基苯基-4-氧代-3, 4-二氢吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**IIIb**) 的制备



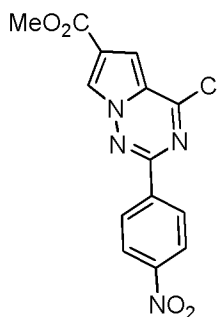
按照上述 5 的通用制备方法，使 3-乙酰基-苄基乙酸酯与化合物 **3** 反应，得到灰白色固体化合物 **IIIb**，收率：39.0%。m.p. 202-203 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.29 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (dt, *J* = 1.7, 7.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。LC-MS: 342 (*M*+1)。

2-(4-三氟甲基-6-特戊酰基-吡啶-3-基)-4-氧代-3, 4-二氢吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**IIIc**) 的制备



按照上述 5 的通用制备方法，使化合物 **7** 与化合物 **3** 反应，得到浅黄色固体化合物 **IIIc**，收率：25.9%。m.p. 244-245 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.47 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。LC-MS: 438 (M+1)。

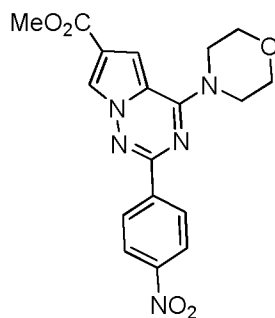
6、2-对硝基苯基-4-氯吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**8**) 的制备



化合物 **IIIa** (4.74 g, 15.1 mmol)，4-二甲氨基吡啶 (4.34 g, 35.6 mmol) 的混合物中加入三氯氧磷 20 mL，回流 5 小时。冷却后，减压蒸除一部分三氯氧磷，将剩余物倒入碎冰中，过滤，烘干得到黄色固体 (4.6 g, 91.8%)。m.p. 218-223 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)。MS (EI) *m/z* (%): 332 (M⁺, 100), 334 (M+2, 33)。

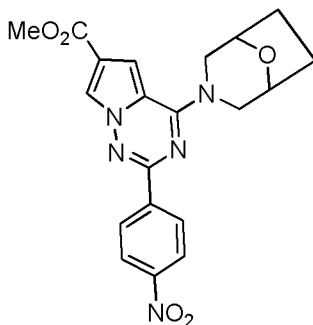
7、化合物 **9** 的制备

2-对硝基苯基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**9a**)



化合物 **8** (4.6 g, 13.8 mmol) 悬浮于 150 mL 四氢呋喃中, 滴入 3.6 mL 吗啉, 室温下反应 5 小时。过滤, 得到 3.9 g 固体, 滤液用二氯甲烷过柱, 得到 1.1 g 黄色化合物 **9a** (94.3%)。m.p. 296-300°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 7H)。LC-MS: 384 (M+1)。

2-对硝基苯基-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**9b**)

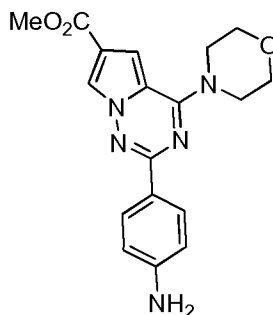


化合物 **8** (100 mg, 0.3 mmol) 悬浮于 15 mL 四氢呋喃中, 加入 8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐 (54 mg, 0.36 mmol) 和 1 滴三乙胺, 室温反应 3-4 小时, 减压蒸除溶剂, 水洗, 烘干。二氯甲烷过柱, 得到 109 mg 黄色固体 **9b** (88.6%)。m.p. 278-280°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.60 (br s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.63 (br s, 2H), 2.08 – 2.04 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H)。LC-MS: 410 (M+1)。

8、化合物 **10** 的通用制备方法

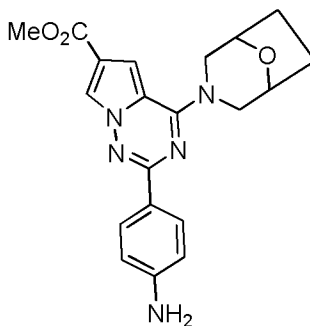
化合物 **9** (13 mmol) 中加入 500 mL 甲醇和氯仿的混合溶剂 (1 : 1), 10 % 的钯碳 (原料重量的 10%), 室温下通氢气还原 24 小时。硅藻土助滤除去钯碳, 滤液减压浓缩, 定量地得到化合物 **10**。

2-对氨基苯基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**10a**)

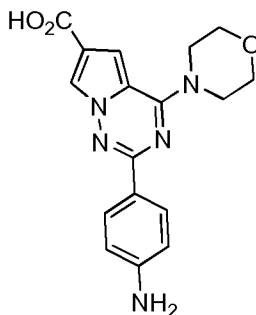


按照制备化合物 **10** 的通用制备方法从 **9a** 制备 **10a**, 白色固体, m.p. 238-240°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.70 (br, s, 2H), 4.04 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。 MS (EI) *m/e* (%): 353 (*M*⁺, 100)。

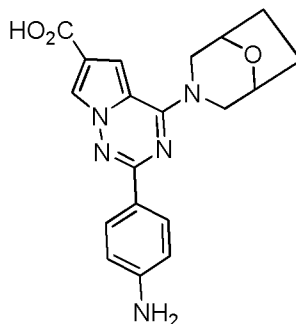
2-对氨基苯基-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**10b**)



按照制备化合物 **10** 的通用制备方法从 **9b** 制备 **10b**, 黄色固体。 m.p. 254-256°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21(s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.53 (br s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (br, s, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.75 (m, 2H)。 LC-MS: 380 (*M*+1)。

9、 化合物 **11** 的制备方法2-对氨基苯基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸 (**11a**)

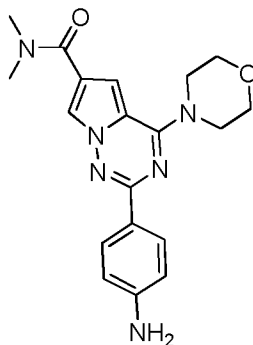
化合物 **10a** (14 mmol) 悬浮于 150 mL 乙醇, 加入 30 mL 2M 氢氧化钠溶液, 回流至全溶, 基本反应完全。加入 2 mL 乙酸, 减压蒸除大部分溶剂, 析出固体, 过滤, 得到化合物 **11a** (3.25 g, 68.5%)。m.p. > 300°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.91(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.77 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H)。MS (EI) *m/e* (%): 339 (M⁺, 100)。

2-对氨基苯基-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸 (**11b**)

按照制备化合物 **11a** 相同的方式, 以 360 mg 化合物 **10b** (0.95 mmol) 为原料水解得化合物 **11b** (270 mg, 77.9%)。m.p. 278-280°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.46 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.55 (br s, 2H), 4.51 (br s, 4H), 3.48 (br, s, 1H), 3.44 (br, s, 1H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H)。LC-MS: 366 (M+1)。

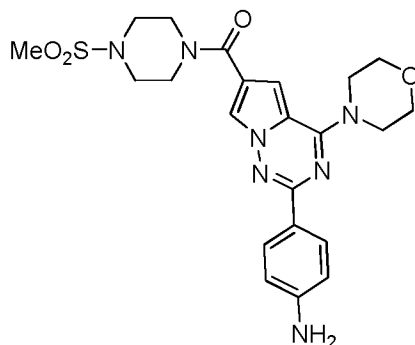
10、化合物 **12** 的通用制备方法

2-对氨基苯基-N, N-二甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酰胺 (**12a**)



二甲胺盐酸盐 (686 mg, 8.4 mmol) 加入 30 mL 无水处理的 N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (3.48 g, 25.2 mmol), 室温搅拌 30 分钟。然后加入化合物 **11a** (4.2 mmol), 苯并三氮唑-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (4.77 g, 12.6 mmol), 三乙胺 (2.9 mL, 21 mmol), 氮气保护下室温反应过夜。倒入水中, 过滤。滤液用乙酸乙酯萃取一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 与滤饼合并。粗产物过柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 100 : 1), 得到白色化合物 **12a** (922 mg, 60.0%)。m.p. 238-239°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.86 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.20 (br, s, 6H)。MS (EI) *m/e* (%): 366 (M⁺, 100)。

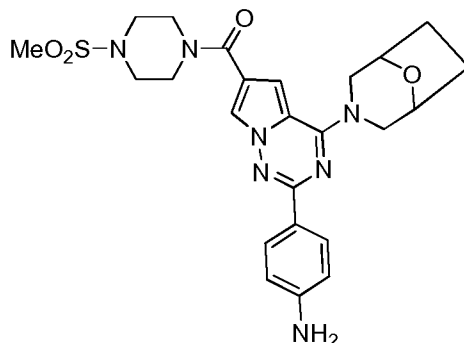
(2-对氨基苯基-4-吗啉基吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪-6-基)(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)酮 (**12b**)



以 1.2 g 化合物 **11a** (3.54 mmol) 为原料, 除了用甲磺酰基哌嗪的三氟甲磺酸盐 (1.85 g, 7.1 mmol) 代替二甲胺盐酸盐之外, 以与化合物 **12a** 相同

的方式制备得到白色固体 **12b** (540 mg, 31.4%)。m.p. 185-186°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.27 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.80 (s, 3H)。LC-MS: 508 (M+23)。

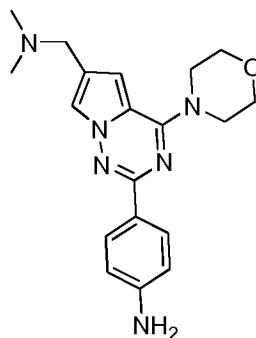
{2-对氨基苯基-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-6-基} (4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 酮 (**12c**)



除了以 183 mg 化合物 **11b** (0.5 mmol) 代替化合物 **11a** 作为原料, 与制备化合物 **12b** 相同的方式制备化合物 **12c** (120 mg, 46.8%)。m.p. > 300°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.51 (br s, 4H), 3.75 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.48 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.18 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 4H)。LC-MS: 511 (M⁺), 512 (M+1)。

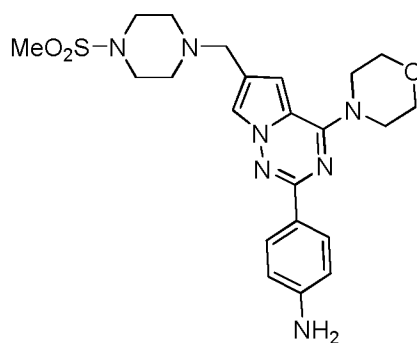
11、化合物 **13** 的通用制备方法

2-对氨基苯基-6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪 (**13a**)



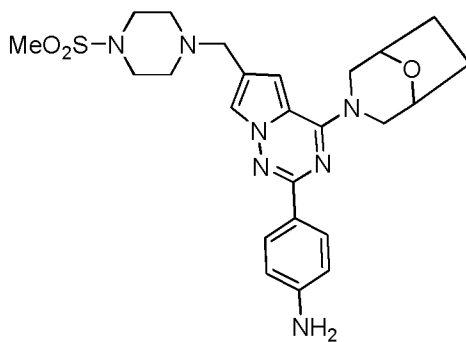
150 mL 两颈瓶中加入 1 g 化合物 **12a** (2.7 mmol), 50 mL 四氢呋喃或二氧六环, 氮气保护下回流, 慢慢滴入 2M 硼烷二甲硫醚溶液 (10.8 mmol), 回流 2 小时。甲醇淬灭, 二氯甲烷过柱, 得到白色固体 **13a** (930mg, 96.7%)。m.p. 205°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.48 (br s, 2H), 4.02 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.42 (s, 6H)。MS (EI) *m/e* (%): 352 (*M*⁺, 24)。

2-对氨基苯基-6-[(4-甲磺酰基)哌嗪-1-基]甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**13b**)



除了使用 540 mg 化合物 **12b** (1.1mmol) 代替化合物 **12a** 作为为原料以外, 以与化合物 **13a** 相同的制备方式制备化合物 **13b** (288 mg, 55.0%, 白色固体)。m.p. 199-200°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.78 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.49 – 3.35 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H)。MS (EI) *m/e* (%): 471 (*M*⁺, 12)。

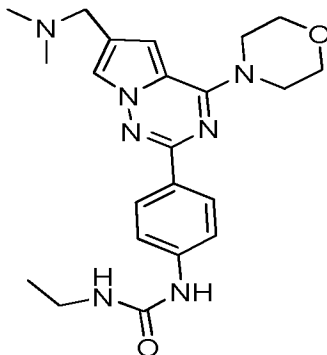
2-对氨基苯基-6-[(4-甲磺酰基)哌嗪-1-基]甲基-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**13c**)



除了使用 100 mg 化合物 **12c** (0.195 mmol) 代替化合物 **12a** 作为原料之外, 以与化合物 **13a** 相同的制备方式制备化合物 **13c** (39 mg, 40.1%, 浅黄色固体)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.89(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 4.50 (br, s, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.30 (br s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.78 – 1.75 (m, 2H)。MS (EI) *m/e* (%): 497 (*M*⁺, 12)。

12、化合物 I (1-13, 17-20) 的通用制备方法

1-乙基-3-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基)苯基]脲 (**I-1**)

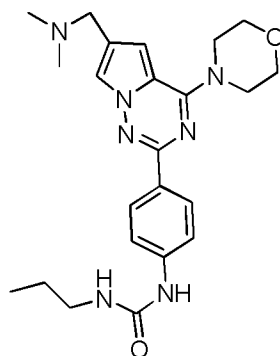


将化合物 **13a** (0.15 mmol) 溶于经无水处理的 10 mL 二氯甲烷中, 加入 3 当量的乙基异氰酸酯, 室温搅拌过夜。过滤即得目标化合物。

白色固体 (22 mg, 34.6%)。m.p. 222-224 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.65 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 4.5 Hz,

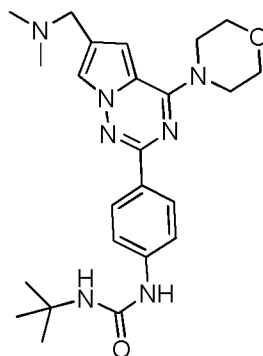
4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.12 (quint, $J = 5.8, 7.1$ Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。ESI-MS: 424 (M+1)。

