



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)**A61K 31/53** (2006.01)**A61P 13/08** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 37/00** (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005104422/04, 18.07.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.07.2003(30) Конвенционный приоритет:
19.07.2002 US 60/397,256

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2005

(45) Опубликовано: 20.08.2008 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 00/71129 A1, 30.11.2000. US 6191131
B1, 20.02.2001. RU 2127274 C1, 10.03.1999.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
21.02.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/022826 (18.07.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/009784 (29.01.2004)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.
1, 4-й этаж, Гоулингз Интернэшнл Инк.,
пат.пов. Ю.В.Дементьевой, рег.№ 560

(72) Автор(ы):

БХАЙД Раджив (US),
КАЙ Жен-Вей (US),
КИАН Лиганг (US),
БАРБОСА Стефани (US),
ЛОМБАРДО Луис (US),
РОБЛ Джеффри (US)

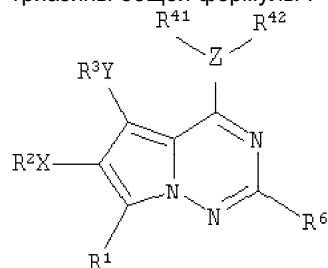
(73) Патентообладатель(и):

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ

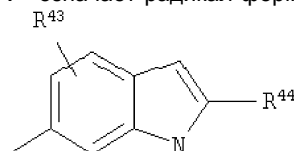
(57) Реферат:

Описываются новые пирроло[2,1-f][1,2,4]
триазины общей формулы I



(I)

где Z означает O или N при условии, что когда Z означает O, R⁴¹ отсутствует, а когда Z означает N, R⁴¹ означает водород; Y отсутствует; X означает O, NHCO₂ или отсутствует; R¹ и R⁶ означают водород; R³ означает низший алкил;

R⁴² означает радикал формулы

где R⁴³ означает водород или фтор; R⁴⁴ означает метил или водород; R² означает водород или низший алкил, возможно одно- или многократно замещенный; если X отсутствует, R² означает 1,3,4-оксадиазолил, замещенный галоидалкилом, при условии, что R² не может означать водород, если X означает -NHCO₂-, конкретные представители данного ряда, фармацевтические композиции, их содержащие, способы лечения пролиферативных заболеваний и рака. 10 н. и 1 з.п. ф-лы, 5 табл., 1 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)**A61K 31/53** (2006.01)**A61P 13/08** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**A61P 37/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005104422/04**, **18.07.2003**(24) Effective date for property rights: **18.07.2003**(30) Priority:
19.07.2002 US 60/397,256(43) Application published: **10.08.2005**(45) Date of publication: **20.08.2008 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **21.02.2005**(86) PCT application:
US 03/022826 (18.07.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/009784 (29.01.2004)Mail address:
**119034, Moskva, Prechistsenskiy per., 14, str.
1, 4-j etazh, Goulingz Internehsnl Ink.,
pat.pov. Ju.V.Dement'evoy, reg.№ 560**

(72) Inventor(s):

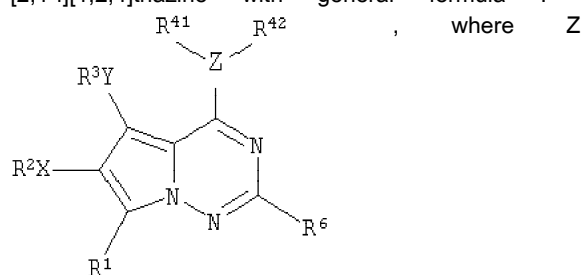
**BKhaJD Radzhiv (US),
KAJ Zhen-Vej (US),
KIAN Ligang (US),
BARBOSA Stefani (US),
LOMBARDO Luis (US),
ROBL Dzheffri (US)**

(73) Proprietor(s):

BRISTOL-MAERS SKVIBB KOMPANI (US)(54) **NEW KINASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

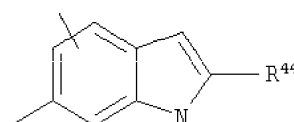
FIELD: chemistry, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: description is given of new pyrrolo
[2,1-f][1,2,4]triazine with general formula I

(I)

represents O or N, under the condition that, when Z represents O, R⁴¹ is absent, and when Z represents N, R⁴¹ represents hydrogen; Y is absent; X represents O, NHCO₂ or is absent; R¹ and R⁶ represent hydrogen; R³ represents inferior alkyl; R⁴²

represents a radical with formula R^{43} , where R^{43}



represents hydrogen or fluorine; R⁴⁴ represents methyl or hydrogen; R² represents hydrogen or inferior alkyl, possibly single or multi-substituted; if X is absent, R² represents 1,3,4-oxadiazolyl, substituted with an alkyl halide, under the condition that, R² cannot represent hydrogen, if X represents -NHCO₂-, concrete representatives of the given series, pharmaceutical compositions, and methods of treating proliferative diseases and cancer.

EFFECT: obtaining new kinase inhibitors for treating proliferative diseases and cancer.

11 cl, 83 ex, 5 tbl, 1 dwg

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к соединениям, которые ингибируют тирозинкиназную активность рецепторов факторов роста, таких как VEGFR- 2и FGFR- 1, что делает их пригодными в качестве противораковых реагентов. Соединения также применимы для лечения заболеваний, отличных от рака, которые ассоциируются с путями сигнальной трансдукции, которые оказывают воздействие через факторы роста и рецепторов ангиогенеза, таких как VEGFR-2.

Предпосылки создания изобретения

Нормальный ангиогенез играет важную роль во многих процессах, включая развитие эмбриона, заживление ран, ожирение и некоторые компоненты женской репродуктивной функции. Нежелательный или патологический ангиогенез ассоциировался с болезненными состояниями, включая диабетическую ретинопатию, псориаз, ревматоидный артрит, атерому, саркому Капоши и гематому, астму, рак и метастазы (Fan et al, 1995, Trend Pharmacol. Sci. 16: 57- 66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Полагают, что изменение сосудистой проницаемости играет роль как в нормальном, так и в патофизиологическом процессе (Cullinan- Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829- 837; Senger et al, 1993 Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303- 324).

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) важны при передаче биохимических сигналов через плазматическую мембрану клеток. Эти трансмембранные молекулы обычно состоят из внеклеточного соединённого с лигандом домена, связанного через сегмент в плазматической мембране с внутриклеточным доменом тирозинкиназы. Связывание лиганда с рецептором вызывает стимулирование ассоциированной с рецептором тирозинкиназной активности, что приводит к фосфорилированию остатков тирозина как в рецепторе, так и в других внутриклеточных белках, а это ведёт к ряду клеточных ответов. К настоящему моменту идентифицировано, по меньшей мере, девятнадцать различных субсемейств RTK, определяемых гомологией аминокислотных последовательностей. Одно из этих субсемейств в настоящее время состоит из рецептора *fms*- подобной тирозинкиназы, Flt или Flt1 (VEGFR- 1), рецептора, содержащего домен инсерции киназы, KDR (также называемый Flk- 1 или VEGFR-2), и другой *fms*- подобный рецептор тирозинкиназы, Flt4 (VEGFR- 3). Показано, что два из этих родственных RTK, Flt и KDR, связывают васкулярный эндотелиальный фактор

роста (VEGF) с высокой афинностью (De Vries et al, 1992, Science 255: 989- 991; Terman et al, 1992, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992, 187: 1579- 1586). Связывание VEGF с этими рецепторами, экспрессированными в разнородных клетках, ассоциировано с изменением статуса фосфорилирования тирозина клеточных белков и выделением (движением) кальция. VEGF, наряду с кислым и основным фактором роста фибробластов (aFGF и bFGF), был определён как имеющий *in vitro* промотирующий активность роста эндотелиальных клеток. Отмечено, что aFGF и bFGF связываются с рецептором тирозинкиназы, называемым FGFR- 1, и активируют его. В силу ограниченной экспрессии его рецепторов активность фактора роста VEGF, в противоположность активности факторов роста FGF, является относительно специфической в отношении эндотелиальных клеток. Последние данные указывают, что VEGF является важным стимулятором как для нормального, так и патологического ангиогенеза (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848- 859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36: 139- 155) и васкулярной проницаемости (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017- 20024).

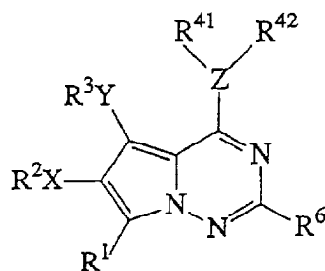
У взрослых эндотелиальные клетки имеют низкий индекс пролиферации, за исключением случаев ремоделирования ткани, такого как заживление ран и женский репродуктивный цикл и адипогенез. Однако, в патологических состояниях, таких как рак, врождённые сосудистые заболевания, эндометриоз, псориаз, артрит, ретинопатия и атеросклероз, эндотелиальные клетки активно пролиферируют и организуются в сосуды. При экспозиции с ангиогенными раздражителями с факторами роста, такими как VEGF и bFGF, эндотелиальные клетки снова включаются в клеточный цикл, пролиферируют, мигрируют и организуются в трёхмерную сетчатую структуру. В настоящее время общепринято, что способность опухолей расти и давать метастазы зависит от образования этой сосудистой сети.

Связывание VEGF или bFGF с их соответствующим рецептором приводит к димеризации, аутофосфорилированию остатков тирозина и ферментативной активации. Эти остатки фосфотирозина служат в качестве сайтов "докинга" для специфических "правых" (5'- 3') сигнальных молекул, а ферментативная активация приводит к активации ЕС. Нарушение (разрушение) этих путей должно ингибировать активацию эндотелиальных клеток. Нарушение пути FGFR- 1 также должно влиять на пролиферацию опухолевых клеток, так как эти киназа активируется в случае многих видов опухоли, помимо пролиферирующих эндотелиальных клеток. Наконец, последние данные наводят на мысль, что VEGF передачи сигнала ингибирует миграцию эндотелиальных клеток, важный процесс при образовании сосудистой сети.

Сверхэкспрессия и активация VEGFR- 2 и FGFR- 1 в ассоциированной с опухолью сосудистой сети наводит мысль на роль этих молекул в ангиогенезе опухоли. Ангиогенез и последующий рост опухоли ингибируется антителами против VEGF лиганда и VEGF рецепторов и усечёнными (не содержащими трансмембранную последовательность и цитоплазматический киназный домен) растворимыми рецепторами VEGFR- 2. Доминантные мутации, введённые либо в VEGFR- 2, либо в FGFR- 1, которые приводят к утрате ферментативной активности, ингибируют рост опухоли *in vivo*. Антисмысловое нацеливание этих рецепторов или их родственных лигандов ингибирует ангиогенез и рост опухоли. Последние данные частично пролили свет на временную необходимость в этих рецепторах при росте опухоли. По- видимому, VEGF передача сигнала важна в начальный момент роста опухоли, а bFGF более важен в более поздний момент, связанный с ростом опухоли.

Подробное описание изобретения

Согласно данному изобретению соединения формулы I,



(I)

их энантиомеры, диастереомеры и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и сольваты ингибируют тирозинкиназную активность рецепторов факторов роста, таких как VEGFR- 2. В формуле I и в ходе описания вышеприведённые символы означают следующее:

Z выбирают из группы, состоящей из O, S, N, OH и Cl, при условии, что когда Z обозначает O или S, R⁴¹ отсутствует, и когда Z обозначает OH или Cl, как R⁴¹, так и R⁴² отсутствуют, а когда Z обозначает N, тогда R⁴¹ обозначает H;

X и Y независимо выбирают из группы, состоящей из O, OCO, S, SO, SO₂, CO, CO₂, NR¹⁰, NR¹¹CO, NR¹²CONR¹³, NR¹⁴CO₂, NR¹⁵SO₂, NR¹⁶SO₂NR¹⁷, SO₂NR¹⁸, CONR¹⁹, галогена, нитро и циано, или X или Y отсутствуют;

R¹обозначает водород CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, OCOR²¹, SOR²², SO₂R²³, SO₂NR²⁴R²⁵, CO₂R²⁶, CONR²⁷R²⁸, NH₂, NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹, NR³²SO₂R³³, NR³⁴COR³⁵, NR³⁶CO₂R³⁷, NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰, галоген, нитро или циано;

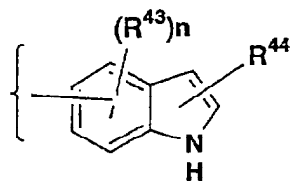
R^2 и R^3 обозначают, независимо, водород, алкил, замещённый алкил, алкенил, замещённый алкенил, алкинил, замещённый алкинил, арил, замещённый арил, гетероцикло, замещённый гетероцикло, аралкил, замещённый аралкил, гетероарил, замещённый гетероарил, гетероциклоалкил или замещённый гетероциклоалкил; при условии, что когда X обозначает галоген, нитро или циано, R^2 отсутствует, и когда Y обозначает галоген, нитро или циано, R^3 отсутствует;

R^6 обозначает H, алкил, замещённый алкил, арил, замещённый арил, гетероцикло, замещённый гетероцикло, NR^7R^8 , OR^9 или галоген;

$R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{38}, R^{39}$ и R^{40} , независимо, выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, замещённого алкила, арила, замещённого арила, гетероарила, замещённого гетероарила, гетероцикло или замещённого гетероцикло;

R^{22}, R^{23}, R^{33} и R^{37} , независимо, выбирают из группы, состоящей из алкила, замещённого алкила, арила, замещённого арила, гетероарила, замещённого гетероарила, гетероцикло или замещённого гетероцикло;

R^{42} обозначает



$(R^{43})_n$, где n равно 0,1 или 2 и каждый R^{43} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора и метила; и

R^{44} обозначает метил или водород,

при дополнительных условиях, что:

a. R^2 может не обозначать водород, если X обозначает SO, SO_2 , $NR^{13}CO_2$ и $NR^{14}SO_2$; и

b. R^3 может не обозначать водород, если Y обозначает SO, SO_2 , $NR^{13}CO_2$ и $NR^{14}SO_2$.

В предпочтительном варианте изобретения R^1 обозначает водород или метил; R^6 обозначает водород; R^3 обозначает низший алкил; и Z обозначает кислород или азот.

В другом предпочтительном варианте изобретения R^1 обозначает водород; R^3 обозначает низший алкил; Y отсутствует; X обозначает кислород или азот; R^{43} обозначает фтор или водород; и R^{44} обозначает водород или метил.

Ещё в одном предпочтительном варианте изобретения X обозначает кислород; R² обозначает замещённый алкил и R⁴³ обозначает фтор.

Предпочтительные соединения по изобретению включают

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]
триазин- 6- ол,

1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- *f*][1,2,4]
триазин- 6- илокси]- 4- (аминосульфонил)аминобутан- 2- ол,

N- {3-[4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- *f*][1,2,4]
триазин- 6- илокси]- 2- гидроксипропил}- метансульфонамид,

(2*S*)- 3- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол,

(2*R*)- 3- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол,

(2*R*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол,

(2*S*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол,

(2*R*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол,

(2*S*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол,

2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- *f*][1,2,4]
триазин- 6- илокси]- этанол,

N- {2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- *f*][1,2,4]
триазин- 6- илокси]- этил}- метансульфонамид,

(2*R*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 4- метансульфонилбутан- 2- ол,

(2*S*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 4- метансульфонилбутан- 2- ол,

5- Метил- 4- (2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)-
пирроло[2,1- *f*][1,2,4] триазин,

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (2- пиперидин- 4-
илэтокси)- пирроло[2,1- *f*][1,2,4] триазин,

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (3- пиридин- 4-
илпропокси)- пирроло[2,1- *f*][1,2,4] триазин,

{1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илоксиметил]- 3- метансульфонилпропил}- диметиламин, 71

2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 1- метилэтиламин,

{2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 1- метилэтил}- метиламин,

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (морфолин- 2- илметокси)- пирроло[2,1- f][1,2,4] триазин,

[2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- диметиламинопропионовой кислоты,

[2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- амино- 4- метилпентановой кислоты,

2- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- аминопропионовой кислоты,

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 6- (3- метансульфонилпропокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин и

N- {3- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропил}-метансульфонамид.

Более предпочтительными соединениями по изобретению являются

4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- ол,

(2*S*)- 3- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол,

(2*R*)- 3- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол,

(2*R*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол,

(2*S*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол,

(2*R*)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- *1H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол,

(2S)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол,

5 5- Метил- 4- (2- метил- 1*III*- индол- 5- илокси)- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)-
пирроло[2,1- f][1,2,4] триазин,

4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (2- пиперидин- 4-
илэтокси)- пирроло[2,1- f][1,2,4] триазин,

10 2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4]
триазин- 6- илокси]- 1- метилэтиламин,

[2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4]
15 триазин- 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- диметиламинопропионовой
кислоты,

[2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4]
20 триазин- 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- amino- 4- метилпентановой
кислоты,

2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4]
25 триазин- 6- илокси]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- аминопропионовой кислоты,

4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 6- (3- металсульфонилпропокси)- 5-
метилпирроло[2,1- f][1,2,4] триазин и

N- {3- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- f][1,2,4]
30 триазин- 6- илокси]- пропил}-метансульфонамид.

Изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую
35 соединение формулы I или II и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также включает фармацевтическую композицию, соединение
формулы I или II в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и
40 противораковым или цитотоксическим агентом. В предпочтительном варианте
изобретения указанный противораковый или цитотоксический агент выбирают из
группы, состоящей из линомида; ингибиторов функции интегрин $\alpha\beta_v$; ангиостатина;
разоксана; тамоксифена; торемифена; ралоксифена; дролоксифена; иодоксифена;
45 мегестрола ацетата; анастрозола; летрозолола; боразола; эксеместана; флутамида;
нилутамида; бикалутамида; ципротерона ацетата; гозерелина ацетата; лейпролида;
финастерид; ингибиторов металлопротеазы; ингибиторов функции рецептора
урокиназного плазминогенного активатора; антител факторов роста; антител к
50 рецепторам факторов роста, таких как Avastin[®] (бевацизумаб) и Erbitux[®] (цетуксимаб);
ингибиторов тирозинкиназ; ингибиторов серин/треонинкиназ; метотрексата; 5-

флуорурацила; пурина; аналогов аденозина; цитозина арабинозида; доксорубицина; дауномицина; эпирубицина; идарубицина; митомицина- С; дактиномицина; митрамицина; цисплатина; карбоплатина; азотного мустина; мелфалана; хлорамбуцила; бусульфана; циклофосфамида; ифосфамида; нитрозомочевин; тиотепы; винкристина; Тахол[®] (паклитаксела); Тахотере[®] (доцетаксела); аналогов эпотилона; аналогов дискодермолида; аналогов элеутеробина; этопозид; тенипозид; амсакрина; топотекана; флавопиридолов; модификаторов биологического ответа и ингибиторов протеасомы, таких как Velcade[®] (бортезомиб).

Изобретение также включает способ ингибирования протеинкиназной активности рецепторов фактора роста, который заключается во введении нуждающимся в этом молокопитающим терапевтически эффективно ингибирующего протеинкиназу количества соединения формулы I.

Кроме того, охватывается такой способ ингибирования тирозинкиназной активности, по меньшей мере, одного рецептора фактора роста, который заключается во введении нуждающимся в этом молокопитающим терапевтически эффективного количества соединения формулы I или формулы II. В предпочтительном варианте изобретения указанный рецептор фактора роста выбирают из группы, состоящей из VEGFR- 2 и FGFR- 1

Наконец, охватывается способ лечения пролиферативного заболевания, заключающийся во введении нуждающимся в этом молокопитающим терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В предпочтительном варианте изобретения пролиферативным заболеванием является рак.

В данном описании используются следующие определения терминов. Исходное определение, данное для группы или термину по данному описанию, относится к группе или термину по всему настоящему описанию индивидуально или как к части другой группы, если не указано иначе.

Термин "алкил" относится к линейным или разветвлённым незамещённым углеводородным группам из 1- 20 углеродных атомов, предпочтительно, 1- 7 углеродных атомов. Выражение "низший алкил" относится к незамещённым углеводородным группам из 1- 4 углеродных атомов.

Термин "замещённый алкил" относится к алкильной группе, замещённой, например, одним- четырьмя заместителями, такими как галоген, гидроксигруппа, алкокси, оксо, алканоил, арилокси, алканоилокси, амино, алкиламино, ариламино, аралкиламино, дизамещённые амино, в которых 2 аминозаместителя выбирают из алкила, арила или

аралкила; алканоиламино, ароиламино, аралканоиламино, замещённый алканоиламино, замещённый ариламино, замещённый аралканоиламино, тиол, алкилтио, арилтио, аралкилтио, алкилтионо, арилтионо, аралкилтионо, алкилсульфонил, арилсульфонил, аралкилсульфонил, сульфонамидо, например, SO_2NH_2 , замещённый сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, например, CONH_2 , замещённый карбамил, например, CONHалкил , CONHарил , CONHаралкил или случаи, когда два заместителя при атоме азоте выбирают из алкила, арила или аралкила; алкоксикарбонил, арил, замещённый арил, гуанидино и гетероцикло, такие как индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п. Если, как указано выше, заместитель далее замещён, то он содержит в качестве заместителя (замещён) алкил, алкокси, арил или аралкил.

Термин "галоген" или "галоид" ("гало") относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "арил" относится к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим 6- 12 углеродных атомов в циклической части, таким как фенильная, нафтильная, бифенильная и дифенильная группы, каждая из которых может быть замещённой.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, связанной непосредственно через алкил, такой как бензил.

Термин "замещённый арил" относится к арильной группе, замещённой, например, одним- четырьмя заместителями, такими как алкил, замещённый алкил, галоген, трифторметокси, трифторметил, гидрокси, алкокси, алканоил, алканоилокси, amino, алкиламино, аралкиламино, диалкиламино, алканоиламино, тиол, алкилтио, уреидо, нитро, циано, карбокси, карбоксиалкил, карбамил, алкоксикарбонил, алкилтионо, арилтионо, арилсульфониламин, сульфоновая кислота, алкилсульфонил, сульфонамидо, арилокси и т.п.

Заместитель может далее быть замещён гидрокси, алкилом, алкокси, арилом, замещённым арилом, замещённым алкилом или аралкилом.

Термин "гетероарил" относится к необязательно замещённой ароматической группе, например, такой которая представляет собой 4- 7- членную моноциклическую, 7- 11- членную бициклическую или 10- 15- членную трициклическую систему, которая включает, по меньшей мере, один цикл, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом и, по меньшей мере, один углеродный атом, например, пиридин, тетразол, индазол, индол.

Термин "алкенил" относится к линейным или разветвлённым углеводородным группам из 2- 20 углеродных атомов, предпочтительно, 2- 15 углеродных атомов и, наиболее предпочтительно, 2- 8 углеродных атомов, имеющим одну- четыре двойных связи.

Термин "замещённый алкенил" относится к алкенильной группе, замещённой, например, одним- двумя заместителями, такими как галоген, гидроксид, алкокси, алканоил, алканоилокси, амино, алкиламино, дилкиламино, алканоиламино, тиол, алкилтио, алкилтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, замещённый карбамил, гуанидино, индолил, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин "алкинил" относится к линейным или разветвлённым углеводородным группам из 2- 20 углеродных атомов, предпочтительно, 2- 15 углеродных атомов и, наиболее предпочтительно, 2- 8 углеродных атомов, имеющим одну- четыре тройных связи.

Термин "замещённый алкинил" относится к алкинильной группе, замещённой, например, заместителем, таким как галоген, гидроксид, алкокси, алканоил, алканоилокси, амино, алкиламино, дилкиламино, алканоиламино, тиол, алкилтио, алкилтионо, алкилсульфонил, сульфонамидо, нитро, циано, карбокси, карбамил, замещённый карбамил, гуанидино и гетероцикло, например, имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пирролидил, пиридил, пиримидил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к необязательно замещённым насыщенным циклическим углеводородным системам, предпочтительно, содержащим 1- 3 цикла и 3- 7 атомов углерода в цикле, которые могут быть дополнительно конденсированы с ненасыщенным C₃- C₇ углеродным циклом. Примеры групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил и адамантил. Примеры заместителей включают одну или более вышеописанных алкильных групп или одну или более групп, описанных выше в качестве алкильных заместителей.

Термины "гетероцикл", "гетероциклический" и "гетероцикло" относятся к необязательно замещённой, полностью насыщенной или ненасыщенной, ароматической или неароматической циклической группе, например, 4- 7- членной моноциклической, 7- 11- членной бициклической или 10- 25- членной трициклической системе, которая имеет, по меньшей мере, один цикл, содержащий, по меньшей мере, один гетероатом и, по меньшей мере, один углеродный атом. Каждый цикл гетероциклической группы,

содержащей гетероатом, может иметь 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, где гетероатомы азота и серы могут также, необязательно, быть окисленными, а гетероатомы азота могут, необязательно, быть кватернизованы. Гетероциклическая группа может быть присоединена к любому гетероатому или углеродному атому.

Примеры моноциклических гетероциклических групп включают пирролидинил, пирролил, пиазолил, оксетанил, пиазолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксалидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2- оксопиперазинил, 2- оксопиперидинил, 2- оксопирролидинил, 2- оксазепинил, азепинил, 4- пиперидонил, пиридил, N- оксопиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3- диоксолан и тетрагидро- 1,1-диоксотииенил, диоксанил, изотиазолидинил, тиетанил, тииранил, триазинил и триазолил и т.п.

Примеры бициклических гетероциклических групп включают 2,3- дигидро- 2- оксо- 1Н- индолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензотииенил, хинуклидинил, хинолинил, хинолинил- N- оксид, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,1-б]пиридинил или фуро[2,3-б]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4- дигидро- 4- оксо- хиназолинил), бензизотиазолил, бензизоксазолил, бензодиазинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиапиранил, бензотриазолил, бензпиазонил, дигидробензофурил, дигидробензотииенил, дигидробензотииопиранил, дигидробензотииопиранил сульфон, дигидробензопиранил, индолинил, индолил, изохроманил, изоиндолил, нафтиридинил, фталазинил, пиперонил, пуринил, пиридопиридил, хиназолинил, тетрагидрохинолинил, тиенофурил, тиенопиридил, тиенотииенил и т.п.

Примеры заместителей включают одну или более алкильных или аралкильных групп по описанию выше, или одну или более групп, описанных выше как алкильные заместители. Также включены малые гетероциклы, такие как эпоксиды и азиридины.

Термин "гетероатом" включает кислород, сере и азот.

Соединения формулы I могут образовывать соли, которые также входят в объём настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксические,

физиологически приемлемые) являются предпочтительными, хотя другие соли тоже пригодны, например, для выделения или очистки соединений по данному изобретению.

Соединения формулы I могут образовывать соли со щелочными металлами, такими как натрий, калий и литий, со щелочноземельными металлами, такими как кальций и магний, с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин, трибутиламин, пиридин и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и т.п. Такие соли можно получать известными специалистам в данной области методами.

Соединения формулы I могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Такие соли включают соли, образованные с хлористым водородом, бромистым водородом, метансульфоновой кислотой, серной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, щавелевой кислотой, яблочной кислотой, бензолсульфовой кислотой, толуолсульфоновой кислотой и различными другими (например, нитраты, фосфаты, бораты, тартраты, цитраты, сукцинаты, бензоаты, аскорбаты, салицилаты и т.п.). Такие соли можно получать известными специалистам в данной области методами.

Кроме того, могут образовываться цвиттерионы (внутренние соли).

Рассматриваются все стереоизомеры по настоящему изобретению, либо в виде смеси, либо в практически чистом виде. Определение соединений по изобретению охватывает все возможные стереоизомеры и их смеси. В особенности оно охватывает рацемические формы и выделенные оптические изомеры, обладающие специфической активностью. Рацемические формы можно разделить физическими методами, например, фракционной кристаллизацией, разделением или кристаллизацией диастереоизомерных производных или хиральной колоночной хроматографией. Индивидуальные оптические изомеры можно получать из рацематов обычными методами, такими, например, как образование солей при действии оптически активной кислоты с последующей кристаллизацией.

Соединения формулы I могут также иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое превращается *in vivo* в биоактивный агент (т.е. соединение формулы I) представляет собой пролекарство, соответствующее объёму и сущности изобретения.

Различные формы пролекарств хорошо известны в уровне техники. Примеры таких производных пролекарств см.:

а) **Design of Prodrugs**, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и **Methods in Enzymology**, Vol.42, p. 309- 396, edited by K. Widder, et al. (Acamedic Press, 1985);

б) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard- Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113- 191 (1991);

5 в) Н. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1- 38 (1992);

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы I также входят в объём настоящего изобретения. Методы сольватации, как
10 правило, известны из уровня техники.

Применение и полезность

15 Настоящее изобретение основывается на открытии, что некоторые пирролотриазины являются ингибиторами протеинкиназ. Более конкретно, они ингибируют эффекты VEGF, свойство, имеющее значение при лечении болезненных состояний, ассоциированных с ангиогенезом и/или повышенной сосудистой
20 проницаемостью, таких как рак. Изобретение относится к фармацевтической композиции соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или гидрату и фармацевтически приемлемому носителю для лечения
25 гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. В частности, полагают, что указанная фармацевтическая композиция ингибирует рост таких первичных и рецидивирующих солидных опухолей, которые ассоциированы с VEGF, в особенности
30 таких опухолей, рост и распространение которых в значительной степени зависит от VEGF, включая, например, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак, рак головы, колоректальный рак, эзофагеальный рак, гинекологический рак (такой как рак яичника),
35 рак поджелудочной железы, молочной железы, простаты, лёгкого, вульвы, кожи, мозга, мочеполового тракта, лимфатической системы (такой как тиреоидный рак), желудка и гортани. В другом варианте соединения по данному изобретению применяются также
40 для лечения нераковых нарушений, таких как диабет, диабетическая ретинопатия, псориаз, ревматоидный артрит, ожирение, саркома Капоши, гемагиома, острая и хроническая нефропатия (включая пролиферативный гломерулонефрит и вызванную
45 диабетом болезнь почек), атерому, рестеноз артерий, аутоиммунные заболевания, острое воспаление и глазные заболевания с пролиферацией сосудов сетчатки, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенности и дегенерация жёлтого пятна. Данное изобретение также относится к предупреждению имплантации бластоцитов, лечению
50 атеросклероза, экземы, склеродемы, гемангиомы. Соединения по данному изобретению обладают хорошей активностью против VEGF рецепторной тирозинкиназы, в то же время проявляют некоторую активность против других тирозинкиназ.

Так, согласно другому аспекту изобретения охватывается применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного препарата для продуцирования антиангиогенного и/или понижающего сосудистую проницаемость эффекта у млекопитающего животного, такого как человек.

Согласно другому признаку изобретения охватывается способ продуцирования антиангиогенного и/или понижающего сосудистую проницаемость эффекта у млекопитающего животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, заключающемся во введении указанному животному эффективное количество соединения формулы или его фармацевтически приемлемой соли по данному описанию.

Соединения по данному описанию также ингибируют другие рецепторные тирозинкиназы, включая HER 1 и HER 2, и, следовательно, применимы для лечения пролиферативных заболеваний, таких как псориаз и рак. Было показано, что HER 1 рецепторная киназа экспрессируется и активируется во многих солидных опухолях, включая немелкоклеточный рак лёгкого, колоректальный рак и рак молочной железы. Аналогично было показано, что HER 2 рецепторная киназа свехэкспрессируется при раке молочной железы, яичников, лёгкого и желудка. Моноклональные антитела, которые оказывают эффект даунрегуляции на относительное содержание HER 2 рецептора или ингибируют передачу сигнала HER 1 рецептором, проявили противоопухолевую активность в преклинических и клинических исследованиях. Поэтому ожидали, что ингибиторы HER 1 и HER 2 киназ будут эффективны при лечении опухолей, которые зависят от передачи сигнала от любого из двух рецепторов. Способность этих соединений ингибировать HER 1 даёт дополнительную возможность использовать их в качестве антиангиогенных агентов. См. следующие материалы и цитируемые в них противопоставленные ссылочные материалы: 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, B., 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).

Кроме того, соединения формулы I по данному изобретению можно использовать в качестве контрацептивов у млекопитающих.

Антипролиферативное антиангиогенное и/или снижающее сосудистую
 проницаемость вышеописанное лечение по данному описанию может применяться в
 качестве единственного лечения или может включать, помимо соединения по
 5 изобретению, одно или более других веществ и/или способов лечения. Такое совместное
 лечение можно проводить с помощью одновременного, последовательного или
 10 раздельного введения индивидуальных компонентов терапии. Соединения по данному
 изобретению можно применять в комбинации с известными противораковыми и
 цитотоксическими агентами и методами лечения, включая облучение. При
 приготовлении в виде фиксированной дозы продукты такой комбинации используют
 15 соединения по данному изобретению в интервале доз, описанном ниже, и другой
 фармацевтически активный агент в утверждённом интервале доз. Соединения формулы I
 можно использовать последовательно с известными противораковыми или
 20 цитотоксическими агентами и методами лечения, включая облучение, когда не подходит
 комбинированный препарат.

