



(21) 申请号 202210966478.4

A61K 31/5377 (2006.01)

(22) 申请日 2022.08.12

A61P 35/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115109049 A

(56) 对比文件

CN 104230831 A, 2014.12.24

CN 103917530 A, 2014.07.09

(43) 申请公布日 2022.09.27

CN 104557871 A, 2015.04.29

(73) 专利权人 江西科技师范大学

CN 113045559 A, 2021.06.29

地址 330036 江西省南昌市红谷滩新区学府大道589号

CN 114751899 A, 2022.07.15

KR 20170042060 A, 2017.04.18

(72) 发明人 徐珊 吴英良 朱五福 孙鑫

US 2010305093 A1, 2010.12.02

杨阳 罗磊轩 甘文辉 姜知言

US 2013196982 A1, 2013.08.01

张萱 刘益君 汤晟

Binliang Zhang等.Design, synthesis

and biological evaluation of substituted

2-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine

derivatives as potential dual PI3K  $\alpha$  /mTOR

inhibitors.《Bioorganic Chemistry》.2019,第

95卷第103525页.

(74) 专利代理机构 北京东方盛凡知识产权代理有限公司 11562

专利代理师 李哲

审查员 马海霞

(51) Int.Cl.

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书31页

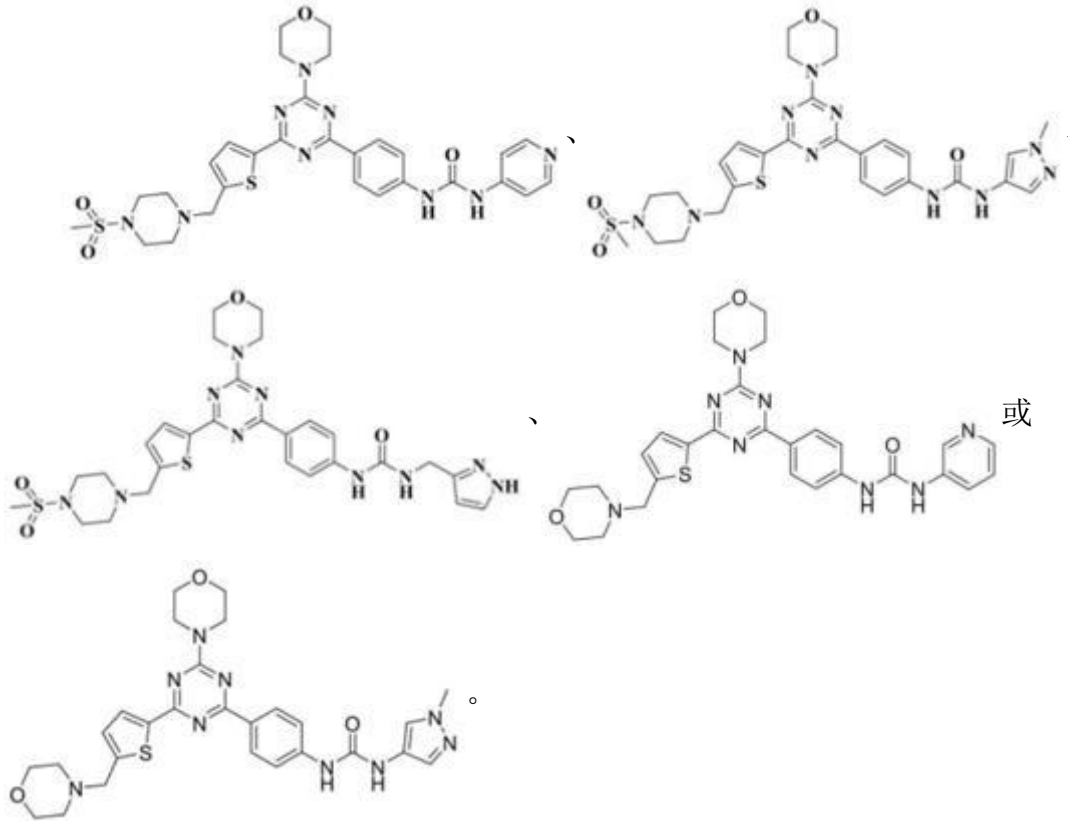
(54) 发明名称

含芳基脲结构的三嗪类化合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及通式I所示的含芳基脲结构的三嗪类化合物及其应用其中取代基 $R_1$ 、 $R_2$ 具有在说明书中给出的含义。本发明还涉及通式I的化合物具有强的抑制PI3K和mTOR激酶的作用,并且还涉及该类化合物及其药学上的剂型在制备治疗由于PI3K和mTOR激酶异常激活高表达所引起疾病的药物中的用途,特别是在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

1. 一种含芳基脲结构的三嗪类化合物,其特征在于,结构式为:



2. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的权利要求1所述的含芳基脲结构的三嗪类化合物以及药学上可接受的赋型剂。

3. 权利要求1所述的含芳基脲结构的三嗪类化合物或权利要求2所述的药物组合物在制备治疗和/或预防肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌的药物中的应用。

## 含芳基脲结构的三嗪类化合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明还涉及新的含芳基脲结构的三嗪类化合物具有强的抑制PI3K和mTOR激酶的作用,并且还涉及该类化合物及其药学上的剂型在制备治疗由于PI3K和mTOR激酶异常激活高表达所引起疾病的药物中的用途,特别是在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

### 技术背景

[0002] 癌症,始于细胞变异(癌细胞),无限增殖的癌细胞侵袭和破坏正常组织和器官,影响人体生理功能乃至致命。据世界卫生组织(WHO)2021年统计数据,世界癌症新发病例1929万例,死亡病例996万例,癌症成为我国死亡病例的首要原因。乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,被称为“粉红杀手”,其发病率已超过肺癌,成为女性面临的巨大威胁。肿瘤治疗中,传统化疗因毒性大,易复发等副作用受到限制。“生物导弹”分子靶向治疗可结合致癌位点(分子蛋白,基因片段)发挥抗癌作用,因特异性强和毒性低等特点成为癌症治疗新阶段。PI3K/Akt/mTOR信号通路的异变与癌症密切相关。因此开发靶向PI3K、mTOR关键激酶的药物成为趋势。

[0003] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3Ks, phosphatidylinositol 3-kinase)具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶活性和磷脂酰肌醇激酶活性,在细胞生长、分化、增殖和胞内转运等关键功能中具有重要调节作用。据其序列同源性和结构特征以及底物分子特异性,将PI3K分为I型、II型和III型,其中研究最多的是I型PI3K。根据细胞表面受体与催化结构域的类型,I类PI3K进一步细分为IA(PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\delta$ )和IB(PI3K $\gamma$ )。IA类PI3K是异二聚体,含p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 和p110 $\delta$ 催化亚基之一和一个p85调节亚基。

[0004] 细胞膜表面的受体传导信号后,细胞质膜上聚集招募了p85调节亚基,与p110催化亚基结合,特异性催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP<sub>2</sub>)转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP<sub>3</sub>)。PIP<sub>3</sub>与AKT(蛋白激酶B,PKB)的PH结构域结合。随后,AKT从细胞质转移至细胞膜,在PDK1(3-磷脂酰肌醇依赖性激酶-1)的作用下,其苏氨酸位点(Thr308)和丝氨酸磷酸化位点(Ser473)发生磷酸化。活化的AKT可进一步磷酸化多个下游底物。

[0005] 哺乳动物靶标雷帕霉素(mTOR)是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶,也是AKT的磷酸化底物。AKT通过抑制PRAS40(mTOR抑制蛋白)和TSC2(马铃薯球蛋白)间接促进mTOR的活化。作为PIKKs(磷脂酰肌醇样激酶)家族成员,mTOR与PI3K活性位点高度相似。活化后的mTOR通过转导p70rsk家族的S6K-S6激酶的信号和抑制4E-BP1-eIF4E通路将mRNA转化为蛋白质,共同促进细胞生长和细胞周期进程。

[0006] PI3K/AKT/mTOR通路是人类癌症中最易失调的信号反应之一,在细胞增殖、转移和代谢中至关重要。mTOR单抑制剂易导致药物抵抗,雷帕霉素衍生物抑制mTOR时会产生AKT的反馈性激活,导致PI3K信号通路的重新激活。PI3K抑制剂可以避免由于抑制mTOR而产生Akt的反馈性激活,因而开发PI3K/mTOR双重抑制剂具有重要的临床应用价值。相较于单一靶点小分子抑制剂,PI3K/mTOR双重抑制剂更具有使用剂量小、药效高、不易产生耐药性等优点,因此开发新型PI3K/mTOR双重抑制剂已经成为当下抗癌药物研究的热点。

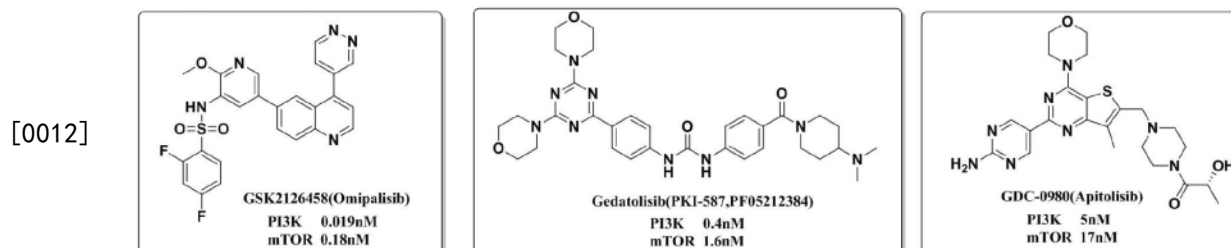
[0007] 目前多个PI3K/mTOR双重抑制剂处于临床阶段,如PKI-587 (Gedatolisib)、GDC-0980(Apitolisib)和GSK2126458等。

[0008] PKI-587(Gedatolisib)对PI3K $\alpha$ ,PI3K $\gamma$ 和mTOR高度抑制,IC<sub>50</sub>分别为0.4nM,5.4nM和1.6nM。PKI-587作用于人乳腺癌细胞MDA-361和人前列腺癌细胞PC3,使其周期停滞、抑制有丝分裂,抑制癌细胞生长和促进其凋亡。在小鼠模型中,PKI-587静脉注射拥有更好的药代动力学效果,如较低血浆清除率(7(mL/min)/kg)和较长半衰期(14.4h),药效和抗肿瘤活性也得到提高。PKI-587是第首个进入临床的PI3K/mTOR静脉注射抑制剂,目前进入临床II期。