1-丙基-3-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]脲 (**I-2**)



以丙基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (23 mg, 35.1%)。m.p. 224-225°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.05 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.05 (q, $J = 5.8, 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.44 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。ESI-MS: 438 (M+1)。

1-叔丁基-3-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]脲 (**I-3**)

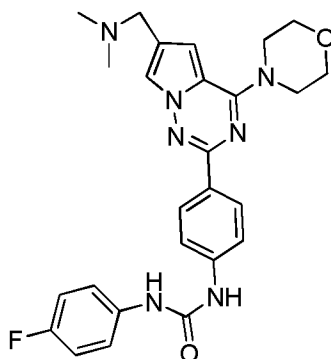


以叔丁基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (11 mg, 16.3%)。m.p. 220-224°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.05 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.30 (s, 9H)。
ESI-MS: 452 (M+1)。

5

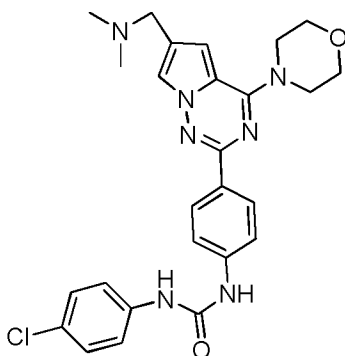
1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-2-基)苯基]-3-对氟苯基脲 (**I-4**)



以对氟苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯,其余的制备过程同 **I-1**。白色固体 (30 mg, 40.9%)。m.p. 217-219°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.43 (s, 6H)。ESI-MS: 490 (M+1)。

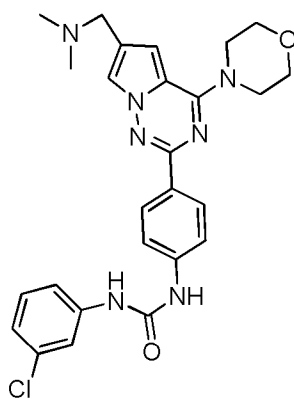
15

1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-2-基)苯基]-3-对氯苯基脲 (**I-5**)



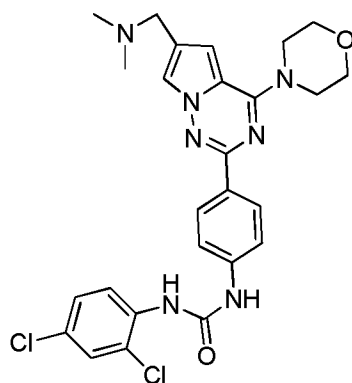
以对氯苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯，其余的制备过程同 **I-1** 的制备。
白色固体 (43 mg, 56.8%)。m.p. 237°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):
δ 8.95 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (d,
J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (s,
1H), 4.06 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.43
(s, 6H)。ESI-MS: 506 (M+1), 508 (M+2+1)。

1-[4- (6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3-间氯苯基脲 (**I-6**)



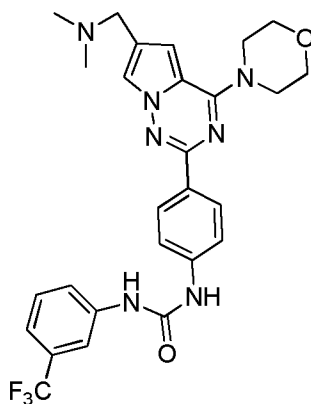
以间氯苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯，其余的制备过程同 **I-1** 的制备。
白色固体 (25 mg, 33.0%)。m.p. 173-176°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):
δ 9.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz,
1H), 7.73 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H),
7.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.6 Hz,
4H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H)。ESI-MS: 506 (M+1),
508 (M+2+1)。

1-[4- (6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3- (2, 4-二氯苯基) 脲 (**I-7**)



以 2,4-二氯苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯，其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (29 mg, 35.8%)。m.p. 225℃分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H)。ESI-MS: 540 (M+1), 542 (M+2+1)。

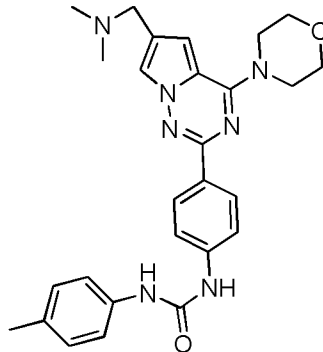
1- [4- (6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3-间三氟甲基苯基脲 (**I-8**)



以间-三氟甲基苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯，其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (81 mg, 100%)。m.p. 160-163℃。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.5, 8.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.1

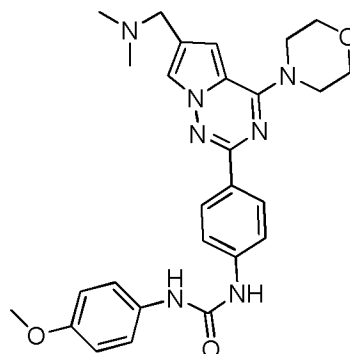
Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.43 (s, 6H)。ESI-MS: 540 (M+1)。

1-对甲苯基-3-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三
5 嗪-2-基) 苯基]脲 (**I-9**)



以对甲苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。
白色固体 (37 mg, 50.8%)。m.p. 230°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):
10 δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 1.2$ Hz,
1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 1.2$ Hz,
1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.79
(t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.24 (s, 3H)。ESI-MS: 486 (M+1)。

1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯
15 基]-3-对甲氧基苯基脲 (**I-10**)

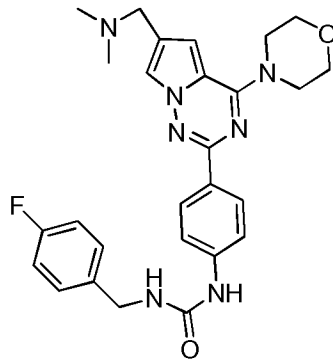


以对甲氧基苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的
制备。白色固体 (49 mg, 65.2%)。m.p. 235°C 分解。¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (s, 6H)。ESI-MS: 502 (M+1)。

5

1-对氟苄基-3-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]脲 (**I-11**)

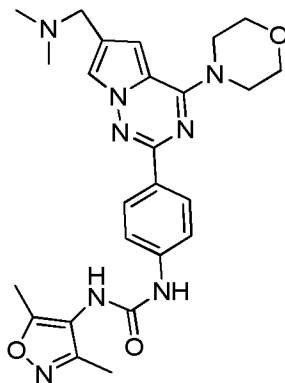


10

以对氟苄基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (32 mg, 42.4%)。m.p. 219-223°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (dd, $J = 5.7, 8.6$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.42 (s, 6H)。ESI-MS: 504 (M+1)。

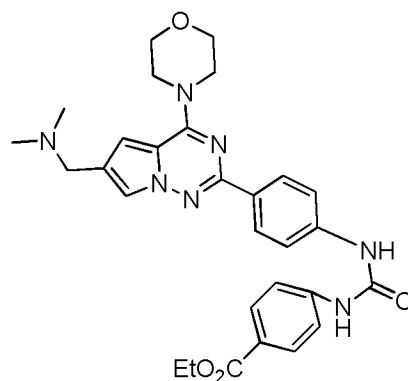
15

1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3-(3, 5-二甲基异恶唑) 脲 (**I-12**)



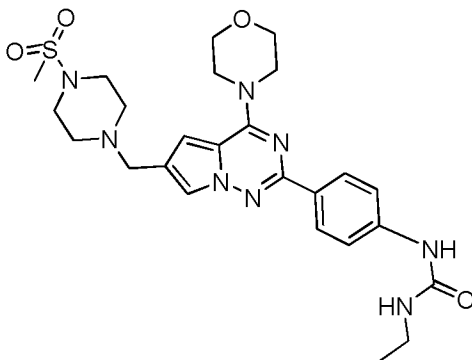
以 3,5-二甲基异恶唑-4-异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (24 mg, 31.7%)。m.p. 236°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。ESI-MS: 505 (M+1)。

1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基)苯基]-3-对乙氧羰基苯基脲 (**I-13**)



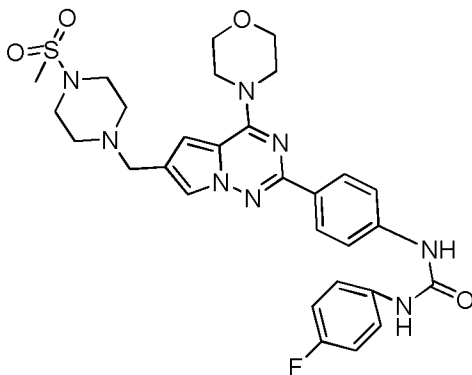
以对乙氧羰基苯基异氰酸酯代替乙基异氰酸酯, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (47 mg, 57.7%)。m.p. 175-176°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.89 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。ESI-MS: 544 (M+1)。

1-乙基-3-{4-[6-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}苯基}脲 (**I-17**)



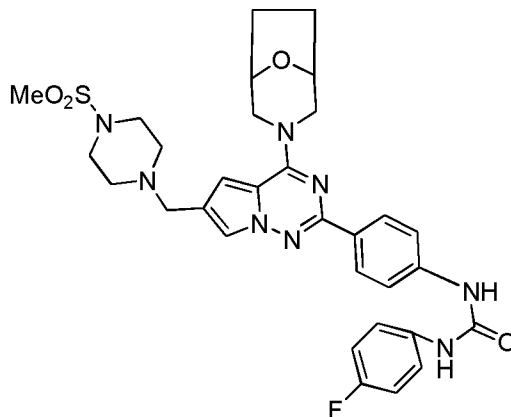
除了用化合物 **13b** 代替 **13a**, 其余的制备过程同 **I-1** 的制备。白色固体 (34 mg, 41.8%)。m.p. 200°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.92 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.36 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.79 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.49 – 3.37 (m, 4H), 3.11 (quint, *J* = 5.6, 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (br, s, 4H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。ESI-MS: 543 (M+1)。

1- {4- {6- [(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4] 并三嗪-2-基} 苯基} -3-对氟苯基脲 (**I-18**)



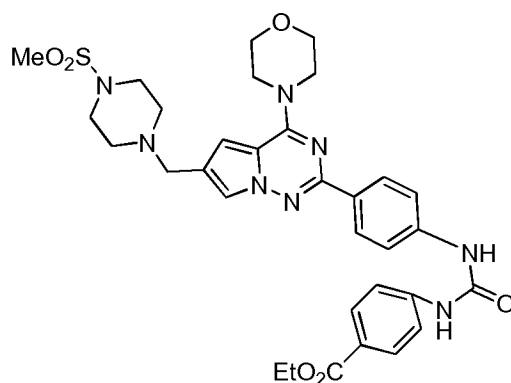
除了用化合物 **13b** 代替 **13a**, 其余的制备过程同 **I-4** 的制备。白色固体 (45 mg, 49.3%)。m.p. 255-256°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 4.8, 8.8 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (br, s, 4H), 3.80 (br, s, 4H), 3.58 – 3.38 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (br, s, 4H)。ESI-MS: 609 (M+1)。

1-{4-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4- (8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3-对氟苯基脲 (**I-19**)



除了用化合物 **13c** 代替 **13a**, 其余的制备过程同 **I-4** 的制备。白色固体(31 mg, 32.6%)。m.p. 266-267°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.0, 8.8 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.51 (br, s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.32 (br s, 4H), 3.11 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 1.89 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 2H)。ESI-MS: 635 (M+1)。

1-{4-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3-对乙氧羰基苯基脲 (**I-20**)



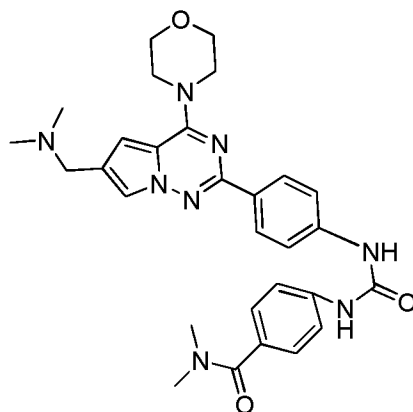
除了用化合物 **13b** 代替 **13a**, 其余的制备过程同 **I-13** 的制备。白色固体 (40 mg, 40.2%)。m.p. 260-262°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.15 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72

(s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (s, 3H), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.05 (br s, 4H), 3.79 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.87 (br s, 4H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。ESI-MS: 663 (M+1)。

13、化合物 **I-14~I-16** 的通用制备方法

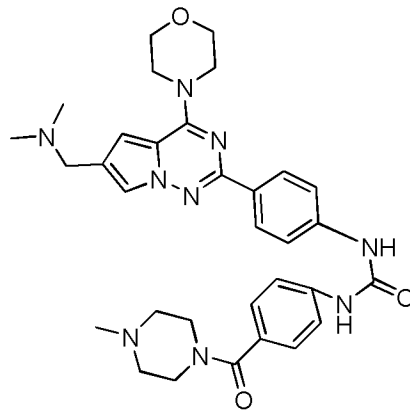
将相应的羧酸 (0.5 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺和三乙胺 (101 mg, 1 mmol) 中, 加入叠氮磷酸二苯酯 (165 mg, 0.6 mmol), 室温反应 1 小时, 倒入水中, 过滤, 滤饼在真空干燥箱中室温干燥 24 小时, 得到对酰胺基苯甲酰叠氮化物。化合物 **13** (0.1 mmol) 与对酰胺基苯甲酰叠氮化物 (0.2 mmol) 在无水处理的二氧六环中回流 3 小时。减压蒸除溶剂, 用二氯甲烷和甲醇混合溶剂溶解, 制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 8 : 1), 得到纯的目标产物。

1-[4- (6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3- (4-二甲氨基羰基苯基) 脲 (**I-14**)



