

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/53

C07D487/04



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03821915.8

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1681508A

[22] 申请日 2003.7.18 [21] 申请号 03821915.8

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 19 [33] US [31] 60/397,256

[32] 2003. 2. 13 [33] US [31] 60/447,213

[86] 国际申请 PCT/US2003/022826 2003. 7. 18

[87] 国际公布 WO2004/009784 英 2004. 1. 29

[85] 进入国家阶段日期 2005. 3. 15

[71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 R·比希德 Z·-W·蔡 L·钱

S·巴博萨 L·洛姆巴多

J·罗布

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

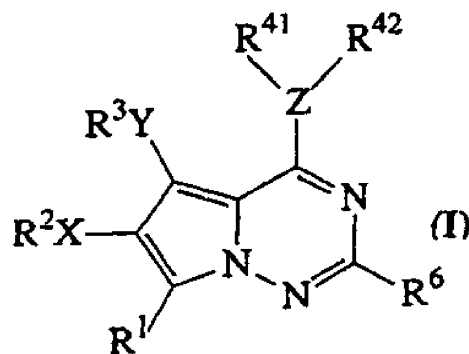
代理人 王景朝

权利要求书 7 页 说明书 70 页

[54] 发明名称 新型激酶抑制剂

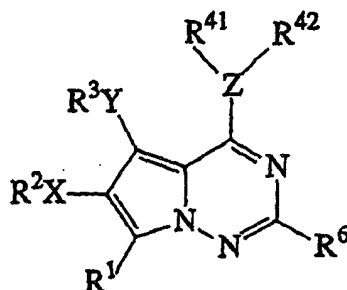
[57] 摘要

本发明提供式(I)化合物及其药学可接受的盐。式(I)化合物抑制生长因子受体如 VEGFR - 2 和 FGFR - 1 的酪氨酸激酶活性, 从而可用作抗癌药物。式(I)化合物还可用于治疗与通过生长因子受体起作用的信号传导途径有关的其它疾病。



ISSN 1008-4274

1. 一种式(I)化合物或其对映异构体、非对映异构体、药学可接受的盐、前药或溶剂合物,



(I)

5

其中

Z选自O、S、N、OH或Cl, 前提条件为当Z为O或S时, R<sup>41</sup>不存在; 当Z为OH或Cl时, R<sup>41</sup>和R<sup>42</sup>都不存在; 当Z为N时, R<sup>41</sup>为H;

10 X和Y独立选自O、OCO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、NR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>CO、NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup>、NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>、CONR<sup>19</sup>、卤素、硝基、氰基, 或者X或Y不存在;

R<sup>1</sup>为氢、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、SH、SCH<sub>3</sub>、OCOR<sup>21</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>、CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、NH<sub>2</sub>、NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、  
15 NR<sup>34</sup>COR<sup>35</sup>、NR<sup>36</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>37</sup>、NR<sup>38</sup>CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、卤素、硝基或氰基;

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立为氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、芳烷基、取代芳烷基、杂芳基、取代杂芳基、杂环烷基或取代杂环烷基; 前提条件为  
20 R<sup>3</sup>不存在;

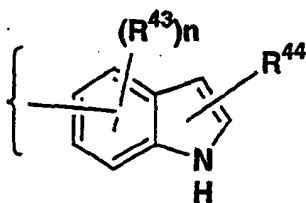
R<sup>6</sup>为H、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、OR<sup>9</sup>或卤素;

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、

$R^{21}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$  和  $R^{40}$  独立选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基或取代杂环基；

$R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{33}$  和  $R^{37}$  独立选自烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基或取代杂环基；

$R^{42}$  为



$(R^{43})_n$  中  $n$  等于 0、1 或 2，每个  $R^{43}$  独立选自氢、氟、氯和甲基；  
 $R^{44}$  为甲基或氢，

10 进一步前提条件为：

a. 如果  $X$  为  $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^{13}CO_2$  或  $NR^{14}SO_2$ ， $R^2$  不可为氢；

b. 如果  $Y$  为  $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR^{13}CO_2$  或  $NR^{14}SO_2$ ， $R^3$  不可为氢。

2. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  为氢或甲基； $R^6$  为氢； $R^3$  为低级烷基； $Z$  为氧或氮。

15 3. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^1$  为氢； $R^3$  为低级烷基； $Y$  不存在； $X$  为氧或氮； $R^{43}$  为氟或氢； $R^{44}$  为氢或甲基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中  $X$  为氧； $R^2$  为取代烷基， $R^{43}$  为氟。

5. 一种化合物，所述化合物选自：

20 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇，

1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-(氨基磺酰基)氨基丁-2-醇，

N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-2-羟基-丙基}-甲磺酰胺，

25 (2S)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-

- f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,  
 (2R)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,  
 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 5 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,  
 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,  
 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,  
 10 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,  
 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]  
 三嗪-6-基氧基]-乙醇,  
 N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-  
 15 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙基}-甲磺酰胺,  
 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇,  
 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇,  
 20 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-吡咯  
 并[2,1-f][1,2,4]三嗪,  
 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-哌啶-4-基-乙氧  
 基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,  
 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-吡啶-4-基-丙氧  
 25 基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,  
 {1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]  
 三嗪-6-基氧基甲基]-3-甲磺酰-丙基}-二甲基-胺, 71  
 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]

- 三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺,  
 {2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]  
 三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基}-甲胺,  
 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(吗啉-2-基甲氧基)-吡  
 5 咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,  
 [(1R),2S]-2-二甲基氨基丙酸-[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧  
 基)-5-甲基吡咯并[2,1-f]-[1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,  
 [(1R),2S]-2-氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧  
 基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,  
 10 [(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基  
 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯,  
 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡  
 咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,  
 N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-  
 15 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-甲磺酰胺。  
 6. 一种化合物, 所述化合物选自:  
 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪  
 -6-醇,  
 (2S)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-  
 20 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,  
 (2R)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,  
 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,  
 25 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,  
 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-  
 f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,

- (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,
- 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- 5 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺,
- [(1R),2S]-2-二甲基氨基丙酸-[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,
- 10 [(1R),2S]-2-氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,
- [(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯,
- 15 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-甲磺酰胺。
7. 一种药用组合物, 所述组合物包含至少一种权利要求 1 的化合物和其药学可接受载体。
- 20 8. 一种药用组合物, 所述组合物包含至少一种权利要求 5 的化合物和其药学可接受载体。
9. 一种药用组合物, 所述组合物包含至少一种权利要求 6 的化合物和其药学可接受载体。
- 25 10. 一种药用组合物, 所述组合物包含至少一种或多种权利要求 1 的化合物和药学可接受载体以及至少一种另外的抗癌药或细胞毒性药物。
11. 一种药用组合物, 所述组合物包含至少一种或多种权利要求 5

的化合物和药学可接受载体以及至少一种另外的抗癌药或细胞毒性药物。

12. 一种药用组合物,所述组合物包含至少一种或多种权利要求 6 的化合物和药学可接受载体以及至少一种另外的抗癌药或细胞毒性药物。

13. 权利要求 8 的药用组合物,其中所述抗癌药或细胞毒性药物选自:利诺胺、整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能抑制剂、血管生长抑素、雷佐生、他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxifene、醋酸甲地孕酮、阿那曲唑、来曲唑、硼嗪、依西美坦、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸戈舍瑞林、亮丙立德、非那雄胺、曲妥单抗、金属蛋白酶抑制剂、尿激酶型纤溶酶激活物受体功能抑制剂、生长因子抗体、生长因子受体抗体、贝伐单抗、西妥昔单抗、酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、甲氧蝶呤、5-氟尿嘧啶、嘌呤、腺苷类似物、阿糖胞苷、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌素 D、普卡霉素、顺铂、卡铂、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、赛替派、长春新碱、紫杉醇、多西他赛、埃坡霉素类似物、盘皮海绵内酯类似物、软珊瑚醇类似物、依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、托泊替康、伊立替康、flavopyridols、包括 bortezomib 在内的蛋白酶体抑制剂和生物反应调节剂。

14. 一种抗血管生成的方法,所述方法包括给予有需要的哺乳动物有效抗血管生成剂量的至少一种权利要求 1 化合物。

15. 一种降低血管渗透性的方法,所述方法包括给予有需要的哺乳动物有效降低血管渗透性剂量的至少一种权利要求 1 化合物。

16. 一种抑制生长因子受体蛋白激酶活性的方法,所述方法包括给予有需要的哺乳动物有效抑制蛋白激酶活性剂量的至少一种权利要求 1 化合物。

17. 一种抑制生长因子受体酪氨酸激酶活性的方法,所述方法包

括给予有需要的哺乳动物有效抑制酪氨酸激酶活性剂量的至少一种权利要求1化合物。

18. 一种治疗增殖性疾病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

5 19. 一种治疗癌症的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

20. 一种治疗炎症的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

10 21. 一种治疗自身免疫疾病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

22. 一种治疗增殖性疾病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

23. 一种治疗癌症的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

15 24. 一种治疗炎症的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

25. 一种治疗自身免疫疾病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求7的组合物。

20 26. 一种治疗疾病的方法，所述疾病涉及通过生长因子受体起作用的信号传导途径，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的至少一种权利要求1化合物。



## 新型激酶抑制剂

5

### 技术领域

本发明涉及抑制生长因子受体(如 VEGFR-2 和 FGFR-1)酪氨酸激酶活性的化合物,因此可用作抗癌药。该化合物还可用于治疗癌症以外的疾病,所述疾病涉及通过生长因子和抗血管生成受体(如 VEGFR-2)起作用的信号传导途径。

10

### 发明背景

15

正常的血管生成在各种过程中起重要的作用,包括胚胎发育、伤口愈合、肥胖和某些女性生殖功能过程。不需要的或病理性血管生成涉及各种疾病,包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、卡波西肉瘤和血管瘤、哮喘、癌症和转移性疾病(Fan et al, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管渗透性改变被认为在正常和病理性过程中都起重要作用(Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993 Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-20 324)。

25

受体酪氨酸激酶(RTKs)在生化信号的跨细胞膜传递中十分重要。这些跨膜分子特征性组成为从外至内依次连接的胞外配体结合域、质膜段以及胞内酪氨酸激酶域。配体与受体的结合导致受体相关酪氨酸激酶活性的刺激,导致受体和其它胞内蛋白上酪氨酸残基的磷酸化,引起各种细胞应答。至今,根据氨基酸序列同源性,鉴定了至少 19 种不同 RTK 亚家族。其中一个亚家族目前由 fms 样酪氨酸激酶受体 Flt 或 Flt1(VEGFR-1)、包含激酶插入域的受体 KDR(也称为 Flk-1 或 VEGFR-2)和另一个 fms 样酪氨酸激酶受体 Flt4(VEGFR-3)

组成。其中两种 RTK(Flt 和 KDR)表现为可与血管内皮生长因子(VEGF)高亲和力结合(De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992,187: 1579-1586)。异源细胞表达的这些受体与 VEGF 的结合涉及细胞蛋白酪氨酸磷酸化状态和钙流出的改变。VEGF 与酸性和碱性成纤维细胞生长因子(aFGF 和 bFGF)一起, 被鉴定为在体外具有内皮细胞生长促进活性。值得注意的是 aFGF 和 bFGF 结合并激活名为 FGFR-1 的受体酪氨酸激酶。由于其受体的限制性表达, 与 FGFS 相比, VEGF 的生长因子活性相对特异性的针对内皮细胞。最近的证据表明, VEGF 是正常和病理性血管生成(Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139-155)和血管渗透性(Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024)中的重要刺激物。

在成人中, 除组织重建(如伤口愈合和女性生殖循环)以及脂肪形成的情况之外, 内皮细胞具有低增殖指数。但是在病理性状态如癌症、遗传性血管疾病、子宫内膜异位、牛皮癣、关节炎、视网膜病和动脉粥样硬化中, 内皮细胞活跃增殖并形成血管。当置于生长因子如 VEGF 和 bFGF 的血管生成刺激下时, 内皮细胞重新进入细胞周期, 增殖、迁移并组织形成三维网络。现在广泛接受的是肿瘤扩散和转移的能力依赖血管网络的形成。

VEGF 或 bFGF 与其相应受体的结合导致二聚化、酪氨酸残基自身磷酸化和酶活化。这些磷酸化酪氨酸残基用作特殊下游信号分子的“对接”位点, 酶的活化导致 EC 活化。这些途径的破坏会抑制内皮细胞活化。FGFR-1 途径的破坏也会影响肿瘤细胞增殖, 这是由于除增殖的内皮细胞外, 该激酶还在许多肿瘤类型中被活化。最后, 最近的证据还表明, VEGF 信号途径的破坏抑制内皮细胞迁移, 该迁移是血管网络形成中决定性的过程。

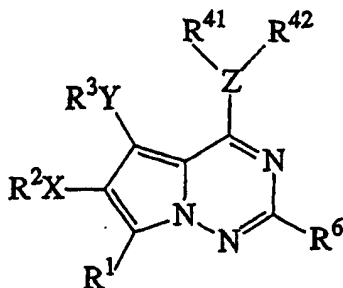
VEGFR-2 和 FGFR-1 在肿瘤性血管系统中的过度表达和活化表

明这些分子在肿瘤血管生成中起重要作用。血管生成和随后的肿瘤生长被抗 VEGF 配体和 VEGF 受体的抗体抑制，还可被截短的可溶性 VEGFR-2 受体(缺少跨膜序列和胞质激酶域)抑制。在 VEGFR-2 或 FGFR-1 中引入导致酶活性损失的显性突变抑制体内肿瘤生长。这些受体或其关连配体的靶向反义物也抑制血管生成和肿瘤生长。最近的证据部分表明了肿瘤生长中对这些受体的时间性需求。看起来 VEGF 信号传递在早期肿瘤生长中更重要，而 bFGF 在后期肿瘤扩散增大中更重要。

10

### 发明详述

本发明下式 I 化合物，



(I)

15

它们的对映异构体、非对映异构体、药学可接受的盐、前药或溶剂合物抑制生长因子受体如 VEGFR-2 的酪氨酸激酶活性。在式 I 和整个说明书中，上述符号定义如下：

Z 选自 O、S、N、OH 和 Cl，前提条件为当 Z 为 O 或 S 时，R<sup>41</sup> 不存在；当 Z 为 OH 或 Cl 时，R<sup>41</sup> 和 R<sup>42</sup> 都不存在；当 Z 为 N 时，R<sup>41</sup> 为 H；

20

X 和 Y 独立选自 O、OCO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CO<sub>2</sub>、NR<sup>10</sup>、NR<sup>11</sup>CO、NR<sup>12</sup>CONR<sup>13</sup>、NR<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>、NR<sup>15</sup>SO<sub>2</sub>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>、CONR<sup>19</sup>、卤素、硝基、氰基，或者 X 或 Y 不存在；

R<sup>1</sup> 为氢、CH<sub>3</sub>、OH、OCH<sub>3</sub>、SH、SCH<sub>3</sub>、OCOR<sup>21</sup>、SOR<sup>22</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>26</sup>、CONR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、NH<sub>2</sub>、NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、NR<sup>32</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、

$\text{NR}^{34}\text{COR}^{35}$ 、 $\text{NR}^{36}\text{CO}_2\text{R}^{37}$ 、 $\text{NR}^{38}\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、卤素、硝基或氰基；

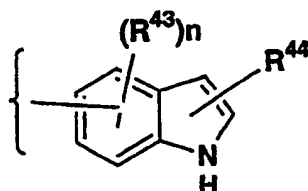
$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  独立为氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、芳烷基、取代芳烷基、杂芳基、取代杂芳基、杂环烷基或取代杂环烷基；前提条件为当 X 为卤素、硝基或氰基时， $\text{R}^2$  不存在；当 Y 为卤素、硝基或氰基时， $\text{R}^3$  不存在；

$\text{R}^6$  为 H、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{OR}^9$  或卤素；

$\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$ 、 $\text{R}^{21}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$ 、 $\text{R}^{26}$ 、 $\text{R}^{27}$ 、 $\text{R}^{28}$ 、 $\text{R}^{29}$ 、 $\text{R}^{30}$ 、 $\text{R}^{31}$ 、 $\text{R}^{32}$ 、 $\text{R}^{34}$ 、 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{38}$ 、 $\text{R}^{39}$  和  $\text{R}^{40}$  独立选自氢、烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基或取代杂环基；

$\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{33}$  和  $\text{R}^{37}$  独立选自烷基、取代烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环基或取代杂环基；

$\text{R}^{42}$  为



$(\text{R}^{43})_n$  中 n 等于 0、1 或 2，每个  $\text{R}^{43}$  独立选自氢、氟、氯和甲基；

$\text{R}^{44}$  为甲基或氢，

进一步前提条件为：

- 20 a. 如果 X 为  $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CO}_2$  或  $\text{NR}^{14}\text{SO}_2$ ， $\text{R}^2$  可不为氢；且  
b. 如果 Y 为  $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CO}_2$  或  $\text{NR}^{14}\text{SO}_2$ ， $\text{R}^3$  可不为氢。

在一个优选实施方案中， $\text{R}^1$  为氢或甲基； $\text{R}^6$  为氢； $\text{R}^3$  为低级烷基；Z 为氧或氮。

25 在另一个优选实施方案中， $\text{R}^1$  为氢； $\text{R}^3$  为低级烷基；Y 不存在；  
X 为氧或氮； $\text{R}^{43}$  为氟或氢； $\text{R}^{44}$  为氢或甲基。