[0009] GDC-0980(Apitolisib)母核结构类似于GDC-0941。GDC-0980作用于PI3K $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$ 和 $\gamma$ ,IC<sub>50</sub>值分别为5nM、27nM、7nM和14nM。对mTOR的Ki值是17nM。体外实验中,GDC-0980能阻滞癌细胞的周期进程,并诱导凋亡。1mg/kg剂量能使MCF-7和PC-3异种移植瘤生长延迟,表现出显著的抗肿瘤活性。在小鼠体内,GDC-0980静脉给药和口服给药,均具有良好的药代动力学参数。目前进入临床二期。

[0010] Omipalisib(GSK2126458)是有效的PI3K和mTOR抑制剂,对p110 $\alpha$ / $\beta$ / $\gamma$ / $\delta$ 激酶的Ki分别为0.019nM、0.13nM、0.024nM和0.06nM,对mTORC1/2的Ki值为0.18nM和0.3nM。Omipalisib可降低多类癌细胞的pAKT(S473)水平,将细胞周期阻滞在G1期并抑制其增殖。作用于四种临床前期物种(小鼠、大鼠、犬和猴)时,具有良好口服生物有效性和较低的血液清除力。目前进入临床一期。

[0011] 进入临床研究或上市的PI3K/mTOR双重抑制剂的结构式如下:



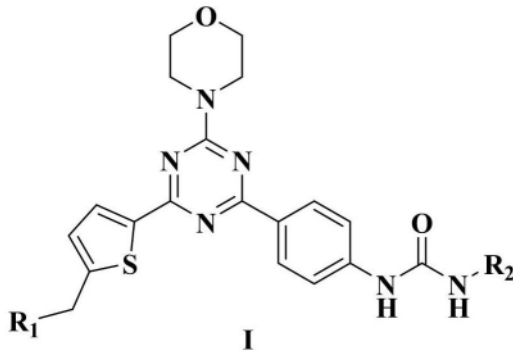
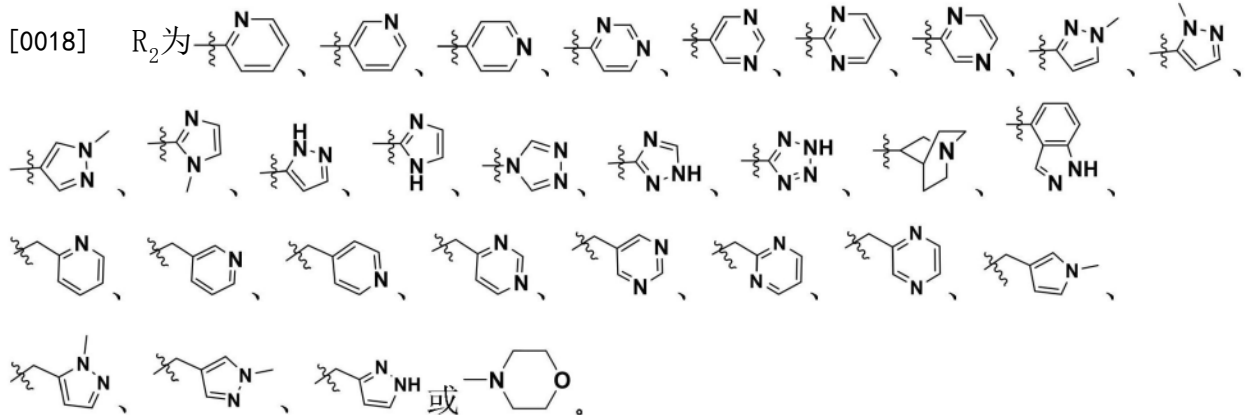
## 发明内容

[0013] 为了研制出新型高效的PI3K/mTOR双靶点抗肿瘤抑制剂,本发明人对PI3K或mTOR抑制剂进行了广泛研究,发现大部分PI3K或mTOR抑制剂具有类似的化学结构特征,即中心六元杂环被吗啉基团取代,具有氢键供体吗啉。我们以GDC-0941为先导化合物,将其噻吩并[3,2-d]嘧啶结构进行拆分,引入药效活性较好的2,4,6-三嗪环结构。保留活性基团吗啉环,并在噻吩环上连接吗啉基团,探索其与PI3K $\alpha$ 蛋白溶剂区域的潜在作用。在2,4,6-三嗪环的C2位引入对mTOR激酶具有抑制活性的脒片段,使其结合于亲和口袋,提高化合物对mTOR激酶的抑制作用。通过分子对接结果及细胞和激酶抑制活性不断改变化合物的结构,设计并合成了一系列结构新颖的含芳基脒结构的三嗪类化合物。以期筛选出活性与选择性更佳的抗肿瘤药物。

[0014] 为实现上述目的,本发明提供了如下技术方案:

[0015] 一种含芳基脒结构的三嗪类化合物,其结构通式如下:

[0016]

[0017] 其中, R<sub>1</sub>为吗啉或N-甲磺酰哌嗪;

[0019] 优选的,所述通式I的化合物包括:

[0020] [1] (4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲);

[0021] [2] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲);

[0022] [3] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲);

[0023] [4] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基)脲);

[0024] [5] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲);

[0025] [6] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基)脲);

[0026] [7] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲);

[0027] [8] 1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);

[0028] [9] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);

[0029] [10] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);

- [0030] [11] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0031] [12] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)脲);
- [0032] [13] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0033] [14] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(4H-1,2,4-三氮唑-4-基)脲);
- [0034] [15] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-1,2,4-三氮唑-3-基)脲);
- [0035] [16] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(2H-四氮唑-5-基)脲);
- [0036] [17] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-((1s,4s)-奎宁环-3-基)脲);
- [0037] [18] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-吗啉脲);
- [0038] [19] 1-(1H-吡唑-4-基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0039] [20] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲);
- [0040] [21] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲);
- [0041] [22] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲);
- [0042] [23] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基甲基)脲);
- [0043] [24] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)脲);
- [0044] [25] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基甲基)脲);
- [0045] [26] 1-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基甲基)脲);
- [0046] [27] 1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0047] [28] 1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0048] [29] 1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);
- [0049] [30] 1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-(甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);

- 吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0050] [31]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲;
- [0051] [32]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲;
- [0052] [33]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲;
- [0053] [34]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基)脲;
- [0054] [35]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲;
- [0055] [36]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基)脲;
- [0056] [37]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲;
- [0057] [38]1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0058] [39]1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0059] [40]1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0060] [41]1-(1-甲基-1H-咪啶-2-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0061] [42]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-吡啶-5-基)脲;
- [0062] [43]1-(1H-咪啶-2-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0063] [44]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)脲;
- [0064] [45]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)脲;
- [0065] [46]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(2H-四唑-5-基)脲;
- [0066] [47]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-((1s,4s)-奎宁-3-基)脲;
- [0067] [48]1-(1H-吡啶-4-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;
- [0068] [49]1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲;

[0069] [50] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲;

[0070] [51] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲;

[0071] [52] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基甲基)脲;

[0072] [53] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基甲基)脲;

[0073] [54] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)脲;

[0074] [55] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基甲基)脲;

[0075] [56] 1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;

[0076] [57] 1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;

[0077] [58] 1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲;

[0078] [59] 1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲。

[0079] 本发明可以含有上述通式I的含芳基脲结构的三嗪类化合物,与药学上可接受的载体或赋型剂混合制备成组合物,并制备成临床上可接受的剂型,上述药学上可接受的赋型剂是指任何可用于药学领域的稀释剂、辅助剂和/或载体。本发明的衍生物可以与其他活性成份组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应。

[0080] 本发明上述通式I的含芳基脲结构的三嗪类化合物用于患者的临床剂量可以根据:活性成分在体内的治疗功效和生物利用度、它们的代谢和排泄速率和患者的年龄、性别、疾病期来进行适当调整,不过成人的每日剂量一般应当为10~500mg,优选为50~300mg。按照医生或药师的指导,这些制剂以一定间隔分若干次给药(优选为一至六次)。

[0081] 本发明的药用组合物可配制成若干种剂型,其中含有药物领域中一些常用的赋形剂。如上所述的若干种剂型可以采用注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用搭剂、软膏剂等剂型药物。用于本发明药物组合物的载体是药物领域中可得到的常见类型,包括:粘合剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、稀释剂、稳定剂、悬浮剂、无色素、矫味剂、防腐剂、加溶剂和基质等。药物制剂可以经口服或胃肠外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药,如果某些药物在胃部条件下不稳定的,可将其配制成肠衣片剂。

[0082] 本发明还发现上述含芳基脲结构的三嗪类化合物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用。本发明化合物抑制肿瘤细胞生长活性,因此,它可以用作制备治疗和/或预防癌症的药物,如乳腺、肺、肝脏、肾脏、结肠、直肠、胃、膀胱、子宫、胰腺等。

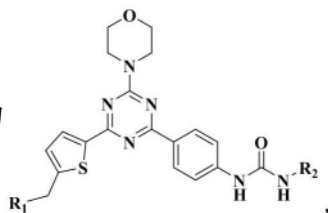
[0083] 本发明还发现上述含芳基脲结构的三嗪类化合物在制备治疗和/或预防肺癌和乳腺癌的药物中的应用。



[0084] 本发明还涉及通式I的含芳基脒结构的三嗪类化合物具有强的抑制PI3K和mTOR激酶的作用,并且还涉及该类化合物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

[0085] 下面合成路线1-2描述了本发明的通式I化合物的制备,所有的原料都是通过合成路线中描述的方式、通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商购。本发明的全部最终的含芳基脒结构的三嗪类化合物都是通过合成路线中描述的方法,或通过与其类似的方法制备的,这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。合成路线中应用的全部可变因数如下文的定义或如权利要求中的定义。