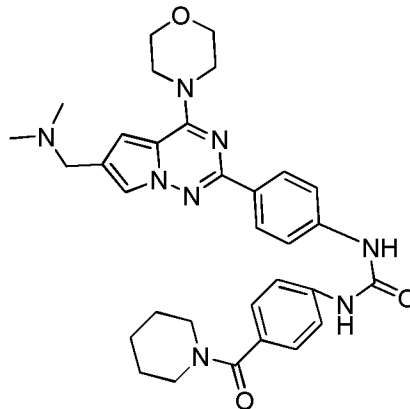
按照 13 所述通用方法, 起始原料为 4-(二甲氨基甲酰基)苯甲酸, 所得 4-(二甲氨基甲酰基)苯甲酰叠氮化物与 **13a** 反应, 得到浅黄色固体 (14 mg, 25.8%)。m.p. 240°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.59 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.96 (s, 6H), 2.69 (s, 6H)。ESI-MS: 543 (M+1)。

1-[4- (6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苯基]-3-[4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基]脲 (**I-15**)



按照 13 所述通用方法, 起始原料为 4-(4-甲基哌嗪基-1-羰基)苯甲酸, 所得 4-(4-甲基哌嗪基-1-羰基)苯甲酰叠氮化物与化合物 **13a** 反应, 得到白色固体 (9 mg, 15.1%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.63 (br, s, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.07 (br, s, 6H), 3.80 (br, s, 4H), 3.51 (br, s, 4H), 3.06 (br s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.38 (br s, 2H), 2.24 (s, 3H)。ESI-MS: 598 (M+1)。

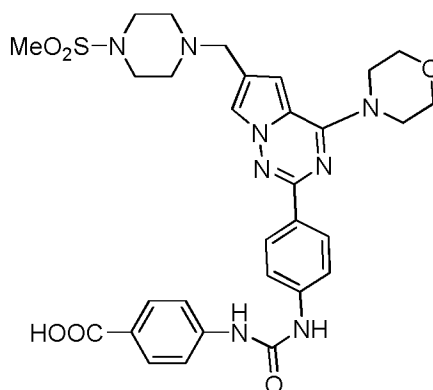
1-[4-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基)苯基]-3-[(4-哌啶-1-羰基)苯基]脲 (**I-16**)



按照 13 所述通用方法, 起始原料为 4-(哌啶基-1-羰基)苯甲酸, 所得 4-(哌啶基-1-羰基)苯甲酰叠氮化物与化合物 **13a** 反应, 得到黄色固体 (11 mg, 18.9%)。m.p. 184-186°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.57 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.07 (br, s, 6H),

3.79 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 3.38 (br, s, 4H), 2.58 (s, 6H), 1.60 (br, s, 2H), 1.50 (br, s, 4H)。ESI-MS: 583 (M+1)。

14、1-{4-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3-对羧基苯基脲 (**14**) 的制备

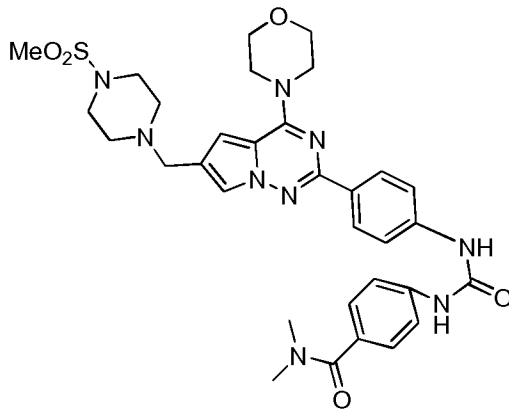


化合物 **I-20** (395 mg, 0.6 mmol) 悬浮于 20 mL 四氢呋喃, 10 mL 甲醇, 加入 4 mL 1M 氢氧化钾溶液, 回流 3 小时。冷却, 加入 2 mL 乙酸, 析出固体, 过滤, 得到白色固体 (312 mg, 82.0%)。m.p. 207-209°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 4.04 (br s, 4H), 3.79 (br s, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (br, s, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H)。LC-MS: 635 (M+1)。

15、化合物 **I-21**-**I-23**) 的通用制备方法:

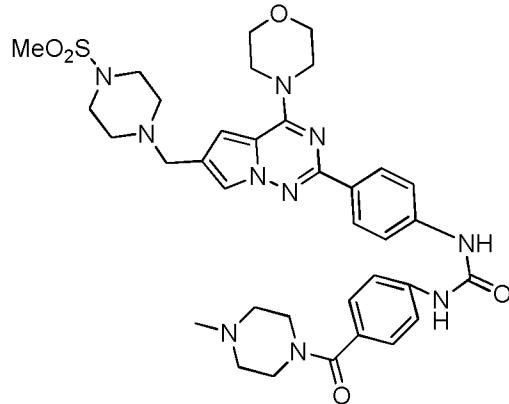
化合物 **14** (95 mg, 0.15 mmol), 二异丙基乙胺 (116 mg, 0.9 mmol), 苯并三氮唑-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (284 mg, 0.75 mmol) 溶于 5 mL N, N-二甲基甲酰胺, 室温下搅拌 1 小时, 加入各种相应的胺 (0.6 mmol), 室温下搅拌 4-6 小时。倒入 50 mL 水中, 乙酸乙酯萃取, 制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 得到产物。

1-{4-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3- (4-二甲氨基羰基苯基) 脲 (**I-21**)



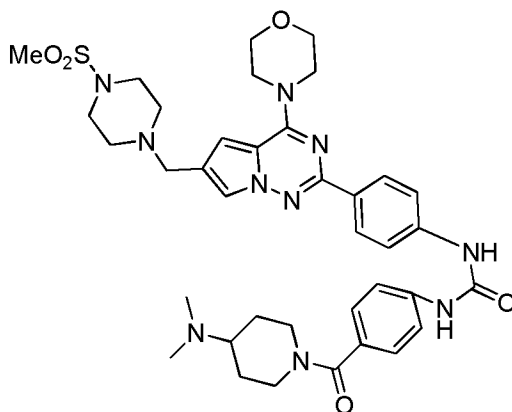
浅黄色固体 (38 mg, 38.3%)。m.p. 248-250°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.40 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.79 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.96 (s, 6H), 2.87 (s, 3H)。ESI-MS: 684 (M+23)。

1-{4-[6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3-[4- (4-甲基哌嗪-1-羰基) 苯基]脲 (**1-22**)



浅黄色固体 (40 mg, 37.2%)。m.p. 185-188°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.79 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.50 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.38 (br s, 4H), 2.24 (s, 3H)。ESI-MS: 717 (M+1)。

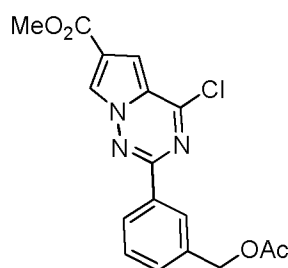
1-{4-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基} 苯基}-3-[4- (4-二甲氨基哌啶-1-羰基) 苯基]脲 (**I-23**)



白色固体 (44 mg, 39.4%)。m.p. 200-202 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO):
 5 δ 9.12 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 4H),
 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.79 (t, *J*
 = 4.2 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.32 (br s, 8H), 3.12 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H),
 2.94 (s, 1H), 2.68 (s, 6H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.63 – 1.48 (m, 2H)。ESI-MS:
 745 (M+1)。

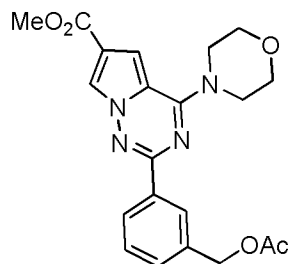
10

16、 2- (3-乙酰氧甲基苯基) -4-氯吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸
 甲酯 (**15**)的制备



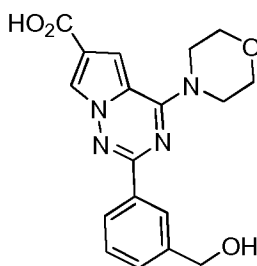
以 341 mg **IIIb** (1 mmol) 为原料, 以制备化合物 **8** 相同的方式制备化
 15 合物 **15**。粗产物过柱纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 得到白色固体 (197
 mg, 54.8%)。m.p. 154-155 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 – 8.29 (m,
 3H), 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.94 (s,
 3H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS: 360 (M+1), 362 (M+2+1)。

17、2-(3-乙酰氧甲基苯基)-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**16**) 的制备



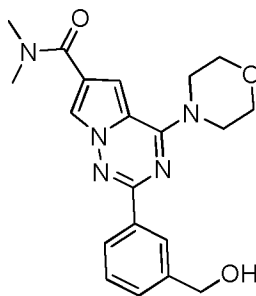
以 180 mg 化合物 **15** (0.5 mmol) 为原料, 与制备化合物 **9** 相同的方式
 5 制备化合物 **16**。白色固体 (177 mg, 86.3%)。m.p. 204-205°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 – 8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: 411 (M+1)。

18、2-(3-羟甲基苯基)-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-6-甲酸 (**17**) 的制备



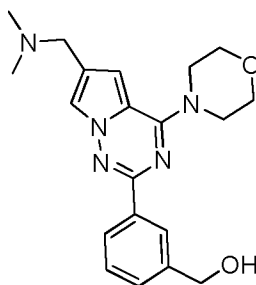
以 150 mg 化合物 **16** (0.366 mmol) 为原料, 以制备化合物 **11** 相同的制
 备方式制备化合物 **17**。白色固体 (111 mg, 85.7%)。m.p. 254°C 分解。¹H NMR
 15 (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.13 – 8.10 (m, 1H), 7.44 – 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.80 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。LC-MS: 355 (M+1)。

19、2-(3-羟甲基苯基)-N,N-二甲基 4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-6-甲酰胺 (**18**) 的制备



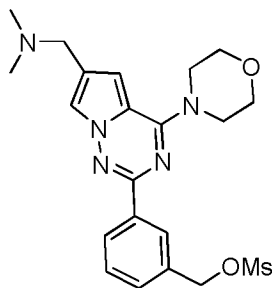
以 92 mg 化合物 **17** 为原料 (0.26 mmol), 以制备化合物 **12a** 相同的制备方式制备化合物 **18**。白色固体 (80 mg, 80.8%)。m.p. 170-171°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.87 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.20 (br, s, 6H)。LC-MS: 382 (M+1)。

20、2-(3-羟甲基苯基)-6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**I-24**) 的制备



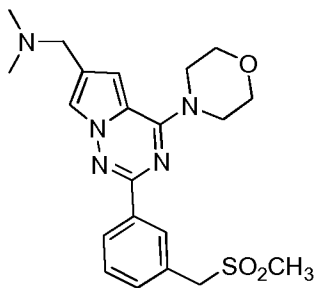
以 70 mg 化合物 **18** (0.184 mmol) 为原料, 以制备化合物 **13a** 相同的制备方式制备化合物 **I-24**。白色固体 (100%)。m.p. 163-165°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 2.4, 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.44 (s, 6H)。MS (EI) *m/e*(%): 367 (M⁺, 16)。

21、3-(6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基) 苄基甲磺酸酯 (**19**) 的制备



将化合物 **I-24** (36.7 mg, 0.1 mmol) 溶于 5 mL 无水处理的二氯甲烷中，冷却到 0℃，加入甲磺酰氯 (14 μL, 0.12 mmol)，三乙胺 (16 μL, 0.12 mmol)。0℃反应 30 分钟。依次用饱和的碳酸氢钠，水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到 45 mg 白色固体 (100%)。m.p. 178-179℃。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 1.8, 5.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.56 (s, 6H)。MS (EI) *m/e*(%): 350 (M-MeSO₃, 30)。

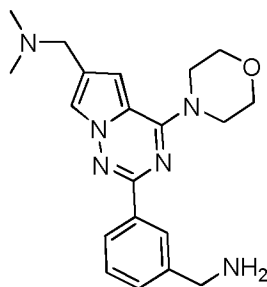
22、2-(3-甲磺酰基甲基苯基)-6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪 (**I-25**) 的制备



将化合物 **19** (45 mg, 0.1 mmol) 和甲基亚磺酸钠 (41 mg, 0.4 mmol) 溶于 2 mL N-甲基吡咯烷酮中，微波反应 30 分钟，温度为 120℃，功率为 100 瓦。反应完毕后，倒入水中，乙酸乙酯萃取三次，二氯甲烷萃取三次，合并有机层，无水硫酸钠干燥，减压浓缩至少量溶剂，用制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 6 : 1)，得到 12 mg 白色固体 (28.0%)。m.p. 143-144℃。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11

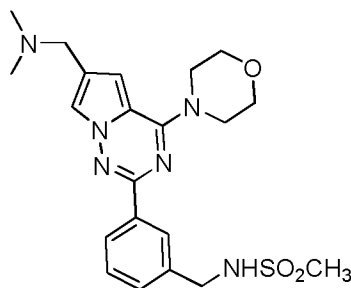
(t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.88 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)。MS (EI) m/e (%): 429 (M^+ , 12)。

23、2-(3-氨基甲基苯基)-6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪 (**20**) 的制备



在化合物 **19** (80 mg, 0.18 mmol) 中加入 20 mL 甲醇的饱和氨溶液, 80 °C 封管反应 8 小时。浓缩后用制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 6 : 1), 得到 37 mg 无色油状物 (56.2%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 8.17–8.13 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41–7.39 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.41 (s, 6H)。LC-MS: 367 ($M+1$)。

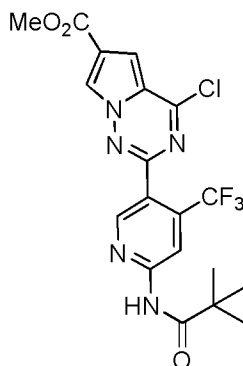
24、2-(3-甲磺酰氨基甲基苯基)-6-二甲氨基甲基-4-吗啉基吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪 (**I-26**) 的制备



以 37 mg 化合物 **20** (0.1 mmol) 为原料, 以制备化合物 **19** 相同的制备方式制备化合物 **I-26**。用制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 8 : 1), 得到 12 mg 浅黄色固体 (26.7%)。m.p. 238–240 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 6.88

(s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (br, s, 4H), 3.81 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.51 (s, 6H)。MS (EI) m/e (%): 444 (M^+ , 16)。

- 5 25、2-（4-三氟甲基-6-特戊酰胺基吡啶-3-基）-4-氯吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯（**21**）的制备

