吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪 -4（3*H*）- 酮的合成工艺优化

孙　茂[1]，刘显吉[1]，刘媛媛[2]，王传令[2]，晏　晨[1]*

（1. 贵州省安顺市人民医院药学实验室，贵州安顺 561000；2. 贵州省瀑植缘生物科技有限公司，贵州安顺 561000）

摘要：对吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪 -4（3*H*）- 酮（**1**）的合成工艺进行优化，共计 4 步反应。以 2,5- 二甲氧基四氢呋喃（**6**）与叔丁氧羰基肼为起始原料，经 Clauson-Kaas 吡咯合成反应得到（1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（**7**）；**7** 与氯磺酰异氰酸酯发生甲酰胺化反应，得（2- 氨基甲酰基 -1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（**9**）；**9** 通过氯化氢脱保护基后，与原甲酸三甲酯发生环化反应，得目标产物 **1**。总收率 60.7%（以叔丁氧羰基肼计），纯度 99.51%。该工艺实现了从化合物 **7** 到 **9** 的“一锅法”合成。各中间体均通过简便的结晶或打浆完成纯化，整体流程操作简捷、稳定、可靠，为工业化生产提供了可靠的技术方案。

关键词：吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪；氯磺酰异氰酸酯；中间体；工艺优化

中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）04-0413-06

引用：孙　茂, 刘显吉, 刘媛媛, 等. 吡咯并[2,1-*f*]［1,2,4］三嗪-4（3*H*）-酮的合成工艺优化［J］. 中国医药工业杂志, 2026, **57**（4）: 413-418. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.006

Improved Synthesis of Pyrrolo［2,1-*f*］［1,2,4］triazin-4（3*H*）-one

SUN Mao[1], LIU Xianji[1], LIU Yuanyuan[2], WANG Chuanling[2], YAN Chen[1]*

（*1. Pharmaceutical Lab., People's Hospital of Anshun City Guizhou Province, Anshun 561000; 2. Guizhou Puzhiyuan Biotechnology Co., Ltd., Anshun 561000*）

ABSTRACT: The synthetic process of pyrrolo［2,1-*f*］［1,2,4］triazin-4（3*H*）-one（**1**）was optimized via a four-step reaction sequence. Starting from 2,5-dimethoxytetrahydrofuran（**6**）and *tert*-butoxycarbonyl hydrazine, *tert*-butyl（1*H*-pyrrol-1-yl）carbamate（**7**）was obtained via a Clauson-Kaas pyrrole synthesis. Subsequent formamidation of compound **7** with chlorosulfonyl isocyanate afforded the key intermediate *tert*-butyl（2-carbamoyl-1*H*-pyrrol-1-yl）carbamate（**9**）. Deprotection of **9** with hydrogen chloride followed by cyclization with trimethyl orthoformate yielded the target **1** with an overall yield of 60.7%（based on *tert*-butoxycarbonyl hydrazine）and a purity of 99.51%. This process achieves the “one-pot method” synthesis of key intermediate **9** from compound **7**. All intermediates were purified via simple crystallization or slurrying, resulting in a straightforward, robust, and industrially viable protocol.

Key Words: pyrrolo［2,1-*f*］［1,2,4］triazine; chlorosulfonyl isocyanate; intermediate; process optimization

吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪结构作为富电子氮杂环结构的一个重要类型，能通过弱相互作用与靶标结合，例如氢键、偶极 - 偶极相互作用、疏水效应、范德华力、π-π 堆积作用等[1]。近年来，该结构在药物中的应用价值逐渐凸显[2]，主要应用领域包括抗肿瘤药[2-4]、免疫相关药物[5]、应激相关障碍治疗药物[6]。图 1 列举了包含吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪结构的部分药物。

2020 年 1 月，美国 Blueprint Medicines 公司研发的阿伐替尼经 FDA 批准上市，可强效、精准地

收稿日期：2025-05-12

基金项目：安顺市“两城三基地”青年科技人才培养项目（安市科人〔2024〕8 号）、安顺市人民医院 2026 年度市级科研重点项目（安市科医自〔2026〕2 号）、安顺市科技局平台建设项目（安市科平〔2024〕04 号）