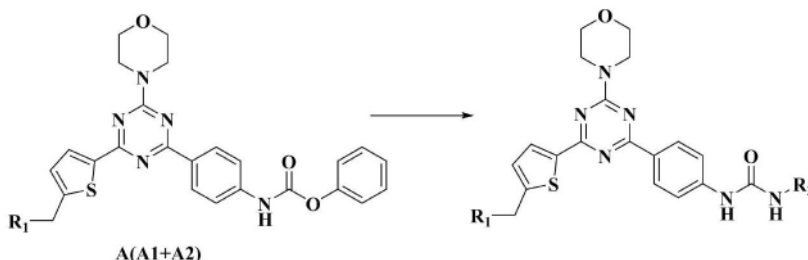
[0086] 按照本发明的式I的结构为



$R_1$ 和 $R_2$ 如发明内容部分所定

义,均可按在路线1的方法由中间体A ( $A_1+A_2$ ) 通过一步反应制得。

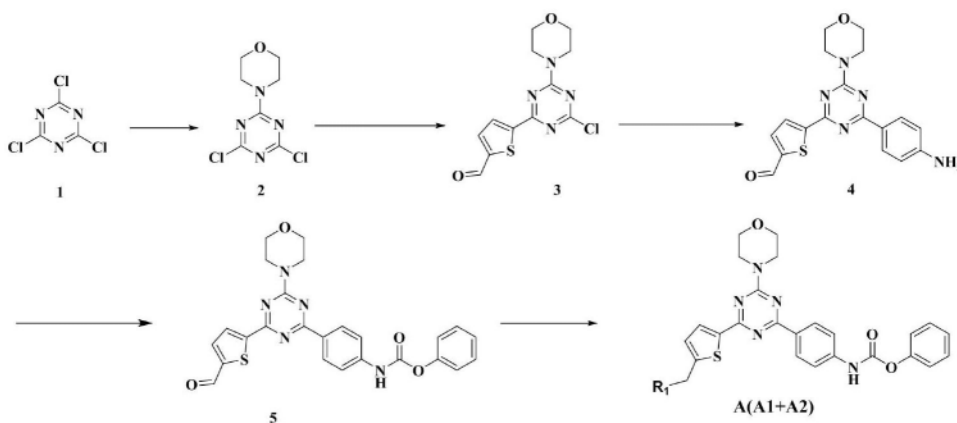
[0087]



路线 1

[0088] 按照本发明的式I化合物,中间体A ( $A_1+A_2$ ) 的制备方法如路线2,其他取代基如发明内容中所定义。

[0089]



路线 2

[0090] 以上2条路线中所有中间体的取代基 $R_1$ 和 $R_2$ 如权利要求中所定义的。

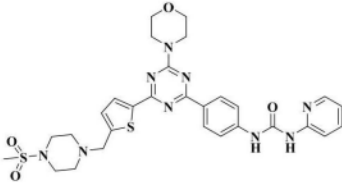
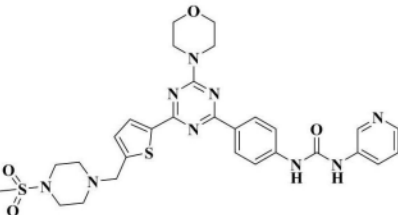
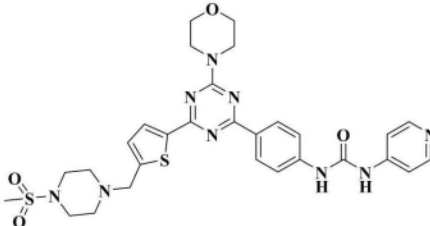
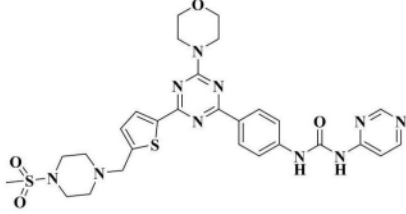
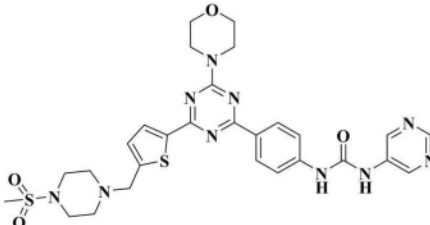
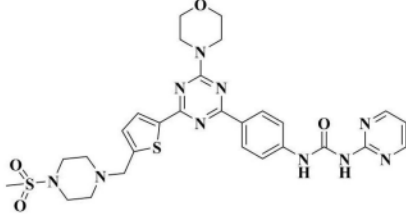
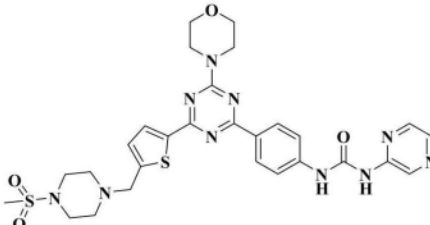
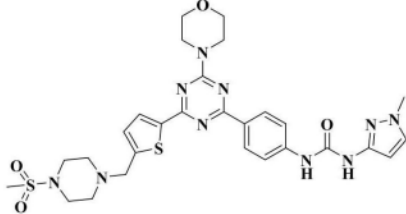
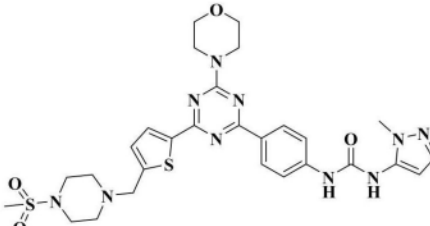
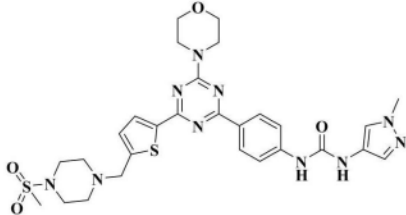
### 具体实施方式:

[0091] 实施例旨在阐述而不是限制本发明的范围。化合物核磁共振氢谱用BrukerARX-400测定,质谱用Agilent1100LC/MSD测定;所用试剂均为分析纯或化学纯。

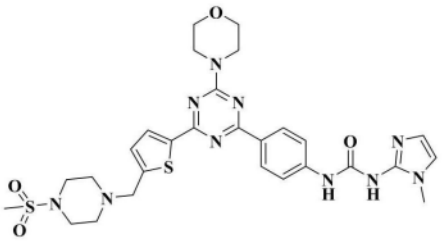
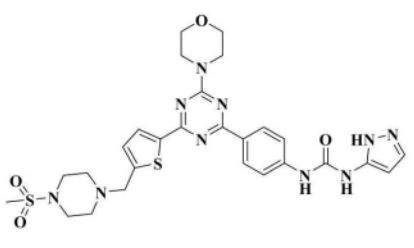
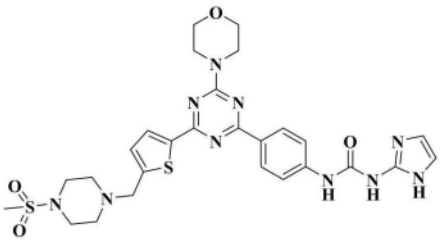
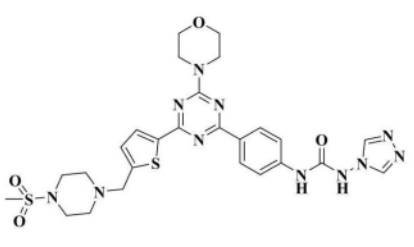
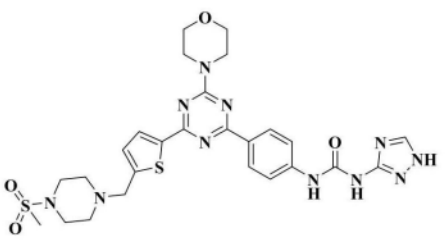
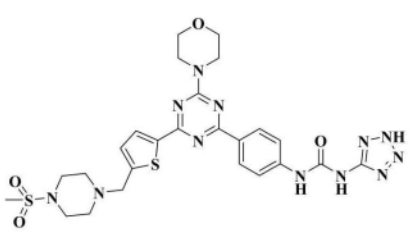
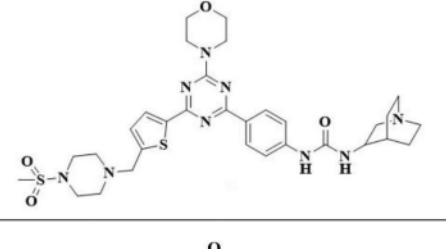
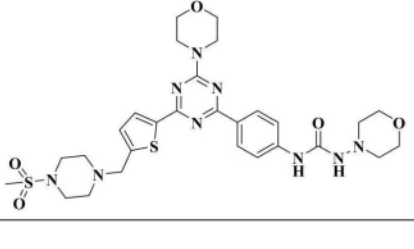
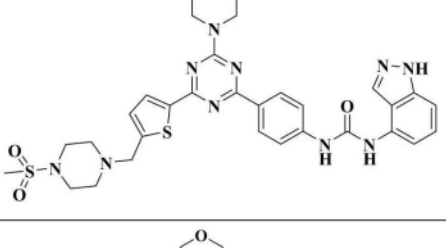
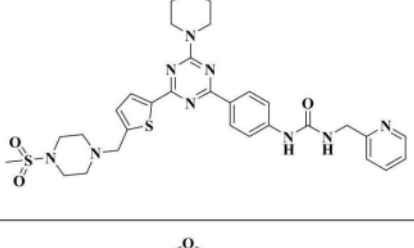
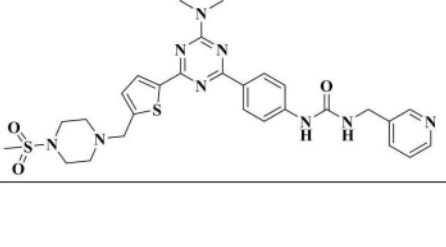
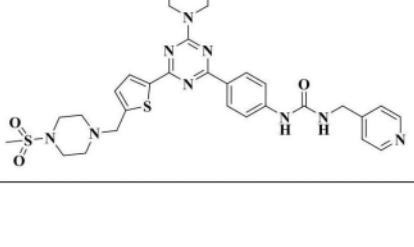
[0092] 本发明实施例1-59的结构式如下表一所示。