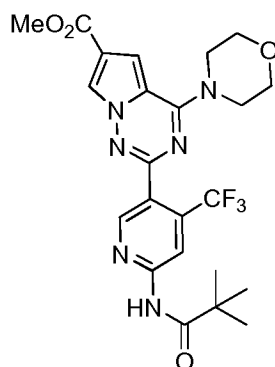


10 以 300 mg **IIIc** (0.686 mmol) 为原料, 以制备化合物 **8** 相同的制备方式制备化合物 **21**。浅黄色固体 (290 mg, 92.9%)。m.p. 172-173°C。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.47 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LC-MS: 478 ($M+23$), 480 ($M+2+23$)。

26、化合物 **22** 的制备

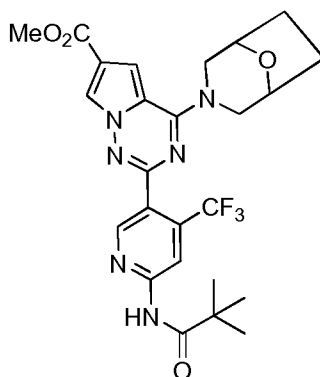
15 化合物 **22** 的制备同化合物 **9** 的制备。

2-（4-三氟甲基-6-特戊酰胺基吡啶-3-基）-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯（**22a**）



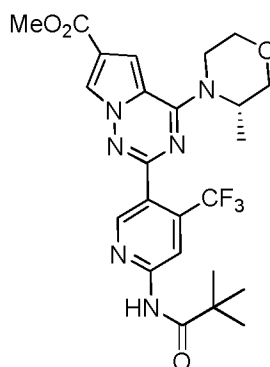
以 100 mg 化合物 **21** (0.22 mmol) 为原料制备化合物 **22a**。白色固体 (73 mg, 65.8%)。m.p. 205°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.27 (s, 9H)。LC-MS: 507 (M+1)。

2-(4-三氟甲基-6-特戊酰胺基吡啶-3-基)-4-(8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**22b**)



以 276 mg 化合物 **21** (0.61 mmol) 为原料制备化合物 **22b**。浅黄色固体 (274 mg, 84.8%)。m.p. 175-176°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.52 (br s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (br s, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)。LC-MS: 533 (M+1)。

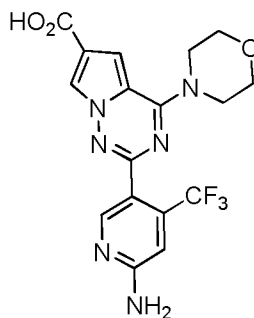
(*S*)-2-(4-三氟甲基-6-特戊酰胺基吡啶-3-基)-4-(3-甲基吗啉基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸甲酯 (**22c**)



以 210 mg 化合物 **21** (0.46 mmol) 为原料制备化合物 **22c**。浅黄色固体 (145 mg, 60.4%)。m.p. 225-226°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.61 (br, 1H), 4.03- 3.96(m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81- 3.64(m, 3H), 3.53 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.43-1.31 (m, 3H), 1.27 (s, 9H)。LC-MS: 521 (M+1)。

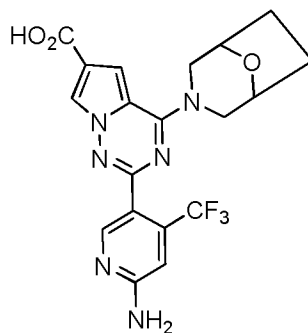
27、化合物 **23** 的制备

2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) -4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三
10 嗪-6-甲酸 (**23a**)



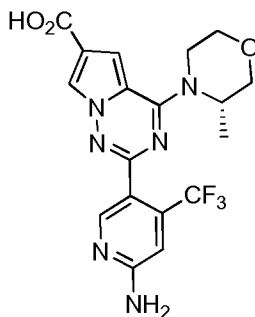
化合物 **22a** (300 mg, 0.59 mmol) 悬浮于 10 mL 乙醇, 加入 1.5 mL 2M 氢氧化钾溶液, 回流 1 小时, 基本反应完全。加入 2 mL 乙酸, 减压蒸除大部分溶剂, 析出固体, 过滤, 得到化合物 **23a**。白色固体 (224 mg, 92.6%)。m.p. 244-245°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 4.00(t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 3.73(t, *J* = 4.0 Hz, 4H)。LC-MS: 409 (M+1)。

2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) -4- (8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)
20 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸 (**23b**)



以化合物 **23a** 相同的制备方式制备化合物 **23b**。以 250 mg 化合物 **22b** (0.45 mmol) 为原料制备化合物 **23b**。白色固体 (102 mg, 51.9%)。m.p. 284-285 °C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.82 (s, 3H), 4.47 (br s, 2H), 4.42 (br s, 2H), 3.32 (br s, 2H), 1.87 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.68 (m, 2H)。LC-MS: 435 (M+1)。

(*S*)-2-(4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基)-4-(3-甲基吗啉基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-甲酸 (**23c**)

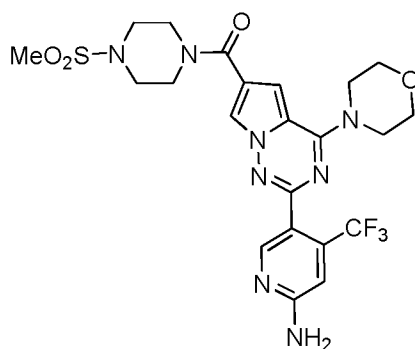


以化合物 **23a** 相同的制备方式制备化合物 **23c**。以 1.8 g 化合物 **22c** (3.46 mmol) 为原料制备化合物 **23c**。白色固体 (1.33 g, 91.2%)。m.p. > 300 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.89 (br, 1H), 4.52 (br, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.51 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)。LC-MS: 423 (M+1)。

28、 化合物 **24** 的制备

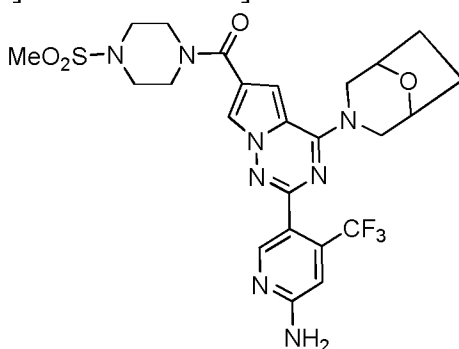
化合物 **24** 的制备同化合物 **12** 的制备。

[2-(4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基)-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-基] (4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 酮 (**24a**)



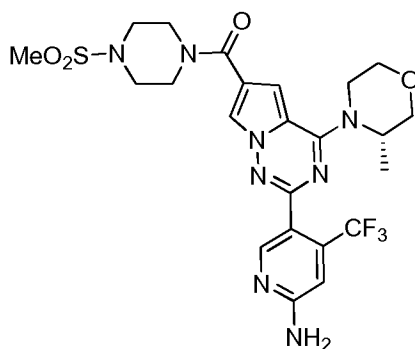
以 220 mg 化合物 **23a** (0.54 mmol) 为原料制备化合物 **24a**。白色固体 (253 mg, 84.7%)。m.p. 197-198°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.36 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (s, 3H), 4.04 – 3.92 (m, 4H), 3.73 (br s, 8H), 3.20 – 3.11 (m, 4H), 2.91 (s, 3H)。MS (EI) *m/e* (%): 554 (68, M⁺)。

[2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) - 4- (8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-基] (4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 酮 (**24b**)



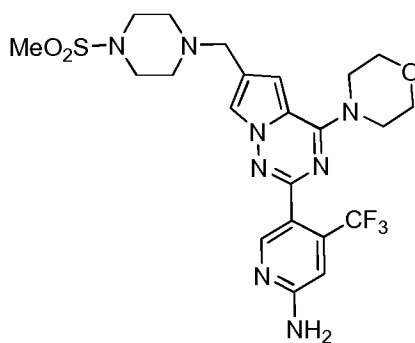
以 90 mg 化合物 **23b** (0.21 mmol) 为原料制备化合物 **24b**。白色固体 (113 mg, 93.8%)。m.p. 175°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.49 (br s, 4H), 3.91 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.55 (br s, 2H), 3.28 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H)。LC-MS: 581 (M+1)。

(*S*) -[2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) - 4- (3-甲基吗啉基) 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-6-基] (4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 酮 (**24c**)



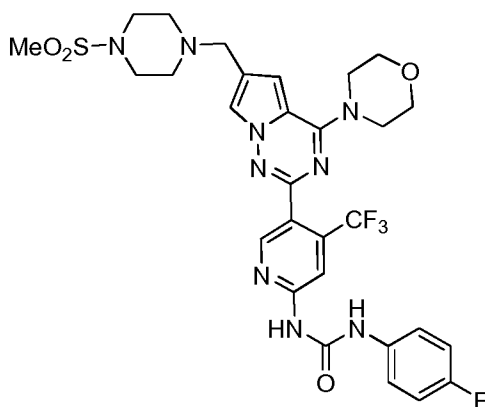
以 2.42 g 化合物 **23c** (4.86 mmol) 为原料制备化合物 **24c**。淡黄色固体 (3 g, 92.2%)。m.p. 200-202°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.90 (s, 3H), 4.81 – 4.40 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。LC-MS: 569 (M+1)。

29、 2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) - 6-[(4-甲磺酰基) 哌嗪-1-基] 甲基-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**I-27**) 的制备



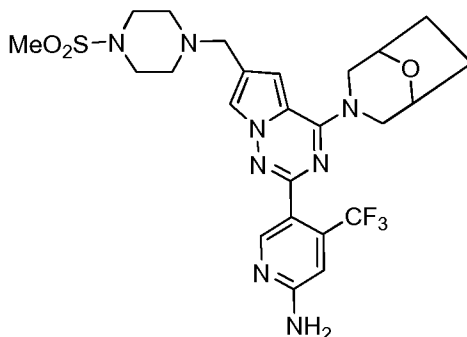
以 200 mg 化合物 **24a** (0.36 mmol) 为原料制备 **I-27**，制备过程同化合物 **13** 的制备。制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1)。浅黄色固体 (43 mg, 22.0%)。m.p. 122-123°C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.51 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.82 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.27 (br s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.62 (br s, 4H)。MS (EI) *m/e* (%): 540 (M⁺, 5)。

30、 1-对氟苯基-3-{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}脲 (**I-28**) 的制备



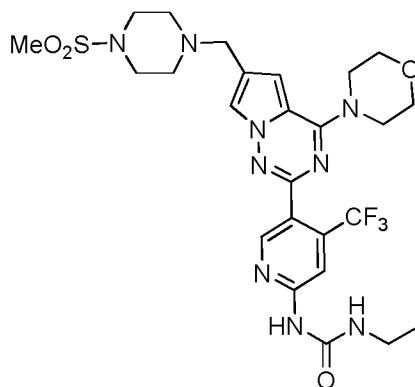
以 30 mg **I-27** (0.055 mmol) 为原料制备 **I-28**, 制备过程同 **I-1** 的制备。
制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1)。白色固体 (7 mg, 18.6%)。m.p.
204-205 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.38 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.75
(s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.06 (t,
J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 4H), 3.89 – 3.81 (m, 4H),
3.67 (s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.64 (br s, 4H)。ESI-MS: 678
(M+1)。

31、 2- (4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基) - 6-[(4-甲磺酰基) 哌嗪-1-基]
甲基-4- (8-氧-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**I-29**)
的制备



以 100 mg 化合物 **24b** (0.17 mmol) 为原料制备 **I-29**, 制备过程同化合物 **13** 的制备。制备板分离 (二氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1)。白色固体 (17 mg, 17.4%)。m.p. 138 °C。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (s, 1H), 7.57 (d,
J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.48
(br s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.47 (br s, 1H), 3.26 (t, *J* = 4.8 Hz,
4H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.00 – 1.96 (m, 2H), 1.89 – 1.79
(m, 2H)。MS (EI) *m/e* (%): 566 (M⁺, 5)。

32、1-乙基-3-{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}脲 (**I-30**) 的制备

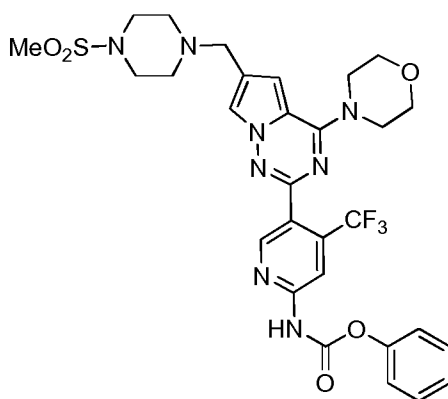


在 **I-27** (110 mg, 0.2 mmol) 和 1, 8-二氮环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU, 183 mg, 1.2 mmol) 的二氯甲烷溶液中加入乙基异氰酸酯 (85 mg, 1.2 mmol), 室温下搅拌两天。用乙醚重结晶得到 74 mg 白色固体 (60.5%)。m.p. 208°C 分解。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.98 (br s, 4H), 3.73 (br s, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 3.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.86 (s, 3H), 1.62 (br s, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。LC-MS: 612 (M+1)。

33、 化合物(**I-31**~**I-33**)的制备

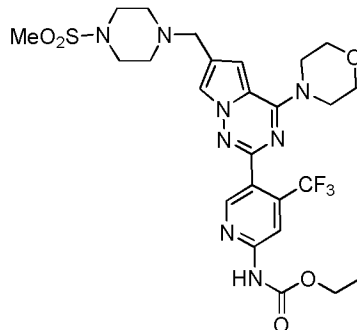
通用制备方法: 在 **I-27** (54 mg, 0.1 mmol) 和三乙胺 (101 mg, 1 mmol) 的氯仿溶液中加入相应的氯甲酸酯 (0.3 mmol), 室温下搅拌四天。粗产物用二氯甲烷/甲醇 (10 : 1) 过柱纯化。

{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸苯酯 (**I-31**)