作者简介：孙　茂，主管药师，从事有机合成与药物化学研究。

通信作者：晏　晨，主任药师，从事天然产物化学与药物化学研究。

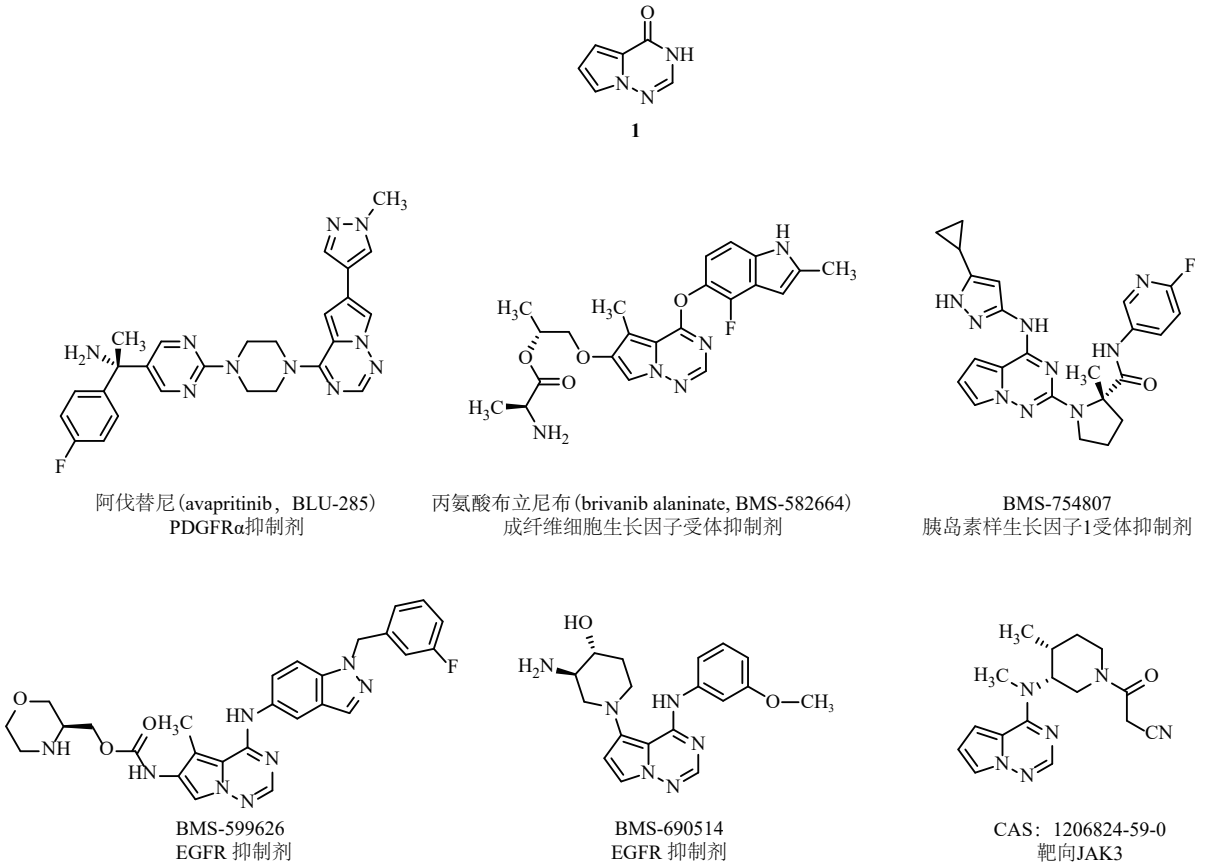


图 1　含吡咯并［2,1-f］［1,2,4］三嗪结构的药物和候选药物

Fig.1　Drugs and Candidate Drugs Containing Structure of Pyrrolo［2,1-*f*］［1,2,4］triazine