[0093] 表一:实施例1-59的结构式

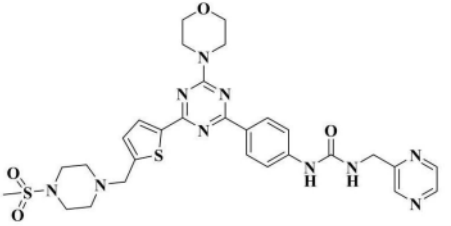
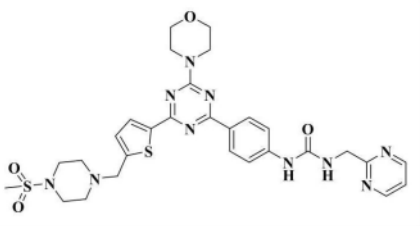
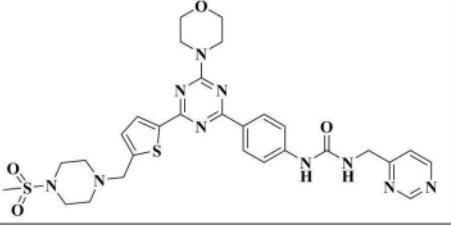
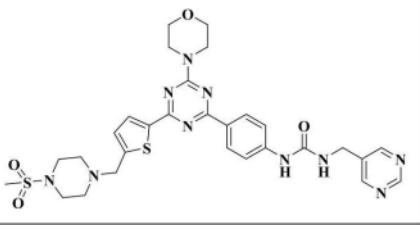
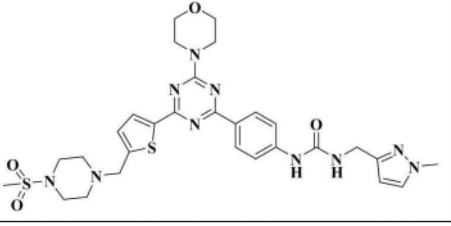
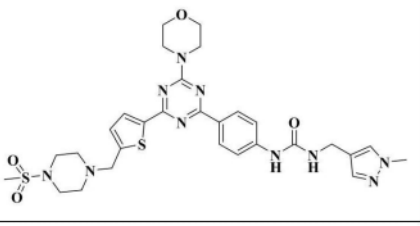
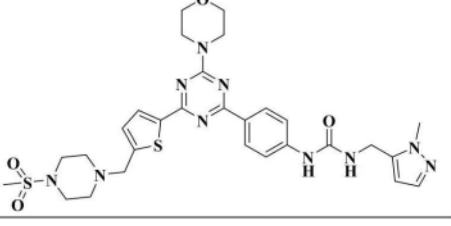
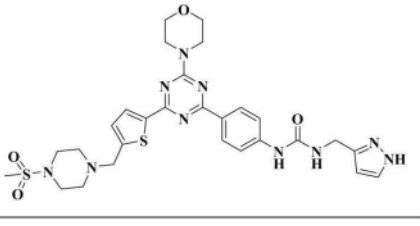
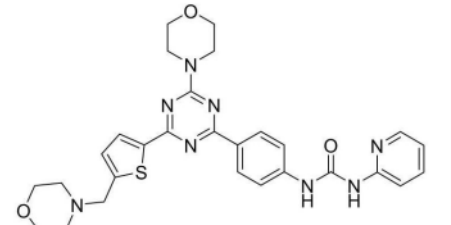
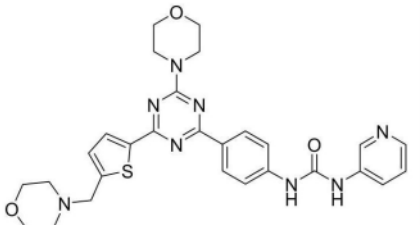
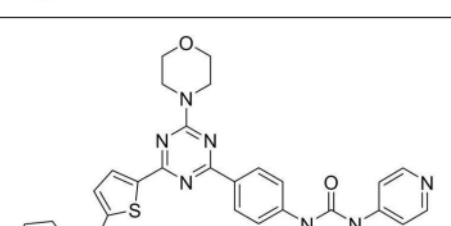
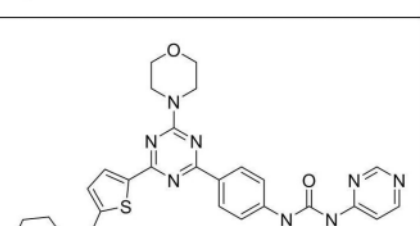
[0094]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 1		实施例 2	
实施例 3		实施例 4	
实施例 5		实施例 6	
实施例 7		实施例 8	
实施例 9		实施例 10	

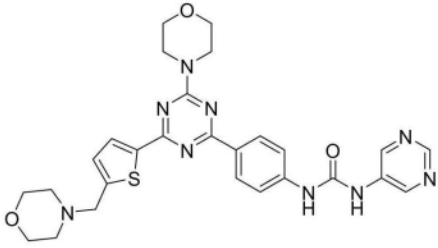
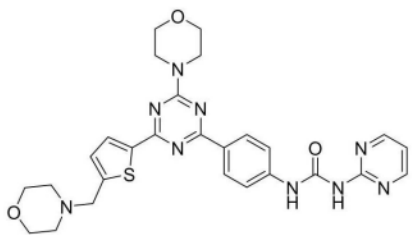
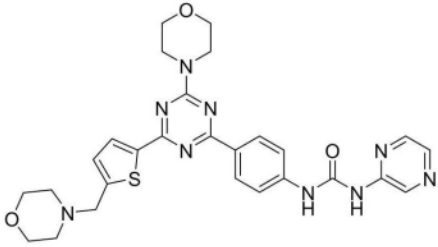
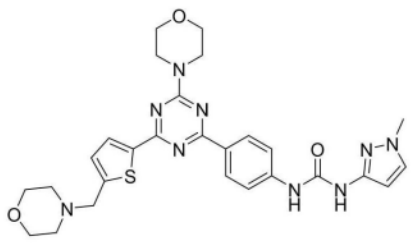
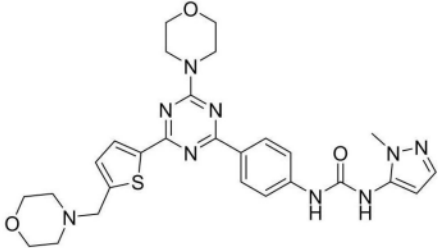
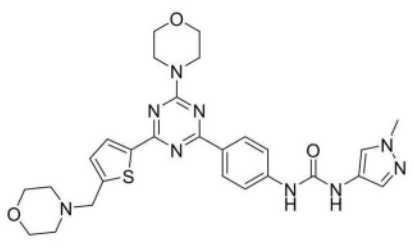
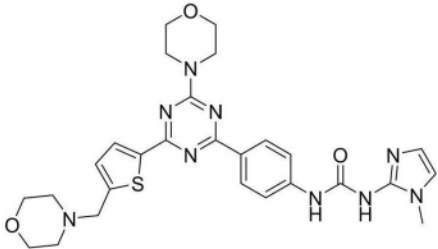
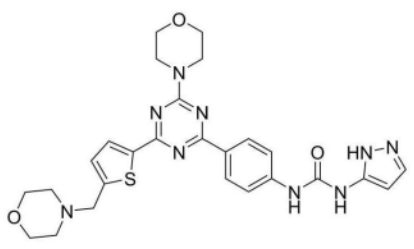
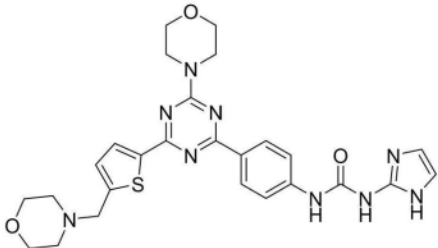
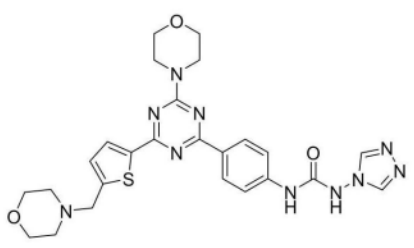
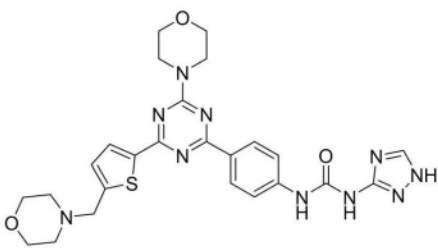
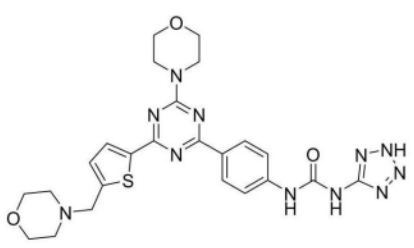
[0095]

实施例 11		实施例 12	
实施例 13		实施例 14	
实施例 15		实施例 16	
实施例 17		实施例 18	
实施例 19		实施例 20	
实施例 21		实施例 22	

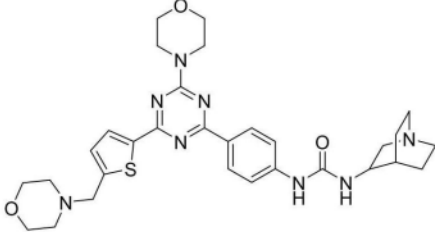
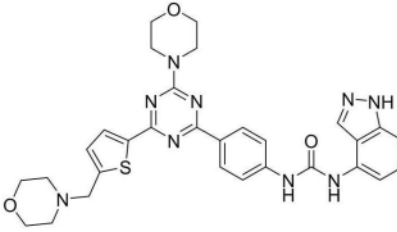
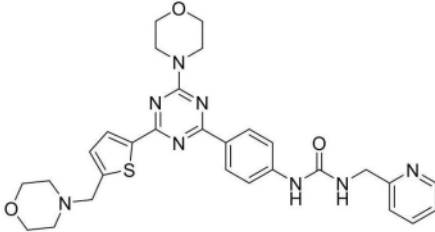
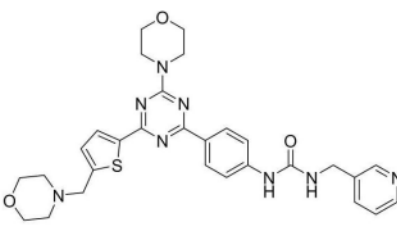
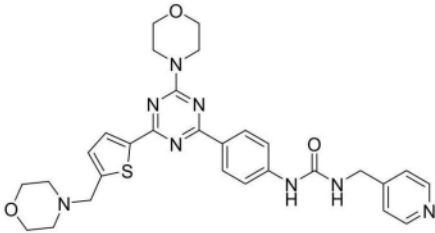
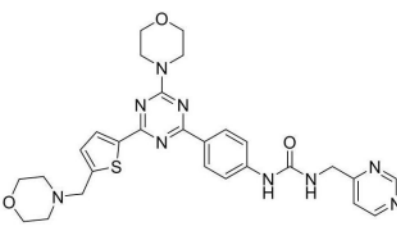
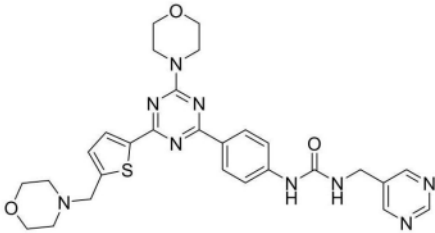
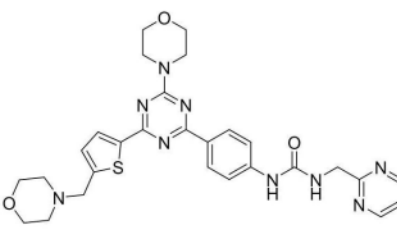
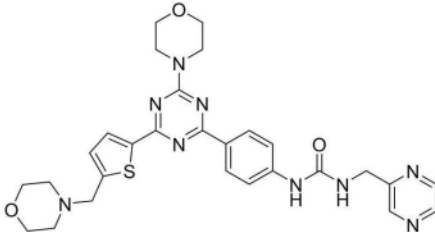
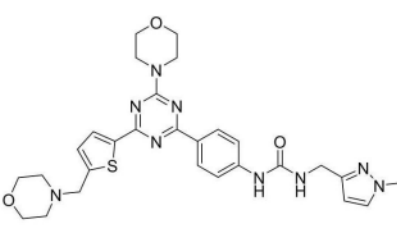
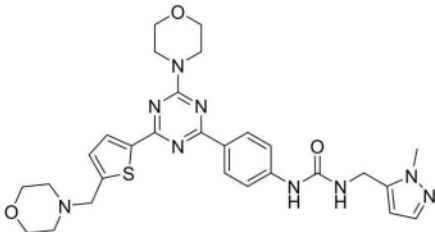
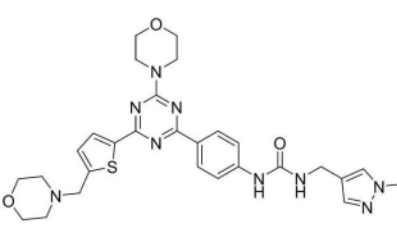
[0096]