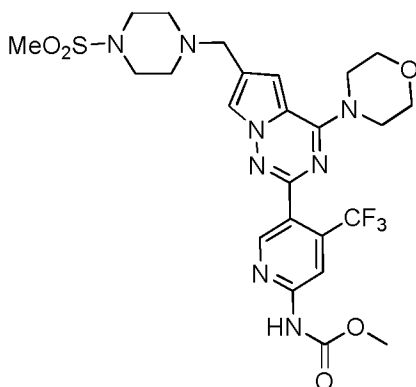
浅黄色固体。收率为 37.1%。m.p. 108-110℃。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.42 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 3.99 (br s, 4H), 3.74 (br s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.31 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.87 (s, 3H)。LC-MS: 661 (M+1)。

{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸乙酯 (**I-32**)



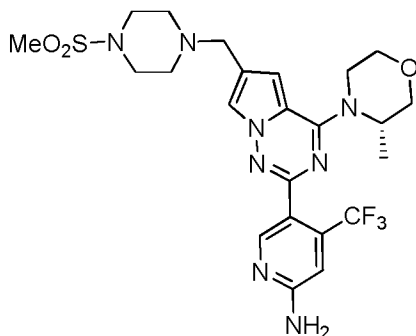
白色固体。收率为 50.7%。m.p. 211-213℃。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.83 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.26 (br s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: 613(M+1)。

{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯 (**I-33**)



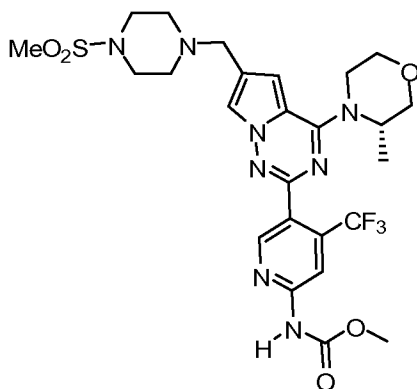
白色固体 (43.4%)。m.p. 212-214℃。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.27 (br s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (br s, 4H)。LC-MS: 599 (M+1)。

34、(S)-2-(4-三氟甲基-6-氨基吡啶-3-基)-6-[(4-甲磺酰基)哌嗪-1-基]甲基-4-(3-甲基吗啉基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪 (**I-34**) 的制备



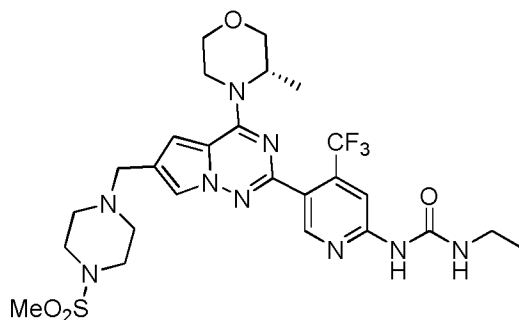
-40℃下, 在化合物 **24c** (1.8 g, 3.17 mmol) 的 50 mL 四氢呋喃溶液中滴加 1M 的硼烷四氢呋喃溶液 80 mL。该温度下反应 0.5 小时后, 回流 2 小时, 接着冷却至 0℃以下, 滴加浓盐酸 100 mL, 回流 1 小时。旋转蒸除大部分盐酸后, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 为 8 左右, 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得粗产品。粗产物用二氯甲烷/甲醇 (40 : 1) 过柱纯化。白色固体 (56.9%)。m.p. 262℃。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.77-3.41 (m, 8H), 3.11 (s, 6H), 2.87 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。LC-MS: 555 (M+1)。

35、(S)-{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-(3-甲基吗啉基) 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯 (**I-35**) 的制备



-40℃下，在 **I-34** (880 mg, 1.44 mmol) 和三乙胺 (1.5 g, 14.4 mmol) 的氯仿溶液中加入氯甲酸甲酯 (28.85 mmol)，该温度下搅拌 2 小时。粗产物用二氯甲烷/甲醇 (60 : 1) 过柱纯化。白色固体 (44.2%)。m.p. 150-152℃。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.00 – 3.52 (m, 9H), 3.27 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.62 (s, 4H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。LC-MS: 613 (M+1)。

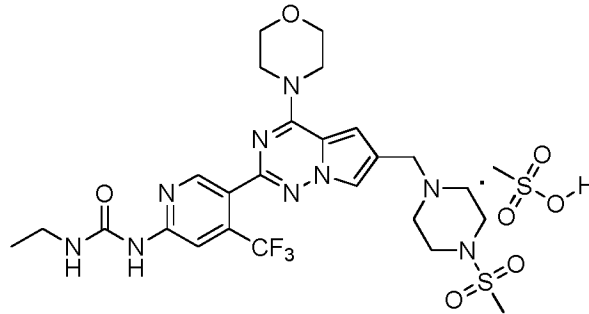
36. (S)-1-乙基-3-{5-{4-(3-甲基吗啉)-6-[4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基]甲基}吡咯[2,1-*f*][1,2,4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}脲 (**I-36**) 的制备



以化合物 **I-30** 相同的制备方式制备化合物 **I-36**。白色固体，¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.39 – 3.11 (m, 6H), 2.78 (s,

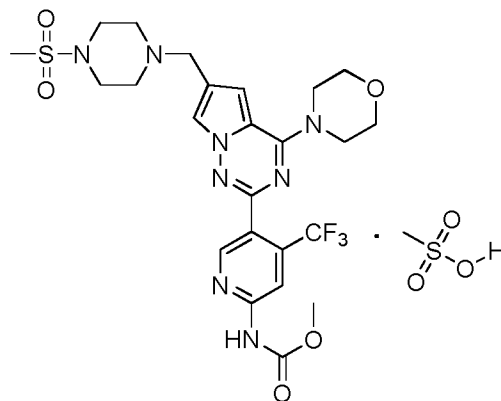
3H), 2.62 (s, 4H), 1.47 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

37、1-乙基-3-{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}脲甲磺酸盐



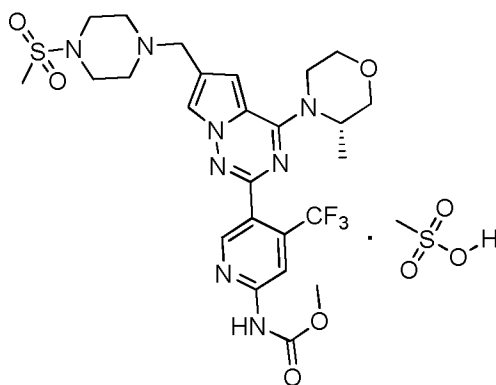
在 **I-30** (220 mg, 0.36 mmol) 的 10 mL 氯仿溶液中滴加 5% 甲磺酸的四氢呋喃溶液 600 μ L (0.47 mmol), 室温搅拌 1 小时。过滤得纯品。白色粉末状固体 (99.0%) m.p. 220 $^{\circ}$ C 分解。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.83 (br s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.75 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.28 – 3.01 (m, 6H), 3.0 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 155.03, 154.57, 153.91, 153.00, 150.65, 136.78 (q, $J = 32.1$ Hz, CF_3C), 123.24 (q, $J = 274.8$ Hz, CF_3), 123.51, 121.78, 113.99, 113.09, 108.30 (q, $J = 5.2$ Hz, CF_3CCH), 107.81, 66.37, 52.23, 50.49, 46.00, 42.93, 35.55, 34.45, 15.67, 15.67.

38、{5-{6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基) 甲基]-4-吗啉基吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基}-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯甲磺酸盐



在 **I-33** (300 mg, 0.50 mmol) 的 15 mL 四氢呋喃溶液中滴加 5% 甲烷磺酸的四氢呋喃溶液 978 μ L (0.77 mmol), 室温搅拌 5 小时, 往体系中加入乙醚至有大量固体析出, 过滤得纯品。白色固体 (100%) m.p. 240 $^{\circ}$ C 分解。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.94 (s, 1 H), 9.82 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.75 (s, 3 H), 3.67 – 3.43 (m, 4 H), 3.27 – 3.05 (m, 4 H), 3.02 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154.58, 154.16, 153.88, 152.90, 151.07, 137.029 (q, J = 31 Hz, CF₃C), 125.19, 123.23 (q, J = 274.9 Hz, CF₃), 121.84, 113.99, 113.07, 108.60 (q, J = 5 Hz, CF₃CH), 107.88, 66.35, 52.78, 52.22, 50.49, 46.03, 42.95, 35.57, 25.59。

39、(S)-{5-[6-[(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基]-4-(3-甲基吗啉基)吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪-2-基]-4-三氟甲基吡啶-2-基}氨基甲酸甲酯甲磺酸盐



在 **I-35** (231 mg, 0.38 mmol) 的 15 mL 四氢呋喃溶液中滴加 5% 甲烷磺酸的四氢呋喃溶液 589 μ L (0.46 mmol), 室温搅拌 3 小时。减压蒸除四氢呋喃, 得到胶状物, 在其中加入少量甲醇至全部溶解, 然后滴加乙醚至有固体析出, 过滤得纯品。白色粉末状固体 (80.72%)。m.p. 210 $^{\circ}$ C 分解。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.91 (s, 1 H), 9.86 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.90 (br s, 1 H), 4.45 (br s, 3 H), 4.00 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.88 – 3.61 (m, 7 H), 3.53 (s, 4 H), 3.15 (br s, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 2.41 – 2.26 (m, 3 H), 1.39 (br s, 3 H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154.60, 154.15, 153.68, 152.96, 151.09, 136.91 (q, J = 32.5 Hz, CF₃C), 125.26, 123.24 (q, J = 274.9 Hz, CF₃) 121.89, 114.05, 113.09, 108.60 (q, J = 5.5 Hz,

CF₃CH), 107.95, 70.51, 66.46, 52.78, 52.20, 50.48, 42.93, 35.58, 31.17, 13.19。

活性测试试验

对 PI3K α 激酶活性的抑制

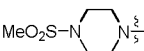
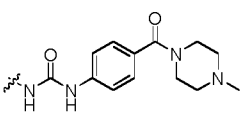
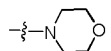
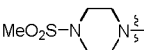
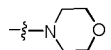
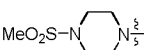
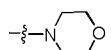
实验方法

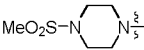
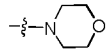
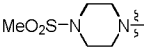
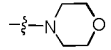
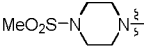
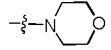
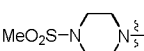
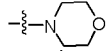
Kinase-Glo[®] Plus 激酶发光检测方法通过检测激酶反应后溶液中 ATP 的剩余含量来定量地检测纯化激酶的活性。激酶反应在 384 孔白板 (Greiner) 中进行, 每孔加入 1 μ L 受试化合物或对照 DMSO 和 5 μ L 反应缓冲液[10 mM Tris-HCl pH 7.5, 50 mM NaCl, 3 mM MgCl₂, 1 mM DTT(二硫苏糖醇), 0.05% CHAPS(3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate, 3-(3-胆胺丙基)二甲氨基-1-丙磺酸), 该反应缓冲液中另补加 12 μ M 底物 D-*myo*-Phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate(4,5-二磷酸磷脂酰肌醇)和 2 μ M ATP(三磷酸腺苷)。然后加入 4 μ L 含有 62.5 nM PI3K α 的反应缓冲液或无 PI3K α 的对照启动该激酶反应, 室温反应 1 小时后加入 10 μ L Kinase Glo-Plus 混合液终止反应 1 小时。用 EnVision 2104 多功能酶标仪 (Perkinelmer) 检测化学发光值。

实验结果

实验结果 (表 2) 表明本发明的如下 7 个化合物对 PI3K α 的抑制活性与 PI-103 相当甚至更好, 分别是 **I-22** (9.59 nM), **I-27** (8.37 nM), **I-28** (9.30 nM), **I-30** (8.19 nM), **I-32** (7.15 nM), **I-33** (2.84 nM), **I-35** (5.67 nM)。

表 2. 吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪类化合物对 PI3 α 的 IC₅₀

化合物编号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (nM)
PI-103						9.79
I-22	C		H			9.59
I-27	N		CF ₃	NH ₂		8.37
I-28	N		CF ₃	4-FPhNHCONH		9.30

I-30	N		CF ₃	EtNHCONH		8.19
I-32	N		CF ₃	EtOCONH		7.15
I-33	N		CF ₃	MeOCONH		2.84
I-35	N		CF ₃	MeOCONH		5.67

对人横纹肌肉瘤 Rh30 细胞的增殖抑制作用

在 96 孔板中按 3000 细胞/孔种下 Rh30 细胞，待贴壁后，分别加入浓度为 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μM 的待测化合物作用 72 小时后，弃掉培养液，加入三氯醋酸固定，蒸馏水洗五次，干燥，加入磺酰罗丹明 B 染色，用 1%冰醋酸洗五次，干燥，加入三羟甲基氨基甲烷缓冲液，酶标仪 560 nm 波长下测 OD 值，计算抑制率。实验结果如表 3 所示。上述实验结果显示本发明的化合物对 Rh30 细胞有很好的增殖抑制活性，其中 I-24, I-25, I-28 的 IC₅₀ 甚至达到数十纳摩尔级。

表 3. 吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪类化合物对 Rh30 细胞生长的抑制率

化合物	I-4	I-5	I-6	I-9	I-14	I-22	I-24	I-25	I-26
IC ₅₀ (μM)	0.4	1.24	1.36	0.99	0.5	0.54	0.074	0.039	0.24
化合物	I-27	I-28	I-29	I-30	I-31	I-33	I-34	I-35	
IC ₅₀ (μM)	0.73	0.074	3.42	0.82	5.06	2.52	0.53	0.47	

I-33 对人横纹肌肉瘤 Rh30 细胞和人神经胶质瘤 U87MG 细胞 PI3K 信号通路的影响

实验方法

Rh30 和 U87MG 细胞以 2×10^5 细胞/孔种入 12 孔板，贴壁过夜后加入新鲜无血清培养液饥饿 24 小时，加入不同浓度的活性较好的化合物 **I-33** 作用 1 小时，IGF-1 刺激 10 分钟后，收集裂解细胞，加入 4 $\times$ SDS 上样缓冲液[200 mM Tris.Cl (pH 6.8)、400 mM DTT、8% SDS(十二烷基磺酸钠)、0.4% 溴酚蓝、40%甘油]混合后煮沸 10 分钟。冷却后将等量样品上样于聚丙烯酰胺凝胶，在 Tris-甘氨酸电泳缓冲液 (25 mM Tris、250 mM 甘氨酸、0.1% SDS) 中以 80-100 V 电泳约 2 – 2.5 小时。用半干法将蛋白从凝胶转移至硝酸纤维素滤膜。