靶向抑制血小板衍生生长因子受体 α 基因（platelet-derived growth factor receptor alpha，PDGFRα）和干细胞生长因子受体（stem cell growth factor receptor，SCFR）突变体，用于治疗具有 PDGFRα D842V 突变的不可切除或转移性胃肠道间质瘤患者[7]。美国 Bristol Myers Squibb 公司拥有多个处于临床研究阶段的包含吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪结构的药物。例如，靶向成纤维细胞生长因子受体的 BMS-582664[8]、靶向胰岛素样生长因子 1 受体的 BMS-754807[9]、靶向 EGFR 的 BMS-599626 和 BMS-690514[10]。美国 BioCryst 公司研发的靶向 JAK3 的新型免疫抑制剂[5]，也属于此类药物。

吡咯并［2,1-*f*］［1,2,4］三嗪 -4(3*H*)- 酮（**1**）是构建含吡咯并三嗪类分子骨架药物的关键中间体[1]，其合成工艺开发在药物化学领域具有重要意义。文献报道的合成方法主要有 2 种（图 2）：路线一[11]和路线二[5]。其中，1- 氨基 -1*H*- 吡咯 -2- 甲酰胺（**4**）或其三氟乙酸盐（**10**）的合成是决定目标产物 **1** 合成效率的核心环节。2 条路线均采用了效率不高的先引入氰基后水解的方法构建。

路线一：1994 年，PATIL 等[11]报道以 2- 吡咯甲醛（**2**）为起始物料，与羟胺磺酸在强碱条件下，经 N-1 位氨基化、醛基转化为腈，得 1- 氨基吡咯 -2- 甲腈（**3**）。**3** 再经腈基水解得 **4**。**4** 经氨基甲酰化、脱水环化反应得目标产物 **1**。该经典路线共 4 步反应，总收率 15.3%（以 **2** 计）。制备过程中需经过多次柱色谱分离，收率较低，不适合工业化生产。

路线二：2010 年，美国 BioCryst 公司在研发 JAK3 靶向免疫抑制剂的过程中[5]，设计了 **1** 的合成路线。以商业化的 2,5- 二甲氧基四氢呋喃（**6**）和叔

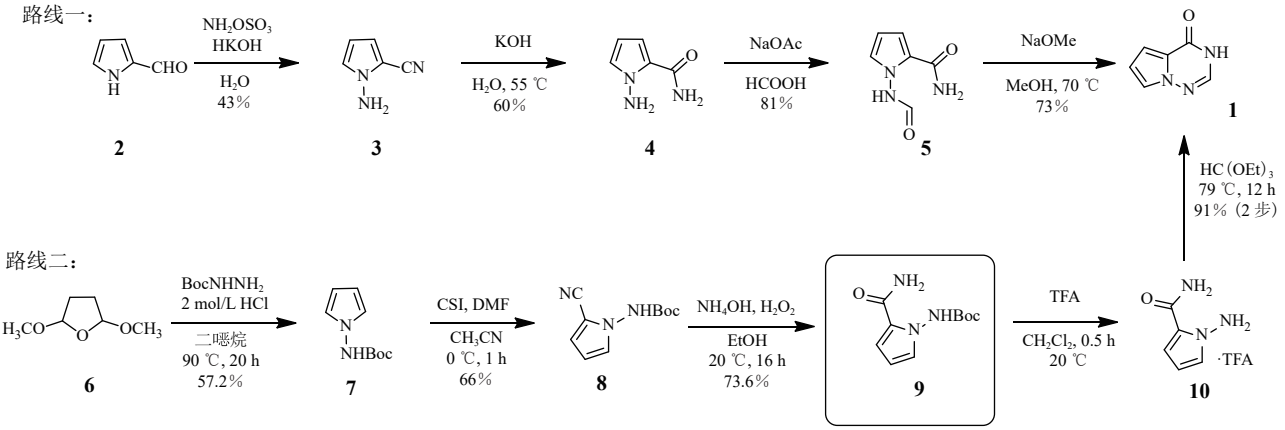


图 2　1 的文献合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of **1** in the Literature