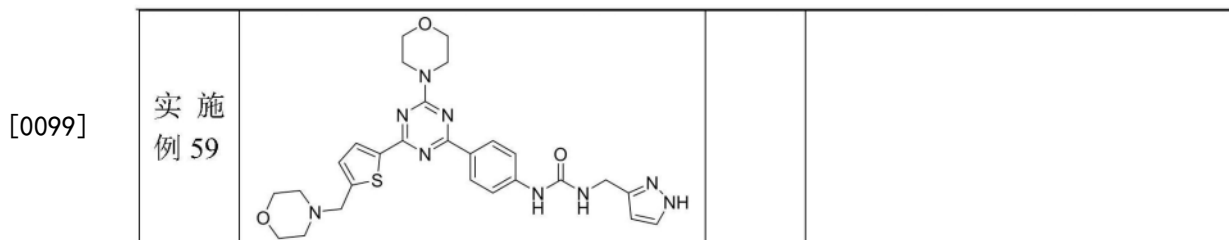
实施例 23		实施例 24	
实施例 25		实施例 26	
实施例 27		实施例 28	
实施例 29		实施例 30	
实施例 31		实施例 32	
实施例 33		实施例 34	

[0097]

实施例 35		实施例 36	
实施例 37		实施例 38	
实施例 39		实施例 40	
实施例 41		实施例 42	
实施例 43		实施例 44	
实施例 45		实施例 46	

[0098]

<p>实施例 47</p>		<p>实施例 48</p>	
<p>实施例 49</p>		<p>实施例 50</p>	
<p>实施例 51</p>		<p>实施例 52</p>	
<p>实施例 53</p>		<p>实施例 54</p>	
<p>实施例 55</p>		<p>实施例 56</p>	
<p>实施例 57</p>		<p>实施例 58</p>	



## [0100] 实施例1

[0101] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲

[0102] 步骤一:4-(4,6-氯-1,3,5-三嗪-2-基)吗啉(2)的制备

[0103] 在冰盐浴条件下,将5g三聚氯氰(1,27.5mmol)加入装有50mL干燥二氯甲烷的三颈瓶中,将反应体系置于冰浴搅拌0.5h,使其充分溶解;之后通过恒压漏斗逐滴滴入吗啉(2.15g,24.7mmol)和三乙胺(0.5mL)的50mL二氯甲烷溶液。冰浴搅拌反应0.5h~1h,薄层色谱监测。反应完毕,反应物在室温条件下(25℃)用旋转蒸发仪浓缩;浓缩物加入100mL冰水,搅拌、抽滤得白色固体,干燥即得5.87g中间体2。

[0104] 步骤二:5-(4-氯-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)噻吩-2-甲醛(3)的制备

[0105] 反应体系在氮气保护条件下,将中间体2(4g,17mmol)与5-醛基-2噻吩硼酸(2.655g,17mmol)加入装有20mL水的烧瓶中,通过饱和碳酸钾溶液调节体系至pH 7~8;之后加入1,2-二甲氧基乙烷(80mL)和钯催化剂( $\text{PdPPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,0.3g,0.425mmol),置于加热搅拌器75℃加热反应4h,反应完毕;在50℃条件下用旋转蒸发仪旋干有机溶剂;之后加入50mL水,抽滤后取滤渣,干燥即得5g淡黄色中间体3。

[0106] 步骤三:5-(4-(4-氨基苯基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)噻吩-2-甲醛(4)的制备  
反应体系在氮气保护条件下,将中间体3(4g,13mmol)与4-氨基苯硼酸频哪醇酯(2.85g,13mmol)加入装有20mL水的烧瓶中,通过饱和碳酸钾溶液调至pH7~8;再加入1,2-二甲氧基乙烷(80mL)以及钯催化剂( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,0.23g,0.325mmol),置于加热搅拌器中以125℃氮气保护下回流加热反应6h,反应完毕;在55℃条件下用旋转蒸发仪挥干有机溶剂;之后加入100mL水,并用乙酸乙酯萃取,萃取结束后取所得有机相在55℃条件下用旋转蒸发仪蒸干乙酸乙酯得3.82g中间体4。

[0107] 步骤四:(4-(4-(5-甲酰基噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)氨基甲酸苯酯(5)的制备

[0108] 将中间体4(5g,13.6mmol)溶于1,4-二氧六环溶液(100mL)中,置于常温搅拌器搅拌均匀;另取一小瓶,将氯甲酸苯酯(2.56mL,20mmol)溶于1,4-二氧六环(20mL),并加入2滴DIPEA,混匀后加入上一体系,最后加入DMAP(0.1g,0.8mmol),常温反应4h;在60℃条件下用旋转蒸发仪挥干有机溶剂;之后加入100mL水,并用乙酸乙酯萃取,取有机相在60℃条件下用旋转蒸发仪旋干有机溶剂后加入乙酸乙酯(10mL)和石油醚(90mL)超声溶解,抽滤取滤渣,干燥后得4.64g中间体5。

[0109] 步骤五:(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)氨基甲酸苯酯(A1)的合成

[0110] 将中间体5(1g,2mmol)与甲磺酰基哌嗪(0.66g,4mmol)溶于1,2-二氯乙烷(100mL),用乙酸调节至pH 5~6;在常温(25℃)条件下搅拌12h,之后加入三乙酰氧基氨基

硼氢化钠(0.21g, 3.3mmol)继续升温50℃反应6h,反应完毕;在50℃条件下用旋转蒸发器挥干有机溶剂;所得产物通过饱和碳酸钠溶液调至pH 7~8,乙酸乙酯萃取,取有机相在60℃条件下用旋转蒸发器旋干有机溶剂,烘干后通过柱层析色谱法分离,得淡黄色中间体60.572g。

[0111] 步骤六:1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲的制备

[0112] 将化合物A1与芳杂胺和芳甲基胺( $R_1NH_2 \sim R_{30}NH_2$ )溶于干燥乙腈(50mL),加入3滴DIPEA,在65℃下加热反应6h,反应完毕;在45℃条件下用旋转蒸发器旋干有机溶剂;加水(20mL)后抽滤,取滤渣,滤渣烘干后通过薄层色谱板分离,展开剂为二氯甲烷:甲醇(20:1);分离完毕,收集条带硅胶,加入硅胶柱中,使用二氯甲烷:甲醇(10:1)将化合物与硅胶分离,收集滤液,在40℃条件下旋干有机溶剂,得到最终化合物。

[0113]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.68(s, 1H), 9.49(s, 1H), 8.46-8.37(m, 2H), 8.29(d,  $J=4.9$ Hz, 1H), 7.99(t,  $J=3.0$ Hz, 1H), 7.76(t,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.68(dd,  $J=8.9, 2.1$ Hz, 2H), 7.56(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09(d,  $J=3.6$ Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 5.74(s, 1H), 3.92(d,  $J=22.9$ Hz, 4H), 3.80(s, 2H), 3.71(s, 4H), 3.13(s, 4H), 2.88(d,  $J=2.1$ Hz, 3H), 2.54(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 636.2173.

[0114] 实施例2

[0115] 按照实施例1的方法,中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0116] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲

[0117]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.20(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.61(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 8.38(d,  $J=8.5$ Hz, 2H), 8.20(d,  $J=4.6$ Hz, 1H), 7.99(d,  $J=3.7$ Hz, 1H), 7.95(d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62(d,  $J=8.6$ Hz, 2H), 7.32(dd,  $J=8.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.10(d,  $J=3.8$ Hz, 1H), 3.91(d,  $J=20.8$ Hz, 4H), 3.80(s, 2H), 3.71(s, 4H), 3.14(s, 4H), 2.87(s, 3H), 2.55(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 636.2172.

[0118] 实施例3

[0119] 按照实施例1的方法,中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0120] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲

[0121]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.29(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.39(t,  $J=7.8$ Hz, 4H), 7.99(d,  $J=4.1$ Hz, 1H), 7.63(d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46(s, 2H), 7.10(s, 1H), 3.95-3.88(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.71(s, 4H), 3.14(s, 4H), 2.88(s, 3H), 2.55(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 636.2178.

[0122] 实施例4

[0123] 按照实施例1的方法,中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0124] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啶-4-基)脲

[0125]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 14.20(s, 1H), 8.38(d,  $J=29.2$ Hz, 3H), 7.80(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.89(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.67(s, 4H), 3.54(s, 2H), 2.93(s, 4H), 1.58(s,



1H), 1.45 (s, 4H), 1.23 (s, 1H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 637.2131.

[0126] 实施例5

[0127] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0128] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啉-5-基)脲

[0129] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.12 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.95 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).

[0130] 实施例6

[0131] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0132] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲

[0133] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J=9.3Hz, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (d, J=4.6Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 637.2127.