在另一个优选实施方案中，X 为氧； $\text{R}^2$  为取代烷基； $\text{R}^{43}$  为氟。

本发明优选化合物包括:

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇,

5 1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-(氨基磺酰基)氨基丁-2-醇,

N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-2-羟基-丙基}-甲磺酰胺,

(2S)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,

10 (2R)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,

(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,

15 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,

(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,

(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,

20 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙醇,

N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙基}-甲磺酰胺,

25 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇,

(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇,

5-甲基-4-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-吡咯

并[2,1-f][1,2,4]三嗪,

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,

5 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,

{1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基甲基]-3-甲磺酰-丙基}-二甲基-胺, 71

2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺,

10 {2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基}-甲胺,

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(吗啉-2-基甲氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,

15 [(1R),2S]-2-二甲基氨基丙酸-[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,

[(1R),2S]-2-氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,

[(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯,

20 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,

N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-甲磺酰胺。

本发明更优选的化合物为

25 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇,

(2S)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,

- (2R)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇,
- (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,
- 5 (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇,
- (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,
- (2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇,
- 10 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- 15 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺,
- [(1R),2S]-2-二甲基氨基丙酸-[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,
- [(1R),2S]-2-氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙基酯,
- 20 [(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯,
- 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪,
- 25 N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-甲磺酰胺。

本发明还提供包含式 I 或 II 化合物和药学可接受载体的药用组合物。

本发明还提供包含式 I 或 II 化合物和药学可接受载体以及其它抗癌或细胞毒性药物的药用组合物。在一个优选实施方案中，所述抗癌或细胞毒性药物选自利诺胺；整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能抑制剂；血管生长抑素；雷佐生；他莫昔芬；托瑞米芬；雷洛昔芬；屈洛昔芬；iodoxifene；醋酸甲地孕酮；阿那曲唑；来曲唑；硼嗪；依西美坦；氟他胺；尼鲁米特；比卡鲁胺；醋酸环丙孕酮；醋酸戈舍瑞林；亮丙立德；非那雄胺；金属蛋白酶抑制剂；尿激酶型纤溶酶激活物功能抑制剂；生长因子抗体；生长因子受体抗体如 Avastin®(贝伐单抗)和 Erbitux®(西妥昔单抗)；酪氨酸激酶抑制剂；丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂；甲氨蝶呤；5-氟尿嘧啶；嘌呤；腺苷类似物；阿糖胞苷；多柔比星；道诺霉素；表柔比星；伊达比星；丝裂霉素 C；放线菌素 D；普卡霉素；顺铂；卡铂；氮芥；美法仑；苯丁酸氮芥；白消安；环磷酰胺；异环磷酰胺亚硝基脲；赛替派；长春新碱；Taxol®(紫杉醇)；Taxotere®(多西他赛)；埃坡霉素类似物；盘皮海绵内酯类似物；软珊瑚醇类似物；依托泊苷；替尼泊苷；安吡啶；托泊替康；flavopyridols；生物反应调节剂和蛋白酶体抑制剂如 Velcade®(Bortezomib)。

本发明提供抑制生长因子受体蛋白激酶活性的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物可有效抑制蛋白激酶活性剂量的式 I 化合物。

此外，本发明公开了抑制至少一种生长因子受体酪氨酸激酶活性的方法，例如包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的式 I 或式 II 化合物。在一个优选实施方案中，所述生长因子受体选自 VEGFR-2 和 FGFR-1。

最后，本发明公开了治疗增殖性疾病的方法，所述方法包括给予有需要的哺乳动物治疗有效剂量的式 I 化合物。在一个优选实施方案中，该增殖性疾病为癌症。

下面为可用于本发明说明书的术语的定义。除另有说明外，本



文对基团或术语最初的定义适用于整个本发明说明书中单独使用或作为其它基团的一部分的该基团或术语。

术语“烷基”指 1-20 个碳原子的直链或支链未取代烃基，优选 1-7 个碳原子。词语“低级烷基”指 1-4 个碳原子的未取代烷基。

5 术语“取代烷基”指被例如 1-4 个取代基取代的烷基，取代基如卤基、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、二取代胺(其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代烷酰基氨基、取代芳基氨基、取代芳烷酰基氨基、巯基、  
10 烷硫基、芳硫基、芳烷硫基、烷硫羰基、芳硫羰基、芳烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、氨基磺酰基如  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、取代氨基磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基如  $\text{CONH}_2$ 、取代氨基甲酰基(如  $\text{CONH-}$ 烷基、 $\text{CONH-}$ 芳基、 $\text{CONH-}$ 芳烷基或氮上有 2 个选自烷基、芳基或芳烷基的取代基)、烷氧基羰基、芳基、取代芳基、  
15 胍基和杂环基如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。当提及取代基被进一步取代时，其可被烷基、烷氧基、芳基或芳烷基取代。

术语“卤素”或“卤基”指氟、氯、溴和碘。

20 术语“芳基”指环部分中有 6-12 个碳原子的单环或双环芳烃基，如苯基、萘基、联苯基和二苯基，各个基团可被取代。

术语“芳烷基”指通过烷基直接结合的芳基，如苯甲基。

25 术语“取代芳基”指被例如 1-4 个取代基取代的芳基，取代基如烷基、取代烷基、卤基、三氟甲氧基、三氟甲基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、芳烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷硫基、胍基、硝基、氰基、羧基、羧基烷基、氨基甲酰基、烷氧基羰基、烷硫羰基、芳硫羰基、芳基磺酰胺基、磺酸基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、芳氧基等。取代基可进一步被羟基、烷基、烷氧基、芳基、取代芳基、取代烷基或芳烷基取代。

术语“杂芳基”指任选取代的芳性基团，例如 4-7 元单环、7-11 元双环或 10-15 元三环系统，其含有至少一个杂原子和至少一个含碳环，例如吡啶、四唑、吲唑、吲哚。

5 术语“烯基”指 2-20 个碳原子、具有 1-4 个双键的直链或支链烃基，优选 2-15 碳原子，最优选 2-8 个碳原子。

术语“取代烯基”指被例如 1-2 个取代基取代的烯基，取代基例如卤基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷硫基、烷硫羰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代氨基甲酰基、胍基、吲哚基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等。

术语“炔基”指 2-20 个碳原子、具有 1-4 个三键的直链或支链烃基，优选 2-15 个碳原子，最优选 2-8 个碳原子。

15 术语“取代炔基”指被例如 1 个取代基取代的炔基，取代基例如卤基、羟基、烷氧基、烷酰基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷酰基氨基、巯基、烷硫基、烷硫羰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基、取代氨基甲酰基、胍基、杂环基(如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基等)。

20 术语“环烷基”指任选取代的饱和环烃系统，优选含有 1-3 个环，每个环 3-7 个碳原子，环可进一步与不饱和  $C_3-C_7$  碳环稠合。示例性基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基和金刚烷基。实例性取代基包括一个或多个上述烷基，或一个或多个上述作为烷基取代基的基团。

25 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”指任选取代的饱和或不饱和的芳族或非芳族环基，例如 4-7 元单环，7-11 元双环或 10-15 元三环系统，其中至少一个含碳环中含有至少一个杂原子。每个含杂原子的杂环基可具有 1、2 或 3 个杂原子，所述杂原子选自氮原子、

氧原子和硫原子，其中氮和硫杂原子也可任选被氧化，氮杂原子还可任选被季铵化。杂环基可于任何杂原子或碳原子相连。

实例性单环杂环基包含吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、5 基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧杂氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基，N-氧代-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基 10 (thiamorpholinyl)、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环基和四氢-1,1-二氧代噻吩基、二噁烷基、异噻唑烷基、硫杂环丁烷基、硫杂丙环基、三嗪基和三唑基等。

实例性双环杂环基包括 2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、N-氧化喹啉基 15 (quinolinyl-N-oxide)、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛基、苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、香豆基、肉碱基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,1-b]吡啶基或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、苯并异噻唑基、苯并 20 异噁唑基、苯并二嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代吡喃基、苯并三唑基、苯并吡唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并硫代吡喃基、二氢苯并硫代吡喃基砷、二氢苯并吡喃基、二氢吲哚基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异二氢吲哚基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、胡椒基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、喹唑啉基、四氢喹啉基、噻吩并呋喃基、噻吩并吡啶基、噻吩并噻吩基等。 25

实例性取代基包含一个或多个上述烷基或芳烷基，或一个或多个上述烷基取代基。还包括较小的杂环基，如环氧化物和环乙亚胺。

术语“杂原子”应包含氧、硫和氮。

式 I 的化合物可形成盐, 该盐也在本发明范围以内。优选药学可接受的(即无毒、生理学可接受的)盐, 虽然其它的盐也可用于如分离或纯化本发明化合物。

5 式 I 的化合物可与碱金属如钠、钾和锂成盐, 可与碱土金属如钙和镁成盐, 可与有机碱如二环己胺、三丁胺、吡啶和氨基酸(如精氨酸和赖氨酸)等成盐。这类盐可用本领域技术人员已知的方法形成。

式 I 的化合物可与各种有机或无机酸成盐。这类盐包括与盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸、醋酸、三氟乙酸、草酸、顺丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸和各种其它酸(如硝酸、磷酸、硼酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸、苯甲酸、抗坏血酸盐、水杨酸盐等)成盐。这些盐可用  
10 本领域技术人员已知的方法形成。

此外, 可形成两性离子(“内盐”)。

本发明包括所有所述化合物的立体异构体, 无论是混合物还是纯或大致纯的形式。本发明化合物的定义包括所有可能立体异构体及其混合物。该定义还特别包括外消旋形式和分离的具有特殊活性的光学异构体。外消旋形式可用物理方法拆分, 如分级结晶、非对映异构体衍生物分离或结晶、或手性柱层析分离。各种光学异构体可用传统方法从外消旋体获得, 所述方法如与光学活性酸成盐后  
15 结晶。

20 式 I 的化合物还可具有前药形式。任何可在体内转化为生物活性药物(即式 I 的化合物)的化合物为本发明范围和精神内的前药。

各种前药形式是本领域技术人员已知的。该前药衍生物的实例见:

a) **Design of Prodrugs**, H. Bundgaard 主编, (Elsevier, 1985)和  
25 **Methods in Enzymology**, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder 等主编, (Academic Press, 1985);

b) **A Textbook of Drug Design and Development**, Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 主编, Chapter 5, "Design and Application of

Prodrugs," H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38(1992);

5 应进一步理解的是式 I 化合物的溶剂合物(如水合物)也在本发明的范围之内。溶剂化方法是本领域已知的。

### 应用与用途

10 本发明基于这一发现：某些吡咯并三嗪是蛋白激酶的抑制剂。更具体的说，它们抑制 VEGF 的效果，这一性质的价值在于可用于治疗涉及血管生成和/或增加血管渗透性的疾病状态，如癌症。本发明涉及式 I 化合物或其药学可接受的盐或水合物与药学可接受载体的药用组合物，该药用组合物用于治疗哺乳动物高增殖性失调。具体的说，所述药用组合物可抑制原发性和复发性实体肿瘤的生长，所述肿瘤与 VEGF 有关，尤其是生长和扩散明显依赖 VEGF 的肿瘤，

15 包括例如膀胱癌、鳞状细胞癌、头癌、结肠直肠癌、食道癌、妇科癌症(如卵巢癌)、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、外阴癌、皮肤癌、脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌(如甲状腺癌)、胃癌、喉癌和肺癌。在另一个实施方案中，本发明化合物还可用于治疗非癌性失调，如糖尿病、糖尿病性视网膜病、牛皮癣、类风湿性关节炎、肥胖病、卡波西肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病(包含增殖性肾小球性肾炎和糖尿病引起的肾脏疾病)、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性炎症、视网膜血管增殖性眼病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病和黄斑退化。本发明还涉及阻止哺乳动物的胚细胞植入以及动脉粥样硬化、excema、硬皮病和血管瘤的治疗。本发明

25 化合物具有良好的抗 VEGF 受体酪氨酸激酶活性，并具有某些抗其它酪氨酸激酶的活性。

因此，本发明的另一个方面提供了式 I 化合物或其药学可接受盐在制备药物中的用途，所述药物用于在哺乳动物如人类中产生抗

血管生成和/或降低血管渗透性的作用。

本发明的另一个方面提供了在需要这种治疗的哺乳动物如人类中产生抗血管生成和/或降低血管渗透性作用的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的如本文前面定义的式 I 化合物或其药学可接受的盐。

5  
10  
15  
20  
25

本文介绍的化合物也抑制其它受体酪氨酸激酶，包括 HER1 和 HER2，因此可用于治疗增殖性失调(如牛皮癣和癌症)。HER1 受体激酶在许多实体肿瘤中表达和活化，包括非小细胞性肺癌、结肠直肠癌和乳腺癌。类似的，HER2 受体激酶在乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌中过度表达。下调 HER2 受体丰度或抑制 HER1 受体信号传导的单克隆抗体在临床前和临床试验中表现出抗肿瘤活性。因此预期 HER1 和 HER2 激酶抑制剂具有治疗依赖两种受体中任一种受体信号传导的肿瘤的活性。这些抑制化合物抑制 HER1 的能力进一步有助于其用作抗血管生成药物。可参见下述文件和其中引用的参考文献：Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. and Slamon, D.J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18 (4), p. 904-914 (2000)。

此外，本发明的式 I 化合物可用作哺乳动物的避孕药。

本文前面定义的抗增殖、抗血管生成和/或降低血管渗透性治疗可单独用于治疗，或除本发明化合物外还涉及一种或多种其它物质和/或治疗。这种联合治疗可通过同时、依次或分别给予各个治疗成

分的方式完成。本发明的化合物还可与已知的抗癌和细胞毒性药物  
和治疗(包括放射疗法)联合应用。若制成固定剂量,这种组合产品中  
的本发明化合物使用剂量范围见下文,其它药理学活性药物的用量为  
在其获得批准的剂量范围。当组合制剂不适用时,可依次使用式 I 化  
5 合物与已知抗癌或细胞毒性药物和治疗(包括放射疗法)。

在医学肿瘤学领域内,使用不同形式治疗的组合治疗每个癌症  
患者是常见的方法。医学肿瘤学中,除本文前面定义的抗增殖性、  
抗血管生成和/或降低血管渗透性治疗外,所述联合治疗的其它治疗  
可为外科手术、放射疗法和化学疗法。所述化学疗法可包括三种主  
10 要治疗药物:

(i)通过与前面定义不同的机制起作用的抗血管生成药物(例如利  
诺胺、整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能抑制剂、血管生长抑素、雷佐生);

(II) 细胞生长抑制性药物,如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米  
芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxifene)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、  
15 芳化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、硼嗪、依西美坦)、抗激素、  
抗孕激素、抗雄激素(例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙  
孕酮)、LHRH 激动剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林、亮丙立德)、睾  
丸酮  $5\alpha$ -二氢还原酶抑制剂(例如非那雄胺)、法尼基转移酶抑制剂、  
抗侵袭药(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司它和尿激酶型纤溶酶激  
20 活物受体功能抑制剂)和生长因子功能抑制剂(所述生长因子包括例如  
EGF、FGF、血小板衍生生长因子和肝细胞生长因子,所述抑制剂包  
括生长因子抗体、生长因子受体抗体例如 Avastin®(贝伐单抗)和  
Erbbitux®(西妥昔单抗);酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制  
剂);以及

25 (iii) 如医学肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药及其联合药物,例  
如抗代谢物(例如抗叶酸代谢物如甲氧蝶呤、氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶、  
嘌呤和腺苷类似物、阿糖胞苷);嵌入性抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素  
如多柔比星、道诺霉素、表柔比星和伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌

素 D、普卡霉素); 铂衍生物(例如顺铂、卡铂); 烷基化药物(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、赛替派); 抗有丝分裂药物(例如长春花生物碱如长春新碱和紫杉类如 Taxol®(紫杉醇)、Taxotere®(多西他赛)和新的微管药物如埃坡霉素类似物、盘皮海绵内酯类似物和软珊瑚醇类似物); 拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康); 细胞周期抑制剂(例如 flavopyridols); 生物反应调节剂和蛋白酶体抑制剂如 Velcade®(Bortezomib)。

10 如上所述, 对本发明式 I 化合物的兴趣在于其抗血管生成和/或降低血管渗透性作用。预期本发明所述化合物可用于各种疾病, 包括癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、肥胖、急性和慢性肾病、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性炎症和与视网膜血管增殖性眼病如糖尿病性视网膜病。

15 更具体的说, 式 I 化合物可用于治疗各种癌症, 包括(但不限于)下列癌症:

-癌, 包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞性肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);

20 -淋巴系造血肿瘤, 包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤;

-骨髓系造血肿瘤, 包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合症和早幼粒细胞性白血病;

-间质性肿瘤, 包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;

25 -中枢和外周神经系统肿瘤, 包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤; 以及

-其它肿瘤, 包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤(keratocanthoma)、甲状腺滤泡癌和卡波西



肉瘤。

由于激酶普遍性在调控细胞增殖中起关键作用，抑制剂可作为反向细胞抑制剂，可用于治疗特征为异常细胞增殖的任何疾病，如良性前列腺增生、家族性腺瘤病性息肉病、神经纤维瘤病、动脉粥样硬化、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球性肾炎、血管成形术或血管手术后的再狭窄、肥大性疤痕形成、炎性肠疾病、移植排斥、内毒素休克和真菌感染。