丁氧羰基肼为起始物料，经 Clauson-Kaas 吡咯合成反应，得（1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（**7**）。**7** 与氯磺酰异氰酸酯（chlorosulfonyl isocyanate，CSI）经腈基化反应，得（2- 腈基 -1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（**8**）。**8** 经腈基水解、脱保护、原甲酸三甲酯条件下的环化反应，得目标产物 **1**。共计 5 步反应，总收率 25.3%（以叔丁氧羰基肼计）。该路线的合成效率较路线一有所提高，但仍存在较多不足。首先，腈基的引入效率低，导致 **8** 的纯化需要采用柱色谱法；其次，第 4 和第 5 步的反应需消耗大量试剂与溶剂，成本较高，制约了 **1** 的规模化生产。

本课题组在路线二的基础上进行优化，开发出一条兼具安全性和经济性的合成路线（图 3），适合工业化生产。

以商业化的 **6** 与叔丁氧羰基肼为起始原料，经 Clauson-Kaas 吡咯合成反应得 **7**；**7** 与 CSI 经甲酰胺化反应，得关键中间体（2- 氨基甲酰基 -1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（**9**）；**9** 通过氯化氢脱保护基后与原甲酸三甲酯经环化反应，得目标产物 **1**，纯度 99.51%，总收率 60.7%（以叔丁氧羰基肼计）。

步骤 1 中，为保证 Clauson-Kaas 吡咯合成反应产物 **7** 的质量稳定与产率，本研究以叔丁氧羰基肼的当量为 1 eq，筛选了不同的酸催化条件：6.5 eq 乙酸[12]、0.1 eq 对甲苯磺酸[13]，以及 2.0、6.0 和 12.0 mol/L 盐酸[5]。试验表明，盐酸的催化效果较好，且随着盐酸浓度的提高，反应时长明显缩短，收率也有所提高。通过分馏反应生成的甲醇，可进一步加速反应。

最终确定优化反应条件为：1.0 eq 叔丁氧羰基肼和 1.1 eq **6**，加至相当于叔丁氧羰基肼 6 倍体积的二噁烷中，在 12.0 mol/L 盐酸催化下于 90 ℃反应 6 h，得到 **7**，纯度 98.25%，分离收率 79%（以叔丁氧羰

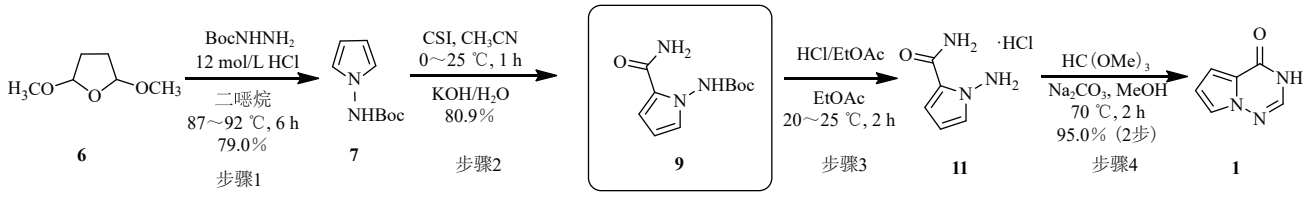


图 3　1 的改进合成路线

Fig.3　Improved Synthetic Route of **1**

基肼计）。

步骤 2 中，利用 CSI 的异氰酸酯部分的高亲电反应活性[14-15]，优先与 **7** 的 C-2 位发生亲电取代反应，生成 2-（氯磺酰氨基甲酰基）-1-[（叔丁氧羰基）氨基]-1*H*- 吡咯 **9'**（图 4），**9'** 在碱性条件下发生氯磺酰胺水解，得到 **9**。该步骤有如下优势：①“一锅法”进行亲电取代、水解反应，提高了效率；②反应结束后，**9** 从体系析出，分离简便且产品纯度高。