В области медицинской онкологии при лечении каждого больного раком
 нормальной практикой считается использовать комбинацию различных форм терапии. В
 25 медицинской онкологии другим(и) компонент(ами) такого совместного лечения,
 помимо антипролиферативного, антиангиогенного и/или понижающего сосудистую
 проницаемость описанного выше лечения по данному описанию, могут быть: хирургия,
 30 облучение или химиотерапия. Такая химиотерапия может охватывать три категории
 терапевтических агентов:

- (i) антиангиогенные агенты, которые действуют по механизмам, отличным от
 35 механизмов, представленных выше в данном описании (например,
 линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$, ангиостатин, разоксан);
- (ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен,
 торимефен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен), прогестероны
 40 (например, мегестрол ацетат), ингибиторы ароматазы (например,
 анастрозол, летрозол, боразол, экземестан), антигормоны,
 антипрогестогены, антиандрогены (например, флутамид, нилутамид,
 45 бикалутамид, ципротерон ацетат), агонисты и антагонисты LHRH
 (например, газорелин ацетат, лейпролид), ингибиторы тестостерон 5 α -
 дигидроредуктазы (например, финастерид), ингибиторы
 50 фарнезилтрансферазы, антиинвазивные агенты (например, ингибиторы
 металлопротеиназы, такие как маримастат, и ингибиторы функции
 рецептора урокиназного плазминогенного активатора) и ингибиторы

функции факторов роста (такие факторы роста включают, например, EGF, FGF, фактор роста тромбоцитов и фактор роста гепатоцитов, такие ингибиторы включают антитела к факторам роста, антитела к рецепторам факторов роста, такие как Avastin® (бевацизумаб) и Erbitux® (цетуксимаб); ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонинкиназы); и

- (iii) антипролиферативные/antineопластические лекарственные препараты и их комбинации, применяемые в медицинской онкологии, такие как антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, флуоропиримидины, такие как аналоги 5- флуор урацила, пурина и аденозина, цитозин- арабинозид); интеркалирующие противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубин, дауномицин, эпирубин и идарубин, митомицин- С, дактиномицин, митрамицин); производные платины (например, цисплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, азотный мустин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевины, тиотепа; антимиотические агенты (например, алкалоиды винка, такие как винкристин, и таксоиды, такие как Taxol® (паклитаксел), Taxotere® (доцетаксел) и более новые микротрубчатые агенты (агенты микротрубчатой структуры), такие как аналоги эпотилона, аналоги дискодермолида и аналоги элеутеробина); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан); ингибиторы клеточного цикла (например, флавопиридолы); модификаторы биологического ответа и ингибиторы протеасом, такие как Velcade® (бортезомиб).

Как указано выше, соединения формулы I по данному изобретению представляют интерес из- за своего антиангиогенного и/или понижающего сосудистую проницаемость действия. Предполагается, что такие соединения по изобретению должны быть полезны для широкого интервала болезненных состояний, включая рак, диабет, псориаз, ревматоидный артрит, саркома Капоши, гемангиому, ожирение, острый и хронический нефрит, атерому, рестеноз артерий, аутоиммунные заболевания, острое воспалительное заболевание и глазные заболевания, ассоциированные с пролиферацией сосудов сетчатки, такие как диабетическая ретинопатия.

Более конкретно, соединения формулы I применимы для лечения различных видов рака, включая (но без ограничения) следующие:

- рак мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, лёгкого, включая мелкоклеточный рак лёгкого, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шеи, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточный рак;
- гемопоэтические опухоли лимфоидного происхождения, включая лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В- клеточную лимфому, Т- клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, не- ходжкинскую лимфому, волосато- клеточную лимфому и лимфому Беркитта;
- гемопоэтические опухоли миелоидного происхождения, включая острые и хронические миелогенные лейкозы, миелодиспластический синдром и промиелоцитный лейкоз;
- опухоли мезенхимного происхождения, включая фибросаркому и рабдомиосаркому;
- опухоли центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, нейробластому, глиому и невриномы; и
- другие опухоли, включая меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, *xenoderoma pigmentosum*, кератоктантому, тиреоидный фолликулярный рак и саркому Капоши.

Вследствие ключевой роли киназ в регуляции клеточной пролиферации в целом ингибиторы могут вести себя как обратимые цитостатические агенты, которые могут применяться при лечении любого болезненного процесса, который характеризуется аномальной клеточной пролиферацией, например, доброкачественной гиперплазии простаты, семейного аденоматоза (диффузного полипоза), нейрофиброматоза, атеросклероза, пневмосклероза, артрита, псориаза, гломерулонефрита, рестеноза после ангиопластики или операции на сосудах, образования гипертрофических рубцов, воспаления кишечника, отторжения трансплантата, эндотоксического шока и грибковых инфекций.

Соединения формулы I могут стимулировать или ингибировать апоптоз. Апоптотический ответ является aberrantным в ряде заболеваний человека. Соединения формулы I, как модуляторы апоптоза, будут пригодны для лечения рака (включая, но без ограничения, указанные выше в данном описании виды рака), вирусные инфекции (включая, но без ограничения), вируса герпеса, поксвируса, вируса Эпштейна- Барр, Синдбис вируса и аденовируса), предупреждения развития СПИД'а у ВИЧ-инфицированных, аутоиммунных заболеваний (включая, но без ограничения, системную волчанку, эритематоз, аутоиммунный гломерулонефрит, ревматоидный артрит, псориаз,

воспаление кишечника и аутоиммунный сахарный диабет), нейродегенеративных
 нарушений (включая, но без ограничения, болезнь Альцгеймера, деменцию, связанную
 со СПИД'ом, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, пигментный
 ретинит, спинальную мышечную атрофию и спинно-мозговую дегенерацию),
 миелодиспластических синдромов, гипопластической анемии, ишемических поражений,
 ассоциированных с инфарктом миокарда и поражением при реперфузии, аритмии,
 атеросклероза, заболеваний печени, вызванных токсинами или алкоголем,
 гематологических заболеваний (включая, но без ограничения, хроническую анемию и
 гипопластическую анемию), дегенеративных заболеваний скелетно-мышечной системы
 (включая, но без ограничения, остеопороз и артрит), чувствительного к аспирину
 риносинусита, кистозного фиброза, болезней почек и боли при раке.

Соединения формулы I особенно пригодны для лечения опухолей с высокой
 распространённостью тирозинкиназной активности, таких как опухоли прямой кишки,
 лёгкого и поджелудочной железы. В результате введения композиции (или комбинации)
 соединений по данному изобретению развитие опухолей у млекопитающего-хозяина
 уменьшается.

Соединения формулы I могут быть пригодны также для лечения иных заболеваний,
 нежели рак, которые могут быть связаны с путями сигнальной трансдукции,
 действующими с помощью рецепторов факторов роста, таких как VEGFR-2 и FGFR-1.

Соединения по данному изобретению можно приготовить в виде препарата с
 фармацевтическим носителем или разбавителем для перорального, внутривенного или
 подкожного введения. Фармацевтическую композицию можно готовить классическим
 способом, используя твёрдые или жидкие наполнители, разбавители и добавки,
 подходящие для данного способа введения. Перорально соединения можно вводить в
 виде таблеток, капсул, гранул, порошков и т.п. Соединения можно также вводить в виде
 суспензий, используя носители, подходящие для способа введения. Соединения можно
 вводить в интервале доз около 0.05- 300 мг/кг/день, предпочтительно, менее 200
 мг/кг/день, в виде однократной дозы или в виде 2-4 небольших доз.

Биологические анализы**Анализы VEGFR- 2 и FGFR- 1 киназ**

5	Реагенты	Конечная концентрация	
		VEGFR- 2	FGFR- 1
	<u>Исходный раствор</u>		
	Tris pH 7.0	20 мМ	20 мМ
	BSA	25 мкг/мл	25 мкг/мл
10	MnCl ₂ (1M)	1.5 мМ	0.5 мМ
	MgCl ₂ (1M)	-----	0.5 мМ
	DTT (1M)	0.5 мМ	0.5 мМ
15	Исходный раствор фермента в 10% глицерине (1 мг/мл)	7.5 нг/гхп	30 нг/гхп
	Поли glu/tyr (10 мг/мл)	75 мкг/мл	30 мкг/мл
	АТР (1 мМ)	2.5 мкМ	1.0 мкМ
20	γ- АТР (10 мкКи/мкл)	0.5 мкКи/мл	0.5мкКи/мл
	ng/гхп- нг/реакция		

Инкубационные смеси, применяемые для VEGFR- 2 или FGFR- 1 анализа, содержат синтетический субстрат поли glu/tyr, (4:1), АТР, АТР- γ- ³³Р и буфер, содержащий Mn⁺⁺ и/или Mg⁺⁺, DTT, BSA, и буфер Tris. Реакцию инициируют, добавляя фермент, и после 60 минут при комнатной температуре прекращают, добавляя 30% ТСА до конечной концентрации 15% ТСА. Ингибиторы доводят до 10 мМ в 100% ДМСО. Анализы проводят в 96- луночном формате в четверном повторе. Соединения готовят в разведении 1:500 в 100% ДМСО, а затем 1:10 в воде до конечной концентрации ДМСО 10%. 10 мкл 10% ДМСО добавляют к рядам В- Н в 96- луночном формате. 20 мкл соединения добавляют к ряду А в концентрации, в 5 раз более высокой, чем при проведении анализа. Десять мкл переносят в каждый ряд с последующими шестью серийными разведениями, а в ряду F 10 мкл отбрасывают. Ряд G является контрольным, не содержащим соединения, а ряд Н не содержит соединения и не имеет ферментного контроля. Фермент и субстрат доставляют с помощью установки Tomtec Quadra.

Планишеты покрывают липкими покрытиями для планшетов, инкубируют при 27°C в течение 60 минут, а затем осаждают кислотой помощью ТСА (ТХК) в течение 20 минут на льду. Осадок переносят на микропланшеты UniFilter-96, GF/C, используя харвестер Tomtec или Packard FilterMate. Активность определяют, измеряя радиоактивность с помощью сцинтилляционного счётчика Packard TopCount Microplate Scintillation Counter после добавления коктейля Microscint- 20 в каждую высушенную лунку микропланшетов UniFilter.

Соединения по изобретению ингибируют VEGFR- 2 и FGFR- 1 киназы с величинами IC_{50} 0.001- 10 мкМ. Предпочтительные соединения имеют значения IC_{50} ниже 0.3 мкМ.

Эти соединения являются селективными против VEGFR- 2 и FGFR- 1 киназных ферментов. Они проявляют минимальную активность против HER- 2, CDK киназ, LCK и Src киназ. Активность против этих киназ составляет >2 мкМ.

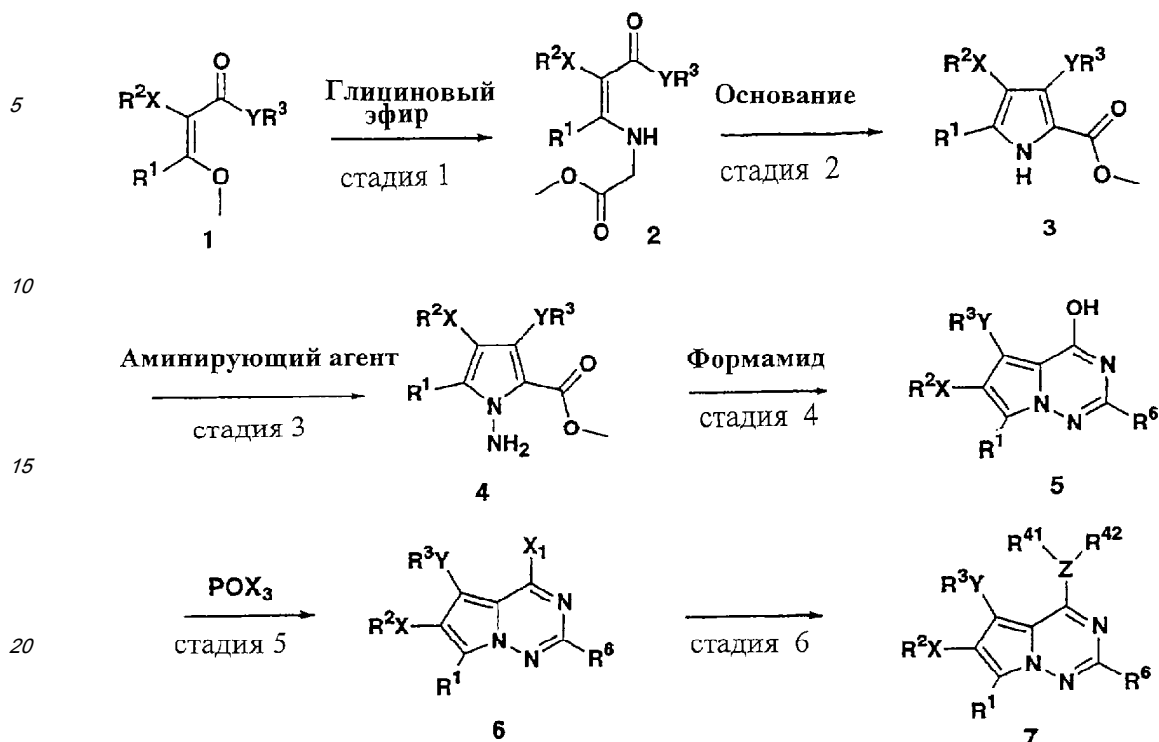
Способы получения

Некоторые соединения формулы I можно получать по нижеприведённым схемам и по методам, известным специалистам в данной области техники.

Если не указано иначе, все температуры даны в градусах Цельсия ($^{\circ}C$). Очистку с помощью препаративной обращённо- фазовой (ОФ, RP) ВЭЖХ проводят на обращённо- фазовых (ОФ, RP) колонках C18, используя смеси вода/метанол с 0.1% ТФК в качестве буферного раствора. Все синтезированные соединения охарактеризованы, по меньшей мере, спектрами протонного ЯМР и LC/MS. При обработке реакционных смесей, если не указано иначе, органические вытяжки сушат сульфатом магния ($MgSO_4$).

Следующие сокращения применяются для общеупотребительных реагентов. NMM; N- метилморфолин, DIBAL; диизобутиламмонийгидрид, BOP реагент; бензотриазол- 1- илокси- тристриметилфосфония гексафторфосфат, DCE; дихлорэтан, K_2CO_3 , карбонат калия, KOH; гидроксид калия, DCC; дициклогексилкарбодиимид, EDCI; 1- (диметиламинопропил)- 3- этилкарбодиимида гидрохлорид, RT; комнатная температура, HOBT; гидроксibenзотриазол, DCM; хлористый метилен, $CbzCl$; хлорбензоилхлорид, mCPBA; мета- бензойная кислота, $NaHCO_3$ бикарбонат натрия, HCl; хлористоводородная кислота, TFA (ТФК); трифторуксусная кислота, NH_4Cl ; аммоний хлористый, DIPEA; диизопропиламин, Et_3N ; триэтиламин. Na_2SO_4 , сульфат натрия, DEAD; диэтилазодикарбоксилат, DPPA; дифенилфосфорилазид, DMF, ДМФА; диметилформамид, THF, ТГФ; тетрагидрофуран.

Схема 1



X_1 = галоген

Стадия 1

Первую стадию осуществляют по реакции необязательно замещённого малоната (1), такого, где XR^2 обозначает сложноэфирную группу, а YR^3 обозначает метил, с глициновым эфиром в присутствии слабого основания, получают соединение 2.

Стадия 2

Соединение 2 на этой схеме можно затем циклизовать в присутствии основания, такого как трет-бутоксид калия, получая соединение 3.

Стадия 3

Продукт 3 на этой схеме реагирует с аминирующим агентом, таким как гидроксилламин-*O*-сульфоновая кислота или хлорамин, в присутствии основания, такого как КОН или гидрид натрия, с образованием продукта 4.

Стадия 4

Соединение 4 на этой схеме циклизуется при обработке формамидом в присутствии основания, такого как метоксид натрия, в MeOH при нагревании с образованием продукта 5 на Схеме 1.

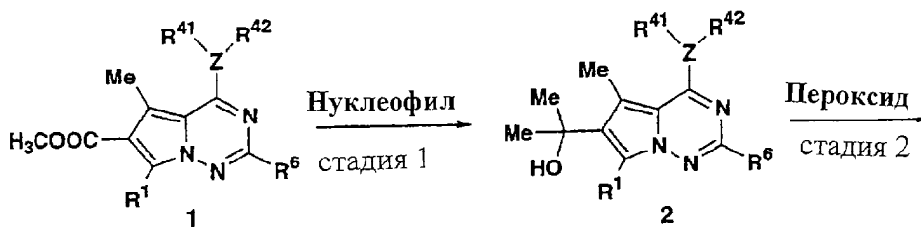
Стадия 5

Соединение 5 на этой схеме галоидируют, например, оксихлоридом фосфора при повышенной температуре с образованием продукта 6 на Схеме 1.

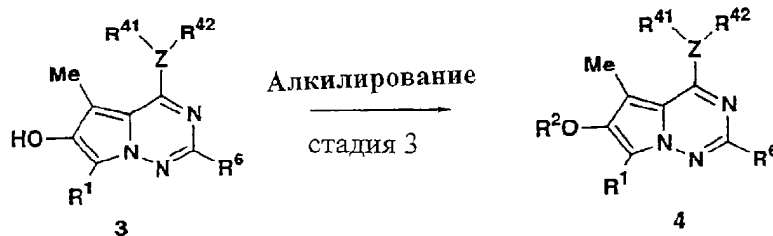
Схема 6

Соединение 6 реагирует с амином, таким как анилин или фенол, в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или ДМФА, с образованием продукта 7 на Схеме 1.