式 I 的化合物可诱导或抑制凋亡。凋亡反应在各种人类疾病中是异常的。式 I 化合物作为凋亡调节剂，可用于治疗癌症(包括但不限于上述提到的癌症类型)、病毒感染(包括但不限于疱疹病毒、痘病毒、Epstein-Barr 病毒、Sindbis 病毒和腺病毒)、阻止 HIV 感染个体的 AIDS 进展、自身免疫疾病(包括但不限于系统性狼疮、红斑、自身免疫性肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎性肠疾病和自身免疫性糖尿病)、神经变性失调(包括但不限于阿尔茨海默病、AIDS 相关痴呆、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、色素性视网膜炎、脊柱肌萎缩和小脑退化)、脊髓增生异常综合症、再生障碍性贫血、与心肌梗塞、中风和再灌注损伤有关的局部出血性损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素或酒精性肝病、血液疾病(包括但不限于慢性贫血和再生障碍性贫血)、肌肉骨骼系统的退化性疾病(包括但不限于骨质疏松症和关节炎)、阿司匹林敏感的鼻窦炎、囊性纤维化、多发性硬化、肾病和癌症疼痛。

式 I 化合物尤其可用于治疗常见酪氨酸激酶活性的肿瘤，如结肠肿瘤、肺癌和胰腺癌。通过给予本发明的组合物(或联合药物)，阻止哺乳动物肿瘤的进展。

式 I 化合物可用于治疗癌症以外的疾病，所述疾病涉及通过生长因子受体(如 VEGFR-2 和 FGFR-1)起作用的信号传导途径。

本发明化合物可与药用赋形剂或稀释剂配制，用于口服、静脉内或皮下给药。所述药用组合物可用适合所需给药模式的固体或液

体赋形剂、稀释剂和添加剂，以经典方法配制。口服时，所述化合物可以片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等形式给予。所述化合物也可使用适合给药形式的悬浮液载体，以悬浮液的形式给予。所述化合物可以单剂量或 2-4 分剂量形式，在约 0.05-300mg/kg/日的剂量范围内给药，优选少于 200 mg/kg/日。

## 生物测定

### VEGFR-2 和 FGFR-1 激酶测定:

试剂	最终浓度	
	VEGFR-2	FGFR-1
储存溶液		
Tris pH 7.0	20 mM	20 mM
BSA 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml
MnCl <sub>2</sub> (1M)	1.5 mM	0.5 mM
MgCl <sub>2</sub> (1M)	-----	0.5 mM
DTT(1M)	0.5 mM	0.5 mM
10%甘油中的酶原液(1 mg/ml)	7.5 ng/rxn	30 ng/rxn
聚谷氨酸/酪氨酸(10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml
ATP (1mM)	2.5 µM	1.0 µM
γ-ATP (10µCi/µl)	0.5 µCi/ml	0.5 µCi/ml

10 用于 VEGFR-2 或 FGFR-1 测定的保温混合物包含合成底物聚谷氨酸/酪氨酸(4: 1)、ATP、ATP-γ-<sup>33</sup>P 和含有 Mn<sup>++</sup>和/或 Mg<sup>++</sup>、DTT、BSA 和 Tris 的缓冲液。加入酶开始反应，室温 60 分钟后加入 30% TCA 至终浓度为 15%，中止反应。抑制剂制成 10mM 的 100% DMSO 溶液。测定在 96 孔板上进行，一式四份。化合物在 100% DMSO 中 1: 500

15 稀释，然后 1: 10 稀释于水至 DMSO 终浓度为 10%。96 孔板的 B-H 排加入 10µl 的 10% DMSO。A 排加入 20µl 化合物，其浓度比测定环境高 5 倍。6 次连续稀释混和后每排转移入 10µl，F 排弃去 10 µl。G 排为没有化合物的对照，H 排为没有化合物和酶的对照。酶和底物

用 Tomtec Quadra 工作站传递。

板用粘性板盖覆盖，在 27°C 保温 60 分钟，然后在冰上用 TCA 酸沉淀 20 分钟。沉淀用 Tomtec 或 Packard FilterMate 收集器转移到 UniFilter-96, GF/C 微量板。在每个 UniFilter 微量板的干孔中加入  
5 Microscint-20 混合物，用 Packard TopCount 微量板闪烁计数器定量掺入放射性，从而测定活性。

本发明化合物抑制 VEGFR-2 和 FGFR-1 激酶，其 IC<sub>50</sub> 值在 0.001-10μM 之间。优选化合物的 IC<sub>50</sub> 值小于 0.3μM。

所述化合物选择性针对 VEGFR-2 和 FGFR-1 激酶。它们对  
10 HER-2、CDK 激酶、LCK 和 Src 激酶的活性最低。它们对这些激酶的活性 > 2μM。

### 制备方法

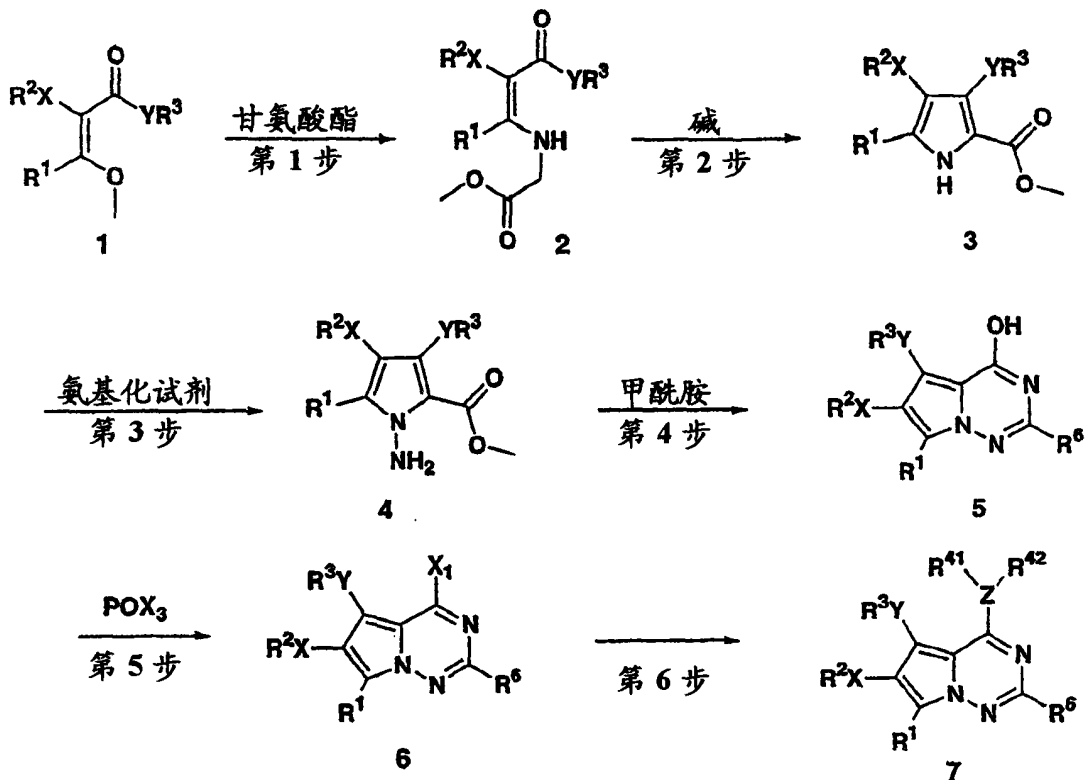
某些式 I 化合物可通过以下流程图和本领域技术人员知识制  
15 备。

除另有说明外，所有温度表示为摄氏度(°C)。制备性反相 (RP)HPLC 纯化在 C18 反相(RP)柱上进行，用含 0.1% TFA 的水/甲醇混合物为缓冲溶液。所有合成的化合物至少通过质子 NMR 和 LC/MS 鉴定。除另有说明外，在进行后续反应时，有机提取物用无水硫酸  
20 镁(MgSO<sub>4</sub>)干燥。

使用常用试剂的下述缩写。NMM; N-甲基吗啉, DIBAL; 氢化二异丁基铝, BOP 试剂; 苯并三唑-1-基氧基-三(三甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐, DCE; 二氯乙烷, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 碳酸钾, KOH; 氢氧化钾, DCC; 二环己基碳二亚胺, EDCI; 1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐  
25 酸盐, RT; 室温, HOBT ; 羟基苯并三唑, DCM; 二氯甲烷, CbzCl; 氯苯甲酰氯, mCPBA; 间-氯过苯甲酸, NaHCO<sub>3</sub>; 碳酸氢钠, HCl; 氢氟酸, TFA; 三氟乙酸, NH<sub>4</sub>Cl; 氯化铵, DIPEA; 二异丙基胺, Et<sub>3</sub>N; 三乙基胺, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 硫酸钠, DEAD; 偶氮二甲酸二乙酯, DPPA;

二苯氧基磷酸叠氮，DMF；二甲基甲酰胺，THF；四氢呋喃。

流程图 1



5

X<sub>1</sub>=卤基

### 第 1 步

第 1 步用任选取代的丙二酸酯(1)(例如 XR<sup>2</sup>为酯，YR<sup>3</sup>为甲基)在温和碱的存在下与甘氨酸酯进行反应，获得化合物 2。

10

### 第 2 步

本流程的化合物 2 可在碱如叔丁醇钾存在下环化，获得化合物 3。

15

### 第 3 步

本流程的产物 3 在碱如 KOH 或氢氧化钠存在下与氨基化试剂如羟胺-O-磺酸或氯胺反应，形成产物 4。

### 第 4 步

通过在碱(如甲醇钠的甲醇溶液)存在下用甲酰胺加热处理,本流程的化合物 4 环化形成流程 1 的产物 5。

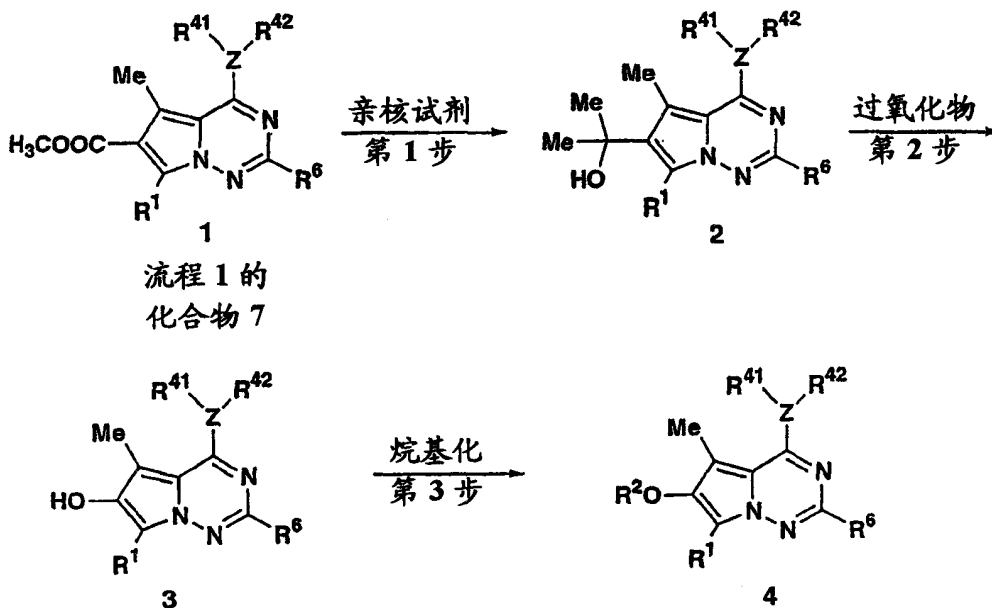
### 5 第 5 步

本流程的化合物 5 卤化(例如在高温下与氯化磷反应)形成流程 1 的产物 6。

### 第 6 步

10 化合物 6 在有机溶剂如乙腈或 DMF 中与胺(如苯胺)或酚反应,形成流程 1 的产物 7。

流程图 2



15

### 第 1 步

流程 1 的化合物 7(其中  $\text{YR}^3$  为烷基如甲基,  $\text{XR}^2$  基团为酯)可用亲核试剂如甲基镁化溴或甲基镁化氯在低温下处理,获得流程 2 的化合物 2。

20

## 第 2 步

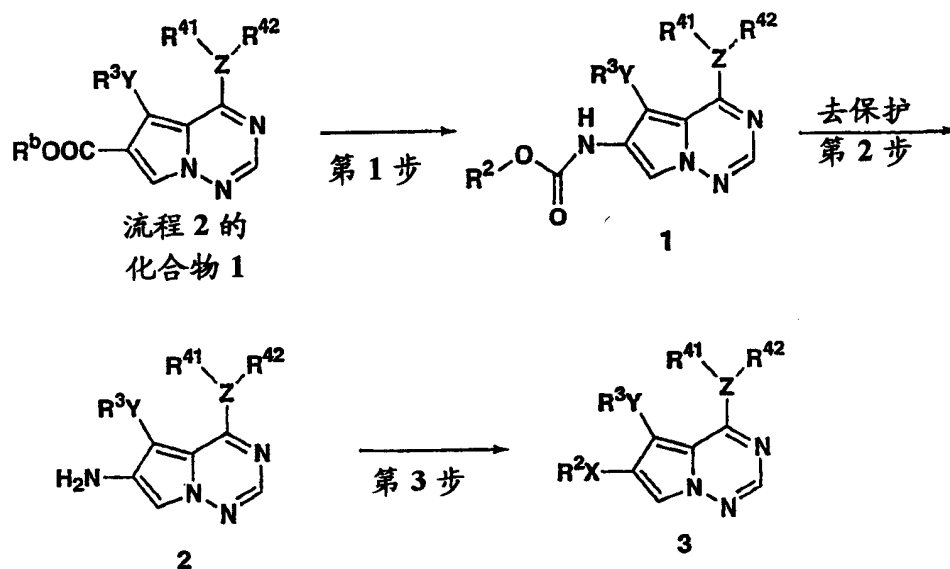
本流程化合物 2 然后可在 Lewis 酸如三氟化硼存在下用过氧化物如过氧化氢或过硼酸钠于低温下处理, 获得流程 2 的酚类化合物 3。

## 5 第 3 步

用烷基化试剂如溴乙烷在碱如氢氧化钠存在下将本流程化合物 3 的酚羟基烷基化, 获得流程 2 的化合物 4。或者, 在 Mitsunobu 条件下用醇处理化合物 3(其中化合物 3 和醇在三苯基膦和 DEAD 存在下搅拌), 获得流程 2 的化合物 4。

10

### 流程图 3



其中  $X=NR^{10}$ 、 $NR^{11}CO$ 、 $NR^{12}CONR^{13}$ 、 $NR^{14}COO$ 、 $NR^{15}SO_2$  或  $NR^{16}SO_2NR^{17}$ , 如上文所述。

15

## 第 1 步

流程 2 的化合物 1 用碱如 KOH 水溶液处理, 转化为羧酸。该酸在有机溶剂如 1,4-二氧六环中, 在醇如苯甲醇存在下用二苯氧基磷酰叠氮处理, 经历 Curtius 重排, 获得本流程的化合物 1。

20

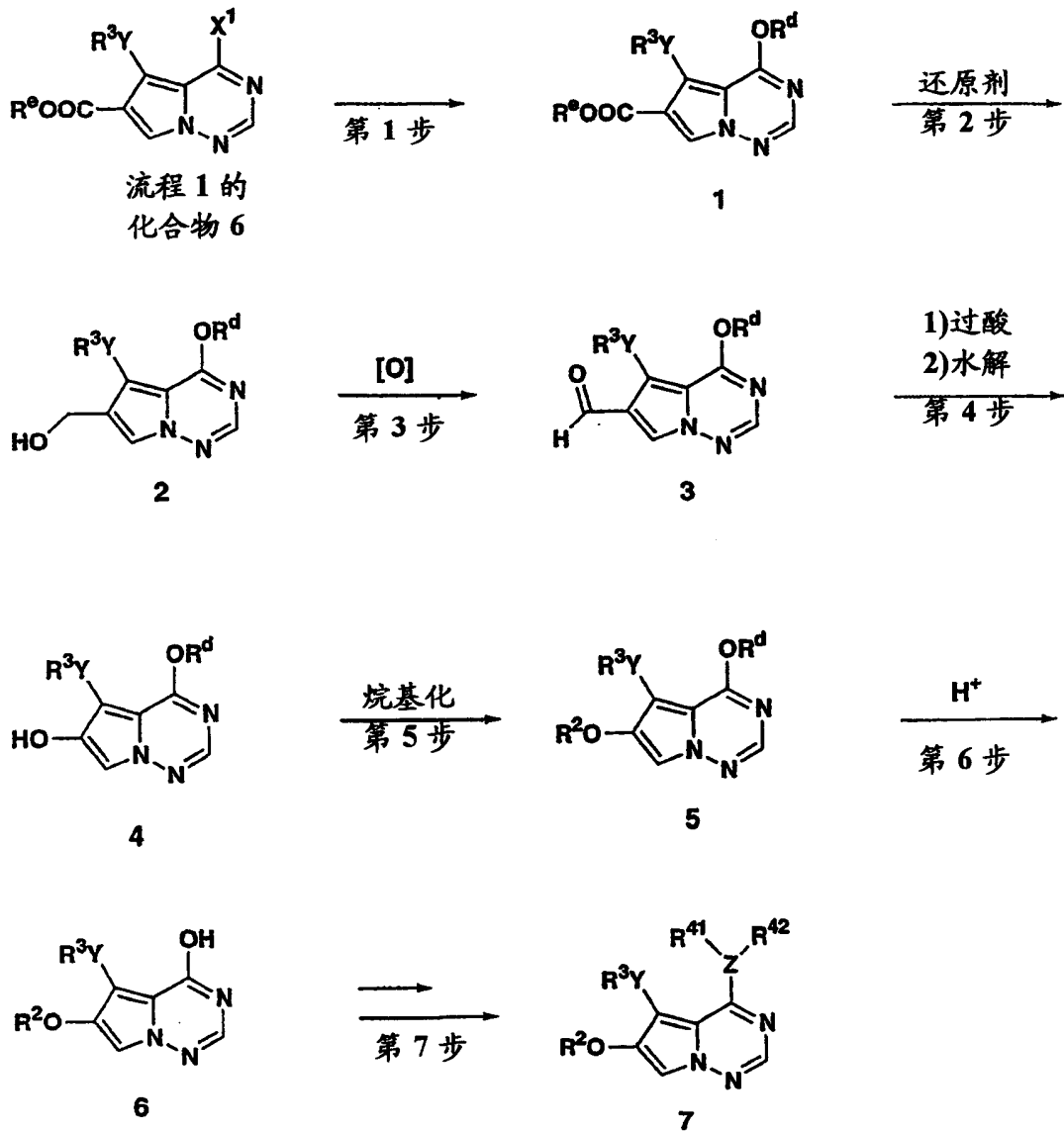
## 第 2 步

当任选被例如苯甲氧甲酰基(Cbz)保护时,氨基甲酸酯基团通过催化(如钯)氢化去保护,获得本流程的化合物 2。

## 5 第 3 步

将本流程化合物 2 的氨基酰化(例如在偶联试剂如 DCC 存在下用羧酸处理)或磺酰化(例如用磺酰氯处理)。或者,本流程化合物 2 的氨基用烷基卤烷基化,或在还原剂如氰基硼氢钠或氢硼化钠存在下,与醛还原氨基化。