5 滤膜用含 5%脱脂奶粉的封闭液[5% 脱脂奶粉，20 mM Tris-HCl(pH 7.2-7.4)、150 mM NaCl、0.1%(v/v) Tween20]于摇床室温封闭 2 小时。然后，加入特异性一抗于 4℃ 杂交过夜。用洗液 [20 mM Tris-HCl(pH 7.2-7.4)、150 mM NaCl、0.1%(v/v) Tween20]室温洗 3 次，15 分钟/次。加入辣根过氧化物酶标记的二抗，室温置于摇床上平缓摇动 1 小时。洗液洗三次后，用 SuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate （Pierce Inc, Rochford, IL）发色后暴光、显影、定影、拍照。

实验结果

10 实验结果（图 1）表明 **I-33** 显著抑制了人横纹肌肉瘤 Rh30 细胞和人神经胶质瘤 U87MG 细胞内 PI3K 信号通路的转导。

I-30 和 I-33 对多种组织来源的人癌细胞株的增殖抑制作用

15 选取化合物 **I-30** 和 **I-33** 检测其对多种组织来源的人癌细胞株的增殖抑制作用，结果见表 4。

表 4. **I-30** 和 **I-33** 对多种人癌细胞株的增殖抑制作用。

化合物 细胞株	GDC0941 (μM)	I-33 (μM)	I-30 (μM)
B-BT474	0.256	0.062	0.032
B-MCF-7	0.519	——	2.51
C-HCT-116	8.1	10	9.7
C-LOVO	0.517	1.33	0.493
E-RL95-2	2.2	5.3	2
G-MKN-45	1.67	3.4	1.55
L-BEL-7402	3.2	4.9	3.2
LG-NCI-H23	1.2	0.73	0.89
LG-NCI-H460	1.66	1.52	0.66
O-SKOV-3	0.316	0.277	0.046
P-PC-3	0.636	1.58	0.601
S-RH30	0.478	0.486	0.256

从表 4 的结果可以看出, 化合物 **I-30** 和 **I-33** 在多个细胞株如结肠癌细胞 C-HCT-116、大肠癌细胞 C-LOVO、子宫内膜癌细胞 E-RL95-2、胃癌细胞 G-MKN-45、肝癌细胞 L-BEL-7402、横纹肌肉瘤细胞 S-RH30 上与阳性对照 GDC0941(购自于上海瀚香香料有限公司, 为二甲磺酸盐)的活性相当, 在一个数量级上, 但在 B-BT474 细胞株上活性明显优于阳性对照。

对人神经胶质瘤 U87mG 裸小鼠皮下移植瘤的生长抑制作用
实验方法

取生长旺盛期的瘤组织剪切成 1.5 mm³ 左右, 在无菌条件下, 接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径, 待肿瘤生长至 100-200 mm³ 后将动物随机分组。**I-33** 的甲磺酸盐按口服 50 mg/kg 组和 25 mg/kg 组; **I-30** 的甲磺酸盐按口服 50 mg/kg 组; GDC0941 甲磺酸盐按口服 50 mg/kg 组; 溶剂对照组给等量空白溶剂, 口服给药每天一次, 连续三周。整个实验过程中, 每周 2 次测量移植瘤直径, 同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为: $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V₀ 为分笼给药时 (即 d₀) 测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C(%), 计算公式如下: $T/C(\%) = (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100 \%$, T_{RTV}: 治疗组 RTV; C_{RTV}: 阴性对照组 RTV。

实验结果

实验结果如表 5 以及图 2 所示。**I-33** 甲磺酸盐每天口服给药 50 mg/kg 或 20 mg/kg, 一周后肿瘤生长即有明显减缓, 连续给药三周后能显著抑制 U87mG 裸小鼠皮下移植瘤的生长(图 2), 第 21 天的 T/C 百分数分别为 25.65% 和 32.61%, 其抑制肿瘤生长的效果优于 GDC0941 50 mg/kg 组。**I-30** 甲磺酸盐 50 mg/kg 组对该肿瘤生长也有明显抑制, 第 21 天所得 T/C 百分数为 37.26%, 而 GDC0941 50 mg/kg 组第 21 天所得 T/C 百分数为 51.40%。

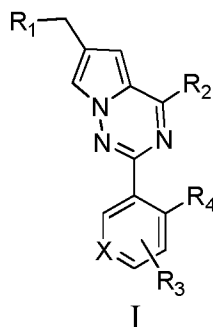
表 5. 对人神经胶质瘤 U87-MG 裸小鼠移植瘤的相对肿瘤增殖率

组别	相对肿瘤增殖率 T/C (%)						
	d0	d3	d7	d10	d14	d17	d21
GDC0941 50 mg/kg	100.00	75.12	79.34	74.75	56.86	53.57	51.40
I-30(甲磺酸盐)	100.00	67.89	54.35	60.45	42.46	41.64	37.26

50 mg/kg							
I-33(甲磺酸盐)	100.00	82.76	59.61	54.74	36.93	29.89	25.65
50 mg/kg							
I-33(甲磺酸盐)	100.00	84.69	65.90	55.24	37.48	31.92	32.61
20 mg/kg							

权 利 要 求

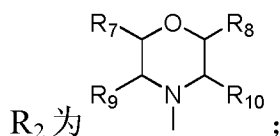
1、一种通式 I 表示的吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪类化合物, 其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物,



其中,

X = CH 或者 N;

R₁ 为 -NR₅R₆;



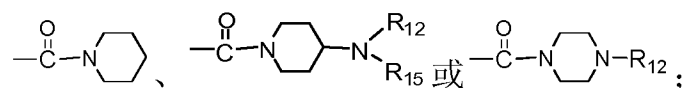
R₃ 为 -NH₂、-NHC(O)NHR₁₁、-NHC(O)OR₁₁、-NHC(O)R₁₁、-CH₂OH、-CH₂S(O)₂R₁₂ 或 -CH₂NHS(O)₂R₁₂;

R₄ 为 H 或者 CF₃;

R₅ 和 R₆ 各自独立地为 C1-C4 烷基, 或与它们相连的氮原子一起形成未取代或被取代基取代的 5-8 元饱和杂环, 所述取代基为 -S(O)₂R₁₂;

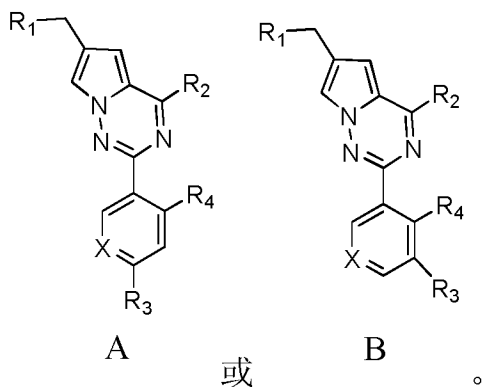
R₇、R₈、R₉ 和 R₁₀ 各自独立地为 H 或 C1-C3 烷基, 或者 R₇ 与 R₈ 或 R₉ 与 R₁₀ 以与它们相连的碳原子作为桥头碳原子与吗啉环一起形成二环杂桥环;

R₁₁ 为 C1-C4 烷基、未取代或被一个或多个取代基取代的 C3-C6 环烷基, 未取代或被一个或多个取代基取代的苄基、未取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 未取代或被一个或多个取代基取代的异恶唑基, 或者未取代或被一个或多个取代基取代的吡啶基, 所述一个或多个取代基选自卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、-CF₃、-C(O)OR₁₂、-C(O)NR₁₂R₁₅、

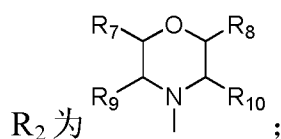


R_{12} 和 R_{15} 各自独立地为 C1-C3 的烷基。

2、根据权利要求 1 所述的吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪类化合物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物, 其具有下面通式 A 或通式 B 所示的结构:



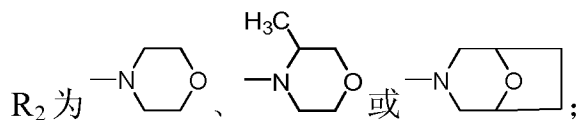
3、根据权利要求 1 或 2 所述的吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪类化合物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物, 其中,



R_5 和 R_6 与它们相连的氮原子一起形成的未取代或被取代基取代的饱和杂环为吡咯烷环、哌啶环或哌嗪环, 所述取代基为 $-S(O)_2R_{12}$ 。

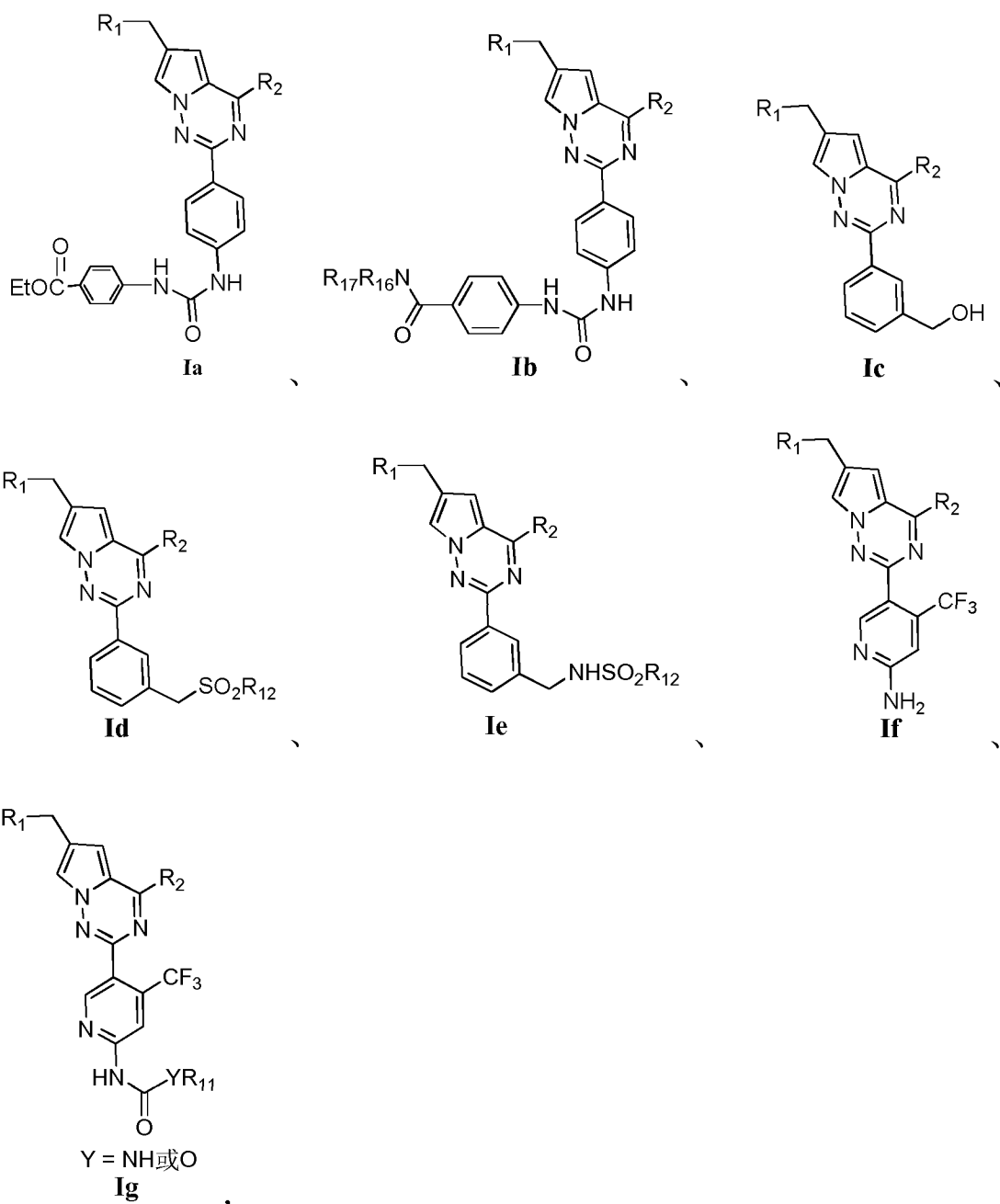
4、根据权利要求 3 所述的吡咯[2, 1-*f*][1, 2, 4]并三嗪类化合物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物, 其中,

R_1 为二甲氨基或 1-甲磺酰基哌嗪基;



R_{11} 为甲基、乙基、丙基、环丙基、叔丁基、异丁基、4-氟苄基、未取代或被一个或多个取代基取代的苯基, 未取代或被一个或多个取代基取代的异恶唑, 或者未取代或被一个或多个取代基取代的吡啶环, 所述取代基选自氟、氯、三氟甲基、甲基、甲氧基、乙氧羰基、二甲氨基羰基、4-甲基哌嗪-1-羰基、哌啶-1-羰基和 4-二甲氨基哌啶-1-羰基。