Схема 2



Соединение 7 на Схеме 1



Стадия 1

Соединение 7 на Схеме 1, где YR^3 обозначает алкильную группу, такую как метил, а XR^2 обозначает сложноэфирную группу, можно обрабатывать нуклеофилом, таким как метилмагнийбромид или метилмагнийхлорид, при низких температурах, получая соединение 2 на Схеме 2.

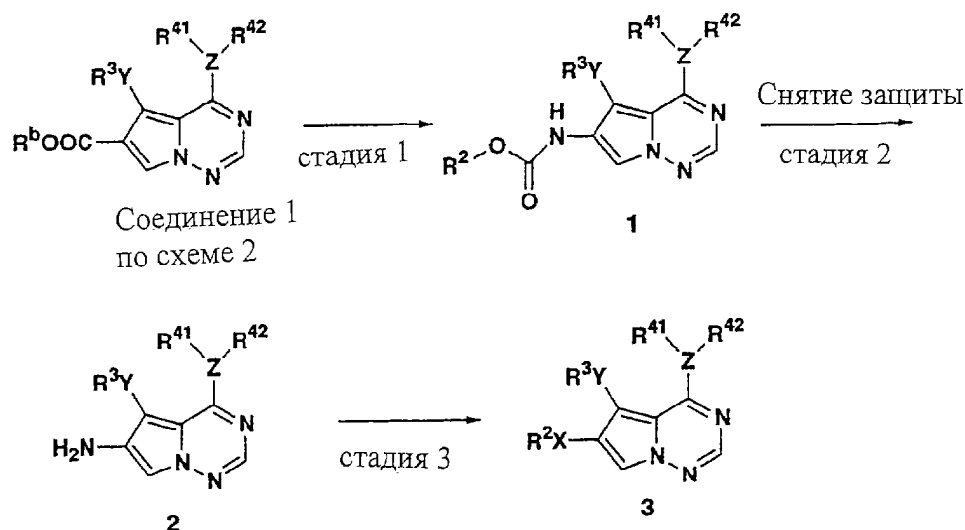
Стадия 2

Соединение 2 на этой схеме можно затем обработать пероксидом, таким как пероксид водорода или перборатом натрия в присутствии кислоты Льюиса, такой как
 5 трифторид бора, при низкой температуре с образованием фенольного соединения 3 на
 Схеме 2.

Стадия 3

Алкилирование фенольной группы соединения 3 на этой схеме алкилирующим
 агентом, таким как бромэтан, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, даёт
 15 соединение 4 на Схеме 2. Или же соединение 3 можно обработать спиртом в условиях
 реакции Мицунобу, т.е. соединение 3 и спирт перемешивают в присутствии
 трифенилфосфина и DEAD с образованием соединения 4 на Схеме 2.

Схема 3



где $X = NR^{10}$, $NR^{11}CO$, $NR^{12}CONR^{13}$, $NR^{14}COO$, $NR^{15}SO_2$, $NR^{16}SO_2NR^{17}$, как
 40 описано выше

Стадия 1

Соединение 1 на Схеме 2 превращают в карбоновую кислоту, обрабатывая
 45 основанием, таким как водный раствор КОН. Эта кислота претерпевает
 перегруппировку Курциуса при действии дифенилфосфориазида в присутствии спирта,
 такого как бензиловый спирт, в органическом растворителе, таком как 1,4- диоксан, с
 50 образованием соединения 1 на данной схеме.

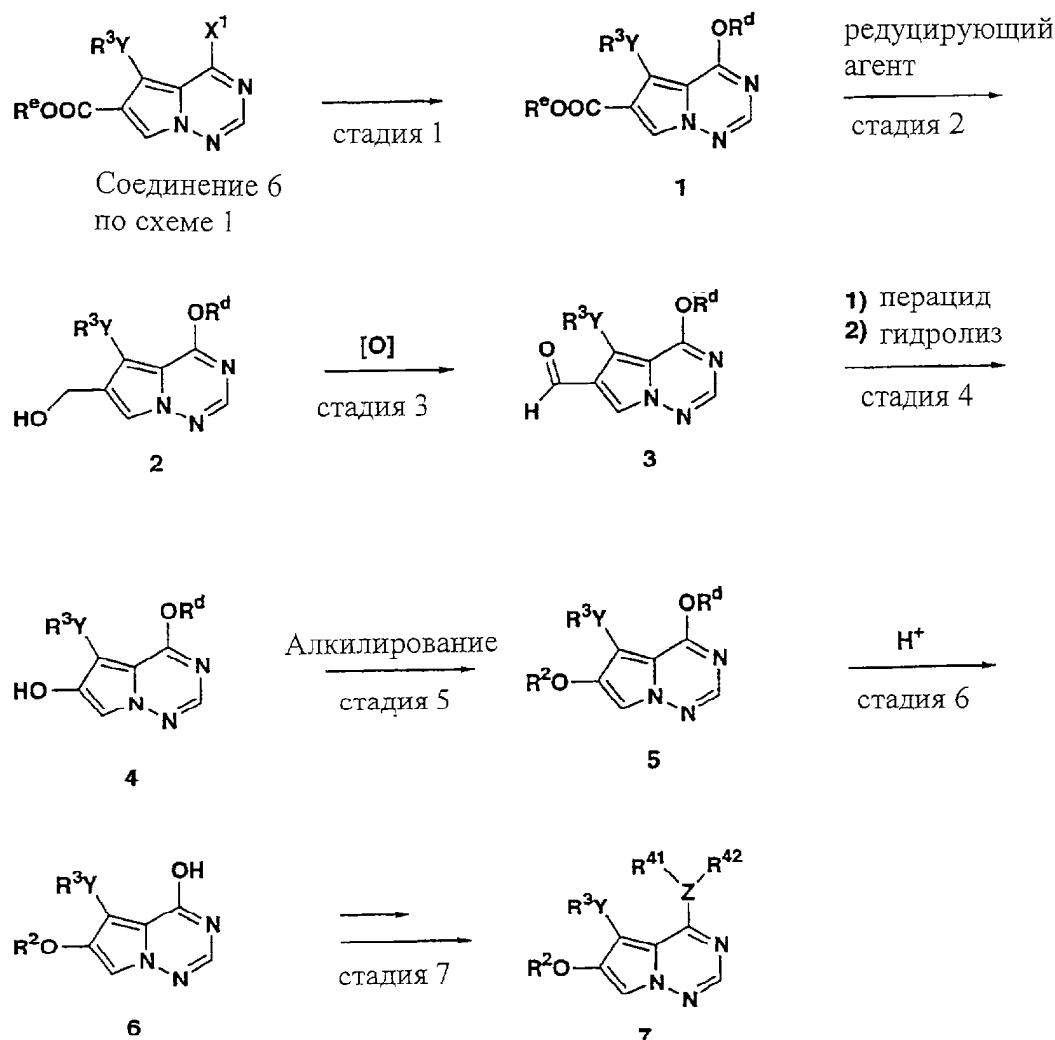
Стадия 2

Снятие защитной карбаматной группы осуществляют, если есть необязательная защитная группа, такая как карбобензилокси (Cbz), гидрированием с катализатором, таким как палладий, с образованием соединения 2 на данной схеме.

Стадия 3

Аминогруппу соединения 2 на данной схеме ацилируют, например, обработкой карбоновой кислотой в присутствии конденсирующего агента, такого как DCC, или сульфонируют, например, обрабатывая сульфонилхлоридом. Или же аминогруппу соединения 2 на данной схеме алкилируют алкилгалогенидами или подвергают восстановительному аминированию с альдегидами в присутствии восстановителя, такого как цианоборгидрид или натрийборгидрид.

Схема 4

X¹ = галогенR^d = R^e = R^f по описанию выше

Стадия 1

Соединение 6 на Схеме 1 превращают в простой эфир (этерифицируют) в положении 4, например, обрабатывая феноксид- анионом или метоксид- анионом.

5

Стадия 2

Восстановление восстановителем, таким как диизобутилалюминийгидрид (DIBAL), в органическом растворителе, таком как толуол, даёт спирт 2 на этой схеме.

10

Стадия 3

Окисление спирта проводят, обрабатывая соединение 2 на этой схеме, например, диоксидом марганца (MnO_2) при повышенной температуре в органическом растворителе, таком как толуол.

15

20

Стадия 4

Обработка соединения 3 на этой схеме окислителем, таким как м-хлорпербензойная кислота (м- CPBA), в органическом растворителе, таком как хлористый метилен (DCM), с последующим водным гидролизом основанием, таким как бикарбонат калия, даёт гидроксильное соединение 4.

25

Стадия 5

Алкилирование фенольной группы в соединении 4 электрофильным агентом, таким как йодметан, в присутствии основания, такого как NaH, при температуре 0-100°C, даёт соединение 5.

30

35

Стадия 6

Гидролиз соединения 5 на данной схеме проводят, обрабатывая кислотой, такой как водная HCl, при повышенной температуре, получают соединение 6.

40

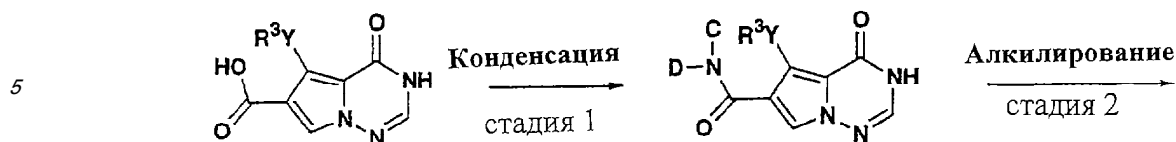
Стадия 7

Соединение 6 на данной схеме превращают в соединение 7 по методикам, аналогичным тем, которые представлены на Схеме 1.

45

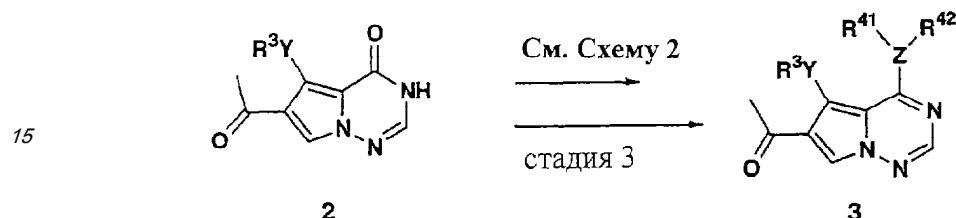
50

Схема 5



Соединение 5 на Схеме 1

10

C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, независимо

20

25

Стадия 1

Соединение 5 на Схеме 1, где XR^2 = карбоновая кислота, можно обработать амином, таким как аммиак, *N,O*-диметилгидроксиламин или замещённый гидразин, в присутствии конденсирующего агента, такого как дициклогексилкарбодиимид (DCC), получая соединение 1 в виде амида или гидразида.

35

Стадия 2

Если амин, применяемый на Стадии 1, представляют собой *N,O*-диметилгидроксиламин, полученное соединение можно обрабатывать алкилирующим агентом, таким как метиллитий, получая соединение 2.

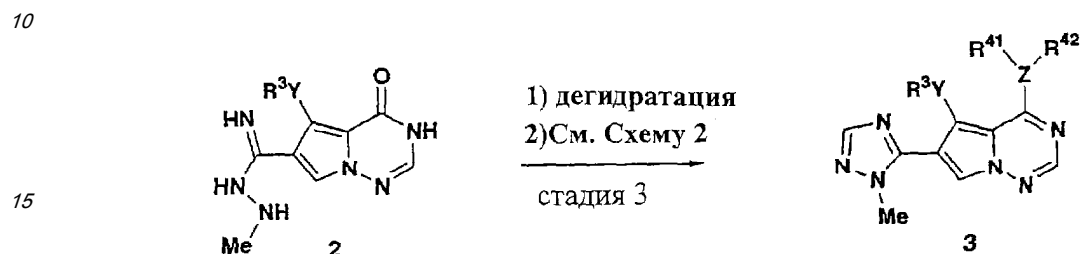
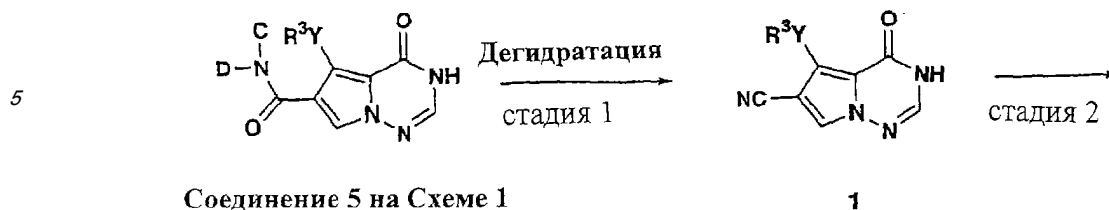
40

Стадия 3

Соединение 2 на этой схеме можно затем превратить в соединение 33 как показано на Схеме 1.

50

Схема 6



C, D = Me, OMe, NHNH₂, H, независимо

Стадия 1

Если амин, применяемый на Стадии 1 Схемы 5 представляет собой аммиак, полученное соединение можно обработать дегидратирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора, получают соединение 1

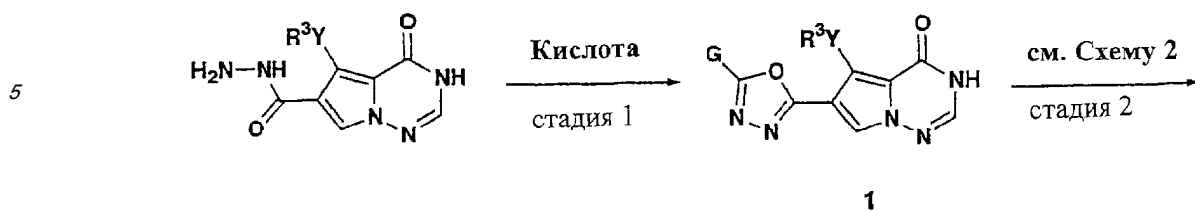
Стадия 2

Соединение 1 на данной схеме можно обработать сильной кислотой, такой как серная кислота, в спирте, таком как этанол, с образованием имидата, который затем можно обрабатывать замещённым гидразином, таким как метилгидразин, получают соединение 2.

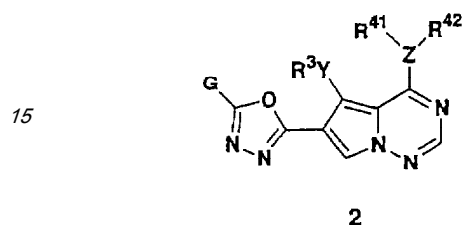
Стадия 3

Соединение 2 на данной схеме можно затем обрабатывать дегидратирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора, получая промежуточный хлоримидат, который при дальнейшей обработке подходящим анилином или фенолом может дать соединение 3 на данной схеме по описанию на Схеме 1.

Схема 7



Соединение 1 на
Схеме 5



20

G = замещённый метил или метилен, или
замещённый атом азота, или замещённый атом
серы, и т.д.

Стадия 1

25

Если амин, применяемый на Стадии 1 Схемы 5 представляет собой гидразин, полученное соединение можно обработать кислотой, такой как дифторуксусная кислота, в присутствии дегидратирующего агента, такого как оксихлорид фосфора или замещённый сложный эфир- ацетимидат, или фосгенимидинийхлорид, получают

30

соединение 1

Стадия 2

35

Соединение 1 можно затем превратить в Соединение 2 как показано ранее на Схеме 2.

40

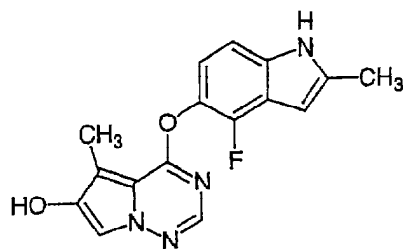
Кроме того, другие соединения формулы I можно получать по обычным методикам, известным специалистам в данной области техники. В частности, в нижеприведённых примерах даны дополнительные методы получения соединений по данному изобретению.

45

Далее изобретение описано с помощью нижеследующих рабочих примеров, которые являются предпочтительными вариантами изобретения. Эти примеры даны скорее в качестве иллюстрации, а не с целью ограничения, и следует понимать, что могут быть другие варианты изобретения, которые соответствуют сущности и объёму изобретения, определяемым прилагаемой Формулой изобретения.