## 流程图 4



$X^1 = \text{卤基}$

$R^d = R^e = R^6$  如上文所述

5

### 第 1 步

流程 1 的化合物 6 在 4 位转化为醚(醚化)(例如用酚阴离子或甲醇阴离子处理)。

10

### 第 2 步

在有机溶剂如甲苯中，用还原剂如氢化二异丁基铝(DIBAL)还



原，获得本流程的醇 2。

### 第 3 步

5 处理本流程的化合物 2(例如在有机溶剂如甲苯中，高温下用二氧化锰( $\text{MnO}_2$ )处理)，使醇氧化。

### 第 4 步

10 在有机溶剂如二氯甲烷(DCM)中，用氧化剂如间氯过苯甲酸(m-CPBA)处理本流程的化合物 3，然后用碱如碳酸氢钾水解，获得含羟基化合物 4。

### 第 5 步

15 在碱如 NaH 存在下，在  $0^\circ\text{C}$ - $100^\circ\text{C}$  之间，用亲电子试剂如碘代甲烷使化合物 4 的酚羟基烷基化，获得化合物 5。

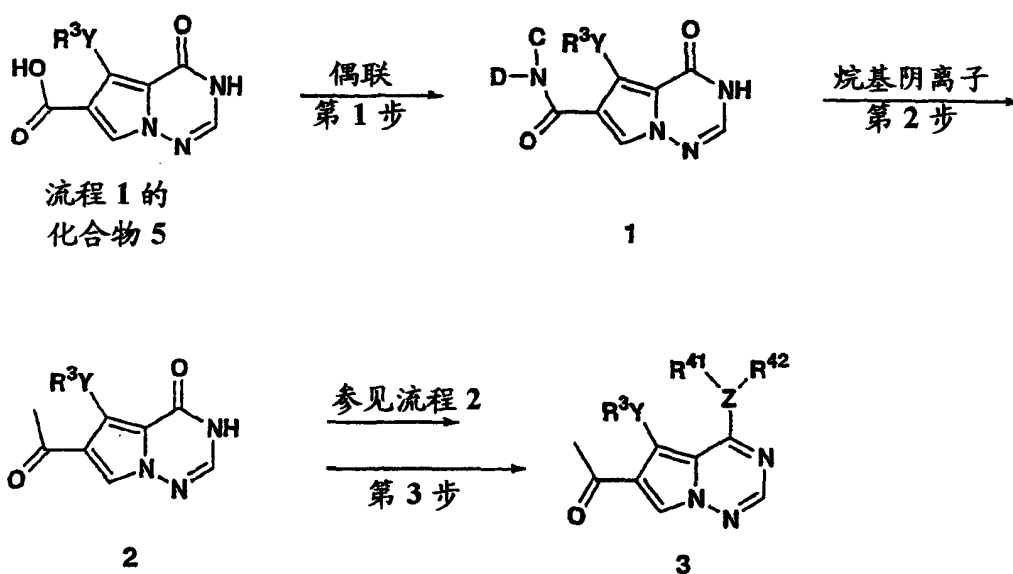
### 第 6 步

在高温下用酸如 HCl 水溶液处理本流程的化合物 5，使其水解，获得化合物 6。

### 第 7 步

20 本流程的化合物 6 用与流程 1 类似的方法转化为化合物 7。

流程图 5



C, D 独立为 Me、OMe、NHNH<sub>2</sub>、H

### 5 第 1 步

流程 1 的化合物 5(其中  $\text{XR}^2$ =羧酸)可在偶联剂如二环己基碳二亚胺(DCC)存在下,用胺如氨、N,O-二甲基羟胺或取代胍处理,获得酰胺或酰胍类化合物 1。

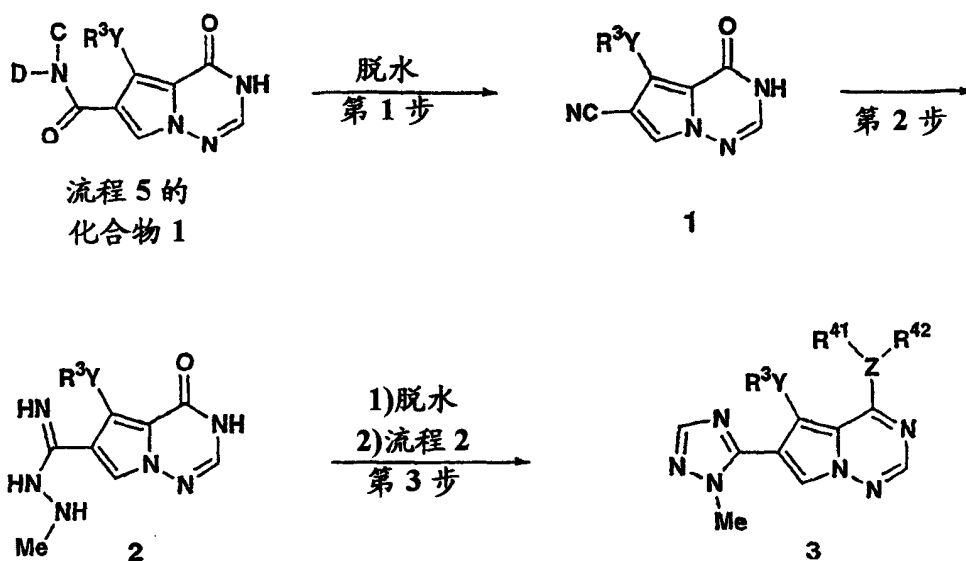
### 10 第 2 步

当第 1 步中所用的胺为 N,O-二甲基羟胺时,所得化合物可用烷基化试剂如甲基锂处理,获得化合物 2。

### 第 3 步

15 本流程化合物 2 可如流程 1 所述转化为化合物 3。

流程图 6



C, D 独立选自 Me、OMe、NHNH<sub>2</sub>、H

### 5 第 1 步

当流程 5 的第 1 步所用的胺为氨时，所得化合物可用脱水剂如氯氧化磷处理，获得化合物 1。

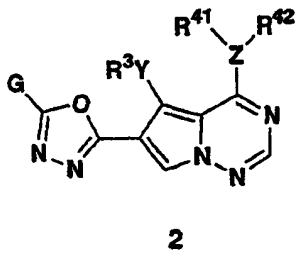
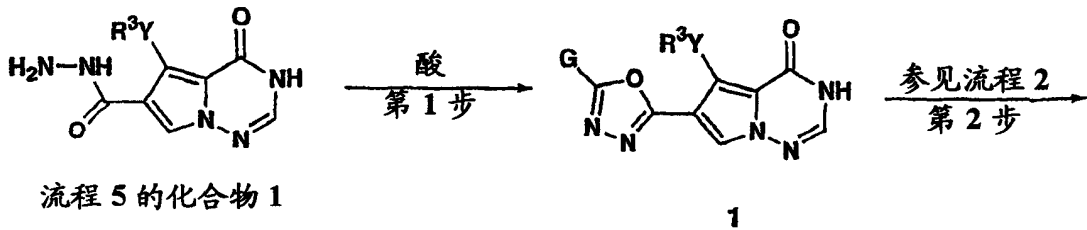
### 第 2 步

10 本流程化合物 1 可在醇如乙醇中用强酸如硫酸处理，获得亚氨酸，该亚氨酸可再用取代肼如甲基肼处理，获得化合物 2。

### 第 3 步

15 本流程的化合物 2 可再用脱水剂如氯氧化磷处理，得到中间体亚氨酰氯，该中间体可进一步如流程 1 所述用合适的苯胺或酚处理，获得本流程的化合物 3。

流程图 7



G=取代甲基或亚甲基或取代氮或取代硫等

### 第 1 步

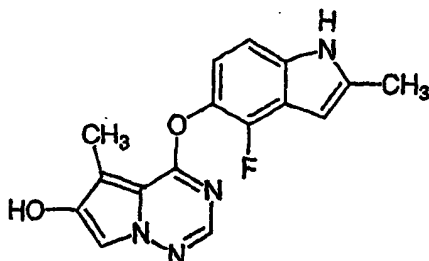
- 5 当流程 5 的步骤 1 使用的胺为胍时，所得化合物可在脱水剂如氯氧化磷或取代乙亚氨酸酯或二氯亚甲基·二甲基氯化铵存在下用酸如二氟乙酸处理，获得化合物 1。

### 第 2 步

- 10 化合物 1 可如流程 2 中所述转化为化合物 2。

此外，其它式 I 化合物可用本领域技术人员已知的方法制备。具体的说，下述实施例提供了其它制备本发明化合物的方法。

- 15 下列工作实施例进一步说明本发明，所述实施例是本发明的优选方案。这些实施例为说明性而不是限制性，并且应理解的是，在本文后权利要求所定义的本发明精神和范围内还存在其它实施方案。

**实施例 1**

**4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]  
三嗪-6-醇**

5

**A. 4-氟-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯**

4-羟基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(60.0g, 271.2mmol, 制备参见 WO 0071129)、氯化磷(30.3ml, 325.4mmol)和二异丙基乙胺(37.7ml, 217mmol)的甲苯混合物(800ml)在氩气中加  
10 热至回流, 持续 18 小时, 然后冷却至室温。化合物在旋转蒸发器(rotovap)上浓缩, 残留物用二氯甲烷(1000ml)和冷碳酸氢钠溶液(300ml)稀释。所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。分离的有机相用冷盐水(300ml)洗涤, 干燥, 真空浓缩。粗品硅胶层析纯化, 用二氯甲烷洗脱, 获得所需化合物黄色固体(64.8g, 99%)。

15

**B. 4-乙氧基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯**

0°C 下在氩气中, 向本实施例化合物 A(23g, 96mmol)四氢呋喃(0.6L)溶液中加入乙醇钠的乙醇溶液(21%w/w, 43ml, 115.2mmol), 用 20 分钟滴完。反应物在 0°C 搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯稀释, 用氯化铵溶液和盐水洗涤。干燥有机相, 浓缩, 残留物用硅胶层析纯化;  
20 依次用二氯甲烷和 50%乙酸乙酯/己烷洗脱, 获得所需化合物白色固体(23.5g, 98%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=250.17。

**C. 2-(4-乙氧基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)-丙-2-醇**

25 0°C 下, 向本实施例化合物 B 的 THF(2.5L)溶液中用加液漏斗缓

慢加入甲基镁化溴(3M的Et<sub>2</sub>O溶液, 360 ml, 1.08mol)。化合物升至室温, 搅拌持续4小时。反应物用氯化铵溶液猝灭, 用乙酸乙酯提取。有机相用氯化钠溶液洗涤, 干燥, 获得所需化合物黄色固体(78g, 100%)。LC/MS; (M+H)<sup>+</sup>=236.1。

5

#### D. 4-乙氧基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇

过氧化氢(30%, 10.3ml, 178.5mmol)和二乙醚合三氟化硼(271.4 ml, 2.14 mol)的混合物在0°C搅拌30分钟。将其冷却至-20°C, 加入-15°C的本实施例化合物C(30g, 129.5mmol)的二氯甲烷(1.45L)溶液。使反应混合物达到-3°C, 然后冷却至-40°C。边搅拌边向该混合物中加入饱和亚硫酸钠溶液。所得混合物用乙酸乙酯提取, 干燥, 真空浓缩, 获得化合物D(26g, 76%)。LC/MS; (M+H)<sup>+</sup>=194.2。

10

#### E. 6-苯甲氧氧基-4-乙氧基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

室温下搅拌本实施例化合物D(1g, 5.2mmol)、苯甲基溴(0.62ml, 5.2mmol)和碳酸钾(2.1g, 15.5mmol)的二甲基甲酰胺(10ml)混合溶液12小时。反应物用乙酸乙酯稀释, 用水、10%氯化锂溶液和盐水洗涤。干燥有机相(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 真空浓缩获得化合物E黄色固体(1g), 该固体无需进一步纯化可直接用于下一步骤。

15

#### F. 6-苯甲氧基-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇

本实施例化合物E(90g, 粗品)的1N HCl(600ml)和乙醇(800ml)溶液加热至回流, 持续4小时。过滤收集固体沉淀, 用混合溶剂(水/乙醇/甲醇=4/4/2)洗涤, 干燥得到黄白色固体, 用二氯甲烷洗涤该固体, 得到化合物F白色固体(65g)。LC/MS; (M+H)<sup>+</sup>=256.2。

20

#### G. 6-苯甲氧基-4-氯-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

本实施例化合物F(10g, 39.2mmol)、氯化磷(4.4ml, 47.1mmol)和二异丙基乙胺(5.5ml, 31.4mmol)的甲苯混合物(150ml)在85°C搅拌

2 小时, 然后再次加入氯氧化磷(1.1ml, 11.8mmol)。2 小时后, 再加入氯氧化磷(1.1ml, 11.8mmol)。反应混合物在 85°C 持续搅拌 1 小时, 然后浓缩。残留物溶于二氯甲烷, 用冷碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥, 真空浓缩。粗品用硅胶层析纯化, 用二氯甲烷洗脱, 获得化合物 G 黄色固体(9.9g, 93%)。

#### H. 6-苯甲氧基-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇(6.47g, 39.2mmol, 制备见下文)的二甲基甲酰胺(100ml)溶液用氩气脱气, 然后冷却至-20°C。一次性加入氢氧化钠(60%的油悬浮液, 1.57g, 39.2mmol)。使反应混合物升至 0°C, 并搅拌 30 分钟, 再冷却至-20°C, 然后一次性加入本实施例化合物 G 的二甲基甲酰胺溶液(100ml)。反应物升至室温。30 分钟后, 混合物用 1N HCl(200ml)酸化, 用乙酸乙酯(1.8L)稀释, 依次用 10%氯化锂溶液(0.4L×2)、1N NaOH 溶液(0.3L×2)、缓冲液(pH=2, 200ml)和 NaCl 溶液(0.4L)洗涤。干燥有机相, 真空浓缩, 获得化合物 H 黄褐色固体(15g, 95%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup> = 403.1。

#### I. 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇

本实施例化合物 H(15g, 37.3mmol)、甲酸铵(12g, 190mmol)和 Pd/C(10%, 1.5g)混合物的二甲基甲酰胺(100ml)溶液在室温下搅拌 2 小时。混合物用 Celite® 过滤, 滤液用乙酸乙酯稀释, 依次用 10%氯化锂溶液(2×)、5%碳酸氢钠溶液(2×)和盐水洗涤。干燥有机相(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 真空浓缩获得浅褐色固体, 该固体用二氯甲烷洗涤, 获得标题化合物黄白色固体(7.8g, 64%)。MS: [M + H]<sup>+</sup> = 313.2。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.44(s, 3H), 2.51(s, 3H), 6.31(s, 1H), 6.95(dd, 1H), 7.07(d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.38(s, 1H), 7.78(s, 1H)。

实施例 1 可通过下述另外的途径制备。

#### A-1. 4-氟-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯

5 向 10L 反应器中加入 4-羟基-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(155.1g, 0.70mol)和甲苯(2.7L)。然后加入氯氧化磷(128.8g, 78ml, 0.84mol)和二异丙基乙胺(94.2g, 127ml, 0.70mol)。在室温下搅拌反应混合物 5 分钟, 然后加热回流, 持续 20 小时。HPLC 分析表明起始原料完全消失。反应混合物冷却至 0°C, 加入冷 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 溶液(527g 溶于 2.4L 水), 调整其加入速率使反应混合物内部温度保持  
10 在 5°C 以下。混合物最终 pH 为 8。混合物在 0°C ~ 5°C 搅拌 20 分钟, 然后室温搅拌 1 小时。分离有机相, 用 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 溶液(85g 溶于 405ml 水)和水(345ml)洗涤, 然后过滤并真空浓缩至开始析出黄色固体。加入二甲基甲酰胺(1L), 真空除去剩余甲苯(温度=38°C, 压力=9Torr)。浓缩后, 通过 HPLC 观察到约 4%的甲苯。