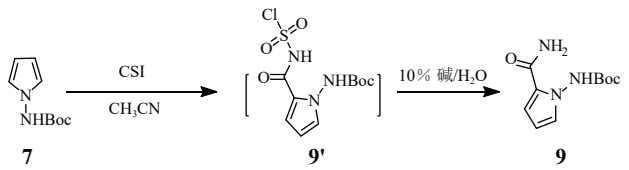


图 4　合成 9 的反应机制

Fig.4　The Synthesis Mechanism of **9**

步骤 3 中，首先尝试了原研工艺的三氟乙酸条件[5]，但所得三氟乙酸盐中间体 **10** 呈褐色，导致产品 **1** 的外观呈褐色。后通过改用 4 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液进行脱保护，得到的盐酸盐中间体 **11** 呈类白色，且可从反应体系中析出，过滤即得。并且，由其制得的 **1** 呈淡黄色。

步骤 4 中，通过优化原甲酸三甲酯的使用量[从文献报道[5]的 30.0 eq 降至 3.0 eq（以化合物 **9** 为 1 eq）]，并加入碳酸钠游离中间体 **11**，保持反应体系的碱性环境，大幅缩减了反应时间（由 18 h[5] 缩减至 1 h），收率由 91%[5] 提高至 95%。

优化后的路线已实现了 **1** 的百克级合成，为后续更大规模的合成提供了一定的参考。

实验部分

（1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（7）

将叔丁氧羰基肼（500.00 g，3.78 mol，上海毕得医药科技股份有限公司）、二噁烷（3.00 L）和 **6**（550.00 g，4.16 mol，上海毕得医药科技股份有限公司）加至 5 L 的三口瓶中，开启机械搅拌，控制内温为 20 ～ 25 ℃，缓慢滴加浓盐酸（9.75 mL，0.11 mol），15 min 滴毕，加热使内温控制在 87 ～ 92 ℃，将三口反应瓶连接常压蒸馏装置，分离反应过程中生成的甲醇，保温搅拌反应 6 h。反应体系自然降至 65 ℃，分批加入碳酸氢钠（12.71 g，0.15 mol），搅拌 30 min 淬灭反应。反应体系继续降至 45 ℃，反应液减压浓缩，蒸除二噁烷（可再次使用）。向剩余物中加入正庚烷（2.00 L），降至室温，搅拌析晶 5 h。减压抽滤，滤饼用正庚烷（0.50 L）淋洗，于 60 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **7**（544.60 g，79.0%）。mp 142.2 ～ 143.3 ℃。纯度 98.25%［HPLC 归一化法：色谱柱 Eclipse Plus C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，3.5 μm）；流动相 A 为甲醇，B 为水，梯度洗脱（0—5 min，A 60%—70%；5—10 min，A 70%—80%；10—15 min，A 80%—90%；15—25 min，A 90%）；柱温 30 ℃；检测波长 210 nm；流速 1 mL/min。保留时间为 5.7 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 10.27（br s, 1H）, 6.68（t, *J*=2.3 Hz, 2H）, 5.96（t, *J*=2.3 Hz, 2H）, 1.43（s, 9H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 154.67, 121.95, 121.95, 106.22, 106.22, 80.10, 27.95, 27.95, 27.95。MS-ESI（*m*/*z*）: 182.112 9 $[M+H]^+$。

（2- 氨基甲酰基 -1*H*- 吡咯 -1- 基）氨基甲酸叔丁酯（9）

将乙腈（4.36 L）和化合物 **7**（544.60 g，2.99 mol）依次加入 10 L 的反应釜中，氮气保护，开启机械搅拌，控温 0 ～ 5 ℃，缓慢滴加 CSI（260.3 mL，2.99 mol，上海安耐吉医药化学有限公司），1 h 滴毕，保温反应 0.5 h。向反应体系内滴加 10% 氢氧化钾水溶液（637.52 g，11.36 mol），控温 0 ～ 25 ℃。滴毕，自然升温至 20 ～ 25 ℃，搅拌 1 h，析出大量淡黄色固体，减压抽滤，滤饼用水（1.64 L）淋洗，于 65 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **9**（544.6 g，80.9%）。mp 126.0 ～ 127.2 ℃。纯度 99.13%［HPLC 归一化法：色谱柱 Eclipse Plus C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，3.5 μm）；流动相 A 为乙腈，B 为水，梯度洗脱（0—5 min，A 70%—75%；5—10 min，A 75%—80%；10—15 min，A 80%—90%；15—25 min，A 90%）；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1 mL/min。保留时间为 2.7 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）