50

Пример 1



4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- ол

А. Этиловый эфир 4- хлор- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- карбоновой кислоты

Смесь этилового эфира 4- гидроксид- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- карбоновой кислоты (60.0 г, 271.2 ммоль, получение см. WO 0071129), оксихлорида фосфора (30.3 мл, 325.4 ммоль) и диизопропилэтиламина (37.7 мл, 217 ммоль) в толуоле (800 мл) кипятят под аргоном в течение 18 час., а затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь упаривают на ротационном испарителе и к остатку прибавляют хлористый метилен (1000 мл) и холодный раствор бикарбоната натрия (300 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре 10 мин. Отделяют органический слой и промывают его холодным рассолом (300 мл), сушат и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют хлористым метиленом, получают заданное соединение (64.8 г, 99%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

В. Этиловый эфир 4- этокси- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- карбоновой кислоты

К раствору соединения А из этого примера (23 г, 96 ммоль) в тетрагидрофуране (0.6 л) под аргоном при 0°C в течение 20 минут по каплям прибавляют этанолат натрия (21 вес%, 43 мл, 115.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 час, прибавляют этилацетат, промывают раствором хлористого аммония и рассолом. Органические вытяжки сушат, упаривают и остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируют хлористым метиленом, а затем 50% этилацетатом в смеси гексанов, получают нужное соединение (23.5 г, 98%) в виде твёрдого вещества белого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 250.17.

С. 2- (4- Этоксипирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- ил) пропан- 2- ол

К раствору соединения В из данного примера в ТГФ (2.5 л) при 0° С из капельной воронки медленно прибавляют метилмагнийбромид (3М в Et₂O, 360 мл, 1.08 моля). Смесь оставляют при перемешивании на 4 часа доходить до комнатной температуры. К реакционной смеси прибавляют хлористый аммоний (прекращают реакцию) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают раствором хлористого натрия и сушат, получают нужное соединение (78 г, 100%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 236.1

Д. 4- Этоксипирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- ол

Смесь пероксида водорода (30%, 10.3 мл, 178.5 ммоль) и диэтилэфирата трёхфтористого бора (271.4 мл, 2.14 моля) перемешивают при 0° С в течение 30 мин. Затем охлаждают до -20° С и при -15°С прибавляют раствор Соединения С из данного примера (30 г, 129.5 ммоль) в хлористом метиле (1.45 л). Доводят температуру реакционной смеси до -3° С, а затем охлаждают до -40°С. К этой смеси при перемешивании прибавляют насыщенный раствор сульфата натрия. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом, сушат и упаривают в вакууме, получают Соединение D (26 г, 76%). LC/MS; (M+H)⁺ = 194.2.

Е. 6- Бензилокси- 4- этокси - 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин

Смесь соединения D из данного примера (1 г, 5.2 ммоль), бензилбромида (0.62 мл, 5.2 ммоль) и карбоната калия (2.1 г, 15.5 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивают при комнатной температуре 12 час. К реакционной смеси прибавляют этилацетат и промывают водой, 10% раствором хлористого лития и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и упаривают в вакууме, получают Соединение Е (1 г) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Ф. 6- Бензилокси- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 4- ол

Соединение Е из данного примера (90 г, сырой продукт) в 1N HCl (600 мл) и этаноле (800 мл) кипятят в течение 4 час. Осадок отфильтровывают, промывают смесью растворителей (вода/этанол/метанол = 4/4/2) и сушат, получают не чисто-белое твёрдое вещество, которое промывают хлористым метилом, получают Соединение F (65 г) в виде твёрдого вещества белого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 256.2.

G. 6- Бензилокси- 4- хлор- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Смесь соединения F из данного примера (10 г, 39.2 ммоль), оксихлорида фосфора (4.4 мл, 47.1 ммоль) и диизопропилэтиламина (5.5 мл, 31.4 ммоль) в толуоле (150 мл) перемешивают при 85°C в течение 2 час, а затем прибавляют дополнительное количество оксихлорида фосфора (1.1 мл, 11.8 ммоль). Через 2 час. снова прибавляют оксихлорид фосфора (1.1 мл, 11.8 ммоль). Реакционную смесь непрерывно перемешивают при 85°C 1 час., а затем упаривают. Остаток растворяют в хлористом метиле, промывают холодным раствором бикарбоната натрия, сушат и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют хлористым метилом, получают Соединение G (9.9 г, 93%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета.

H. 6-Бензилокси- 4- (4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Раствор 4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- ол (6.47 г, 39.2 ммоль, метод получения см. ниже) в диметилформамиде (100 мл) дегазируют, пропуская аргон, а затем охлаждают до -20°C. Одной порцией прибавляют гидрид натрия (60% в масле, 1.57 г, 39.2 ммоль). Смесь оставляют доходить до 0°C при перемешивании в течение 30 мин, снова охлаждают до -20°C и одной порцией прибавляют раствор Соединения G из данного примера в диметилформамиде (100 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Через 30 мин. смесь подкисляют, добавляя 1N HCl (200 мл), прибавляют этилацетата (1.8 л) и промывают 10% раствором хлористого лития (0.4 л x 2), 1N раствором NaOH (0.3 л x 2), буфером (pH = 2, 200 мл) и раствором NaCl (0.4 л). Органический слой сушат и упаривают в вакууме, получают Соединение H (15 г, 95%) в виде твёрдого вещества рыжевато- коричневого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 403.1

I. 4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- ол

Смесь Соединения H из данного примера (15 г, 37.3 ммоль), формиата аммония (12 г, 190 ммоль) и Pd/C (10%, 1.5 г) в диметилформамиде (100 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час. Смесь отфильтровывают через слой Celite®, к фильтрату прибавляют этилацетат и раствор последовательно промывают 10% раствором хлористого лития (2x), 5% раствором бикарбоната натрия (2x) и рассолом. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и упаривают в вакууме, получают светло- коричневое твёрдое вещество, которое промывают хлористым метилом, получают титульное соединение

(7.8 г, 64%) в виде твёрдого вещества не чисто- белого цвета. MS: $[M+H]^+ = 313.2$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2.44 (с, 3H), 2.51 (с, 3H), 6.31 (с, 1H), 6.95 (дд, 1H), 7.07 (д, 1H, J= 8.8 Гц), 7.38 (с, 1H), 7.78 (с, 1H).

Соединение - продукт из Примера 1- можно также получать альтернативным способом, описанным ниже.

А- 1. Этиловый эфир 4- хлор- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- карбоновой кислоты

В реактор на 10 л загружают этиловый эфир 4- гидрокси- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6-карбоновой кислоты (155.1 г, 0.70 моля) и толуол (2.7 л). Потом прибавляют оксихлорид фосфора (128.8 г, 78 мл, 0.84 моля), а затем - диизопропилэтиламин (94.2 г, 127 мл, 0.70 моля). Реакционную смесь перемешивают 5 мин. при комнатной температуре, а затем кипятят в течение 20 час. Анализ ВЭЖХ показывает полное исчезновение исходного. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C и прибавляют холодный раствор K_2HPO_4 (527 г в 2.4 л воды) с такой скоростью, чтобы поддержать температуру внутри реактора (температуру реакционной смеси) ниже 5°C. Конечное значение pH смеси равно 8. Затем смесь перемешивают при температуре 0°C- 5°C в течение 20 мин, а потом при комнатной температуре в течение 1 часа. Органическую фазу отделяют и промывают раствором K_2HPO_4 (85 г в 405 мл воды) и водой (345 мл), фильтруют и упаривают в вакууме до тех пор, пока не начнёт выпадать жёлтый осадок. Прибавляют диметилформамид (1 л) и оставшийся толуол отгоняют в вакууме (температура бани = 38°C, давление = 9 Торр, 1.2 КПа). После упаривания ВЭЖХ показывает содержание толуола около 4%.

Ж. Этиловый эфир 4- (4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)-5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- карбоновой кислоты

Остаток из предыдущей стадии А- 1 переносят в реактор на 10 л и прибавляют сначала диметилформамид (1.1 л), а затем K_2CO_3 (276 г, 2.1 моля) и 4- фтор- 2- метил-1H- индол- 5- ол (109.5 г, 0.70 моля). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 час., а затем охлаждают до 0°C. Прибавляют воду (2.0 л) и этилацетат (2 л) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру внутри реактора ниже 20°C. Затем разделяют фазы и водный слой экстрагируют этилацетатом (2 л). Объединённые органические вытяжки промывают водой (2 л), 10% водным раствором LiCl (2 л) и водой (2 л). Затем прибавляют толуол (1 л) и органические вытяжки

упаривают в вакууме. Прибавляют дополнительное количество толуола (500 мл) и смесь снова упаривают в вакууме. LC/MS; $(M+H)^+ = 369.4$. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1.41 (т, 3H, J=7.15 Гц), 2.45 (с, 3H), 2.87 (с, 3H), 4.39 (кв, 2H, J=7.15 Гц), 6.34 (с, 1H), 6.98 (дд, 1H), 7.08 (д, 1H, J=8.25 Гц), 7.90 (с, 1H), 8.15 (с, 1H).

**К. 2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-
f][1,2,4]триазин- 6- ил]- пропан- 2- ол**

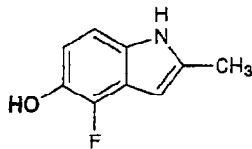
Остаток из предыдущей стадии (стадия J) переносят в реактор на 10 л и добавляют такое количество толуола, чтобы общий объём реакционной смеси составлял 1.1 л. Затем прибавляют ТГФ (1.1 л), а после него LiCl (140 г) и реакционную смесь охлаждают до 0°C. Прибавляют метилмагнийбромид [1.4 М в смеси толуол: THF (75:25), 2.1 л, 2.8 моля] с такой скоростью, чтобы поддерживать внутри реактора температуру ниже 5°C. Общее время прибавления составляет около 2 час. Реакционную смесь перемешивают при 0°C ещё в течение 2 час., а затем нагревают до 15 °C в течение 3 час, к этому времени, по данным ВЭЖХ, в реакционной смеси ещё остаётся около 5% исходного. Затем реакционную смесь снова охлаждают до 5°C и прибавляют дополнительно 100 мл раствора метилмагнийбромида, после чего смесь перемешивают ещё в течение 1.5 час. Прибавляют этилацетат (1.5 л) и 15% раствор NH_4Cl (3.2 л) с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора сохранялась ниже 5°C. Разделяют слои и водный слой экстрагируют этилацетатом (2 л). Объединённые органические вытяжки промывают 15% NH_4Cl (2 x 2 л) и водой (2 x 2 л) и упаривают в вакууме, получают нужный продукт в виде аморфного вещества жёлтого цвета. Сырой продукт растворяют в хлористом метиле (5 л) на водяной бане ($T=37^\circ C$), чтобы ускорить растворение. Затем раствор пропускают через небольшой слой силикагеля (400 г) и этот слой промывают хлористым метилом (7л) и 5% раствором этилацетат/хлористый метил (1.2 л). Фильтрат упаривают, получают твёрдое вещество не чисто- белого цвета, к которому прибавляют этилацетат (1.2 л). Полученную суспензию переносят в реактор на 10 л и после перемешивания в течение 2 час. при 50°C получают прозрачный раствор. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры, при этом выпадает белый осадок. Прибавляют гептан(2.6 л) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 час. Полученный осадок отфильтровывают, промывают гептаном (1 л) и сушат в вакууме при 50° C в течение 24 час. 2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4] триазин- 6- ил]- пропан- 2- ол получают в виде белого твёрдого вещества (186 г, 75% на 3 стадии). LC/MS; $(M+H)^+ = 355.4$.

**I- 1. 4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*]
[1,2,4]триазин- 6- ол**

К раствору $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (120 мл, 0.948 моля) в хлористом метиле (200 мл) при 0°C прибавляют H_2O_2 (50% водный раствор, 4.6 мл, 0.0790 моля). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин., а затем охлаждают до -20°C. В отдельной колбе, 2- [4- (4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4] триазин- 6- ил]- пропан- 2- ол из предыдущей стадии (20 г, 0.0564 моля) растворяют в хлористом метиле (400 мл), для полноты растворения используя не прямое нагревание. Затем этот раствор иглой быстро (время прибавления = 20 мин) добавляют в раствор пероксида. Температуру реакционной смеси в течение реакции поддерживают между -15 °C и -25 °C. По завершении прибавления температуру реакционной смеси повышают до -15 °C и поддерживают эту температуру ещё в течение 40 мин. Реакцию прекращают, добавляя Na_2SO_4 (200 мл, 20% водный раствор) и этаноламин (33% водный раствор, 300 мл). Оба реагента прибавляют с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора сохранялась ниже 0 °C. Охлаждающую баню отставляют и реакционную смесь перемешивают в течение 2 час, затем выливают в делительную воронку. Слои разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (100 мл). Объединённые органические вытяжки промывают 5% водной лимонной кислотой (100 мл), 10% водным раствором NaHCO_3 (100 мл), водой (2 x 100 мл) и рассолом (100 мл), а затем сушат, фильтруют и упаривают в вакууме, получают оранжевую пену. Сырой продукт наносят на колонку Florisil®, используя в качестве растворителя для нанесения тетрагидрофуран, и элюируют смесью 30% этилацетат/гептан. Фракции, содержащие нужный продукт, собирают и упаривают в вакууме, а затем перекристаллизовывают из смеси этилацетат/гептан. Осадки собирают и промывают гептаном, получают 9.1 г (52%) нужного продукта в виде твёрдого вещества не чисто- белого цвета. Фильтрат упаривают в вакууме и очищают на силикагеле, используя в качестве элюента 40% этилацетат/гептан, получают дополнительно 2.5 г (14%) нужного продукта. Общий выход 4- (4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*] [1,2,4]триазин- 6- ола составляет (11.6 г, 66%).

Обращённо- фазовая ВЭЖХ: 3.75 мин (колонка YMC S5 ODS 4.6 x 50 мм, 10- 90% водного метанола через 4 минуты содержащего 0.2% фосфорной кислоты, 4 мл/мин, мониторинг при 220 нм). LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 313.2$

Получение 4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- ола



L. 1- (2,3- Дифтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он

В 10- литровый реактор загружают трет- бutoксид калия (570.6 г, 5.082 моля) и тетрагидрофуран (2 л). Начинают верхнее перемешивание и полученную суспензию охлаждают до 11 °С, а затем прибавляют этилацетоацетат (668 мл, 5.082 моля). На прибавление этилацетоацетата требуется 1 час, при этом наблюдается экзотермическая реакция. Скорость прибавления контролируют таким образом, чтобы температура внутри реактора не превышала 25 °С. Полученная смесь становится однородной и окрашивается в бледно- жёлтый цвет. По окончании прибавления реакционную смесь охлаждают до 10 °С–15 °С, а затем по каплям прибавляют раствор 1,2,3- трифторнитробензола (260 мл, 600 г, 2.259 моля) в тетрагидрофуране (1 л). Время прибавления 35 мин, при этом наблюдается экзотермическая реакция. Скорость прибавления контролируют таким образом, чтобы температура внутри реактора не превышала 21 °С. По окончании прибавления температуру полученной бурой (коричневой) реакционной смеси доводят до RT и перемешивают 2.5 час, в этот момент ЖХ (LC) анализ показывает 100% конверсию и отсутствие следов 1,2,3- тринитрофторбензола. Реакционную смесь снова охлаждают до 15 °С и медленно, в течение 15 мин прибавляют 3 л 1 N HCl, к концу коричневый переходит в прозрачный жёлтый раствор. pH водной фазы равно ~pH4. Смесь экстрагируют этилацетатом (2 x 1 л) и объединённые органические вытяжки промывают рассолом (1 л) и упаривают в вакууме, получают оранжевое масло.

Полученное масло загружают в 10- литровый реактор и растворяют в ледяной уксусной кислоте (1 л). Затем прибавляют серную кислоту (конц., 1 л), наблюдается слабая экзотермия и бурное выделение газа. Начинают механическое перемешивание и реакционную смесь нагревают при 70 °С в течение 3 час, после чего LC анализ показывает 100% конверсию. Реакционную смесь охлаждают до 15 °С–20 °С и прибавляют этилацетат (3 л), а затем воду (6 л). Граница раздела фаз не видна. Отделяют семь литров водной фазы, промывают этилацетатом (2 x 2 л). В этот момент граница раздела фаз становится видимой. Объединённые органические вытяжки промывают 1 N NaOH (6 x 1 л) (pH водной фазы 6.6) и рассолом (3 x 1 л). Коричневые органические вытяжки упаривают в вакууме (температура юани 35 °С, 36 Торр (4.8

КПа)), примерно, 10 час, получают 569 г нужного соединения в виде сырого коричневого масла, АР которого, по данным ВЭЖХ, составляет 82%.

По данным ГХ, содержание остаточного этилацетата составляет 3% by GC . KF: 0.25%. Данные ^1H и ^{13}C ЯМР соответствуют опубликованным данным. Основную примесь составляет пара- региоизомер.