[0134] 实施例7

[0135] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0136] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲

[0137] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.41 (d, J=9.3Hz, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (d, J=5.1Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (d, J=4.6Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 637.2125.

[0138] 实施例8

[0139] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0140] 1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0141] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (dd, J=28.9, 6.1Hz, 3H), 7.10 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.93 (d, J=20.0Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.78-3.64 (m, 7H), 3.15 (d, J=5.8Hz, 4H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.55 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 639.2285.

[0142] 实施例9

[0143] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0144] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0145] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.94 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.61 (dd, J=10.7, 7.2Hz, 2H), 7.56 (dd, J=7.3, 3.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz,

2H), 5.88(d, J=39.4Hz, 1H), 3.89(d, J=20.1Hz, 4H), 3.79(s, 3H), 3.74-3.61(m, 6H), 3.14(s, 4H), 2.89(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 639.2281.

[0146] 实施例10

[0147] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0148] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0149] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.28(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.38(d, J=8.3Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 7.58(dd, J=28.9, 6.1Hz, 3H), 7.10(d, J=4.8Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 3.93(d, J=20.0Hz, 4H), 3.80(s, 2H), 3.78-3.64(m, 7H), 3.15(d, J=5.8Hz, 4H), 2.96-2.81(m, 3H), 2.55(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 639.2281.

[0150] 实施例11

[0151] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0152] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0153] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.03(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.42-8.29(m, 2H), 8.00(d, J=3.7Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.66-7.54(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.11(d, J=3.7Hz, 1H), 4.00-3.86(m, 4H), 3.80(d, J=6.9Hz, 5H), 3.72(t, J=4.9Hz, 4H), 3.15(t, J=4.8Hz, 4H), 2.89(s, 3H), 2.56(t, J=4.9Hz, 4H).

[0154] 实施例12

[0155] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0156] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)脲

[0157] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.32(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.41(d, J=8.6Hz, 2H), 8.02(d, J=3.7Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 3H), 7.13(d, J=3.7Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 3.95(d, J=24.6Hz, 4H), 3.83(s, 2H), 3.74(s, 4H), 3.16(s, 4H), 2.92(s, 3H), 2.69(s, 1H), 2.57(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 625.2129.

[0158] 实施例13

[0159] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0160] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0161] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.16(d, J=8.4Hz, 2H), 7.94(d, J=3.7Hz, 1H), 7.08(d, J=3.7Hz, 1H), 6.62(d, J=8.3Hz, 2H), 5.94-5.81(m, 1H), 3.89(s, 4H), 3.79(s, 2H), 3.70(t, J=4.8Hz, 4H), 3.14(d, J=6.3Hz, 4H), 2.89(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.36(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 625.2125.

[0162] 实施例14

[0163] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0164] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)脲

[0165] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.40(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(d,

$J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 4H), 3.16 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).

[0166] 实施例15

[0167] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0168] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)脲(XS-15)

[0169]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.52-8.32 (m, 1H), 8.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.07-7.86 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.63 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.98-5.84 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.37 (s, 2H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 626.2080.

[0170] 实施例16

[0171] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0172] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(2H-四氮唑-5-基)脲

[0173]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.45 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.96-7.82 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J=12.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (d,  $J=25.8\text{Hz}$ , 4H), 3.80 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.72 (dt,  $J=9.5, 4.7\text{Hz}$ , 4H), 3.15 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 4H), 2.89 (s, 3H), 2.56 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H).

[0174] 实施例17

[0175] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0176] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-((1s,4s)-奎宁环-3-基)脲

[0177]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d_3$ )  $\delta$ 9.59 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.01 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.94 (d,  $J=21.3\text{Hz}$ , 4H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.19 (d,  $J=20.9\text{Hz}$ , 8H), 2.91 (s, 4H), 2.08 (s, 1H), 1.87 (s, 1H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 668.2800.

[0178] 实施例18

[0179] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0180] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-吗啉基脲(XS-18)

[0181]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.92 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.10 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.46 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 8H), 3.17-3.10 (m, 7H), 2.90-2.87 (m, 4H), 2.55 (s, 4H).

[0182] 实施例19

[0183] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0184] 1-(1H-吡啶-4-基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲(XS-19)

[0185]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.52 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.21 (m,

1H), 7.11 (d, J=17.7Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.81 (d, J=9.2Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (d, J=2.8Hz, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.33 (s, 2H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 675.2283.

[0186] 实施例20

[0187] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0188] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲(XS-20)

[0189] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 8.54 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.00 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.79 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.93 (d, J=23.2Hz, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.56 (d, J=5.9Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 650.2332.

[0190] 实施例21

[0191] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0192] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲(XS-21)

[0193] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.01 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.12 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.88 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.94 (d, J=22.6Hz, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (s, 4H), 3.15 (d, J=5.9Hz, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.57 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 650.2330.

[0194] 实施例22

[0195] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0196] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲(XS-22)

[0197] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.6Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.00 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.36 (d, J=5.3Hz, 2H), 7.13 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.94 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.38 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.92 (d, J=24.6Hz, 6H), 3.75-3.69 (m, 4H), 3.17 (s, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.61 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 650.2332.

[0198] 实施例23

[0199] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0200] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基甲基)脲(XS-23)

[0201] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1H), 8.63 (d, J=16.6Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (d, J=21.9Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.55 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 651.2284.

[0202] 实施例24

[0203] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0204] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-2-基甲基)脲(XS-24)

[0205]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.34(s, 1H), 8.80(d, J=4.9Hz, 2H), 8.35(d, J=8.4Hz, 2H), 7.99(d, J=3.7Hz, 1H), 7.58(d, J=8.7Hz, 2H), 7.43(t, J=5.0Hz, 1H), 7.11(d, J=3.9Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 4.54(d, J=5.1Hz, 2H), 3.92(d, J=24.6Hz, 4H), 3.81(s, 2H), 3.72(s, 4H), 3.14(s, 4H), 2.89(s, 3H), 2.56(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 651.2283.

[0206] 实施例25

[0207] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0208] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基甲基)脲

[0209]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.34(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.75(d, J=5.2Hz, 1H), 8.35(d, J=8.5Hz, 2H), 7.99(d, J=3.7Hz, 1H), 7.58(d, J=8.5Hz, 2H), 7.47(d, J=5.2Hz, 1H), 7.11(d, J=3.8Hz, 1H), 6.95(d, J=5.8Hz, 1H), 4.43(d, J=5.7Hz, 2H), 3.92(d, J=23.3Hz, 4H), 3.80(s, 2H), 3.71(s, 4H), 3.14(s, 4H), 2.89(s, 3H), 2.55(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 651.2283.

[0210] 实施例26

[0211] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0212] 1-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基甲基)脲

[0213]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.19(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.79(s, 2H), 8.35(d, J=8.5Hz, 2H), 8.01(d, J=3.7Hz, 1H), 7.59(d, J=8.7Hz, 2H), 7.12(d, J=3.8Hz, 1H), 6.93(d, J=6.1Hz, 1H), 4.37(d, J=5.9Hz, 2H), 3.94(d, J=23.1Hz, 4H), 3.82(s, 2H), 3.73(s, 4H), 3.16(s, 4H), 2.91(s, 3H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 651.2285.

[0214] 实施例27

[0215] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0216] 1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0217]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.33(d, J=8.6Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 7.71-7.45(m, 4H), 7.10(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.13(d, J=2.1Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 3.91(d, J=23.7Hz, 5H), 3.78(d, J=4.9Hz, 4H), 3.70(s, 4H), 3.13(s, 4H), 2.87(s, 3H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 653.2440.

[0218] 实施例28

[0219] 按照实施例1的方法, 中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0220] 1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基)-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0221]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.32(d, J=8.6Hz, 2H), 7.98(d, J=3.5Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.54(d, J=8.5Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.10(s, 1H), 4.11(s, 2H), 3.91(d, J=24.1Hz, 5H), 3.78(d, J=6.4Hz, 5H), 3.70(s, 5H), 3.13(s, 4H), 2.87(s, 3H), 2.67(s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 653.2441.

## [0222] 实施例29

[0223] 按照实施例1的方法,中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0224] 1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基))-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0225]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.34 (d, J=8.5Hz, 3H), 8.00 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.68-7.48 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.11 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 4H), 3.80 (d, J=3.4Hz, 5H), 3.72 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.19-3.14 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).

## [0226] 实施例30

[0227] 按照实施例1的方法,中间体A1与不同芳香胺按照步骤六的方法进行反应即得。

[0228] 1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-(5-((4-甲磺酰基哌嗪-1-基)甲基)噻吩-2-基))-6-吗啉-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0229]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.99 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 3H), 7.11 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.30 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.00-3.86 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.14 (s, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.55 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 639.2283.

## [0230] 实施例31

[0231] 按照实施例1的方法,中间体5与吗啉按照步骤五的方法进行得到重要中间体A2,中间体A2再按照步骤六的方法进行反应即得。

[0232] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基))-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基)脲

[0233]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.67 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.75 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.91 (d, J=19.9Hz, 4H), 3.71 (d, J=6.0Hz, 6H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.43 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 559.2241.

## [0234] 实施例32

[0235] 按照实施例1的方法,中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0236] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基))-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲

[0237]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.97 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (dd, J=8.3, 4.7Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.91 (d, J=20.3Hz, 4H), 3.71 (d, J=5.3Hz, 6H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.43 (d, J=4.7Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 559.2238.

## [0238] 实施例33

[0239] 按照实施例1的方法,中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0240] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基))-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲

[0241]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.26 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 4H), 7.99 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.09 (d, J=3.8Hz, 1H),

3.92 (d, J=21.2Hz, 4H), 3.72 (d, J=6.9Hz, 6H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 559.2240.

[0242] 实施例34

[0243] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0244] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啉-4-基)脲

[0245] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.31 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.68 (s, 6H), 3.63 (s, 4H), 2.47 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 560.2193.

[0246] 实施例35

[0247] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0248] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啉-5-基)脲

[0249] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.44 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.93 (d, J=23.0Hz, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 560.2192.

[0250] 实施例36

[0251] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0252] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啉-2-基)脲

[0253] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.03 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.19 (t, J=5.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.8Hz, 1H), 3.96 (d, J=21.3Hz, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.63 (s, 4H), 2.46 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 560.2192.

[0254] 实施例37

[0255] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0256] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基)脲

[0257] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.94 (d, J=31.0Hz, 4H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.45 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 560.2195.

[0258] 实施例38

[0259] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0260] 1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0261] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.74

(s, 11H), 3.60 (s, 4H), 2.45 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>++</sup>, 562.2349.