15

#### J. 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯

前一步骤 A-1 的残留物转移到 10L 反应器中, 加入二甲基甲酰胺(1.1L)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276g, 2.1mol)和 4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇(109.5g, 0.70mol)。反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时, 然后冷却至 0°C。  
20 加入水(2.0L)和乙酸乙酯(2L), 调整其加入速率使内部温度保持在 20°C 以下。分离各相, 水相用乙酸乙酯(2L)提取。合并有机提取物, 依次用水(2L)、10%LiCl 水溶液(2L)和水(2L)洗涤。然后加入甲苯(1L), 真空浓缩有机提取物。再加入甲苯(500ml), 真空浓缩混合物。LC/MS;  
25 (M + H)<sup>+</sup>=369.4。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41(t, 3H, J=7.15 Hz), 2.45(s, 3H), 2.87(s, 3H), 4.39(q, 2H, J=7.15 Hz), 6.34(s, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.25 Hz), 7.90(s, 1H), 8.15(s, 1H)。



**K. 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-丙-2-醇**

前一步骤(步骤 J)的残留物转移到 10L 反应器中, 加入足够量的  
甲苯, 使总反应体积达到 1.1L。然后依次加入 THF(1.1L)和  
5 LiCl(140g), 反应混合物冷却至 0°C。然后加入甲基镁化溴(1.4M 的  
甲苯/THF(75: 25)溶液, 2.1L, 2.8mol), 调整其加入速率使内部温度  
保持在 5°C 以下。总加入时间约为 2 小时。反应混合物在 0°C 再搅  
拌 2 小时, 然后经 3 小时升至 15°C, 此时 HPLC 仍观察到 5%的起始  
原料。然后反应混合物重新冷却至 5°C, 再加入 100ml 甲基镁化溴,  
10 混合物再搅拌 1.5 小时。然后加入乙酸乙酯(1.5L 和 15% NH<sub>4</sub>Cl 溶液  
(3.2L)), 使内部温度保持在 5°C 以下。分离各相, 水相用乙酸乙酯(2L)  
提取。合并有机相, 用 15% NH<sub>4</sub>Cl(2×2L)和水(2×2L)洗涤, 真空浓缩,  
获得所需产物的无定形黄色固体。粗品溶于二氯甲烷(5L), 水浴  
(T=37°C)帮助溶解。溶液通过短硅胶垫(400g), 用二氯甲烷(7L)和 5%  
15 乙酸乙酯/二氯甲烷(1.2L)洗涤垫板。蒸干滤液, 获得黄白色固体, 向  
其中加入乙酸乙酯(1.2L)。所得浆液转移至 10L 反应器中, 50°C 搅拌  
2 小时后获得澄清溶液。溶液冷却至环境温度, 有白色固体析出。然  
后加入庚烷(2.6L), 混合物在室温下搅拌 20 小时。过滤所得固体,  
用庚烷(1L)洗涤, 在 50°C 下减压干燥 24 小时。获得 2-[4-(4-氟-2-甲  
20 基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-丙-2-醇的  
白色固体(186g, 75%, 3 步反应)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=355.4。

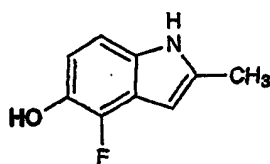
**I-1. 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇**

25 0°C 下向 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>(120ml, 0.948mol)的二氯甲烷溶液(200ml)中  
加入 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(50%水溶液, 4.6ml, 0.0790mol)。反应混合物在 0°C 搅拌  
30 分钟, 然后冷却至-20°C。在另一个烧瓶中, 前一步骤的 2-[4-(4-  
氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-丙

-2-醇(20g, 0.0564mol)溶于二氯甲烷(400ml), 用间接加热使其完全溶解。该溶液通过套管快速加入过氧化物溶液中(加入时间=20 分钟)。加入时反应物温度为 $-15^{\circ}\text{C} \sim -25^{\circ}\text{C}$ 。加入完成后, 反应物温度升至 $-15^{\circ}\text{C}$ , 再保持该温度 40 分钟。反应混合物通过加入  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200ml, 20%水溶液)和乙醇胺(33%水溶液, 300ml)猝灭。加入两种反应试剂的速度应使反应物内部温度保持在  $0^{\circ}\text{C}$  以下。除去冷浴, 反应混合物搅拌 2 小时, 然后倾入分液漏斗。分离各相, 水相用乙酸乙酯(100ml)提取。合并有机相, 依次用 5%柠檬酸水溶液(100ml)、10%  $\text{NaHCO}_3$ (100ml)、水( $2 \times 100\text{ml}$ )和盐水(100ml)洗涤, 然后干燥, 过滤, 真空浓缩获得橙色泡沫。粗品上样于 Florisil 柱, 用四氢呋喃作为上样溶剂, 柱用 30%乙酸乙酯/庚烷洗脱。收集含有所需产物的级分, 真空浓缩, 用乙酸乙酯/庚烷重结晶。收集固体, 用庚烷洗涤, 获得 9.1g(52%)所需产物的黄白色固体。真空浓缩滤液, 用 40%乙酸乙酯/庚烷作为洗脱液在硅胶上纯化, 获得另外 2.5g(14%)所需产物。4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇总产率为 11.6g, 66%。

反相 HPLC: 3.75min(YMC S5 ODS 柱,  $4.6 \times 50\text{mm}$ , 含 0.2%磷酸的 10-90%甲醇水溶液, 梯度变化时间 4 分钟, 4ml/分钟, 220nm 处监测)。LC/MS;  $(\text{M} + \text{H})^+ = 313.2$ 。

#### 4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇的制备



#### L. 1-(2,3-二氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮

向 10L 反应器中装入叔丁醇钾(570.6g, 5.082mol)和四氢呋喃(2L)。开始顶部搅拌, 所得悬浮液冷却至  $11^{\circ}\text{C}$ , 然后加入乙酰乙酸

乙酯(668ml, 5.082mol)。乙酰乙酸乙酯的加入需要 1 小时, 可观察到放热现象。控制加入速率, 使反应器内部温度不超过 25°C。所得混合物变为匀质, 颜色变为淡黄色。加入完成后, 反应混合物冷却至 10°C ~ 15°C, 然后滴加 1,2,3-三氟硝基苯(260ml, 600g, 2.259mol) 5 的四氢呋喃溶液(1L)。加入需 35 分钟, 可观察到放热现象。控制加入速率, 使内部温度不超过 21°C。加入完成后, 所得褐色反应混合物升至室温, 搅拌 2.5 小时, 此时 LC 分析表明没有 1,2,3-三氟硝基苯残留痕迹, 达到 100%转化率。反应混合物再冷却至 15°C, 用 15 分钟缓慢加入 3L 1N HCl, 褐色溶液最终成为澄清黄色溶液。水相的 10 pH 约为 4。混合物用乙酸乙酯(2×1L)提取, 合并有机提取物, 用盐水(1L)洗涤, 真空浓缩获得橙色油状物。

获得的油状物加入 10L 反应器, 溶于冰乙酸(1L)。然后加入硫酸(浓硫酸, 1L), 可观察到剧烈的气体释放和轻微的放热。开始机械搅拌, 反应混合物在 70°C 加热 3 小时, 加热后 LC 分析表明达到 100% 15 转化。反应混合物冷却至 15°C ~ 20°C, 加入乙酸乙酯(3L)和水(6L)。没有观察到可见的界面。分离 7L 的水相, 用乙酸乙酯(2×2L)提取。此时, 可观察到可见的界面。合并有机提取物, 用 1N NaOH(6×1L)(水相的 pH 为 6.6)和盐水(3×1L)洗涤。减压浓缩褐色有机提取物(温度 35°C, 36 torr)约 10 小时, 获得 569g 所需化合物的褐色油状粗品, 20 经 HPLC 分析 AP 为 82%。

GC 分析显示, 残留乙酸乙酯为 3%。KF: 0.25%。<sup>1</sup>H 和 <sup>13</sup>C NMR 与报道资料相符。主要杂质: 对位区域异构体(para regioisomer)。  
M. 1-(2,3-二氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮(183g)和碳酸钾(100g)混合物的 25 甲醇溶液(1L)加热回流 3 小时。然后冷却反应混合物, 真空浓缩除去大部分甲醇。残留物用乙酸乙酯(1L)稀释, 过滤并用水洗涤。分离的水相用 2N HCl 中和, 用乙酸乙酯(2×500ml)提取。合并有机相, 用盐水洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 真空浓缩, 获得褐色固体。固体用二乙醚研磨, 过滤获得 1-(2-氟-3-甲氧基-6-硝基苯基)-丙-2-酮的黄色固体

(121g, 71%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=228.2。

N. 前一步骤的 1-(2-氟-3-甲氧基-6-硝基苯基)-丙-2-酮(454mg, 21mmol)和氯化吡啶鎓(0.9g, 7.8mmol)的混合物在 180°C 搅拌 75 分钟。反应物冷却至室温, 用 1N HCl(3ml)和乙酸乙酯(10ml)稀释, 过滤。滤液用盐水(2x)洗涤, 干燥并真空浓缩, 获得 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮的灰色固体(410mg, 96%), 该固体无需进一步纯化可用于下一步骤。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=214。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.37(s, 3H), 4.22(s, 2H), 6.95(dd, 1H), 7.95(d, 1H, J= 9.35 Hz)。

O. 前一步骤的 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮(50g, 0.234mol)加入到 2L 圆底烧瓶中。加入水(1L), 所得黄色悬浮液在室温下搅拌。一次性加入连二亚硫酸钠(225g, 5.5 当量), 搅拌反应混合物并使其保持<30°C, 直到 HPLC 分析表明无起始原料残留(通常少于 1 小时)。完成后, 反应混合物冷却至 0°C, 真空过滤收集黄褐色固体产物。湿产物在<50°C 时真空(under house vacuum)干燥, 获得 4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇(31.4g, 81%产率), 该产物分离为黄褐色晶状粉末。该产物的 HPLC 纯度>99.8。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.8(s, 1H), 6.9-6.7(m, 2H), 6.2(s, 1H), 4.7(s, 1H), 2.4(s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>, 100MHz) δ 145.7, 143.4, 137.5, 136.7, 134.4, 120.1, 112.7, 106.8, 95.4, 13.3。

而且, 1-(2,3-二氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮可通过下述其它方法转化为标题化合物。

#### P. 1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基-苯基)-丙-2-酮

向 1-(2,3-二氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮(2.5g, HPLC 分析的纯度为 82%, 9.54mmol)的溶液中加入苯甲醇(2.5ml)和 LiOH·H<sub>2</sub>O(1.07g, 25.58mmol)。然后加热反应混合物至 100~110°C, 搅拌 4 小时, 直到 HPLC 分析表明反应完全。冷却至室温后, 用二氯甲烷(18ml)稀释反应混合物, 用 1N HCl 中和至 pH6-7。分离各相, 用盐水洗涤并收

集有机相。边搅拌边向有机溶液中加入庚烷(30-25ml)，因此开始结晶。所得浆液冷却至 0~5°C，再搅拌 1 小时。然后过滤浆液，滤饼用庚烷洗涤。在 50°C 真空干燥黄褐色固体 12-15 小时，获得 1.6g 所需化合物，HPLC 分析其纯度为 95%。HPLC 方法：柱：YMC Pack Cyano  
 5 3um 4.6 × 50mm，溶剂 A：0.05%TFA 的 MeOH 溶液：水(20: 80)，溶剂 B：0.05%TFA 的 MeOH 溶液：水(20: 80)，波长：254nm，流速：3ml/min。梯度时间：3 分钟。最终%B：100，起始溶剂保留：0.5 分钟。起始%B：0。典型保留时间：起始原料，1.2 分钟；产物，2.2-2.3 分钟。

10

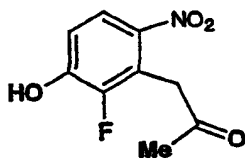
#### Q. 4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇

在氮气环境中，室温下向前一步骤化合物 P(20.00g, 66.03.30mmol) 的甲醇溶液(300ml)避光加入 10% Pd/C(2.0g)和甲酸铵(60.0g, 0.95mol)。反应混合物搅拌 3.5 小时，然后用乙酸乙酯(200ml)稀释，  
 15 用 Celite®/硅胶垫过滤。残留物用任一种下述方法纯化：

真空浓缩后，所得残留物用层析纯化，用 30%乙酸乙酯/己烷洗脱，用二氯甲烷/己烷研磨后，获得(7.32g, 67%)所需化合物的白色固体。

真空浓缩后，残留物溶于二氯甲烷，流过硅胶垫，用二氯甲烷  
 20 洗涤。滤液真空浓缩，获得(6.66g, 61%)标题化合物的白色固体。

1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基-苯基)-丙-2-酮也可用下述两种其它的方法转化为 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮。



25

#### 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮

方法 R-1：室温下向 1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮(3.03g,

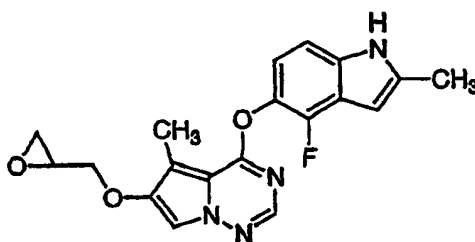
10mmol)的乙酸酐(5ml)和乙酸(5ml)溶液中加入氢溴酸(48%水溶液, 3ml)。加入后, 反应物 100°C 加热 30 分钟, 然后冷却至室温。边搅拌边向该混合物中加入 10ml 己烷。倒出溶液并浓缩。残留物用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用盐水(3×20ml)洗涤。干燥有机相, 真空浓缩, 获得 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮的褐色固体(1.70g, 80%), 该固体无需纯化即可用于下一步骤。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=213.2。

方法 R-2: 1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮(65.0g, 0.214mol)和氯化吡啶鎓(60.74g, 0.526mol)的混合物在 180°C 搅拌 1 小时。反应混合物冷却至室温, 用 3N HCl(100ml)和乙酸乙酯(500 ml)稀释, 过滤。水相用乙酸乙酯(2×)提取, 合并有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 用硅胶垫过滤, 真空浓缩。残留物用活性炭/甲醇脱色, 过滤, 真空浓缩, 获得 1-(2-氟-3-羟基-6-硝基苯基)-丙-2-酮的褐色固体(37g, 81%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=213.2。

或者, 1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮可如下述环化为 5-苯甲氧基-4-氟-2-甲基-1H-吡啶, 该产物可如前述去苯甲基。

S. 1-(3-苯甲氧基-2-氟-6-硝基苯基)-丙-2-酮(9.09g, 30mmol)和阮内镍(~5g)混合物的甲醇溶液(100ml)加热至 40°C, 然后剧烈搅拌下用 30 分钟滴加胍的甲醇溶液(15ml)。回流 1 小时后, 反应混合物冷却至室温, 用 Celite 过滤, 浓缩。粗品流过硅胶垫, 用二氯甲烷洗脱, 真空浓缩, 获得 5-苯甲氧基-4-氟-2-甲基-1H-吡啶的淡黄油状物(6.1g, 80%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=256.3<sup>+</sup>。

### 实施例 2

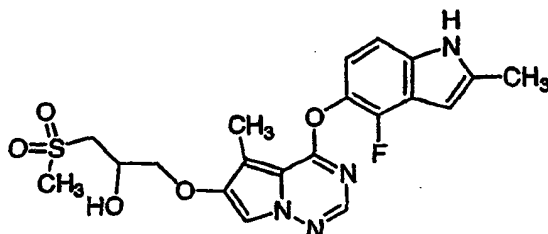


4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基-6-环氧乙烷基甲氧基  
吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三  
 嗪-6-醇(实施例 1)(200mg, 0.64mmol)、3-氯 1,2-环氧丙烷(297mg, 3.21  
 5 mmol)和碳酸钾(445mg, 3.21mmol)混合物的 DMF 溶液(1ml)在 50°C  
 搅拌 6 小时。冷却至室温后,真空浓缩,粗品用硅胶层析纯化,用 50%  
 乙酸乙酯/己烷洗脱,获得标题化合物的淡黄色固体(190mg, 81%)。  
 MS: (M + H)<sup>+</sup>=369。

10

实施例 3

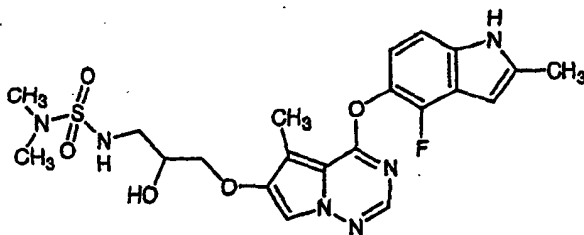


1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f]  
 [1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲磺酰-丙-2-醇

15 实施例 2(10mg, 0.027mmol)和甲磺酸钠(120mg, 85%, 1.0 mmol)  
 混合物的 DMSO 溶液 105°C 加热 1 小时。浓缩混合物,用硅胶层析  
 纯化,用 5%甲醇/乙酸乙酯洗脱,获得标题化合物的白色固体(5.5mg,  
 45%)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=449.3。