М. Смесь 1- (2,3- дифтор - 6- нитрофенил)- пропан- 2- она (183 г) и карбоната калия (100 г) в метаноле (1 л) кипятят в течение 3 час. Затем реакционную смесь охлаждают и упаривают в вакууме, удаляя основную часть метанола. К остатку прибавляют этилацетат (1 л), фильтруют и промывают водой. Отделённый водный слой нейтрализуют, прибавляя 2N HCl, и экстрагируют этилацетатом (2 x 500 мл). Объединённые органические вытяжки промывают рассолом, сушат (Na_2SO_4) и упаривают в вакууме, получают твёрдое вещество коричневого цвета. Растирают с диэтиловым эфиром и отфильтровывают, получают 1- (2- фтор- 3- метокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он (121 г, 71%) в виде твёрдого вещества жёлтого цвета. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 228.2$.

Н. Смесь 1- (2- фтор- 3- метокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- она из предыдущей стадии (454 мг, 21 ммоль) и пиридинийхлорида (0.9 г, 7.8 ммоль) перемешивают при 180°C в течение 75 мин. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1N HCl (3 мл) и этилацетат (10 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают рассолом (2x), сушат и упаривают в вакууме, получают 1- (2- фтор- 3- гидрокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он (410 мг, 96 %) в виде твёрдого вещества серого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 214$. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2.37 (с, 3H), 4.22 (с, 2H), 6.95 (дд, 1H), 7.95 (д, 1H, $J = 9.35$ Гц).

О. 1- (2- фтор- 3- гидрокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он из предыдущей стадии (50 г, 0.234 моля) помещают в 2- литровую круглодонную колбу. Прибавляют воду (1 л) и жёлтую суспензию перемешивают при RT. Прибавляют сразу всё количество дитионита натрия (225 г, 5.5 экв.) и реакционную смесь перемешивают и оставляют при температуре $< 30^\circ\text{C}$ до тех пор, пока анализ ВЭЖХ не покажет отсутствие исходного (как правило, менее, чем через 1 час). По окончании реакции реакционную смесь охлаждают до 0°C и оранжево- коричневый твёрдый продукт отфильтровывают. Влажный продукт сушат при $< 50^\circ\text{C}$ при атмосферном давлении, получают 4- фтор- 2-

метил-1*H*- индол- 5- ол (31.4 г, выход 81%), который выделяют в виде оранжево-коричневого порошка. Продукт имеет ВЭЖХ чистоту >99.8. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 7.8 (с, 1H), 6.9- 6.7 (м, 2H), 6.2 (с, 1H), 4.7 (с, 1H), 2.4 (с, 3H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100 МГц): δ 145.7, 143.4, 137.5, 136.7, 134.4, 120.1, 112.7, 106.8, 95.4, 13.3.

Также 1- (2,3- дифтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он можно превратить в титульное соединение описанным ниже альтернативным способом.

Р. 1- (3- Бензилокси- 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он

К раствору 1- (2,3- дифтор-6- нитрофенил)- пропан- 2- она (2.5 г, 82% чистота, по данным ВЭЖХ, 9.54 ммоль) прибавляют бензиловый спирт (2.5 мл) и LiOH•H₂O (1.07 г, 25.58 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до 100- 110° С и перемешивают 4 часа до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет, что реакция прошла полностью. По охлаждении до RT к реакционной смеси прибавляют хлористый метилен (18 мл) и смесь нейтрализуют до pH 6- 7, добавляя 1 N HCl. Слои разделяют и органическую фазу промывают рассолом и объединяют. При перемешивании к органической фазе прибавляют гептан (30- 25 мл), при этом начинается кристаллизация. Полученную суспензию охлаждают до 0- 5 °С и перемешивают ещё в течение 1 час. Суспензию фильтруют и осадок на фильтре промывают гептаном. Жёлто- коричневое твёрдое вещество сушат в вакууме при 50 °С в течение 12- 15 час, получают 1.6 г нужного соединения с чистотой 95 % (ВЭЖХ). Метод ВЭЖХ: Колонка: YMC Pack C₁₈ 3 um 4.6x50 мм Растворитель А: 0.05% ТФК в MeOH : Вода (20:80), Растворитель В: 0.05% ТФК в MeOH: Вода (20:80), Длина волны: 254 нм Скорость потока: 3 мл/мин. Время градиента: 3 мин. Конечный %В: 100 Начальное выдерживание: 0.5 мин. Старт %В: 0. Типичное время удерживания: SM (исходное), 1.2 мин; Продукт 2.2- 2.3 мин.

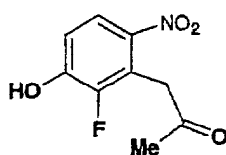
Q. 4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- ол

К раствору соединения Р из предыдущей стадии (20.00 г, 66.0 (3.30?) ммоль) в метаноле в атмосфере азота (300 мл) при комнатной температуре в отсутствие света прибавляют 10% Pd/C (2.0 г) и формиат аммония (60.0 г, 0.95 моля). Реакционную смесь перемешивают в течение 3.5 час, а затем прибавляют этилацетат (200 мл) и фильтруют через слой целита /силикагеля. Остаток очищают любым из нижеприведённых способов:

После упаривания в вакууме полученный остаток очищают хроматографией, элюент 30% этилацетат/смесь гексанов, после растирания со смесью хлористый метилен/смесь гексанов получают (7.32 г, 67%) нужного соединения в виде белого

твёрдого вещества. После упаривания в вакууме остаток растворяют в хлористом метиле и пропускают через слой силикагеля, промывают хлористым метилом. Фильтрат упаривают в вакууме, получают (6.66 г, 61%) of титульного соединения в виде твёрдого вещества белого цвета.

1- (3- Бензилокси- 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он можно также превратить в 1- (2- фтор- 3- гидрокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он следующими двумя альтернативными способами:



1- (2- Фтор- 3- гидрокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он

Метод R- 1: К раствору 1- (3- бензилокси - 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- она (3.03 г, 10 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) и уксусной кислоте (5 мл) при комнатной температуре прибавляют бромистоводородную кислоту (48% водный раствор, 3 мл). Реакционную смесь нагревают при 100 °C в течение 30 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. К этой смеси при перемешивании прибавляют 10 мл смеси гексанов. Раствор декантируют и упаривают. К остатку прибавляют этилацетат (50 мл) и раствор промывают рассолом (3 x 20 мл). Органический слой сушат и упаривают в вакууме, получают 1- (2- фтор- 3- гидрокси- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он (1.70 г, 80%) в виде твёрдого вещества коричневого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки. LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2

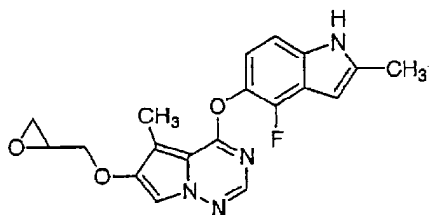
Метод R- 2: Смесь 1- (3- бензилокси- 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- она (65.0 г, 0.214 моля) и пиридинийхлорида (60.74 г, 0.526 моля) перемешивают при 180 °C в течение 1 часа. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 3N HCl (100 мл) и этилацетат (500 мл) и фильтруют. Водный слой экстрагируют этилацетатом (2X) и объединённые органические вытяжки промывают, сушат (MgSO₄), фильтруют через слой силикагеля и упаривают в вакууме. Остаток обесцвечивают активированным углем в метаноле, фильтруют и упаривают в вакууме, получают 1- (2- фтор- 3- гидрокси- 6-

нитрофенил)- пропан- 2- он (37 г, 81%) в виде твёрдого вещества коричневого цвета.
LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2

Или же 1- (3- бензилокси- 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- он можно, как описано ниже, циклизовать в 5- бензилокси- 4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол с последующим дебензилированием, описанным выше.

S. Смесь 1- (3- бензилокси- 2- фтор- 6- нитрофенил)- пропан- 2- она (9.09 г, 30 ммоль) и никеля Ренея (~5 г) в метаноле (100 мл) нагревают до 40 °С, а затем по каплям при энергичном перемешивании в течение 30 мин. прибавляют раствор гидразина в метаноле (15 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через целит и упаривают. Сырой продукт пропускают через слой силикагеля, элюируют хлористым метиленом и упаривают в вакууме, получают 5- бензилокси- 4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол (6.1 г, 80%) в виде желтоватого масла. LC/MS; (M+H)⁺ = 256.3⁺.

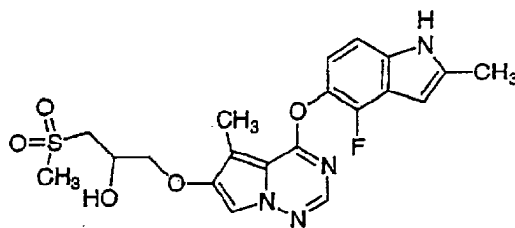
Пример 2



4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*-индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- окиспиранилметокси [2,1- f][1,2,4]триазин

Смесь 4- (4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*] [1,2,4]триазин- 6-ол (Пример 1), (200 мг, 0.64 ммоль), эпихлоргидрина (297 мг, 3.21 ммоль) и карбоната калия (445 мг, 3.21 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивают при 50 °С в течение 6 час. По охлаждении до RT и упаривания в вакууме сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в гексане, получают титульное соединение (190 мг, 81%) в виде твёрдого вещества желтоватого цвета. MS: (M+H)⁺ = 369.

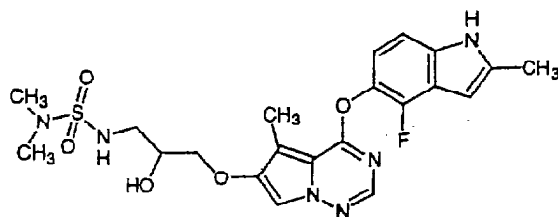
Пример 3



**1- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- метансульфонилпропан- 2- ол**

Смесь из Примера 2 (10 мг, 0.027 ммоль) и метансульфината натрия (120 мг, 85%, 1.0 ммоль) в ДМСО 105 °С в течение 1 час. Смесь упаривают и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 5% метанолом в этилацетате, давая титульное соединение (5.5 мг, 45%) в виде твёрдого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 449.3

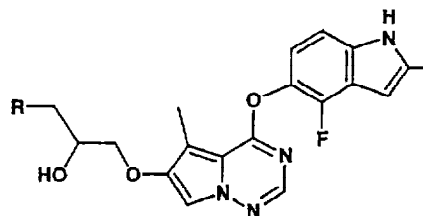
Пример 4



**1- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин- 6- илокси]- 4- (диметиламиносульфонил)аминобутан- 2- ол**

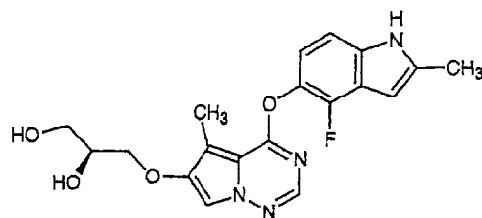
Смесь из Примера 2 (40 мг, 0.11 ммоль), N,N- диметилсульфамида (94 мг, 0.66 ммоль) и карбоната калия (91 мг, 0.66 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) перемешивают при 80°С в течение 1.5 час. К смеси прибавляют хлористый метилен, фильтруют и упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ с последующей хроматографией на силикагеле, элюент 10 % метанол в этилацетате, получают титульное соединение (13.7 мг, выход 25%) в виде твёрдого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 493.1

Следующие соединения получают по методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения из Примера 4, с применением подходящих нуклеофилов, приведённых в таблице.



Пример	R	Название	LC/MS	выход %
5		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 4- (аминосульфонил)аминобутан- 2- ол	465	29
6		N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 2- гидр оксипропил}- метансульфонамид	464	29
7		1- (2- Этилимидазол- 1- ил)- 3- [4- (4-фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- ил окси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>] [1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол	465	33
8		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- (2- ме- тилимидазол- 1- ил)- пропан- 2- ол	451	80
9		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- имид- азол- 1- илпропан- 2- ол	437	50
10		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3-[1,2,4] триазол- 1- илпропан- 2- ол	438	45
11		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- (пири- дин- 3- илокси)- пропан- 2- ол	464	76
12		1- {3- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 2- гидроксипропил}- пирролидин-2- он	453	12

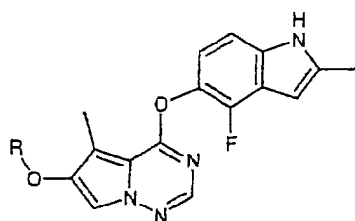
Пример 13



**(2S)- 3- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол**

Смесь соединения из Примера 1 (45 мг, 0.14 ммоль), S- (-) глицидола (330 мг, 4.2 ммоль) и триэтиламина (5 мкл) в этаноле (15 мл) нагревают при 75 °С в течение 2 час. Реакционную смесь упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюент 100% этилацетат, получают титульное соединение (26 мг, выход 48%) в виде твёрдого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 387.2

Следующие соединения получают из соединения из Примера 1 по методике, аналогичной описанной для получения соединения из Примера 13, с применением соответствующих эпоксидов. Для получения соединений из Примеров 15 и 16 используют соответствующий хиральный пропиленоксид (10 экв). Для получения соединений из Примеров 17 и 18 применяют соответствующий хиральный глицидилметиловый эфир (7 экв.).



Пример#	R	Название	MS(M+H) ⁺	% ВЫХОД
14		(2R)- 3- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- пропан- 1,2- диол	387	33
15		(2R)- 1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- пропан- 2- ол	371	82

16		(2 <i>S</i>)- 1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> -индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]-пропан- 2- ол	371	54
17		(2 <i>R</i>)- 1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> -индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол	401	47
18		(2 <i>S</i>)- 1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> -индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- метоксипропан- 2- ол	401	46

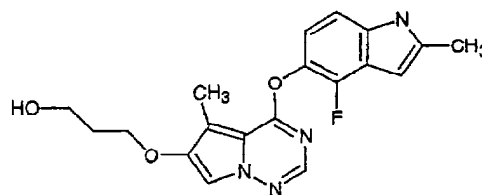
Элементный анализ соединения из Примера 14: Вычислено для $C_{19}H_{19}FN_4O_4$, С 59.06%, Н 4.95%, N 14.50%, Найдено; С 58.96%, Н 4.96%, N 14.43%. HRMS (МСВР, масс- спектрометрия высокого разрешения); $(M+H)^+$: 387.1455

Элементный анализ соединения из Примера 15: Вычислено для $C_{19}H_{19}FN_4O_3$, С 61.61%, Н 5.17%, N 15.12%, F 5.13%, Найдено; С 61.35%, Н 5.06%, N 14.99%, F 4.88%. HRMS (МСВР); $(M+H)^+$: 371.1522.

Элементный анализ соединения из Примера 17: Вычислено для $C_{20}H_{21}FN_4O_4$, С 59.99%, Н 5.28%, N 13.99%, Найдено; С 60.19%, Н 5.12%, N 13.91%. HRMS (МСВР) $(M+H)^+$: 401.1638

Элементный анализ соединения из Примера 18: Вычислено для $C_{20}H_{21}FN_4O_4$, С 59.99%, Н 5.28%, N 13.99%, Найдено; С 59.98%, Н 5.23%, N 13.88%. HRMS (МСВР) $(M+H)^+$: 401.1621

Пример 19

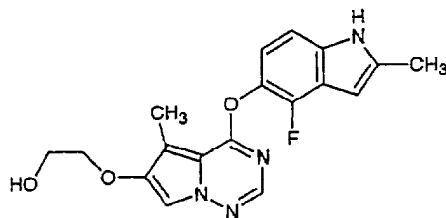


3- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*]
[1,2,4]триазин- 6- илокси]- пропан- 1- ол

Смесь соединения из Примера 1 (50 мг, 0.16 ммоль), 3- бром- 1- пропанола (100 мкл, 1.1 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0.72 ммоль) в ацетонитриле (1.5 мл)

перемешивают в течение ночи при 35°C. Смесь фильтруют, упаривают и очищают
хроматографией на силикагеле, элюируют 30% этилацетатом в хлористом метиле-
получают титульное соединение (26 мг, выход 39%) в виде твёрдого вещества светло-
бежевого цвета. MS ((M+H)⁺: 371

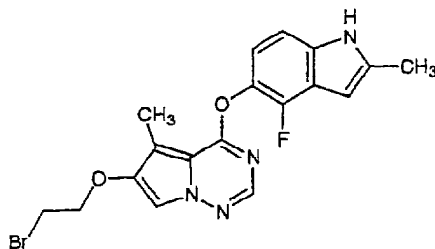
Пример 20



2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин-6-илокси]-этанол

Соединение из Примера 1 обрабатывают бромэтанолом (13 экв.) аналогично тому,
как это делают при получении соединения из Примера 19, получают титульное
соединение (49%). LC/MS; (M+H)⁺ = 357

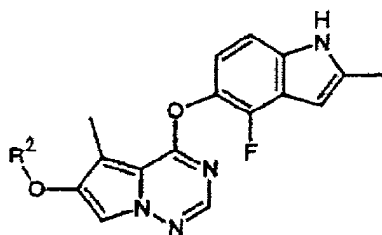
Пример 21



6-(2-Бромэтокси)-4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

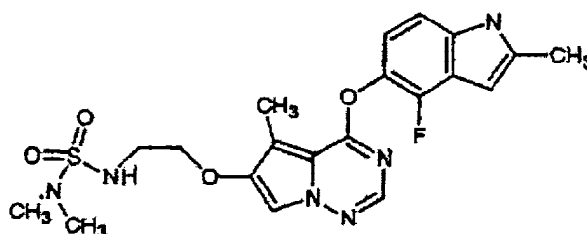
Смесь соединения из Примера 1 (300 мг, 0.96 ммоль), 1,2-дибромэтана (1.5 мл,
17.4 ммоль) и карбоната калия (1.0 г, 7.2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревают при 50
°C в течение 6 час. Прибавляют хлористый метилен, фильтруют и упаривают в вакууме.
Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют 10% этилацетатом в
хлористом метиле, получают титульное соединение (405 мг, 100%) в виде твёрдого
вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 419.