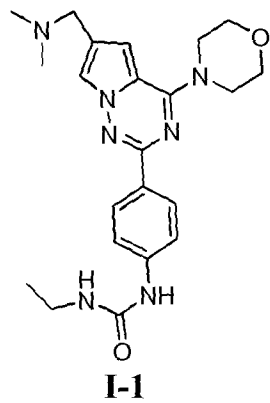
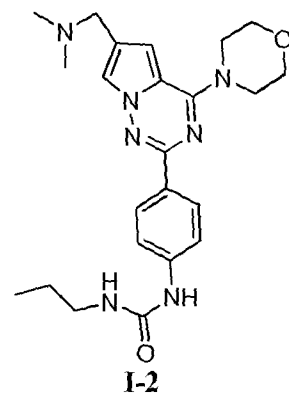
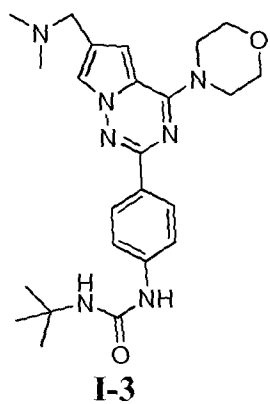
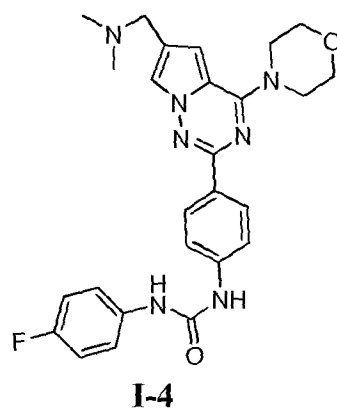
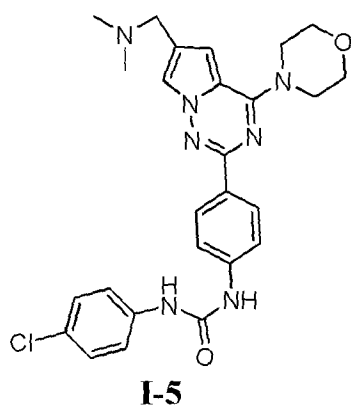
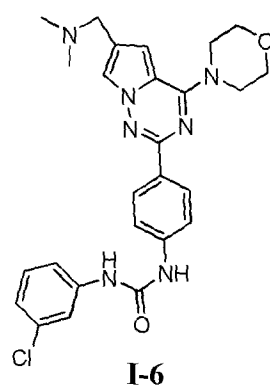
5、根据权利要求 1 所述的吡咯[2, 1-f][1, 2, 4]并三嗪类化合物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物，其具有如下面通式表示的结构：

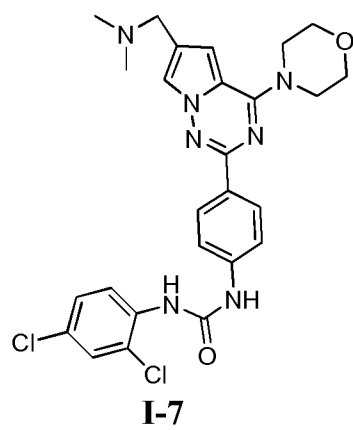
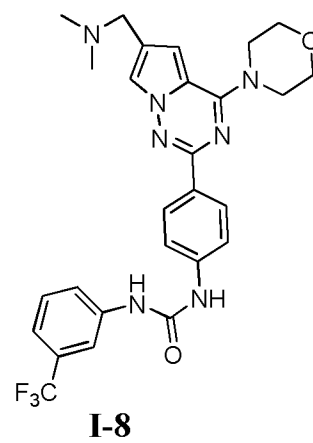
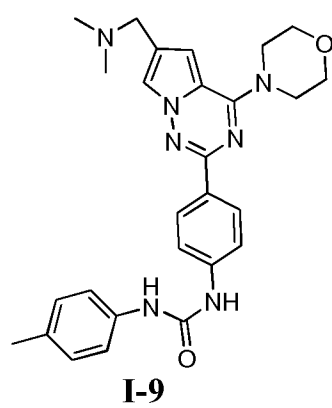
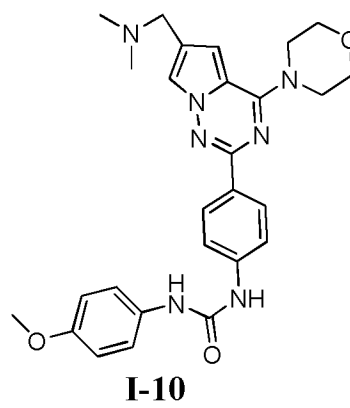
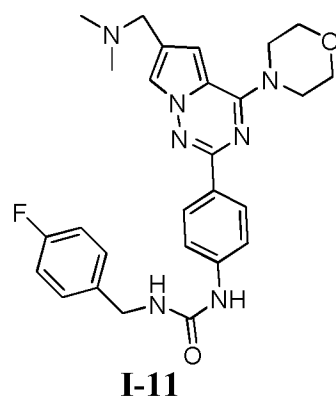
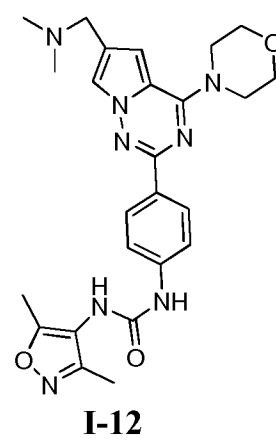


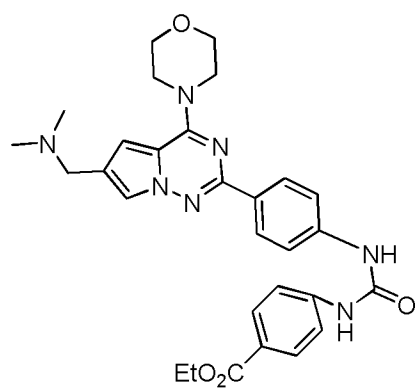
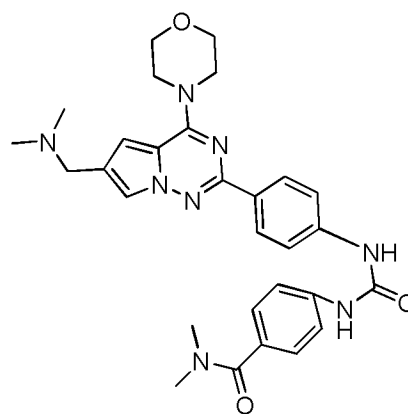
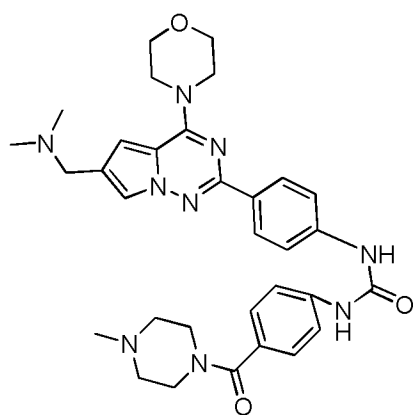
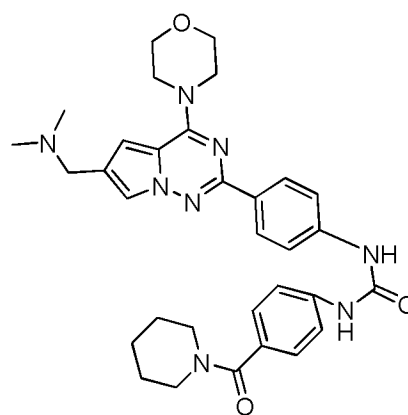
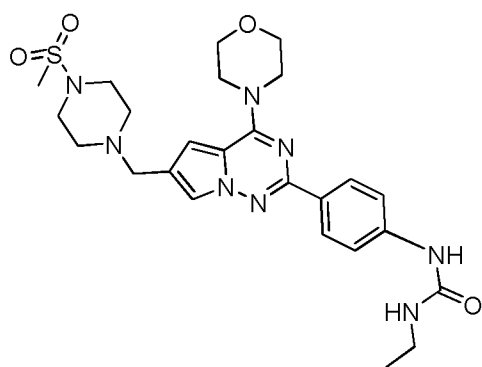
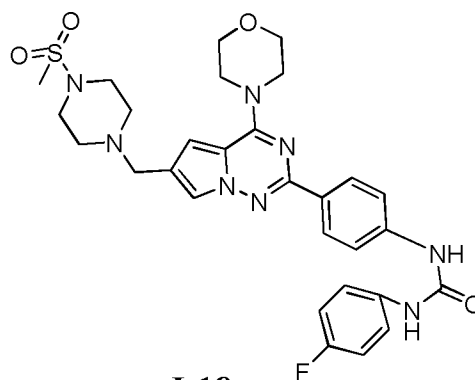
其中， R_1 、 R_2 、 R_{11} 和 R_{12} 与权利要求 1 中的定义相同，

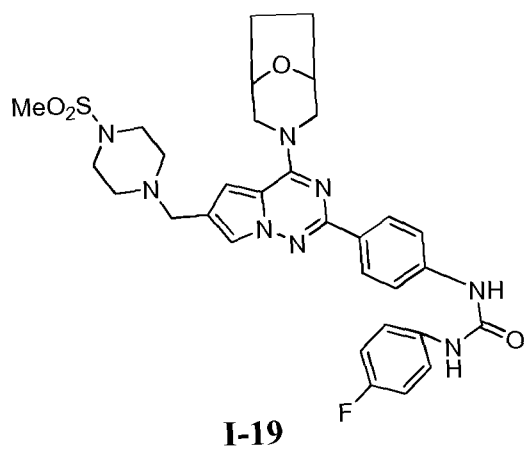
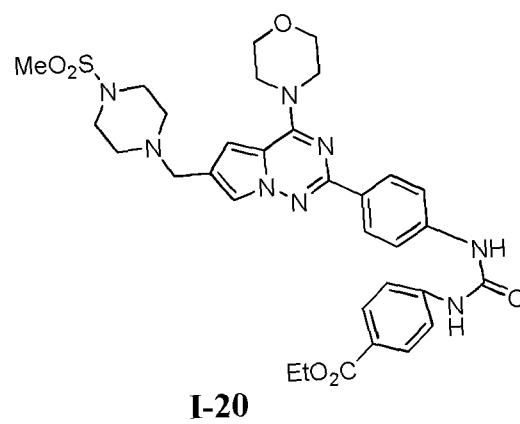
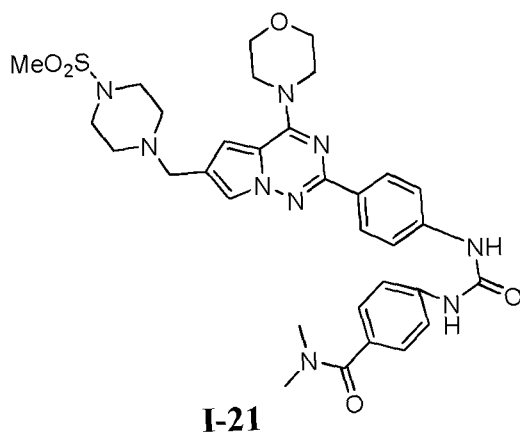
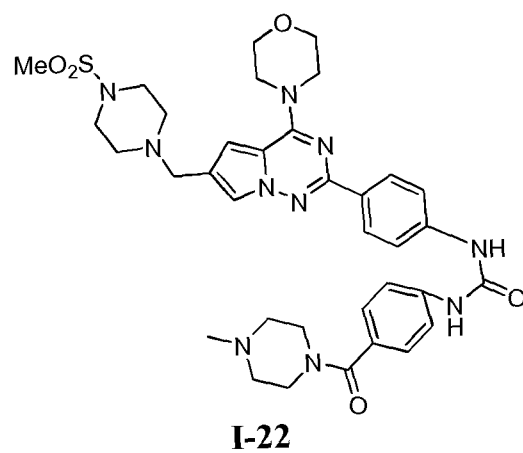
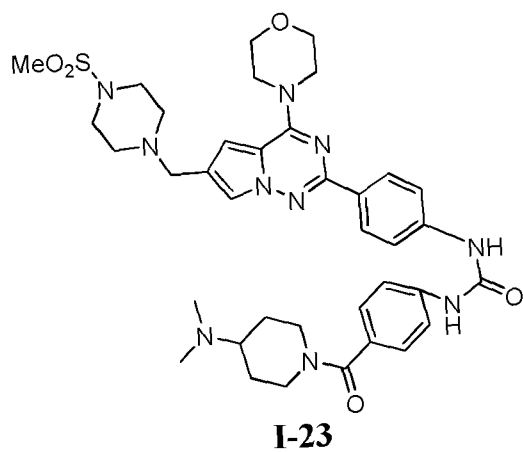
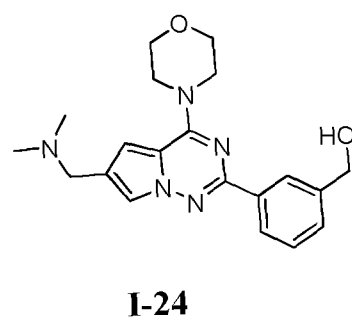
R_{16} 和 R_{17} 相同或不同，各自独立地为 C1-C4 烷基，或者 R_{16} 和 R_{17} 与它们相连的氮原子形成 4-甲基哌嗪基、4-二甲氨基哌啶基或哌啶-1-基。

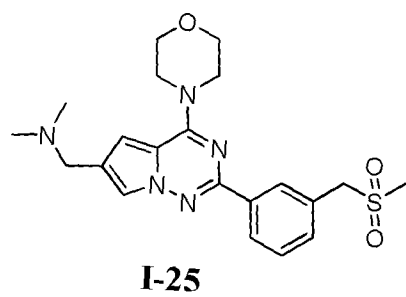
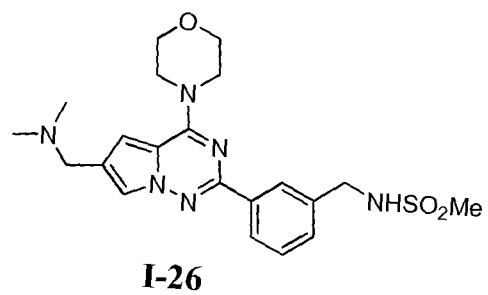
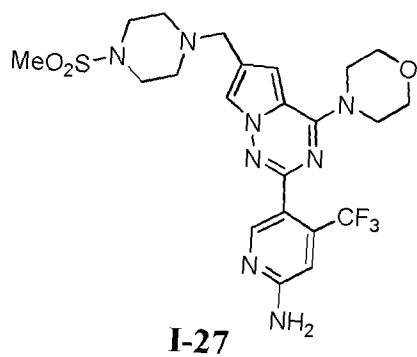
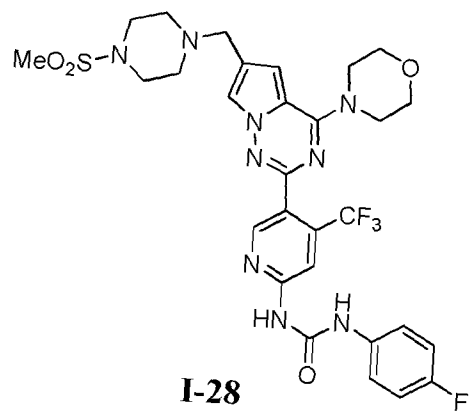
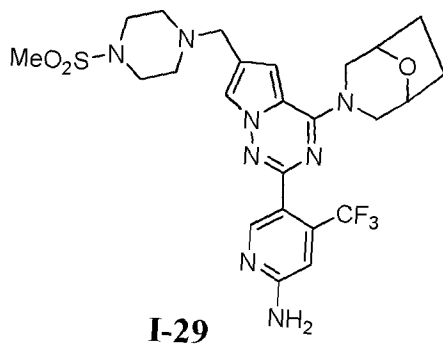
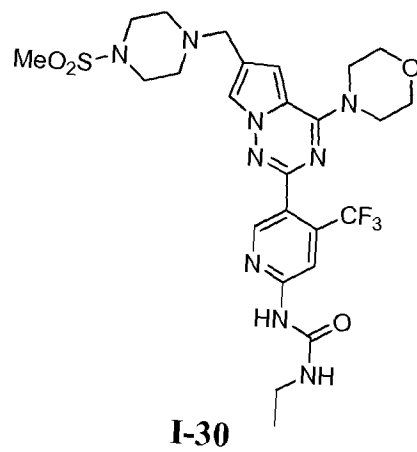
6、根据权利要求1所述的吡咯[2,1-f][1,2,4]并三嗪类化合物、其异构体或其药学上可接受的盐、酯或水合物,其具有如下面结构式表示的结构:

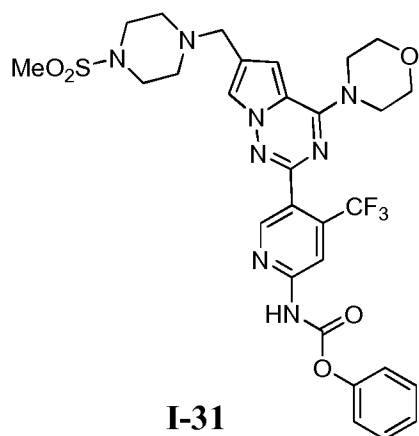
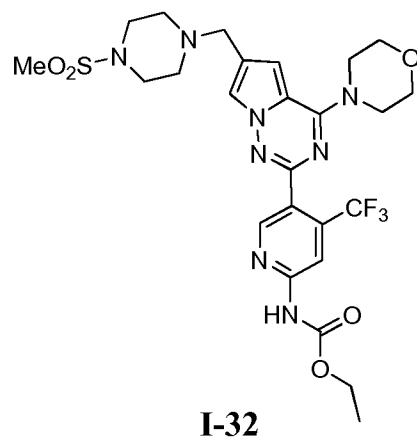
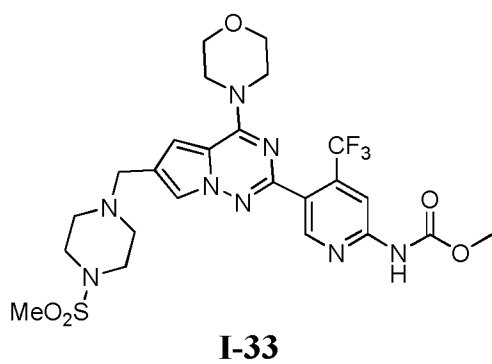
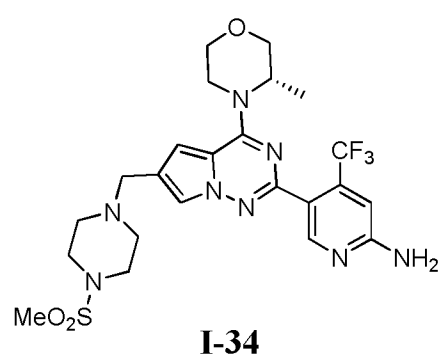
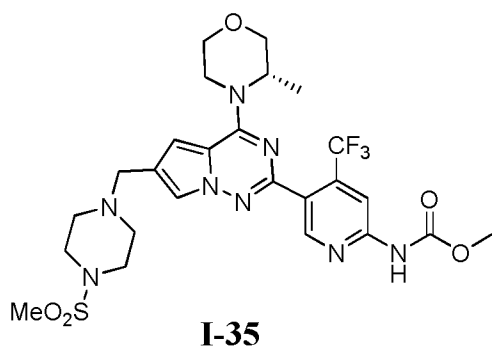
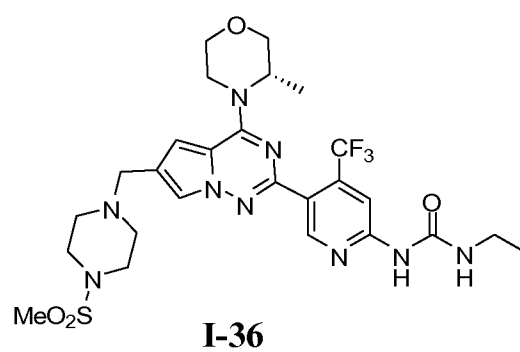
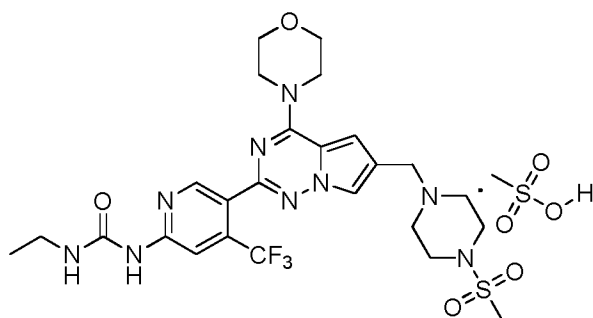
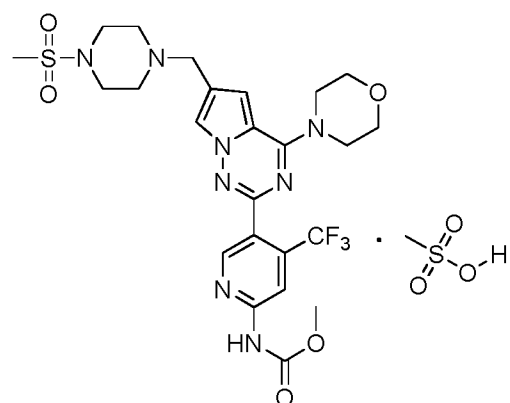


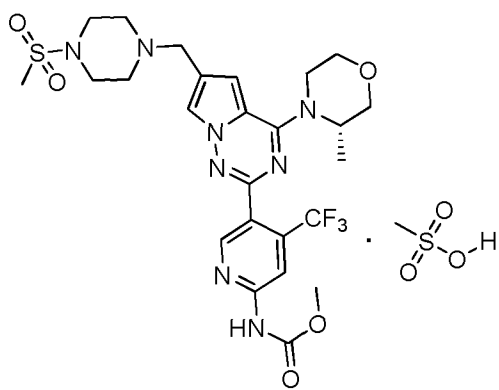


**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18**

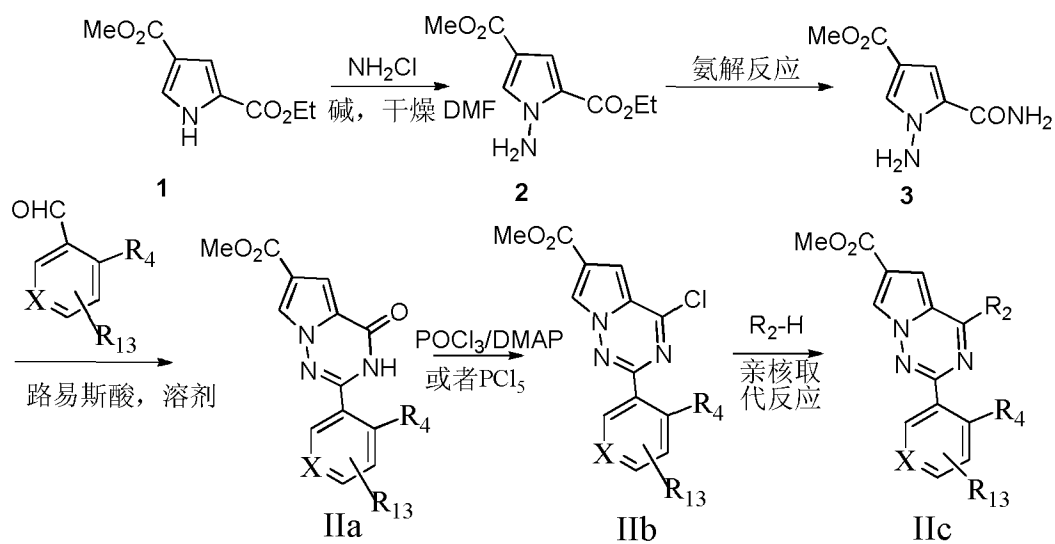


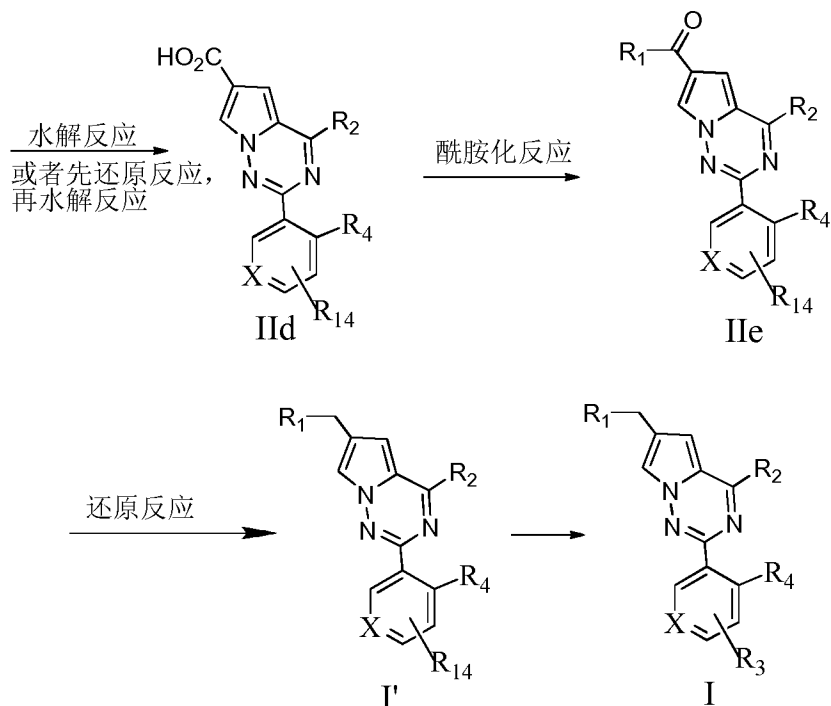






7、根据权利要求1所述的吡咯[2,1-f][1,2,4]并三嗪类化合物的制备方法，其包括如下步骤：





其中, 其中, R_{13} 为硝基或 $-CH_2OAc$; R_{14} 为氨基或 $-CH_2OH$;

1) 吡咯衍生物 **1** 在经过无水处理的 N,N -二甲基甲酰胺中, 在碱存在下和氯胺进行 N -氨基化反应得到的化合物 **2**;

2) 式 **2** 表示的化合物未经纯化进行氨解得到化合物 **3**;

3) 化合物 **3** 与芳香醛在金属路易斯酸的作用下一步得到化合物 **IIa**, 或者由路易斯酸如三氟化硼的乙醚溶液催化化合物 **3** 与醛缩合得到西弗碱, 再氧化关环得到化合物 **IIa**;

4) 化合物 **IIa** 经在碱存在下发生氯代反应后得到化合物 **IIb**;

5) 化合物 **IIb** 与 R_2-H 发生亲核取代反应反应得到化合物 **IIc**;

6) 使化合物 **IIc** 的酯基进行水解反应; 或者先使化合物 **IIc** 的硝基发生还原反应, 再使 **IIc** 的酯基进行水解反应;

7) 化合物 **IIId** 与 R_1-H 胺或含有至少一个氮原子的取代或未取代的 3-8 元饱和杂环反应得到化合物 **IIe**, 所述取代基为 $-S(O)_2R_{12}$;

8) 用还原剂还原化合物 **IIe** 得到化合物 **I'**;

9) 化合物 **I'** 进一步与 $R_{11}NCO$ 发生加成反应、与 $R_{11}OC(O)Cl$ 发生酯化反应或酰胺化反应、与 $R_{11}C(O)OH$ 或 $R_{11}C(O)Cl$ 发生酯化反应或酰胺化反应、或者与 $R_{12}S(O)_2Cl$ 发生酯化反应或酰胺化反应得到通式 **I** 表示的化合物。

8、根据权利要求7所述的制备方法，其中，

步骤1)中所述碱为氢氧化钠、碳酸钾或者叔丁醇钾；

步骤3)中所述金属路易斯酸可以为一价或二价的铜试剂，反应温度为80-150℃；

步骤4)中所述氯代反应试剂为三氯氧磷或五氯化磷，所用的碱为N,N-二甲基苯胺或者4-二甲氨基吡啶；

步骤7)中所述胺为二甲胺或甲磺酰基哌嗪；

步骤8)中所述还原剂为硼烷四氢呋喃或硼烷二甲硫醚。

9、根据权利要求8所述的制备方法，其中，

步骤3)中所述铜试剂为溴化亚铜、氯化亚铜、一水合醋酸铜、溴化铜、无水氯化铜或二水合氯化铜；反应溶剂为二甲亚砷或者N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺。

10、根据权利要求1所述的吡咯[2,1-f][1,2,4]并三嗪类化合物在制备磷脂酰肌醇3-激酶相关疾病和雷帕霉素靶蛋白抑制剂的药物中的用途。

11、根据权利要求10所述的用途，所述磷脂酰肌醇3-激酶相关疾病为人横纹肌肉瘤、非小细胞肺癌、人神经胶质瘤、前列腺癌、卵巢癌、肝癌、结肠癌或乳腺癌。