20

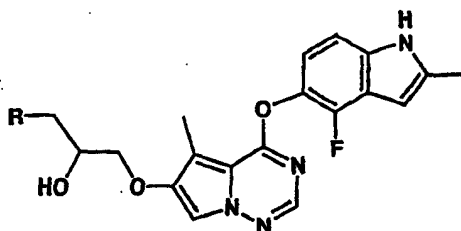
实施例 4



1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-(二甲基氨基磺酰)氨基丁-2-醇

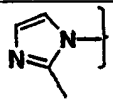
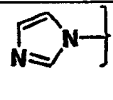
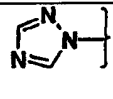
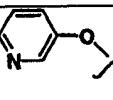
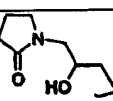
5 实施例 2 化合物(40mg, 0.11mmol)、N,N-二甲基磺酰胺(94mg, 0.66mmol)和碳酸钾(91mg, 0.66mmol)混合物的 DMF 溶液(0.5ml)在 80°C 搅拌 1.5 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 过滤并真空浓缩。粗品用制备性 HPLC 和硅胶层析纯化, 硅胶层析时用 10%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 获得标题化合物的白色固体(13.7mg, 25%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=493.1。

10 用与实施例 4 所述类似的方法, 使用表中所示的合适的亲核试剂制备下列化合物。

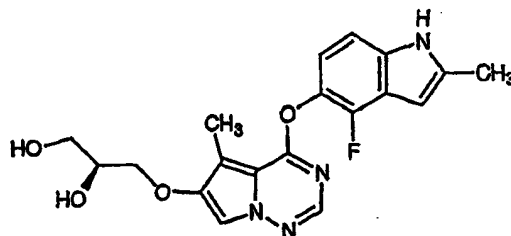


实施例	R		LC/MS	%产率
5		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-(氨基磺酰基)氨基丁-2-醇	465	29
6		N-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-2-羟基-丙基}-甲磺酰胺	464	29
7		1-(2-乙基-咪唑-1-基)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇	465	33



8		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-(2-甲基-咪唑-1-基)-丙-2-醇	451	80
9		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-咪唑-1-基-丙-2-醇	437	50
10		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,4]三唑-1-基-丙-2-醇	438	45
11		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-(吡啶-3-基氧基)-丙-2-醇	464	76
12		1-{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-2-羟基-丙基}-吡咯烷-2-酮	453	12

### 实施例 13

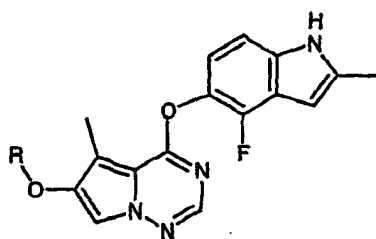


(2S)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并  
[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇

实施例 1 化合物(45mg, 0.14mmol)、S-(-)缩水甘油(330mg, 4.2 mmol)和三乙胺(5 $\mu$ L)混合物的乙醇溶液(15ml)在 75°C 加热 2 小时。

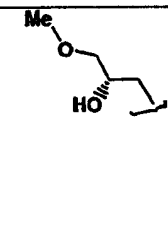
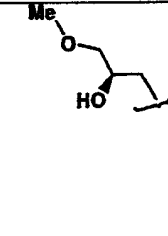
5 真空浓缩反应物。粗品用硅胶层析纯化, 用 100%乙酸乙酯洗脱, 获得标题化合物的白色固体(26mg, 48%产率)。MS: (M+H)<sup>+</sup>=387.2。

用与实施例 13 所述类似的方法, 使用合适的环氧化物制备下列化合物。对于实施例 15 和 16, 使用合适的手性氧化丙烯(10 当量)。对于实施例 17 和 18, 使用合适的手性缩水甘油甲醚(7 当量)。



10

实施例	R	名称	MS (M+H) <sup>+</sup>	%产率
14		(2R)-3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1,2-二醇	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-醇	371	54

17		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲氧基-丙-2-醇	401	46

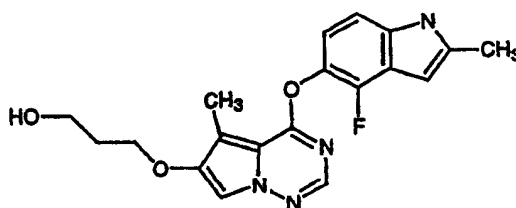
实施例 14 的元素分析:  $C_{19}H_{19}FN_4O_4$  的计算值; C 59.06%, H 4.95%, N 14.50%, 测定值; C 58.96%, H 4.96%, N 14.43%。HRMS;  $(M+H)^+$ : 387.1455。

5 实施例 15 的元素分析:  $C_{19}H_{19}FN_4O_3$  的计算值; C 61.61%, H 5.17%, N 15.12%, F 5.13%, 测定值; C 61.35%, H 5.06%, N 14.99%, F 4.88%。HRMS;  $(M+H)^+$ : 371.1522。

10 实施例 17 的元素分析:  $C_{20}H_{21}FN_4O_4$  的计算值, C 59.99%, H 5.28%, N 13.99%, 测定值; C 60.19%, H 5.12%, N 13.91%。HRMS  $(M+H)^+$ : 401.1638。

实施例 18 的元素分析:  $C_{20}H_{21}FN_4O_4$  的计算值, C 59.99%, H 5.28%, N 13.99%, 测定值; C 59.98%, H 5.23%, N 13.88%。HRMS  $(M+H)^+$ : 401.1621。

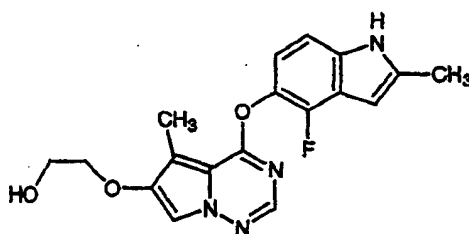
15

**实施例 19**

**3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-1-醇**

5 实施例 1 化合物(50mg, 0.16mmol)、3-溴-1-丙醇(100 $\mu$ L, 1.1mmol)和碳酸钾(100mg, 0.72mmol)混合物的乙腈溶液(1.5ml)在 35 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。过滤混合物, 浓缩, 用硅胶层析纯化, 用 30%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物的淡棕色固体(26mg, 39%产率)。MS: (M + H) $^{+}$ =371。

**实施例 20**

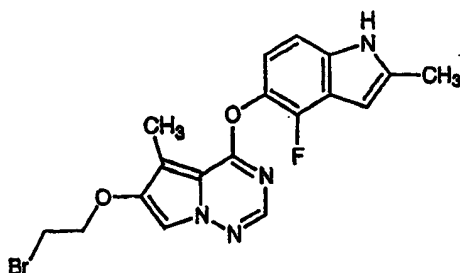


10

**2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙醇**

15 实施例 1 化合物采用与实施例 19 类似的方法, 用溴代乙醇(13当量)处理, 获得标题化合物(49%)。LC/MS; (M + H) $^{+}$ =357。

**实施例 21**



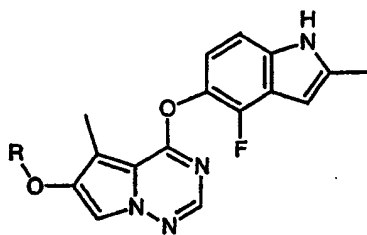
20

**6-(2-溴乙氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

实施例 1(300mg, 0.96mmol)、1,2-二溴乙烷(1.5ml, 17.4mmol)

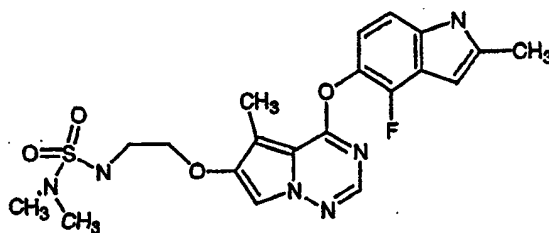
和碳酸钾(1.0g, 7.2mmol)混合物的乙腈溶液(10ml)在 50°C 加热 6 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 过滤并真空浓缩。粗品用硅胶层析纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物的白色固体(405mg, 100%)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=419。

- 5 用与实施例 21 所述类似的方法, 使用合适的溴化物制备下列化合物。



实施例	R	名称	LC/MS; (M+H) <sup>+</sup>	%产率
22		6-(3,3-二甲氧基-丙氧基)- 4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三嗪	415	81
23		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-甲磺酰基-丙-2-酮	447.4	10

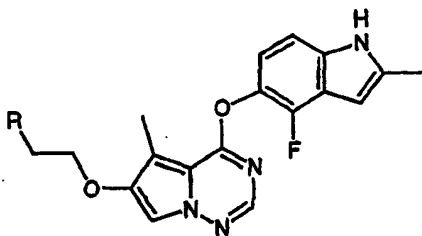
10

**实施例 24**

N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]}-(二甲基氨基磺酰基)乙胺

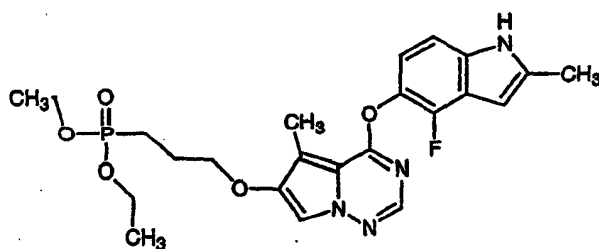
5 在氩气中，实施例 21 化合物(80mg, 0.19mmol)、N,N-二甲基磺酰胺(150mg, 1.2mmol)和碳酸钾(400mg, 2.9mmol)混合物的 DMF 溶液(1.5ml)在 80°C 搅拌 2 小时。反应混合物冷却至室温，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，过滤并浓缩。粗品用制备性 HPLC 纯化，获得标题化合物的白色固体(48mg, 55%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=463.2。

用与实施例 24 所述类似的方法，使用合适的亲核试剂制备下列化合物。使用甲酰胺制备实施例 27 化合物。



10

实施例号	R	名称	LC/MS; (M+H) <sup>+</sup>	%产率
25		N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]}-(氨基磺酰基)乙胺	435	31
26		N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙基}-甲磺酰胺	434	67
27		N-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙基}-甲酰胺	384	75

**实施例 28**

**{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-膦酸二乙酯**

5

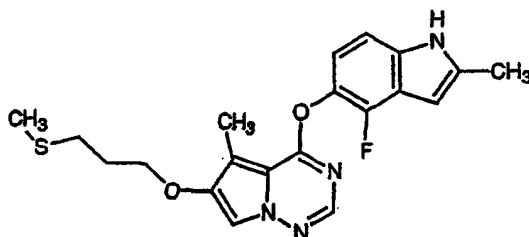
**A. 6-(3-溴-丙氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

在氩气中 0°C 下，向实施例 1 化合物(40mg, 0.13mmol)、3-溴-1-丙醇(36mg, 0.26 mmol)和三苯基膦(68mg, 0.26mmol)的溶液中加入 DEAD(45mg, 0.26mmol)。混合物在室温下搅拌 3 小时，真空浓缩。残留物用硅胶层析纯化，用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱，获得化合物 A 的白色固体(37mg, 66%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=433。

**B. {3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-膦酸二乙酯**

化合物 A(8mg, 0.018mmol)的亚磷酸三乙酯溶液(0.5ml)在 110°C 加热过夜。粗品用硅胶层析纯化，用乙酸乙酯和 10%甲醇/乙酸乙酯洗脱，获得澄清油状标题化合物(7mg, 79%)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=491。

20

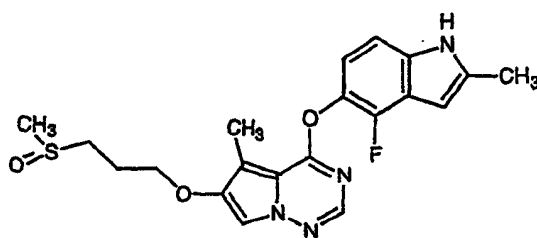
**实施例 29**

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-甲硫基-丙氧基)-  
吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

除使用 3-甲硫基-1-丙醇作为醇外，用与实施例 28 步骤 A 所述类似的方法制备(32%)标题化合物。LC/MS;  $(M + H)^+ = 400$ 。

5

实施例 30



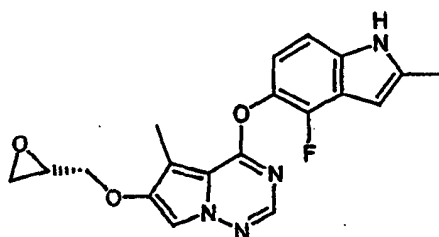
4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-(3-甲基亚磺酰基-丙氧基)-5-  
甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

10

0°C 下，向实施例 29(25mg, 0.0625mmol)的二氯甲烷溶液中加入 m-CPBA(77%, 14mg, 0.0625mmol)。在 0°C 搅拌混合物 30 分钟后，加入三苯基膦(5mg, 0.019mmol)。在 0°C 再搅拌 30 分钟后，真空浓缩反应混合物。粗品用制备性 HPLC 纯化，获得标题化合物的白色固体(11 mg, 42%产率)。MS:  $(M + H)^+ = 417$ 。

15

实施例 31



20

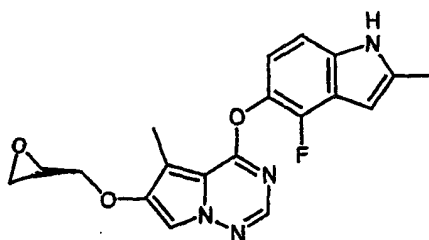
(2S)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基-6-  
环氧乙烷基甲氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

实施例 1 化合物(311mg, 1mmol)、(2S)-(+)-对硝基苯磺酸缩水



甘油酯(311mg, 1.2mmol)和  $K_2CO_3$ (200mg, 1.45mmol)的 DMF 溶液(3ml)在室温下搅拌 4 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤固体。滤液用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。残留物用快速柱层析纯化(硅胶, 50%乙酸乙酯/己烷), 获得标题化合物(340mg, 92%产率)。LC/MS;  $(M + H)^+ = 369.1$ 。

### 实施例 32

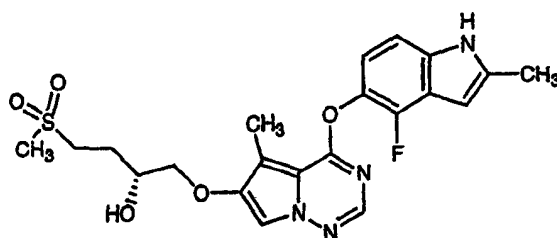


10 (2R)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-6-环氧乙烷基甲氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

通过与实施例 31 类似的方法, 将实施例 1 化合物用(2R)-(-)-对硝基苯磺酸缩水甘油酯处理, 获得标题化合物。LC/MS;  $(M + H)^+ = 369.2$ 。

15

### 实施例 33



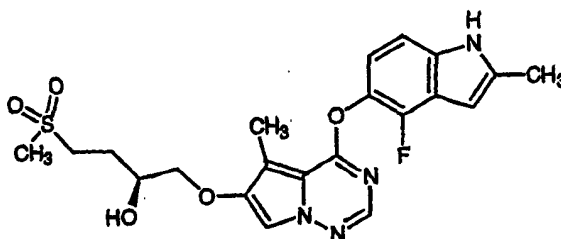
20 (2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇

在氩气中  $-78^\circ\text{C}$  下, 向二甲砷(282mg, 3mmol)的 THF 溶液(2ml)中加入正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 1.12mmol)。反应物在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌

10 分钟,加入实施例 32 化合物(30mg, 0.08mmol)。所得化合物在 0°C 搅拌 30 分钟,用二氯甲烷稀释,用 1% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 溶液洗涤。粗品用制备性 HPLC 纯化,获得标题化合物的白色固体(20mg, 53%)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=463.2。

5

### 实施例 34



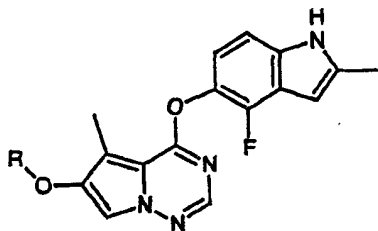
(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并

10

[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-4-甲磺酰-丁-2-醇

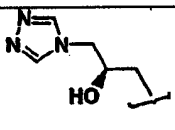
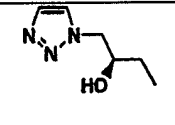
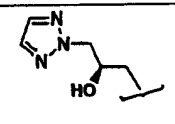
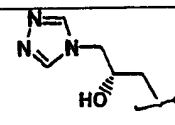
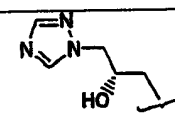
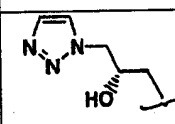
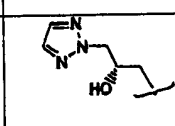
实施例 31 化合物用实施例 33 所述方法转化为标题化合物 (40%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=463.2。

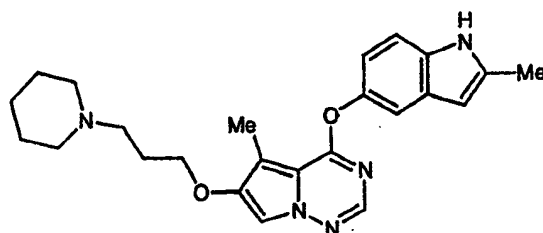
用实施例 2 化合物转化为实施例 4 化合物类似的方法,用三唑处理实施例 31 和实施例 32 手性环氧化物,制备下列实施例化合物。