Нижеприведённые соединения получают по методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения из Примера 21, используя соответствующие бромиды.



Пример #	R²	Название	LC/MS; (M+H)⁺	% выход
22		6- (3,3- Диметоксипропокси)- 4- (4- фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4]триазин-	415	81
23		1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5- метил пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- метансульфонил пропан- 2- он	447.4	10

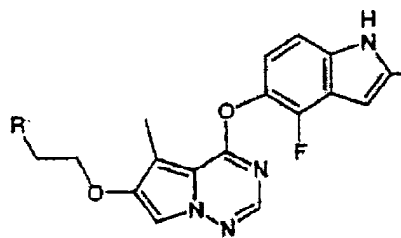
Пример 24



N- {2-[4-(4-Фтор- 2-метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4] триазин- 6- илокси}}- (диметиламиносульфонил)этиламин

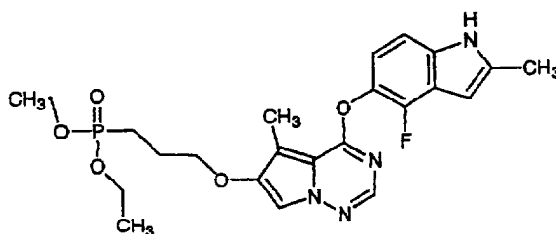
Смесь соединения из Примера 21 (80 мг, 0.19 ммоль), *N,N*- диметилсульфида (150 мг, 1.2 ммоль) и карбоната калия (400 мг, 2.9 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) под аргоном перемешивают при 80 °С в течение 2 час. Реакционную смесь охлаждают до RT, прибавляют CH₂Cl₂, фильтруют и упаривают. Сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ, получают титульное соединение (48 мг, выход 55%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 463.2

Нижеприведенные соединения получают по методике, аналогичной методике, приведенной для получения соединения из Примера 24, используя подходящие нуклеофилы. Для получения соединения из Примера 27 используют формилмочевину.



Пример #	R	Название	LC/MS; (M+H) ⁺	% Выход
25		N- {2- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- илокси]}- (аминосульфонил) этиламин	435	31
26		N- {2- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- илокси]}- этил}- метансульфонамид	434	67
27		N- {2- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метил пирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- илокси]}- этил}- формамид	384	75

Пример 28



Диэтиловый эфир {3- [4- (4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропил}-фосфоновой кислоты

А. 6- (3- Бромпропокси)- 4- (4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин

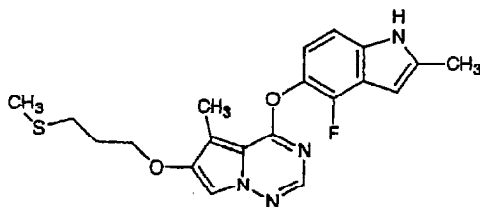
К раствору соединения из Примера 1 (40 мг, 0.13 ммоль), 3- бром- 1- пропанола (36 мг, 0.26 ммоль) и трифенилфосфина (68 мг, 0.26 ммоль) под аргоном при 0°C прибавляют DEAD (45 мг, 0.26 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией

на силикагеле, элюируют 20% этилацетатом в хлористом метиле, получают соединение А (37 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета. LC/MS; $(M+H)^+ = 357$

В. Диэтиловый эфир {3- [4- (4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин- 6- илокси]- пропил}- фосфоновой кислоты

Раствор Соединения А (8 мг, 0.018 ммоль) в триэтилфосфите (0.5 мл) нагревают при 110°C в течение ночи. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируют этилацетатом и 10% раствором метанола в этилацетате, получают титульное соединение (7 мг, 79%) в виде прозрачного масла. MS: $(M+H)^+ = 491$

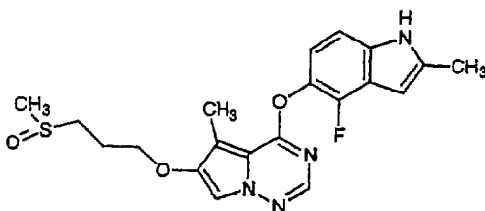
Пример 29



4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (3- метилсульфанилпропокси)- пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Титульное соединение получают (32%) по методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения стадии А Примера 28, за исключением того, что в качестве спирта используют 3- метилтио- 1- пропанол. LC/MS; $(M+H)^+ = 400$

Пример 30

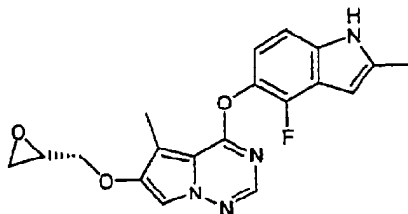


4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 6- (3- метансульфинилпропокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

К раствору соединения из Примера 29 (25 мг, 0.0625 ммоль) в хлористом метиле при 0°C прибавляют м- СРВА (77%, 14 мг, 0.0625 ммоль). Перемешивают при 0°C в течение 30 мин, прибавляют трифенилфосфин (5 мг, 0.019 ммоль). Перемешивают

при 0°C еще 30 мин, реакционную смесь упаривают в вакууме. Сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ, получают титульное соединение (11 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: $(M+H)^+ = 417$.

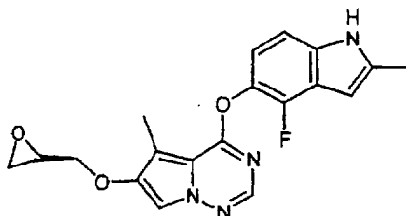
Пример 31



(2S)- 4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метил - 6- оксиранил метокси-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Смесь соединения из Примера 1 (311 мг, 1 ммоль), (2S)-(+)-глицидилнозилата (311 мг, 1.2 ммоль) и K_2CO_3 (200 мг, 1.45 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивают при РТ в течение 4 час. К смеси прибавляют этилацетат и отфильтровывают твердые вещества. Фильтрат промывают рассолом, сушат и упаривают. Остаток очищают флеш-хроматографией на колонке (силикагель, 50% этилацетат в смеси гексанов), получают титульное соединение (340 мг, выход 92%). LC/MS; $(M+H)^+ = 369.1$

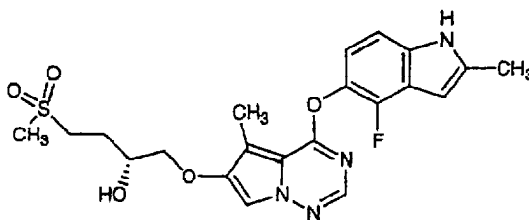
Пример 32



(2R)- 4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метил - 6- оксиранил метокси-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Титульное соединение получают, обрабатывая соединение из Примера 1 (2R)-(+)-глицидилнозилатом аналогично описанному для получения соединения из Примера 31. LC/MS; $(M+H)^+ = 369.2$

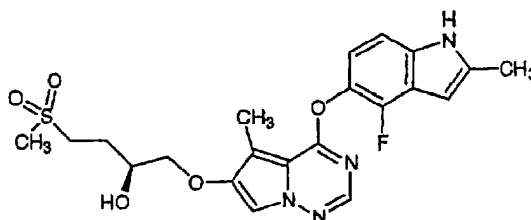
Пример 33



(2R)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин - 6- илокси]- 4- метансульфонилбутан- 2- ол

К раствору диметилсульфона (282 мг, 3 ммоль) в ТГФ (2 мл) под аргоном при -78°C прибавляют н-бутиллитий (1.6 М в смеси гексанов, 1.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин и прибавляют соединение из Примера 32 (30 мг, 0.08 ммоль). Полученную смесь оставляют перемешиваться при 0°C в течение 30 мин, прибавляют хлористый метилен и промывают 1% раствором NaH_2PO_4 . Сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ, получают титульное соединение (20 мг, 53%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 463.2$

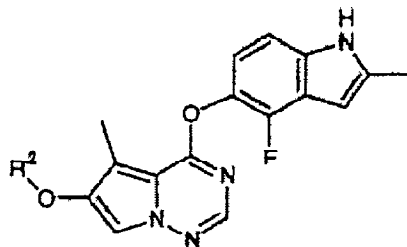
Пример 34



(2S)- 1- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин - 6- илокси]- 4- метансульфонилбутан- 2- ол

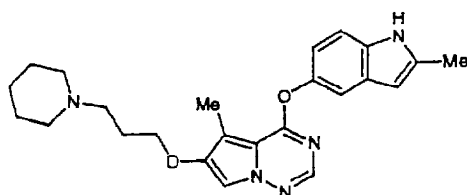
Соединение из Примера 31 превращают в титульное соединение по методике, описанной для получения соединения из Примера 33 (40%). LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 363.2$

Нижеприведённые соединения (из примеров) получают, обрабатывая соответствующие хиральные эпоксиды, соединения из Примера 31 и из Примера 32, триазолами по методике, аналогичной описанной для превращения соединения из Примера 2 в соединение из Примера 4.



Пример #	R ²	Название	LC/MS; (M+H) ⁺	% ВЫХОД
35		(2S)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,4] триазол- 1- илпропан- 2- ол	438.2	17
36		(2S)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,4] триазол- 4- илпропан- 2- ол	438.1	6,7
37		(2S)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,3] триазол- 1- илпропан- 2- ол	438.2	39
38		(2S)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,3] триазол- 2- илпропан- 2- ол	438.1	30
39		(2R)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,4] триазол- 4- илпропан- 2- ол	438.3	8
40		(2R)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,4] триазол- 1- илпропан- 2- ол	438.2	34
41		(2R)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,3] триазол- 1- илпропан- 2- ол	438.2	24
42		(2R)-1- [4- (4-Фтор- 2- метил- 1H-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]- 3- [1,2,3] триазол- 2- илпропан- 2- ол	438.1	24

Пример 43



5- Метил - 4- (2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

А. 5- Метил - 4- фенокси- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

К смеси 5- метил- 4- феноксихидропирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин- 6- ола (1.47 г, 6.1 ммоль), о получении см. Международную заявку WO 0071129), 1- пиперидинпропанола (1.74 г, 12.2 ммоль) и трифенилфосфина (3.2 г, 12.2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С под аргоном прибавляют DEAD (1.9 мл, 12.2 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 0° С в течение 30 мин, а затем 1 час при RT. Удаляют летучие в вакууме. Остаток очищают флеш- хроматографией на колонке с силикагелем, элюент 5% (2М NH₃ в MeOH) / 20% этилацетата /CH₂Cl₂, получают нужный продукт в виде твердого вещества бежевого цвета (1.6 г, выход 72%). MS: (M+H)⁺ = 367.

В. 5- Метил - 4- гидрокси- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

Смесь полученного выше соединения А (1.7 г, 5.05 ммоль) в аq. HCl (1N, 15 ммоль) нагревают при 70°С в течение 3 час. Растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают флеш- хроматографией [силикагель, 2М NH₃ в MeOH/EtOAc=2/8 (об/об)], получают 5- метил- 4- гидрокси- 6- (3- пиперидин- 1-илпропокси)- пирроло [2,1-*f*][1,2,4]триазина (1.1 г, выход 75%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 291.

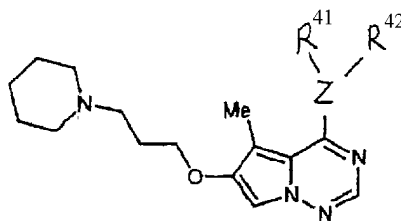
С. 4- Хлор- 5- метил- 6-(3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

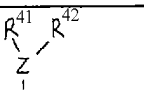
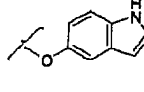
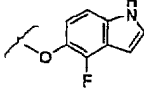
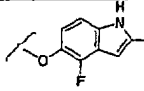
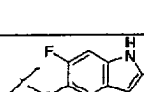
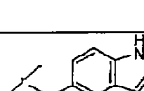
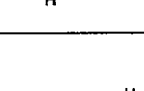
Раствор соединения В (0.45 г, 1.55 ммоль) в POCl₃ (8 мл) перемешивают при 80° С в течение 5 час. Летучие отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в хлористом метиле и раствор последовательно промывают охлажденным льдом раствором NaHCO₃ и рассолом и фильтруют. Фильтрат упаривают, получают 4- хлор- 5- метил- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (0.47 г, выход 98%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 309.

D. 5- Метил- 4- (2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

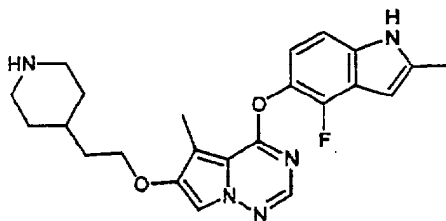
Смесь соединения С (40 мг, 0.13 ммоль), 2- метил- 5- гидроксиндола (40 мг, 0.27 ммоль) и K₂CO₃ (100 мг, 0.72 ммоль) в ДМФА (1 мл) нагревают при 80 °С в течение 2 час. Осадок отфильтровывают, промывают CH₂Cl₂ и фильтрат упаривают. Остаток очищают флеш- хроматографией на колонке [силикагель, 20% NH₃ (2 М в MeOH)/этилацетат], получают титульное соединение (24 мг, выход 44%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 420.2

Нижеприведённые соединения получают по методике, аналогичной описанной для получения соединения из Примера 43 (Пример 43), используя соответствующий гидроксиндол или амининдол.



Пример #		Название	LC/MS; (M+H) ⁺	% выход
44		4- (1 <i>H</i> - Индол- 5- илокси)- 5-метил 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси) - пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин		30
45		4- (4- Фтор-1 <i>H</i> - индол- 5- илокси)- 5-метил 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси) - пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин		26
46		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)- 5- метил-6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло [2,1- <i>f</i>] [1,2,4] триазин		25
47		4-(6-Фтор- 1 <i>H</i> - индол- 5-илокси)- 5-метил-6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло [2,1- <i>f</i>][1,2,4] триазин		33
48		(1 <i>H</i> - Индол- 5-ил)- [5- метил-6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)-пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин- 4- ил] амин		21
49		(2- Метил- 1 <i>H</i> - индол- 5-ил)- [5- метил- 6- (3- пиперидин- 1- илпропокси)- пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин- 4- ил]амин		34

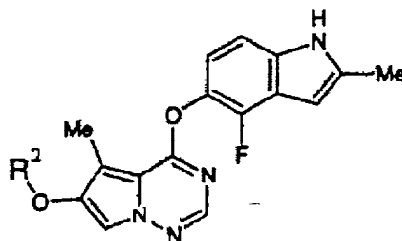
Пример 51



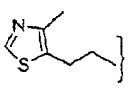
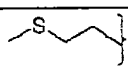
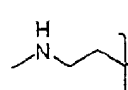
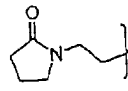
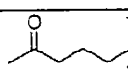
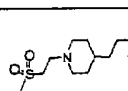
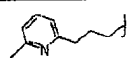
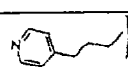
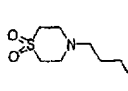
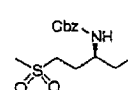
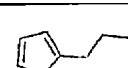
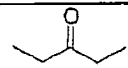
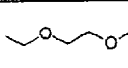
4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-пиперидин-4-илэтоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

К раствору трифенилфосфина (168 мг, 0.640 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) при 0 °С медленно прибавляют DEAD (76 мкл, 0.48 ммоль). Перемешивают 5 минут, прибавляют 4-пиперидинэтанол (0.48 ммоль) и полученную смесь перемешивают еще в течение 5 минут. Затем прибавляют соединение из Примера 1 ("Пример 1") и реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 час. Упаривают в вакууме и очищают препаративной ВЭЖХ с последующей колоночной флеш-хроматографией. Прибавляют водный 1 N раствор HCl и смесь упаривают в вакууме, получают (30 мг, 74%) твердого вещества розоватого цвета. MS: (M+H)⁺ = 424.23

Нижеприведённые соединения получают по методике, аналогичной описанной для получения соединения из Примера 51 ("Пример 51"), обработкой соединения из Примера 1 соответствующим спиртом.