δ: 9.91 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.81 ～ 6.91 (m, 2H), 6.76 (dd, *J*=4.1、1.8 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J*=4.1、2.8 Hz, 1H), 1.40 (s, 10H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 161.48, 155.38, 127.65, 124.20, 111.49, 104.78, 79.80, 28.01, 28.01, 28.01。MS-ESI (*m*/*z*): 248.100 4 [M+Na]$^+$。

1- 氨基 -1*H*- 吡咯 -2- 甲酰胺盐酸盐 (11)

将乙酸乙酯 (2.72 L) 和化合物**9** (544.60 g, 2.42 mol) 加至 5 L 的三口瓶中，开启机械搅拌，使反应体系保温于 0 ～ 5 ℃，缓慢滴加 4 mol/L 氯化氢乙酸乙酯溶液 (1.21 L，上海安耐吉化学有限公司)，1.5 h 滴毕，自然升温至 20 ～ 25 ℃，继续搅拌 2 h，析出大量固体。减压抽滤，滤饼用乙酸乙酯 (272.30 mL) 淋洗，抽干，得类白色固体 **11** (391.0 g，100%)，直接用于下一步反应。mp 144.3 ～ 145.2 ℃。纯度 99.21% [HPLC 归一化法：色谱柱 Eclipse Plus C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，3.5 μm)；流动相 A 为甲醇，B 为水，梯度洗脱 (0—5 min，A 5%—10%；5—10 min，A 10%—15%；10—15 min，A 15%—50%；15—20 min，A 50%—70%；20—25 min，A 70%—90%)；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm，流速 1 mL/min。保留时间为 16.8 min]。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.55 (br s, 3H), 8.12 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.14 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*=4.3、1.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J*=4.2、2.8 Hz, 1H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 162.95, 123.89, 121.33, 111.55, 106.11。MS-ESI (*m*/*z*): 126.066 3 [M+H]$^+$。

吡咯并 [2,1-*f*][1,2,4] 三嗪 -4(3*H*)- 酮 (1)

将甲醇 (1.63 L)、原甲酸三甲酯 (794.26 mL, 7.26 mol，上海安耐吉化学有限公司) 加至 10 L 反应釜中，再加入化合物 **11** (391.0 g, 2.42 mol)，开启机械搅拌，分批次加入碳酸钠固体 (153.91 g, 1.45 mol)，升至 70 ℃回流反应 1 h。反应体系降至 40 ℃，加入甲醇 (1.63 L)、活性炭 (200 目，75 μm, 5.44 g，上海泰坦科技股份有限公司)，继续升至 70 ℃回流脱色 1 h，再降至 40 ℃，加入 DCM (1.63 L)，用硅藻土趁热抽滤，滤饼用甲醇和 DCM (体积比 2 ∶ 1，1.63 L) 淋洗，滤液减压浓缩至干，得黄色块状 **1** 粗品 (320.2 g)，用乙酸乙酯 (2.18 L) 于 20 ～ 25 ℃下打浆纯化 2 h，减压抽滤，滤饼用乙酸乙酯 (272.30 mL) 淋洗，于 60 ℃干燥得淡黄色固体 **1** (310.4 g，95.0%)。mp 149.2 ～ 150.3 ℃。纯度 99.51% [HPLC 归一化法：色谱柱 Eclipse Plus C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，3.5 μm)；流动相 A 为甲醇，B 为 0.2% 二乙胺水溶液，梯度洗脱 (0—5 min，A 40%—50%；5—10 min，A 50%—60%；10—15 min，A 60%—70%；15—20 min，A 70%—80%；20—25 min，A 80%—90%；25—35 min，A 90%)；柱温 30 ℃；检测波长 254 nm；流速 1 mL/min。保留时间为 2.2 min]。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.81 (s, 1H), 7.54 ～ 7.57 (m, 1H), 6.85 (dd, *J*=4.2、1.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J*=4.2、2.7 Hz, 1H)；^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ: 154.63, 139.01, 120.81, 120.05, 109.86, 106.90。MS-ESI (*m*/*z*): 136.050 3 [M+H]$^+$。

参考文献：

[1] GE T, CINTRAT J C. Pyrrolotriazinone as an underexplored scaffold in drug discovery [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, **14** (12): 1275.