15

实施例	R	名称	LC/MS; (M+H) <sup>+</sup>	%产率
35		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]- 3-[1,2,4]三唑-1-基-丙-2-醇	438.2	17

36		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,4]三唑-4-基-丙-2-醇	438.1	6.7
37		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇	438.2	39
38		(2S)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,3]三唑-2-基-丙-2-醇	438.1	30
39		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,4]三唑-4-基-丙-2-醇	438.3	8
40		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,4]三唑-1-基-丙-2-醇	438.2	34
41		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇	438.2	24
42		(2R)-1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-3-[1,2,3]三唑-2-基-丙-2-醇	438.1	24

**实施例 43**

**5-甲基-4-(2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-  
吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

5

**A. 5-甲基-4-苯氧基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

在氩气中 0°C 下，向 5-甲基-4-苯氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-醇(1.47g, 6.1mmol, 制备参见 WO 0071129)、1-哌啶基丙醇(1.74g, 12.2mmol)和三苯基膦(3.2g, 12.2mmol)混合物的四氢呋喃溶液(20ml)中加入 DEAD(1.9ml, 12.2mmol)。所得混合物在 0°C 搅拌 30 分钟，然后在室温搅拌 1 小时。真空除去挥发物。残余物用硅胶快速柱层析纯化，用 5%(2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液)/20%乙酸乙酯/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱，获得所需产物的淡棕色固体(1.6g, 72%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=367。

15

**B. 5-甲基-4-羟基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

上述化合物 A(1.7g, 5.05mmol)在 HCl 水溶液(1N, 15mmol)中的混和液于 70°C 加热 3 小时。真空除去溶剂。产物用快速柱层析纯化[硅胶, 2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液/EtOAc=2/8(v/v)], 获得 5-甲基-4-苯氧基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的白色固体(1.1g, 75%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=291。

20

**C. 4-氯-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

化合物 B(0.45g, 1.55mmol)的 POCl<sub>3</sub> 溶液(8ml)在 80°C 搅拌 5 小时。真空除去挥发物。残留物溶于二氯甲烷，依次用冰冷却的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和盐水洗涤，干燥，过滤。浓缩滤液，获得 4-氯-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的黄色固体(0.47g, 98% 产

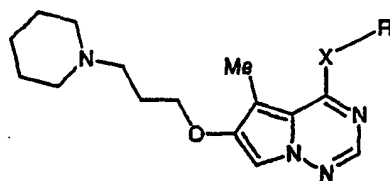
25

率)。LC/MS;  $(M + H)^+ = 309$ 。

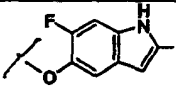
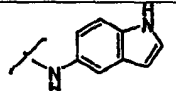
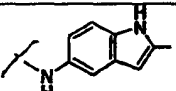
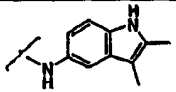
**D. 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-哌啶-1-基丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

5 化合物 C(40mg, 0.13mmol)、2-甲基-5-羟基吡啶(40mg, 0.27mmol)和  $K_2CO_3$ (100 mg, 0.72mmol)混合物的 DMF 溶液(1ml)在  $80^\circ C$  加热 2 小时。过滤固体, 用  $CH_2Cl_2$  洗涤, 浓缩滤液。残留物用快速柱层析纯化[硅胶, 20%  $NH_3$ (2M 的 MeOH 溶液)/乙酸乙酯], 获得标题化合物的黄色固体(24mg, 44%产率)。LC/MS;  $(M + H)^+ = 420.2$ 。

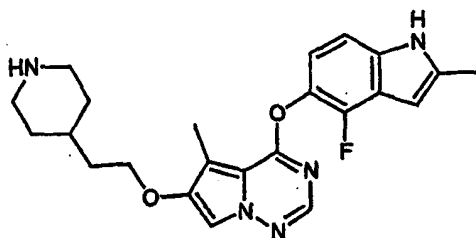
10 用与实施例 43 所述类似的方法, 使用合适的羟基吡啶或氨基吡啶制备下列化合物。



实施例	X-R	名称	LC/MS; $(M+H)^+$	%产率
44		4-(1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	406	30
45		4-(4-氟-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	424	26
46		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	438	25

47		4-(6-氟-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	438	33
48		(1H-吲哚-5-基)-[5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基]-胺	405	21
49		(2-甲基-1H-吲哚-5-基)-[5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基]-胺	419	34
50		(2,3-二甲基-1H-吲哚-5-基)-[5-甲基-6-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基]-胺	433	27

### 实施例 51

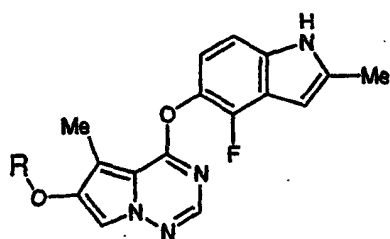


#### 5 4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

0°C 下，向三苯基膦(168mg, 0.640mmol)的 THF 溶液(1.5ml)中缓慢加入 DEAD(76μL, 0.48mmol)。搅拌 5 分钟后，加入 4-哌啶基乙醇(0.48mmol)，所得混合物再搅拌 5 分钟。然后加入实施例 1 化合物，反应混合物缓慢升至室温，搅拌 18 小时。真空浓缩反应混合物，用制备性 HPLC 和快速柱层析纯化。加入 1N HCl 水溶液，真空浓缩

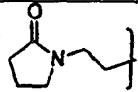
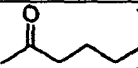
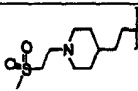
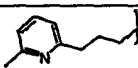
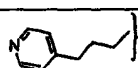
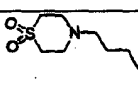
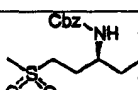
混合物，获得粉红色固体(30mg, 74%)。MS: (M+H)<sup>+</sup>=424.23。

用与实施例 51 类似的方法，用合适的醇处理实施例 1 化合物，制备下列实施例化合物。

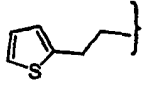
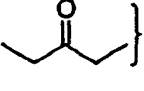
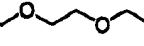

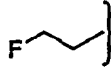
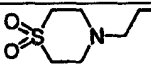


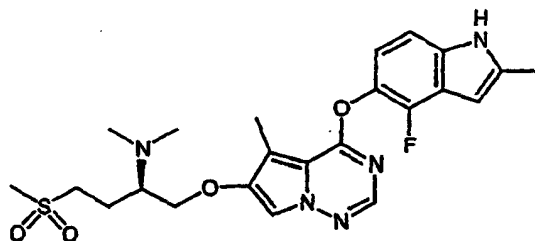
5

实施例	R	名称	%产率	LC/MS; (M+H) <sup>+</sup>
52		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	71	426.3
53		{3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基}-二甲胺	34	398.2
54		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-[2-(4-甲基-噻唑-5-基)-乙氧基]-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	48	438.2
55		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-甲硫基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	43	387.2
56		{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙	66	370.2

		基}-甲胺		
57		1-{2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-乙基}-吡咯烷-2-酮	42	424.13
58		5-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-戊-2-酮	13	397.3.0
59		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-{2-[1-(2-甲磺酰-乙基)-哌啶-4-基]-乙氧基}-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	13	530.0
61		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-[3-(6-甲基-吡啶-2-基)-丙氧基]-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	28	446.2
62		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(3-吡啶-4-基-丙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	33	432.2
63		6-[3-(1,1-二氧化-1)6-硫代吗啉-4-基]-丙氧基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	45	488.2
64		{1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基甲基]-	41	596.3



		3-甲磺酰丙基}-氨基甲酸苯甲酯		
65		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-6-(2-噻吩-2-基-乙氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	50	423.2
66		1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丁-2-酮	8	383.2
67		4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-[2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基]-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	13	415.3
68		6-环丙基甲氧基-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	68	376.2
69		6-(2-氟-乙氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	8	359.2
70		6-[2-(1,1-二氧代-1)6-硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪	51	474.2

**实施例 71**

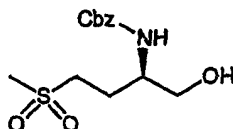
{1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f]

5 [1,2,4]三嗪-6-基氧基甲基]-3-甲磺酰-丙基}-二甲基-胺

步骤 A 0°C 下,向实施例 64 化合物(20mg, 0.0336mmol)的 DMF/THF  
溶液(1: 1, 1ml)中加入 NaH(1mg, 0.0336mmol), 所得化合物搅拌 20  
分钟。然后加入碘代甲烷(0.2ml, 过量), 反应混合物再搅拌 30 分钟,  
倾入水(20ml)和二氯甲烷(20ml)的混合物中, 分离各相。水相用二氯  
10 甲烷(10ml)提取, 合并有机相, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 真空浓缩, 无需  
纯化可用于下一步骤。

步骤 B 向前一步骤获得产物的 DMF 溶液(1ml)中加入  
NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H(21mg, 0.336mmol)和 5% Pd/C(3mg), 反应混合物在室温下  
搅拌 24 小时。再加入 NH<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H(21mg)和 Pd/C(5mg), 反应混合物加  
15 热至 70°C, 持续 15 分钟, 然后室温保持 14 小时。反应混合物用 Celte®  
过滤, 用二氯甲烷(50ml)洗涤。滤液用水(20ml)洗涤, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,  
过滤并真空浓缩。残留物用制备性 HPLC 纯化, 溶于二氯甲烷(20ml),  
用 NaHCO<sub>3</sub>(20ml)洗涤, 真空浓缩, 获得标题化合物(3.5mg, 21%, 2  
步)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=490。

20 制备实施例 64 化合物所需的中间体制备如下。



(1-羟甲基-3-甲磺酰-丙基)-氨基甲酸苯甲酯

在 0°C 下, 向 Cbz-L-甲硫氨酸甲酯(500mg, 1.68mmol)的 MeOH

溶液(12ml)中加入 Oxone<sup>®</sup>(1.53g, 5.044mmol)的水溶液(8ml)。除去冰浴, 反应混合物搅拌 1 小时, 真空浓缩除去挥发物, 然后残留物倾入二氯甲烷(50ml)和水(50ml)。分离各相, 水相用二氯甲烷(2×40 ml)提取, 合并有机提取物, 用水(40ml)洗涤, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空

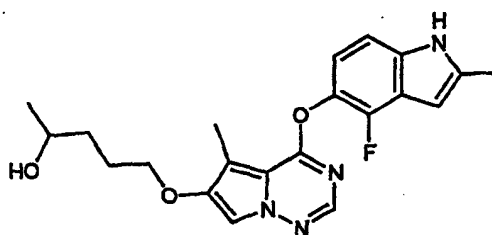
5 浓缩, 获得 612mg 产物(产率>100%), 该产物无需纯化可直接使用。

-78°C 下, 向前一步骤获得产物(350mg)的二氯甲烷溶液(6ml)中加入 DIBAL(1.0 M 己烷溶液, 2.33ml, 2.33mmol), 反应混合物搅拌 1 小时, 然后在低温下用 Rochelle 盐猝灭(盐的水溶液, 10ml), 再在室温下搅拌 1 小时。反应混合物倒入分液漏斗, 分离各相。水相用

10 二氯甲烷(2×25ml)提取, 合并提取物, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩, 获得醛和醇混合物的白色固体。将该物质溶于二氯甲烷(6ml), 冷却至-78°C, 加入 DIBAL-H(1.0 M 己烷溶液, 1.59ml, 1.41mmol), 重新反应。反应混合物用 2 小时缓慢升至 0°C, 然后用 Rochelle 盐(盐的水溶液, 10ml)猝灭, 再在室温下搅拌 1 小时。分离各相, 水相用

15 二氯甲烷(2×25ml)提取, 合并提取物, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并真空浓缩。残留物与二氯甲烷: 己烷(1: 2)研磨, 获得(1-羟甲基-3-甲磺酰-丙基)-氨基甲酸苯甲酯的白色固体(118mg, 42%产率)。

### 实施例 72



20

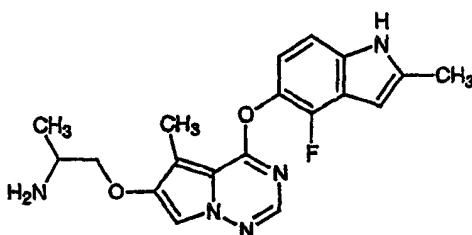
### 5-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并 [2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-戊-2-醇

0°C 下, 向实施例 58 化合物(16mg, 0.0404mmol)的 THF 溶液(1ml)

25 和 MeOH(0.1ml)中加入 NaBH<sub>4</sub>(3mg, 0.0808mmol), 反应混合物搅拌

30 分钟。再加入 5mg NaBH<sub>4</sub>, 混合物在 10°C 搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。反应混合物倾入 NaHCO<sub>3</sub>(20ml)和二氯甲烷(30ml)中。分离各相, 有机相干燥, 过滤并真空浓缩。残留物吸收于硅胶, 用快速柱层析纯化(50%乙酸乙酯/己烷-100%乙酸乙酯), 获得标题化合物(10mg, 63%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=399.5。

### 实施例 73



#### 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺

10

#### A. 1-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙-2-酮

实施例 1 化合物(3.1g, 10mmol)、氯丙酮(1.02g, 11mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.1g, 30mmol)混合物的丙酮溶液(100ml)在 50°C 加热 6 小时。冷却混合物, 浓缩获得淡棕色固体, 该固体用乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1)洗涤。滤液通过流经短硅胶垫纯化, 获得所需产物的淡棕色固体(3.34g, 91%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=369。

15

#### B. 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙胺

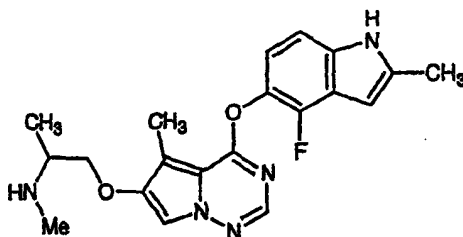
20

上述化合物 A(56mg, 0.15mmol)、甲酸铵(100mg, 1.6mmol)、NaBH(OAc)<sub>3</sub>(84mg, 0.4mmol)、乙酸(0.2ml)和分子筛(100mg)混合于 THF(2ml)中, 室温下搅拌过夜。再加入一部分甲酸铵(100mg, 1.6mmol)和 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(84mg, 0.4mmol), 混合物再搅拌 5 小时。过滤固体,

25

滤液用制备性 HPLC 纯化。冷冻干燥所需级分, 获得所需化合物的 TFA 盐的白色固体(20mg, 28%产率)。MS:  $(M + H)^+ = 370$ 。

### 实施例 74



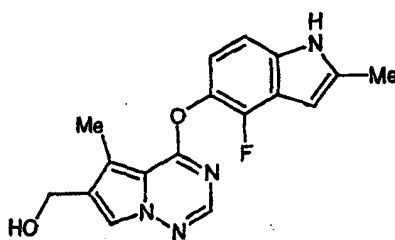
5

### {2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基}-甲胺

实施例 73 化合物 A(56mg, 0.15mmol)、甲胺(2M 的 THF 溶液, 0.2mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (42mg, 0.2mmol)、乙酸(20 $\mu\text{L}$ )和 3Å 分子筛(100 mg)的混合于 THF(2ml), 在室温下搅拌 20 小时。过滤固体, 滤液用制备性 HPLC 纯化, 获得标题化合物的白色固体(21mg, 37%产率)。MS:  $(M + H)^+ = 384$ 。

15

### 实施例 75



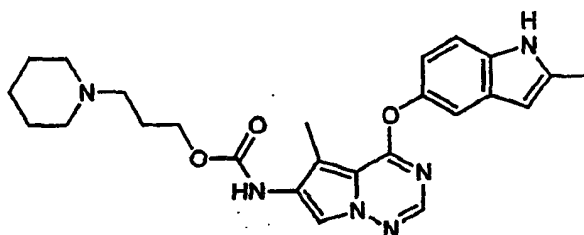
### [4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-甲醇

-78°C 在氩气中, 向 4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(68mg 0.19mmol)的无水二氯甲烷溶液(2.0ml)中滴加 DIBAL(0.48mmol, 0.48ml, 1.0M, 2.5 当量)。在

20

5 分钟后，混合物升至 $-15^{\circ}\text{C}$ ，再搅拌 15 分钟。加入一滴乙醇淬灭反应，然后加入 1N 氢氧化钠(0.2ml)和 1.0ml 乙酸乙酯和 1.0ml THF。30 分钟后，过滤混合物除去得到的固体。干燥滤液，真空浓缩，硅胶层析，用 40-75%乙酸乙酯/己烷(梯度)洗脱。浓缩所需级分，获得澄清油状标题化合物(39mg, 63%)。LC/MS;  $(\text{M} + \text{H})^+ = 327.3$ 。

### 实施例 76



#### 10 [5-甲基-4-(2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基]-氨基甲酸 3-哌啶-1-基-丙酯

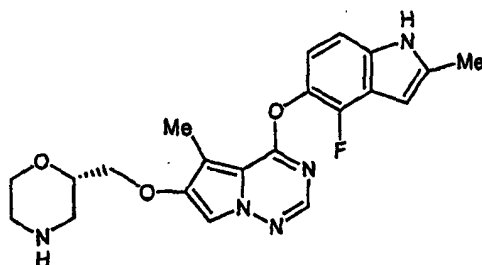
A. 在氩气中，边搅拌边向 4-氯-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸甲酯(0.5g, 2.22mmol)和 2-甲基-5-羟基吲哚(424mg, 2.9mmol)的乙腈溶液(10.0ml)中加入三乙胺(6.65mmol, 0.93ml)。在室温下搅拌混合物 17 小时后，真空除去溶剂，残留物用硅胶层析，用 20-30%乙酸乙酯(梯度)/己烷洗脱。真空除去溶剂，获得 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸甲酯的白色固体(0.58g, 85%)。LC/MS;  $(\text{M} + \text{H})^+ = 337.2$ 。