[0262] 实施例39

[0263] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0264] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0265] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 2H), 8.00 (t, J=3.1Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.93 (d, J=21.2Hz, 4H), 3.73 (d, J=4.0Hz, 9H), 3.60 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 562.2349.

[0266] 实施例40

[0267] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0268] 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-(4-(4-吗啉-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0269] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.01 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, J=3.4Hz, 1H), 3.95 (d, J=17.5Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (d, J=6.6Hz, 6H), 3.66-3.59 (m, 4H), 2.47 (d, J=5.5Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 562.2349.

[0270] 实施例41

[0271] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0272] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0273] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.05 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 2H), 8.00 (t, J=3.1Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.30 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.93 (d, J=21.2Hz, 4H), 3.73 (d, J=4.0Hz, 9H), 3.60 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 562.2349.

[0274] 实施例42

[0275] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0276] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-吡唑-5-基)脲

[0277] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.62 (s, 4H), 2.45 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 548.2192.

[0278] 实施例43

[0279] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0280] 1-(1H-咪唑-2-基)-3-(4-(4-吗啉-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0281] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.67 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.21 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (dd, J=8.3, 4.7Hz, 1H), 7.11 (d, J=3.7Hz, 1H), 3.93 (d, J=21.2Hz, 4H), 3.73 (d, J=5.2Hz, 6H), 3.61 (t, J=4.6Hz,



4H), 2.45 (t, J=4.6Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 548.2192.

[0282] 实施例44

[0283] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0284] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(4H-1,2,4-三唑-4-基)脲

[0285] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.94 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.89 (d, J=19.1Hz, 4H), 3.71 (dd, J=10.9, 6.0Hz, 6H), 3.60 (s, 4H), 2.64 (s, 1H), 2.44 (s, 4H), 2.37 (s, 1H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 549.2145.

[0286] 实施例45

[0287] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0288] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)脲

[0289] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=29.1Hz, 4H), 3.73 (d, J=7.1Hz, 6H), 3.60 (s, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 549.2145.

[0290] 实施例46

[0291] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0292] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(2H-四唑-5-基)脲

[0293] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.94 (d, J=24.1Hz, 6H), 3.83-3.71 (m, 8H), 2.69 (s, 2H), 2.45 (s, 2H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 550.2097.

[0294] 实施例47

[0295] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0296] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-((1s,4s)-奎宁-3-基)脲

[0297] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40-8.29 (m, 2H), 8.00 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.49-5.20 (m, 1H), 3.93 (d, J=21.9Hz, 4H), 3.74 (d, J=7.3Hz, 7H), 3.62 (d, J=4.7Hz, 5H), 3.52 (s, 3H), 2.80 (d, J=24.3Hz, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.84 (s, 1H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H)<sup>+</sup>, 591.2867.

[0298] 实施例48

[0299] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0300] 1-(1H-吡唑-4-基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0301] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.14 (dd, J=8.8, 3.8Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.05-3.79 (m, 8H), 3.72 (dt, J=9.6, 4.7Hz, 6H), 3.64 (t, J=4.6Hz, 5H), 2.56

(s, 4H) .TOF ESI-MS/(m/z) : (M+H)<sup>+</sup>, 598.2349.

[0302] 实施例49

[0303] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0304] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-2-基甲基)脲

[0305] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.98 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.78 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.09 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.93 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (d, J=29.4Hz, 4H), 3.72 (dd, J=9.7, 4.5Hz, 6H), 3.59 (d, J=4.8Hz, 4H), 2.44 (s, 4H) .TOF ESI-MS/(m/z) : (M+H)<sup>+</sup>, 573.2393.

[0306] 实施例50

[0307] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0308] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)脲

[0309] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.00 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.39 (dd, J=7.8, 4.7Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.87 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.37 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.94 (d, J=20.2Hz, 4H), 3.74 (d, J=7.3Hz, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (d, J=5.7Hz, 4H), 2.46 (s, 4H) .TOF ESI-MS/(m/z) : (M+H)<sup>+</sup>, 573.2796.

[0310] 实施例51

[0311] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0312] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基甲基)脲

[0313] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.16 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.37 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.72 (s, 4H), 3.64 (s, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.33 (s, 2H) .TOF ESI-MS/(m/z) : (M+H)<sup>+</sup>, 573.2397.

[0314] 实施例52

[0315] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0316] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(噻啶-4-基甲基)脲

[0317] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.34 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.39-8.32 (m, 2H), 7.98 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.97 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.43 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.72 (d, J=7.3Hz, 6H), 3.60 (s, 4H), 2.43 (s, 4H) .TOF ESI-MS/(m/z) : (M+H)<sup>+</sup>, 574.2349.

[0318] 实施例53

[0319] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0320] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(噻

啶-5-基甲基)脲

[0321]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.18 (s, 1H), 9.09 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.6Hz, 2H), 8.34 (dd, J=8.9, 1.8Hz, 2H), 7.98 (dd, J=3.7, 1.8Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.9, 1.7Hz, 2H), 7.13-7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.36 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.92 (d, J=22.0Hz, 4H), 3.72 (d, J=7.6Hz, 6H), 3.60 (s, 6H), 2.43 (s, 3H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 574.2349.

[0322] 实施例54

[0323] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0324] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(咪啶-2-基甲基)脲

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.34 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.9Hz, 2H), 8.37-8.32 (m, 2H), 7.99 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (t, J=4.9Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.88 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.54 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.92 (d, J=22.7Hz, 4H), 3.72 (d, J=7.6Hz, 6H), 3.60 (s, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 574.2349.

[0326] 实施例55

[0327] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0328] 1-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-3-(吡嗪-2-基甲基)脲

[0329]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.35 (d, J=8.4Hz, 3H), 8.00 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.68-7.53 (m, 4H), 7.11 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (d, J=21.2Hz, 4H), 3.80 (s, 4H), 3.73 (s, 6H), 2.45 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 574.2349.

[0330] 实施例56

[0331] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0332] 1-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0333]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.37-8.29 (m, 2H), 7.97 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.07 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.13 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.97-3.82 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (d, J=5.7Hz, 6H), 3.59 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.42 (t, J=4.7Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 576.2505.

[0334] 实施例57

[0335] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0336] 1-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0337]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.45-8.26 (m, 2H), 7.99 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.70-7.47 (m, 3H), 7.10 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.25-6.12 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.99-3.85 (m, 4H), 3.73 (d, J=5.8Hz, 6H), 3.61 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.45 (d, J=4.8Hz, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 576.2506.

[0338] 实施例58

[0339] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0340] 1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0341]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.33 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.98 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.22 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.6Hz, 2H), 3.92 (d, J=26.5Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dd, J=9.3, 4.8Hz, 6H), 3.60 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.44 (s, 4H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 576.2505.

[0342] 实施例59

[0343] 按照实施例1的方法, 中间体A2与不同芳香胺按照步骤九的方法进行反应即得。

[0344] 1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3-(4-(4-吗啉基-6-(5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲

[0345]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.33 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.98 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.09 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.91 (d, J=21.6Hz, 5H), 3.71 (d, J=7.6Hz, 7H), 2.67 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.24 (d, J=19.2Hz, 3H), 0.83 (d, J=7.4Hz, 1H). TOF ESI-MS/(m/z): (M+H) $^+$ , 562.2349.

[0346] 体外抗肿瘤细胞活性

[0347] 对按照本发明的通式I的含芳基脲结构的三嗪类化合物进行了体外抑制乳腺癌细胞MCF-7、人宫颈癌细胞Ovcar和人脑星形胶质母细胞瘤细胞U87MG, 对照品为GDC-0941。

[0348] (1) 细胞复苏并传代2-3次稳定后, 用胰蛋白酶溶液(0.25%)使其从培养瓶底部消化下来。加入培养液终止消化。转入离心管后在1000r/min下离心3min, 弃去上清液后加入3mL培养液, 吹打混匀细胞, 吸取10 $\mu$ L细胞混悬液加入细胞计数板中计数, 调整细胞浓度为10 $^4$ 个/孔。96孔板中除最上、最下及最左侧为空白孔不加细胞外, 其余皆加入180 $\mu$ L细胞混悬液。将96孔板放入培养箱中培养24h。

[0349] (2) 用20 $\mu$ L二甲基亚砷溶解受试样品, 然后加入980 $\mu$ L培养液, 使样品溶解成1mg/mL药液, 然后在EP管中将样品稀释为1, 0.333, 0.111, 0.037, 0.012mg/mL。每个浓度加入3孔, 每孔20 $\mu$ L, 其中周围两行两列细胞长势受环境影响较大, 只和为空白细胞孔使用。将96孔板放入培养箱中培养72h。

[0350] (3) 将96孔板中带药培养液弃去, 用磷酸缓冲溶液(PBS)将细胞冲洗两遍, 在每孔中加入MTT(四氮唑)(0.5mg/mL)100 $\mu$ L放入培养箱中4h后, 弃去MTT溶液, 加入二甲基亚砷100 $\mu$ L。在磁力振荡器上振荡使存活细胞与MTT反应产物甲贲充分溶解, 放入酶标仪中于492nm波长下测定结果。通过Bliss法可求出药物IC $_{50}$ 值。

[0351] 化合物的抑制乳腺癌细胞MCF-7、人宫颈癌细胞Ovcar和人脑星形胶质母细胞瘤细胞U87MG活性结果(见表二)。

[0352] 表二: 部分实施例的抗细胞增殖活性

[0353]

Compd.	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)			IC <sub>50</sub> (nM)	
	MCF-7	Ovcar	U87MG	PI3K $\alpha$	mTOR
实施例 1	3.34 $\pm$ 0.23	3.52 $\pm$ 0.35	10.52 $\pm$ 1.22	3001.0	<b>65.2</b>
实施例 2	<b>0.083 <math>\pm</math> 0.17</b>	<b>0.019 <math>\pm</math> 0.02</b>	<b>0.002 <math>\pm</math> 0.001</b>	<b>291.0</b>	<b>60.8</b>
实施例 3	<b>0.30 <math>\pm</math> 0.06</b>	<b>0.25 <math>\pm</math> 0.11</b>	<b>1.25 <math>\pm</math> 0.37</b>	<b>177.4</b>	<b>12.2</b>
实施例 4	30.65 $\pm$ 3.23	NA	25.20 $\pm$ 2.87	43.4%@1 $\mu$ M	86.8%@1 $\mu$ M
实施例 5	7.61 $\pm$ 1.24	20.12 $\pm$ 2.89	14.89 $\pm$ 1.08	ND	ND
实施例 6	12.49 $\pm$ 0.97	NA	NA	91.3%@1 $\mu$ M	93.0%@1 $\mu$ M
实施例 7	5.87 $\pm$ 0.39	15.81 $\pm$ 1.65	NA	2356.0	<b>160.5</b>