[2] SATHE B D, JAISWAL S, KUMAR D, *et al*. Design and development of novel hybrids based on pyrrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazine and 1-(methylpiperidin-4-yl) aniline-based analogs: exploring the utility as anticancer agents via MERTK inhibition [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, **104** (6): e70023-e70036.

[3] JIA H, DAI G X, SU W G, *et al*. Discovery, optimization, and evaluation of potent and highly selective PI3Kγ-PI3Kδ dual inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2019, **62** (10): 4936-4948.

[4] LOUIS J L, RAJEEV S B, KYOUNG S K, *et al*. Pyrrolotriazinone compounds and their use to treat diseases: WO, 2003099286A1 [P]. 2003-12-04.

[5] YARLAGADDA S B, POORAN C, PRAVIN L K, *et al*. Therapeutic agents: WO, 2010014930A2 [P]. 2010-02-04.

[6] SAITO T, OBITSU T, KOHNOH, *et al*. Pyrrolo[1,2-*b*]-pyridazines, pyrrolo[2,1-*f*]triazin-4(3*H*)-ones, and related compounds as novel corticotropin-releasing factor 1 (CRF_1) receptor antagonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, **20** (2): 1122-1138.

[7] BRACEG N, CHOVATIA P T, FOULKES G, *et al*.

Benzoxazinone derivatives and analogues thereof as modulatorose TNF activity: US, 2018/0134728A1 [P]. 2018-05-17.

[8] CAI Z, ZHANG Y, BORZILLERI R M, *et al*. Discovery of brivanib alaninate [(*S*)-[(*R*)-1-[4-(4-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]-triazin-6-yloxy]propan-2-yl]2-aminopropanoate], a novel prodrug of dual vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 kinase inhibitor (BMS-540215) [J]. *J Med Chem*, 2008, **51** (6): 1976-1980.

[9] GAVAIA A V, FINK B E, FAIRFAX D J, *et al*. Discovery and preclinical evaluation of [4-[[1-(3-fluorophenyl)-methyl]-1*h*-indazol-5-ylamino]-5-methylpyrrolo[2,1-*f*]-[1,2,4]triazin-6-yl]carbamic acid, (3*S*)-3-morpholinylmethyl ester (BMS-599626), a selective and orally efficacious inhibitor of human epidermal growth factor receptor 1 and 2 kinases [J]. *J Med Chem*, 2009, **52** (21): 6527-6530.

[10] HUNT J T, MITT T, BORZILLERI R, *et al*. Discovery of the pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template [J]. *J Med Chem*, 2004, **47** (16): 4054-4509.

[11] PATIL S A, OTTER B A, KLEIN R S. Synthesis of pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine congeners of nucleic acid purines *via* the *N*-amination of 2-substituted pyrroles [J]. *J Heterocyclic Chem*, 1994, **31** (4): 781-785.

[12] CLAUSON-KASS N, TYLE Z. Preparation of *cis*- and *trans* 2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-2,5-dihydrofuran, of *cis*- and *trans* 2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-tetrahydrofuran and of 1-phenyl-2-(acetamidomethyl)-pyrrole [J]. *Acta Chem Scand*, 1952, **6**: 667-670.

[13] KAROUSIS N, LIEBSCHER J, VARVOUNIS G. Synthesis of (*E*)-3-(1*H*-Pyrrol-3-yl)prop-2-ene derivatives using organo-phosphorous reagents [J]. *Paper*, 2006, **9**: 1494-1498.

[14] MEHTA G, DHAR D N, SURI S. Reaction of indoles with chlorosulphonyl isocyanate; a versatile route to 3-substituted indoles [J]. *Synthesis*, 1978, **5**: 374-376.

[15] TURNBULL K, GROSS K C, HALL T A. Direct carboxamidation of sydnones with chlorosulfonyl isocyanate [J]. *Synthetic Commun*, 1998, **28** (5): 931-937.