15 B. 向化合物 A(575mg, 1.71mmol)的吡啶溶液(20ml)中加入碘化锂(17mmol, 2.3g)。混合物在回流温度下搅拌 45 小时。冷却混合物，真空除去吡啶。残留的固体用制备性 HPLC 纯化。真空除去洗脱剂，获得 5-甲基-4-(2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸的褐色固体(228mg, 41%)。LC/MS;  $(\text{M} + \text{H})^+ = 323.1$ 。

20 C. 向化合物 B(35mg, 0.11mmol)的二氧六环溶液(7ml)中加入约 5mg 粉碎的  $4\text{\AA}$  分子筛、三乙胺(0.13mmol, 18 $\mu\text{L}$ )和 DPPA(0.13mmol, 25

28 $\mu$ L)。混合物在氩气中 50 $^{\circ}$ C 下加热 6 小时，然后加入 3-哌啶基丙醇(1.1mmol, 156mg)的二氧六环溶液(2.0ml)，升至 76 $^{\circ}$ C，搅拌约 16 小时。反应混合物用制备性 HPLC 纯化。获得的产物溶于乙酸乙酯(100 ml)，用 30ml 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，过滤并真空浓缩。所得油状物用硅胶层析，用 1%三乙胺/10%甲醇/氯仿洗脱。真空除去溶剂，获得橙色油状标题化合物(9.2mg, 18%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup> =323.2。

### 实施例 77



10

### 4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基-6-(吗啉-2-基甲氧基)-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

A. 0 $^{\circ}$ C 下，向(2S)-4-叔丁氧基羰基-2-羟基甲基吗啉[28.6mg, 0.13mmol, 制备参见 Heterocycles(1993), 35(1), 105]和三乙胺(16mg, 0.16mmol)的二氯甲烷溶液(0.5ml)中加入甲磺酰氯(18mg, 0.157mmol)。混合物在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时，然后用乙酸乙酯(5ml)稀释。混合物依次用 1M KHSO<sub>4</sub> 溶液和盐水洗涤。分离有机相，干燥，浓缩获得油状粗产物 38mg(99%)，该产物可直接用于下一步。

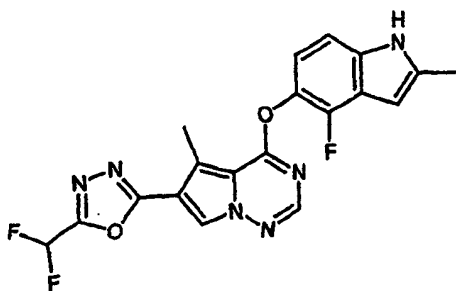
20 该化合物粗品(38mg, 0.13mmol)、实施例 1 化合物(45mg, 0.14 mmol)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50mg, 0.36mmol)混合物的 DMF 溶液(0.5ml)在室温下搅拌 48 小时。混合物用二氯甲烷稀释，过滤。滤液用水洗涤，干燥并浓缩。残留物用制备性 HPLC 纯化，获得(2S)-2-甲磺酰氧基甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯的凝胶(15mg, 22.6%)。LC/MS; (M + H)<sup>+</sup> =512。

25 B. 0 $^{\circ}$ C 下，化合物 A(15mg)溶于 4M HCl 的二氧六环溶液(0.1ml)，

在此温度下搅拌 10 小时，在冰箱中储存 72 小时。混合物用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液中和，用制备性 HPLC 纯化。含有所需产物的级分用  $\text{NaHCO}_3$  中和，用乙酸乙酯提取。干燥提取物，浓缩，冷冻干燥残留物，获得标题化合物的固体(2mg, 16%)。LC/MS;  $(M + H)^+ = 412$ 。

5

### 实施例 78



#### 6-(5-二氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并-[2,1-f][1,2,4]三嗪

10

A. 4-羟基-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酸乙酯(1.5mmol, 331 mg)溶于肼/乙醇的 4:1 混合物(2ml)中，混合物在  $90^\circ\text{C}$  加热 8 小时。冷却混合物至室温，真空浓缩，获得 4-[[2,4-二氟-5-[(甲氧基氨基)羰基]苯基]氨基]-5-(1-甲基乙基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-甲酰肼的黄色白色固体(300mg, 97%)。

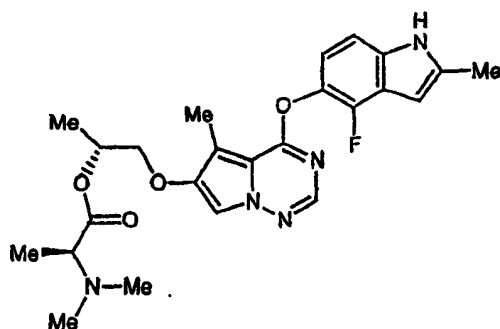
15

B. 向氯氧化磷(3ml)中加入化合物 A(100mg, 0.43mmol)和二氟乙酸，所得混合物在  $120^\circ\text{C}$  加热 10 小时。反应混合物冷却至环境温度，真空浓缩。残留物在乙酸乙酯和饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液之间分配。分离有机相，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤并浓缩。所得油状残留物溶于 DMF(2 ml)，加入 4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-醇(0.13g, 0.63mmol)和碳酸钾。所得混合物在  $50^\circ\text{C}$  搅拌 5 小时，然后冷却至环境温度，用二氯甲烷稀释。用水洗涤有机相，干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤，浓缩。用制备性 HPLC 纯化，获得标题化合物的白色固体(22mg, 31%总产率)。LC/MS;  $(M + H)^+ = 415.14$ 。

20

25



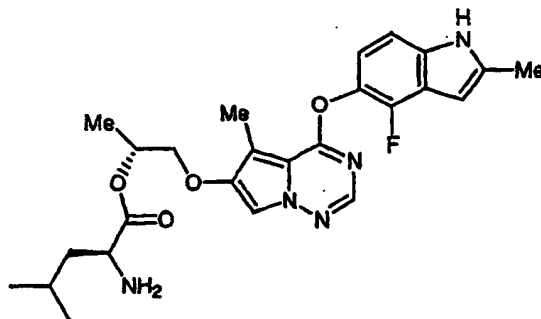
**实施例 79**

5 **[(1R),2S]-2-二甲基氨基丙酸-[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙酯**

10 实施例 15 化合物(80mg, 0.22mmol)、N,N-二甲基-1-丙氨酸(41mg, 0.35mmol)、HATU(132mg, 0.69mmol)、DIPEA(91mg, 0.69mmol)和 DMAP(3mg)混合物的 DMF 溶液(1.5ml)搅拌 16 小时。真空除去挥发物,残留物用制备性 HPLC 纯化。收集所需级分,用 HCl 水溶液(1M)处理,冷冻干燥,获得标题化合物的白色固体(69mg, 63%产率)。

LC/MS; (M + H)<sup>+</sup>=470。<sup>1</sup>HNMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 1.45(d, 3H, J=6.6Hz); 2.43(s, 3H); 2.45(s, 3H); 2.98(s, 6H); 3.65(s, 2H); 4.19(d, 2H, J=2.75Hz); 5.10(m 1H); 6.23(s, 1H); 6.90(m, 1H); 7.10(d, 1H); 7.66(s, 1H), 7.75(s, 1H)。

15

**实施例 80**

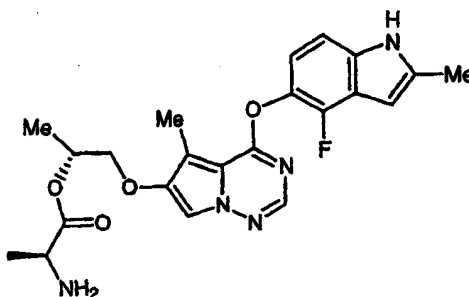
**[(1R),2S]-2-氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙酯**

**步骤 A**

实施例 15 化合物(93mg, 0.3mmol)、N-Cbz-L-亮氨酸(159mg, 0.6 mmol)、HATU(228mg, 0.6mmol)、DIPEA(154mg, 1.2mmol)和 DMAP (5mg)混合物的 DMF 溶液(1.5ml)搅拌过夜。真空除去挥发物，残留物用制备性 HPLC 纯化，获得 2-苯甲氧基羧基氨基-4-甲基戊酸[2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙酯的白色固体(145mg, 78%产率，单一非对映异构体)。

**步骤 B**

前一步骤 A 的化合物(130mg, 0.21mmol)、Pd/C(10%, 26mg)和甲酸铵(400mg)的 DMF 溶液(4ml)在室温下搅拌 4 小时。混合物用乙酸乙酯稀释，经 Celite®板过滤，浓缩。残留物用制备性 HPLC 纯化。收集所需级分，与 1N HCl 水溶液混和，冷冻干燥，获得标题化合物的白色固体(92mg, 84%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=484。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 0.99(m, 6H), 1.45(d, 3H, J=8.2Hz), 1.70(m, 1H), 1.80(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.03(t, 1H), 4.20(d, 2H, J= 4.40Hz), 5.45(m 1H), 6.23(s, 1H), 6.90(m, 1H), 7.11(d, 1H, J= 10.4Hz), 7.67(s, 1H), 7.75(s, 1H)。

**实施例 81**

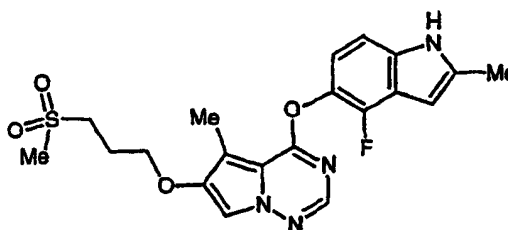
**[(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙酯**

**步骤 A**

实施例 15 化合物(60mg, 0.016mmol)、N-Cbz-L-丙氨酸(89mg, 0.4mmol)、HATU(253mg, 0.4mmol)、DIPEA(103mg, 0.8mmol)和 DMAP(5mg)混合物的 DMF 溶液(1ml)搅拌过夜。真空除去挥发物，  
5 残留物用制备性 HPLC 纯化，获得纯手性 2-苯甲氧基羰基氨基-丙酸 [2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]]-1-甲基乙酯的白色固体(77mg, 84%产率)。

**步骤 B**

10 上面步骤 A 的化合物(60mg, 0.11mmol)、Pd/C(6mg)和甲酸铵 (200mg)的 DMF 溶液(1.5ml)在室温下搅拌 30 分钟。混合物用乙酸乙酯稀释，然后流经 Celite<sup>®</sup>垫板过滤。滤液用水洗涤，Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，  
15 浓缩。产物与 1N HCl 水溶液混和，冷冻干燥，获得标题化合物的白色固体(53mg, 99%产率)。MS: (M + H)<sup>+</sup>=442。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD):  
δ 1.45(d, 3H, J=6.60Hz), 1.56(d, 3H, J=7.47Hz), 2.44(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.13(q, 1H), 4.18(d, 2H, J=3.96Hz), 5.45(m 1H); 6.23(s, 1H); 6.90(dd, 1H); 7.10(d, 1H); 7.66(s, 1H), 7.75(s, 1H)。

**实施例 82**

20

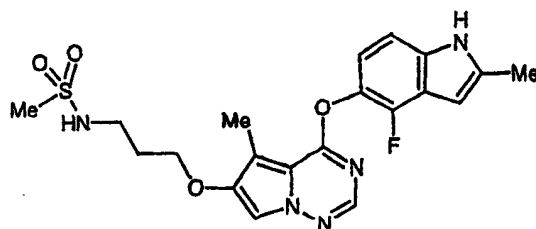
**4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪**

A. 0°C 下，向 4-苯氧基-5-甲基-6-羟基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1.0g, 4.15mmol, 制备参见 WO 00/71129, 该文献通过引用结合到本文中),  
25

3-甲磺酰丙-1-醇(1.15g, 8.3mmol)和  $\text{PPh}_3$ (2.17g, 8.3mmol)混合物的 THF 溶液(12ml)中加入 DEAD(1.42g, 8.3mmol)。混合物在室温下搅拌 1 小时。真空除去溶剂。残留物溶于二氯甲烷, 用盐水洗涤, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。真空除去挥发物, 获得的固体与二氯甲烷研磨, 获得 6-(3-甲磺酰基丙氧基)-5-甲基-4-苯氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的白色固体(1.1g, 73%产率)。MS:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 362$ 。

B. 6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-4-苯氧基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1.1g, 3.04mmol)、HCl(1N, 20ml)和乙醇(20ml)在  $80^\circ\text{C}$  加热 3 小时。真空除去挥发物。所得白色固体与二乙醚/己烷(2: 1)研磨, 获得 6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇的白色固体(820mg, 95%)。MS:  $(\text{M} + \text{H})^+ = 286$ 。

C. 6-(3-甲磺酰-丙氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-醇(620 mg, 2.17mmol)和  $\text{POCl}_3$ (10ml)的混合物在  $85^\circ\text{C}$  加热 3 小时。真空除去  $\text{POCl}_3$ , 获得黄色固体, 该固体溶于二氯甲烷, 依次用冷的  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤。干燥有机物, 过滤, 浓缩, 获得亚氨酰氯中间体的粗品(610mg),  $0^\circ\text{C}$  下将该粗品加入预先混和的 4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-醇(664mg, 4.02mmol)和 NaH(60%的矿物油悬浮液, 160mg, 4.02mmol)的 DMF 溶液。所得混合物在室温下搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷稀释, 用 10%LiCl 水溶液洗涤, 干燥并浓缩。残留物用快速柱层析(硅胶, 用从 10%乙酸乙酯/二氯甲烷到 30%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱)纯化。合并所需级分, 真空浓缩得到固体, 该固体用 MeOH 洗涤, 获得标题化合物的白色固体(610mg, 65%产率)。HRMS  $(\text{M} + \text{H})^+ \text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$  的计算值: 432.12675; 测定值: 433.1329。 $^1\text{H}$  NMR (d-DMSO)  $\delta$  11.36(br, 1H), 7.94(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.15(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.99(m, 1H), 6.24(s, 1H), 4.16(t, 2H,  $J=6.16\text{Hz}$ ), 3.31(t, 2H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.05(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.50(m, 2H)。  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.4 \text{H}_2\text{O}$  的计算值: C 54.58; H 4.84; N 12.56; S 7.29。测定值: C 54.61; H 4.92; N 12.65; S 7.33。

**实施例 83**

**N-[3-[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-5-甲基-吡咯并[2,1-f]  
[1,2,4]三嗪-6-基氧基]-丙基]-甲磺酰胺**

5

10

15

20

25

A. 4-苯氧基-5-甲基-6-羟基吡咯并-[2,1-f][1,2,4]三嗪(1.05g, 4.35mmol)、1,3-二溴丙烷(4.0g, 20mmol)和  $K_2CO_3$ (3g, 22mmol)的混合液在  $70^\circ C$  加热 2 小时。真空除去溶剂。残留物用快速柱层析(硅胶, 用从二氯甲烷到 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱)纯化, 获得中间体粗品(1.35g, 86%产率)。该中间体(1.3g, 3.59mmol)与甲磺酰胺(2.0g, 21mmol)和  $K_2CO_3$ (4g, 29mmol)的 DMF 溶液(15ml)加热 2 小时。冷却混合物, 用二氯甲烷稀释, 用 5%  $Na_2CO_3$  溶液洗涤两次, 干燥并浓缩。残留物用快速柱层析(硅胶, 20%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化, 获得 N-[3-(5-甲基-4-苯氧基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺的白色固体(1.1g, 81%)。MS:  $(M+H)^+=377$ 。

B. 通过与实施例 24 所述类似的方法, 用甲磺酰胺处理上面步骤 A 的化合物, 获得 N-[3-(4-羟基-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺(64%产率)。MS:  $(M+H)^+=301$ 。

C. N-[3-(4-羟基-5-甲基-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)-丙基]-甲磺酰胺(530mg, 1.77mmol)和  $POCl_3$  在  $80^\circ C$  加热 1.5 小时。真空除去挥发物, 残留物用二氯甲烷稀释, 依次用冷的  $NaHCO_3$  溶液和盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩, 获得亚氨酰氯中间体的粗品(610mg), 该中间体与 4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-醇(495mg, 3.0mmol)和  $K_2CO_3$ (3.0g, 22mmol)的 DMF 溶液(8ml)在  $80-85^\circ C$  下加热 2 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 过滤固体。浓缩滤液, 残留物用硅胶快速柱层析纯化,

用 30%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱。所需产物进一步用制备性 HPLC 纯化, 获得标题化合物的黄褐色固体(290mg, 34%产率)。HRMS (M + H)<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 的计算值: 447.1376; 测定值: 448.1476。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.03(d, 1H, J=8.32Hz), 6.88(m, 1H), 4.04(t, 2H, J=5.72Hz), 3.31(t, 2H, J=6.16Hz), 2.90(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.04(m, 2H)。C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S:1.0 H<sub>2</sub>O:0.18 TFA 的计算值: C 50.57; H 4.73; N 14.61; S 6.80。测定值: C 50.44; H 4.87; N 14.51; S 6.70。