	实施例 8	1.05 ± 0.33	1.06 ± 0.19	0.24 ± 0.07	299.1	11.8
	实施例 9	0.42 ± 0.14	15.88 ± 0.92	8.61 ± 1.36	1331.0	571.2
	实施例 10	0.29 ± 0.08	0.33 ± 0.11	0.012 ± 0.002	98.0%@1μM 21.3 nM	94.5%@1μM 9.1 nM
	实施例 11	NA	ND	NA	ND	ND
	实施例 12	1.80 ± 0.37	2.12 ± 0.56	8.96 ± 1.02	87.2%@1μM	91.1%@1μM
	实施例 13	20.14 ± 1.86	22.63 ± 2.79	NA	1788.0	686.9
	实施例 14	1.82 ± 0.44	26.89 ± 3.87	NA	1738.0	772.6
	实施例 15	13.03 ± 1.55	12.35 ± 0.85	18.23 ± 1.94	94.5%@1μM	97.3%@1μM
	实施例 16	15.21 ± 0.97	NA	NA	ND	ND
	实施例 17	7.46 ± 1.08	22.93 ± 3.66	21.47 ± 4.34	8966.0	7963.0
	实施例 18	9.11 ± 1.51	15.92 ± 0.95	26.87 ± 3.19	ND	ND
[0354]	实施例 19	0.11 ± 0.03	12.60 ± 0.69	15.11 ± 2.78	93.04%@1μM	96.43%@1μM
	实施例 20	3.44 ± 0.26	14.68 ± 0.77	17.35 ± 2.41	97.6%@1μM	44.0%@1μM
	实施例 21	0.89 ± 0.11	5.85 ± 0.39	10.21 ± 0.91	97.9%@1μM 401.4 nM	188.9
	实施例 22	1.02 ± 0.23	9.21 ± 0.42	NA	98.6%@1μM 320.0	374.3
	实施例 23	2.01 ± 0.39	15.21 ± 1.88	25.31 ± 2.37	96.9%@1μM 481.4	492.7
	实施例 24	8.74 ± 0.77	NA	NA	95.2%@1μM	64.0%@1μM
	实施例 25	8.14 ± 0.74	21.04 ± 1.28	12.05 ± 0.96	99.4%@1μM	78.7%@1μM
	实施例 26	6.11 ± 1.06	NA	NA	ND	ND
	实施例 27	3.14 ± 0.45	13.25 ± 3.22	15.83 ± 1.70	254.6	1299.0
	实施例 28	0.81 ± 0.29	10.68 ± 1.52	NA	226.1	804.6
	实施例 29	NA	ND	ND	ND	ND
	实施例 30	0.76 ± 0.19	5.26 ± 1.14	8.69 ± 0.41	59.3	56.7

[0355]

实施例 31	5.11±0.21	2.15±0.41	3.11±0.11	>10000	228.5
实施例 32	0.30±0.05	0.35±0.08	0.61±0.08	<b>171.4</b>	<b>10.1</b>
实施例 33	0.34±0.12	0.58±0.10	0.26±0.07	1130.0	<b>40.0</b>
实施例 34	28.66±1.21	15.84±0.15	30.12±0.85	97.42	89.60
实施例 35	12.44±1.32	18.15±1.65	22.48±0.92	96.77	97.72
实施例 36	24.55±1.65	31.63±2.10	27.06±1.05	65.02	76.11
实施例 37	15.48±1.68	18.63±1.69	21.02±1.08	72.14	78.69
实施例 38	6.07±0.85	6.44±0.92	7.56±0.95	3621.0	112.1
实施例 39	4.97±0.1.32	8.74±1.62	14.55±1.08	748.5	237.2
实施例 40	0.21±0.01	0.55±0.24	1.20±0.08	<b>50.8</b>	<b>21.4</b>
实施例 41	6.89±0.54	6.82±1.62	11.20±0.98	ND	ND
实施例 42	3.54±0.36	7.68±0.95	4.52±0.52	90.86	91.58
实施例 43	2.01±0.42	17.23±0.70	9.41±1.20	778.4	<b>23.7</b>
实施例 44	14.23±2.11	24.65±1.62	15.69±1.65	>10000	2281
实施例 45	24.31±2.58	40.75±2.52	20.48±1.08	60.00	62.41
实施例 46	18.92±1.63	NA <sup>bt</sup>	23.18±1.92	ND	ND
实施例 47	19.56±0.96	NA	34.68±2.08	>10000	>10000
实施例 48	5.03±0.45	15.66±1.30	14.23±1.28	94.83	94.92
实施例 49	12.65±1.36	21.65±1.20	14.23±1.02	90.04	22.99
实施例 50	2.87±0.85	13.1±0.55	3.12±0.52	691.4	198.5
实施例 51	3.32±0.09	8.60±0.15	3.85±0.42	935.0	3395.0
实施例 52	9.22±0.15	26.68±1.62	9.35±0.85	89.65	68.75
实施例 53	6.45±0.14	12.56±1.47	8.62±0.58	744.2	453.2
实施例 54	15.20±1.69	28.67±1.66	28.46±1.52	78.28	38.07

	<b>实施例 55</b>	18.22±2.10	14.85±1.02	21.29±1.95	94.46	66.82
	<b>实施例 56</b>	8.58±0.28	18.16±1.65	9.11±0.14	679.4	3301.0
[0356]	<b>实施例 57</b>	7.06±0.29	7.66±0.52	11.21±0.85	ND	ND
	<b>实施例 58</b>	4.45±0.51	12.54±0.85	6.18±0.41	388.4	756.9
	<b>实施例 59</b>	2.24±0.96	4.15±0.14	3.45±0.25	340.6	<b>110.2</b>
	<b>GDC-0941</b>	1.20 ± 0.23	1.25 ± 0.17	3.13 ± 0.31	6.0	525.0

[0357] PI3K和m-TOR激酶活性

[0358] 配制所需浓度的Kinasebuffer(激酶缓冲液)的工作液;化合物测试浓度为1μM起始,复孔检测。在384孔板中稀释成100倍终浓度的溶液。然后用Echo转移50nL到384反应板中备用。阴性对照孔和阳性对照孔中分别50nL的DMSO;用1×Kinasebuffer配制2倍终浓度的激酶溶液;在化合物孔和阳性对照孔分别加2.5μL的2倍终浓度的激酶溶液;在阴性对照孔中加2.5μL的1×Kinasebuffer;1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育10分钟;用1×Kinasebuffer配制2倍终浓度的ATP和底物P1P2的混合溶液;加入2.5μL的2倍终浓度的ATP和底物的混合溶液,起始反应;将384孔板1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育60分钟;加入5μLADP-Glo Reagent,1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育180分钟。加入10μl Kinase Detection Reagent,1000rpm离心30秒,振荡混匀后室温孵育30分钟。用Envision酶标仪读取发光值RLU。

[0359] 抑制率(%) = (Mean(PC) - RLU) / (Mean(PC) - Mean(NC)) x 100%

[0360] 其中:RLU:样品的化学发光值;Mean(NC):阴性对照孔均值;Mean(PC):阳性对照孔均值。

[0361] 以GDC-0941为阳性对照,采用ADP-Glo和Lance Ultra评价法,评估了实施例1-59对PI3K和mTOR激酶活抑制活性,结果见表二。

[0362] 从上述试验结果可以看出,本发明所要保护的通式I的化合物,具有良好的体外抗细胞增殖活性和抗PI3K和mTOR激酶活性,其中实施例1~3、7、8、10、21~23、27~28、30、32~33、40对PI3K和mTOR激酶表现出优异的抑制活性,其中实施例3、10、30、33和40活性尤为突出,化合物对PI3Kα的IC<sub>50</sub>分别为177.4、21.3、59.3、171.4和50.8nM;而化合物对mTOR激酶的IC<sub>50</sub>分别为12.2、9.1、56.7、10.1和21.4nM,优于阳性对照GDC-0941的6.0nM和525nM。尽管化合物对PI3Kα的活性略逊于阳性对照,但是对mTOR的抑制活性达阳性对照的60倍,充分证明化合物的作用靶点为PI3Kα和mTOR,两个化合物均展现出潜在的开发前景。

[0363] 尽管已经通过特定实施方案描述了本发明,但修改和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显见的,且它们都包含在本发明范围之内。

[0364] 应用例1片剂

[0365] 以实施例1化合物5g,按照药剂学一般压片法加辅料10g混匀后,压制成50片,每片重300mg。

[0366] 应用例2胶囊剂

[0367] 以实施例6化合物5g,按照药剂学胶囊剂的要求将辅料10g混匀后,装入空心胶囊,



每个胶囊重300mg。

[0368] 应用例3软膏剂

[0369] 以实施例14化合物10g,研细后与凡士林等油性基质500g研匀制得。

[0370] 应用例4气雾剂

[0371] 以实施例17化合物10g,用适量丙二醇溶解后,加入蒸馏水及其他辅料后,制成500mL的澄清溶液即得。

[0372] 应用例5栓剂

[0373] 以实施例22化合物10g,将之研细加入甘油适量,研磨均匀后加入已熔化的甘油明胶,研磨均匀,倾入已涂润滑剂的模型中,制得栓剂50颗。

[0374] 应用例6滴丸剂

[0375] 以实施例25化合物5g,与明胶等基质25g加热熔化混匀后,滴入低温液体石蜡中,共制得滴丸1000丸。

[0376] 应用例7外用搽剂

[0377] 以实施例30化合物10g,按照常规药剂学方法与乳化剂等辅料2.5g混合研磨,再加蒸馏水至200mL制得。

[0378] 应用例8注射剂

[0379] 以实施例32化合物6g,按照药剂学常规方法,进行活性炭吸附,经0.65 $\mu$ m微孔滤膜过滤后,填入氮气罐制成水针制剂,每只装2mL,共灌装100瓶。

[0380] 应用例9:膜剂

[0381] 以实施例40化合物6g,将聚乙烯醇、药用甘油、水等搅拌膨胀后加热溶解,80目筛网过滤,再将实施例15化合物加入到滤液中搅拌溶解,涂膜机制膜100片。

[0382] 尽管已经通过特定实施方案描述了本发明,但修改和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显见的,且它们都包含在本发明范围之内。