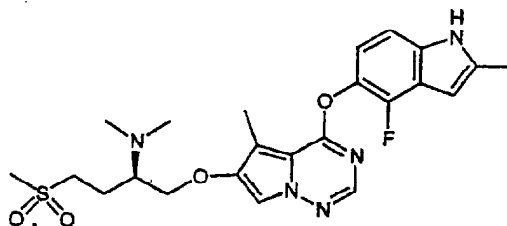


Пример #	R ²	Название	% Выход	LC/MS; (M+H) ⁺
52		4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-морфолин-4-илэтоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин	71	426.3
53		{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропил}-диметиламин	34	398.2

54		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метил-6-[2-(4-метил-1,2,4-триазин-5-ил)-этоксипирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	48	438.2
55		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-метилсульфанил-этоксипирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	43	387.2
56		{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-илокси]-этил}-метиламин	66	370.2
57		1-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-илокси]-этил}-пирролидин-2-он	42	424.13
58		5-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-илокси]-пентан-2-он	13	397.30
59		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-6-{2-[1-(2-метансульфонил-этил)-пиперидин-4-ил]-этоксипирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	13	530.0
61		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метил-6-[3-(6-метилпиперидин-2-ил)-пропокси]пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	28	446.2
62		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метил-6-(3-пиридин-4-илпропокси)пирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	33	432.2
63		6-[3-(1,1-Диоксо-1,6-тиоморфолин-4-ил)-пропокси]-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	45	488.2
64		Бензиловый эфир {1-[4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-илоксиметил]-3-метансульфонилпропил}-карбаминовой кислоты	41	596.3
65		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-тиофен-2-илэтоксипирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	50	423.2
66		1-[4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-6-илокси]-бутан-2-он	8	383.2
67		4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-6-[2-(2-метоксиэтоксипирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	13	415.3
68		6-Циклопропилметокси-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	68	376.2

69		6-(2-Фторэтокси)-4-(4-Фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	8	359.2
70		6-[2-(1,1-Диоксо-1λ6-тиоморфолин-4-ил)-пропокси]-4-(4-фтор-2-метил-1 <i>H</i> -индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1- <i>f</i>][1,2,4] триазин	51	474.2

Пример 71

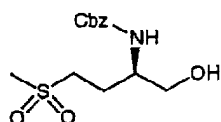


{1-4-(4-Фтор-2-метил-1*H*-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-илоксиметил]-3-метансульфонилпропил}-диметиламин

Стадия А К раствору соединения из Примера 64 (20 мг, 0.0336 ммоль) в смеси ДМФА/ТГФ (1:1, 1 мл) при 0 °С прибавляют NaH (1 мг, 0.0336 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 20 мин. Затем прибавляют йодистый метил (0.2 мл, избыток) и реакционную смесь перемешивают еще в течение 30 мин., выливают в смесь воды (20 мл) и хлористого метилена (20 мл) и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (10 мл) и объединенные органические вытяжки сушат Na₂SO₄, фильтруют, упаривают в вакууме и используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В К продукту, полученному на предыдущей стадии, в ДМФА (1 мл) прибавляют NH₄CO₂H (21 мг, 0.336 ммоль) и 5% Pd/C (3 мг) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 час. Прибавляют дополнительное количество NH₄CO₂H (21 мг) и Pd/C (5 мг), реакционную смесь нагревают при 70 °С в течение 15 минут, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Фильтруют через целит (Celite®), промывая хлористым метиленом (50 мл). Фильтрат промывают водой (20 мл), сушат Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, растворяют в хлористом метиле (20 мл) и промывают NaHCO₃ (20 мл) и упаривают в вакууме, получают титульное соединение (3.5 мг, 21% в расчете на 2 стадии). MS: (M+H)⁺ = 490.

Интермедиаты, необходимые для получения соединения из Примера 64, получают по нижеприведенной методике.

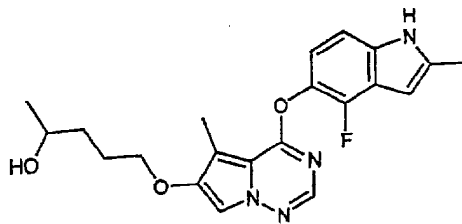


10 **Бензиловый эфир (1- гидроксиметил- 3- метансульфонилпропил)- карбаминовой кислоты**

К раствору метилового эфира Cbz- L- метионина (500 мг, 1.68 ммоль) в MeOH (12 мл) при 0°C прибавляют Oxone® (1.53 г, 5.044 ммоль) в воде (8 мл). Отставляют баню со льдом и реакционную смесь перемешивают в течение 1 час., упаривают в вакууме для удаления летучих, а затем остаток выливают в хлористый метилен (50 мл) и воду (50 мл). Слои разделяют и водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2 x 40 мл) и объединенные органические вытяжки промывают водой (40 мл), сушат MgSO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, получают 612 мг продукта (выход >100%), который используют без дополнительной очистки.

К раствору продукта, полученного на предыдущей стадии (350 мг) в хлористом метиле (6 мл) при -78 °C прибавляют DIBAL (1.0 М в смеси гексанов, 2.33 мл, 2.33 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа, а затем при низкой температуре прибавляют соль Рочелле (нас. водн., 10 мл) и перемешивают еще 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в делительную воронку и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2 x 25 мл) и объединенные органические вытяжки сушат Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме, получают смесь альдегида и спирта в виде твердого вещества белого цвета. Этот продукт снова вводят в реакцию, растворяя в хлористом метиле (6 мл), охлаждая до -78 °C и прибавляя DIBAL- H (1.0 М в смеси гексанов, 1.59 мл, 1.41 ммоль). Температуру реакционной смеси медленно, в течение 2 час, доводят до 0 °C, прибавляют соль Рочелле (нас. водн., 10 мл) и перемешивают еще 1 час при комнатной температуре. Слои разделяют, водную фазу экстрагируют хлористым метиленом (2 x 25 мл) и объединенные органические вытяжки сушат Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Затем остаток растирают со смесью хлористый метилен: гексан 1: 2, получают бензиловый эфир (1- гидроксиметил- 3- метансульфонилпропил)- карбаминовой кислоты (118 мг, выход 42%) в виде твердого вещества белого цвета.

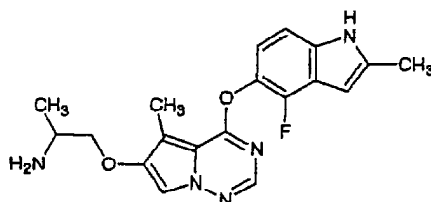
Пример 72



**5-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин-6-илокси]-пентан-2-ол**

К раствору соединения из Примера 58 (16 мг, 0.0404 ммоль) в смеси ТГФ (1 мл) и МеОН (0.1 мл) при 0 °С прибавляют NaBH₄ (3 мг, 0.0808 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Прибавляют еще 5 мг NaBH₄ и смесь продолжают перемешивать еще в течение 2 час при 10 °С, а затем 2 час при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в NaHCO₃ (20 мл) и хлористый метилен (30 мл). Слои разделяют и органическую фазу сушат, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток наносят на силикагель и очищают флеш-хроматографией на колонке (от 50% этилацетат/гексан до 100% этилацетат), получают титульное соединение (10 мг, выход 63%). MS: (M+H)⁺ = 399.5

Пример 73



**2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтиламин**

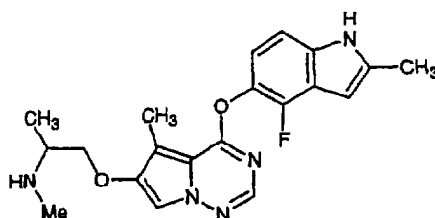
**А. 1-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f]
[1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-2-он**

Смесь соединения из Примера 1 (3.1 г, 10 ммоль), хлорацетона (1.02 г, 11 ммоль) и K₂CO₃ (4.1 г, 30 ммоль) в ацетоне (100 мл) нагревают при 50 °С в течение 6 час. Смесь охлаждают и упаривают, получая твердое вещество бежевого цвета, которое промывают этилацетатом/хлористым метиленом (1:1). Фильтрат очищают, пропуская через короткий слой силикагеля, получают нужный продукт (3.34 г, выход 91%) в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. MS: (M+H)⁺ = 369.

**В. 2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*]
[1,2,4]триазин - 6- илокси]- 1- метилэтиламин**

Смесь полученного выше соединения А (56 мг, 0.15 ммоль), формиата аммония (100 мг, 1.6 ммоль), NaBH(OAc)₃ (84 мг, 0.4 ммоль), уксусной кислоты (0.2 мл) и молекулярных сит (100 мг) в ТГФ (2 мл) перемешивают при РТ в течение ночи. Прибавляют новую порцию формиата аммония (100 мг, 1.6 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (84 мг, 0.4 ммоль) и смесь перемешивают еще в течение 5 час. Осадок отфильтровывают и фильтрат очищают препаративной ВЭЖХ. Нужную фракцию лиофилизируют, получают ТФК соль нужного соединения (20 мг, выход 28%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 370

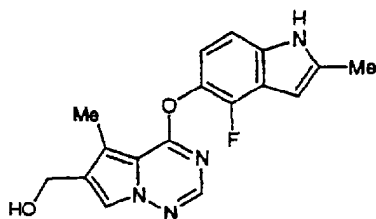
Пример 74



**{2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*]
[1,2,4]триазин - 6- илокси]- 1- метилэтил}- метиламин**

Смесь соединения А из Примера 73 (56 мг, 0.15 ммоль), метиламина (2 М в ТГФ, 0.2 ммоль), NaBH(OAc)₃ (42 мг, 0.2 ммоль), уксусной кислоты (20 мкл) и молекулярных сит 3 Å (100 мг) в ТГФ (2 мл) перемешивают при РТ в течение 20 час. Осадок отфильтровывают и фильтрат очищают препаративной ВЭЖХ, получают титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (21 мг, выход 37%). MS: (M+H)⁺ = 384.

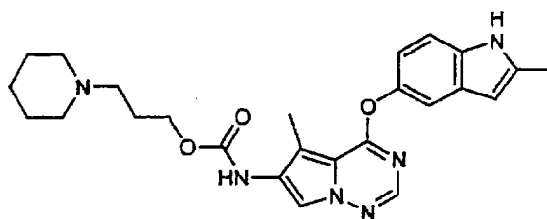
Пример 75



[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-метанол

К раствору этилового эфира 4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-6-карбоновой кислоты (68 мг, 0.19 ммоль) в безводном хлористом метиле (2.0 мл) при -78°C под аргоном по каплям прибавляют DIBAL (0.48 ммоль, 0.48 мл, 1.0 М, 2.5 экв.). Через 5 минут смесь нагревают до -15°C и оставляют перемешиваться еще в течение 15 минут. Прибавляют каплю этанола для прекращения реакции, а затем 1N раствор гидроксида натрия (0.2 мл) и 1.0 мл этилацетата и 1.0 мл ТГФ. Через 30 минут смесь отфильтровывают для удаления образовавшегося осадка. Фильтрат сушат, упаривают в вакууме и хроматографируют на силикагеле, элюент 40-75% этилацетат в смеси гексанов (градиент). Упариванием нужных фракций получают титульное соединение (39 мг, 63%) в виде прозрачного масла. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^{+} = 327.3$

Пример 76



3-Пиперидин-1-илпропиловый эфир [5-метил-4-(2-метил-1H-индол-5-илокси)-пирроло [2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовой кислоты

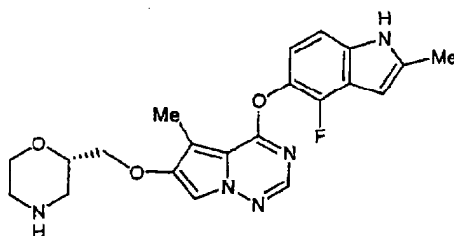
А. К раствору метилового эфира 4-хлор-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-карбоновой кислоты (0.5 г, 2.22 ммоль) и 2-метил-5-гидроксииндола (424 мг, 2.9 ммоль) под аргоном в ацетонитриле (10.0 мл) прибавляют триэтиламин (6.65 ммоль, 0.93

мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 17 час., растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, элюируют 20- 30% этилацетатом (градиент) в смеси гексанов. Растворитель отгоняют в вакууме, получают метиловый эфир 5- метил- 4- (2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- пирроло[2,1-
f][1,2,4]триазин- 6- карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (0.58 г, 85%). LC/MS; (M+H)⁺ = 337.2

В. К раствору соединения А (575 мг, 1.71 ммоль) в пиридине (20 мл) прибавляют йодид лития (17 ммоль, 2.3 г). Смесь кипятят при перемешивании в течение 45 час. Оставляют охлаждаться и затем отгоняют пиридин в вакууме. Твердый остаток очищают препаративной ВЭЖХ. Отгонкой элюента в вакууме получают 5- метил- 4- (2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин- 6-карбоновую кислоту (228 мг, 41%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC/MS; (M+H)⁺ = 323.1

С. К раствору соединения В (35 мг, 0.11 ммоль) в диоксане (7 мл) прибавляют около 5 мг измельченных молекулярных сит 4Å, триэтиламин (0.13 ммоль, 18 мкл) и DPPA (0.13 ммоль, 28 мкл). Смесь нагревают под аргоном при 50 °С в течение 6 час, а затем прибавляют 3- пиперидинпропанол (1.1 ммоль, 156 мг) в диоксане (2.0 мл), нагревают до 76°С, оставляют перемешиваться, примерно, в течение 16 час. Реакционную смесь очищают препаративной ВЭЖХ. Полученный продукт растворяют в этилацетате (100 мл) и промывают 30 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, сушат, фильтруют и упаривают в вакууме. Затем масло хроматографируют на силикагеле, элюируют 1% триэтиламин, 10% метанолом в хлороформе. Удаляют растворитель в вакууме, получают титульное соединение (9.2 мг, 18%) в виде оранжевого масла. LC/MS; (M+H)⁺ = 323.2

Пример 77



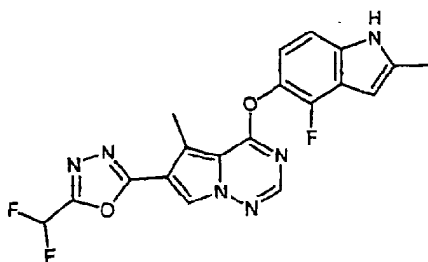
[4-(4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метил- 6- (морфолин- 2- илметокси)- пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

А. К раствору (2*S*)- 4- трет- бутоксикарбонил- 2- гидроксиметилморфолина [28.6 мг, 0.13 ммоль, получение см. Heterocycles (1993), 35(1), 105] и триэтиламина (16 мг, 0.16 ммоль) в хлористом метиле (0.5 мл) при 0 °С прибавляют метансульфонилхлорид (18 мг, 0.157 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 1 час. и прибавляют этилацетат (5 мл). Смесь последовательно промывают 1 М раствором KHSO₄ и рассолом. Органический слой отделяют, сушат и упаривают, получают сырой продукт, 38 мг (99%) в виде масла, которое непосредственно используют на следующей стадии.

Смесь сырого соединения (38 мг, 0.13 ммоль), соединения из Примера 1 (45 мг, 0.14 ммоль) и K₂CO₃ (50 мг, 0.36 ммоль) в ДМФА (0.5 мл) перемешивают при RT в течение 48 час. К смеси прибавляют хлористый метиле и фильтруют. Фильтрат промывают водой, сушат и упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ, получают трет- бутиловый эфир (2*S*)- 2- метансульфонилоксиметилморфолин- 4- карбоновой кислоты (15 мг, 22.6%) в виде геля. LC/MS; (M+H)⁺ = 512.

В. Соединение А (15 мг) растворяют в 4 М HCl в диоксане (0.1 мл) при 0 °С и перемешивают при этой температуре в течение 10 час и хранят в холодильнике в течение 72 час. Смесь нейтрализуют водным раствором NaHCO₃ и очищают препаративной ВЭЖХ. Фракцию, содержащую нужный продукт, нейтрализуют NaHCO₃ и экстрагируют этилацетатом. Вытяжки сушат и упаривают, остаток лиофилизируют, получают титульное соединение (2 мг, 16%) в виде твердого вещества. LC/MS; (M+H)⁺ = 412.

Пример 78



6-(5- Дифторметил- [1,3,4]оксадиазол- 2- ил)-4- (4- фтор- 2- метил- 1*H*-индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин

А. Этиловый эфир 4- гидрокси- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин- 6- карбоновой кислоты (1.5 ммоль, 331 мг) растворяют в смеси гидразина и этанола 4:1 (2 мл) и смесь нагревают при 90 °С в течение 8 час. Смесь охлаждают до RT и упаривают в

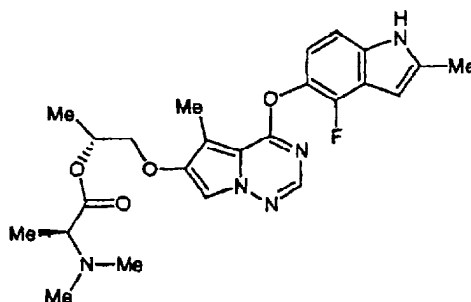
вакууме, получают гидразид 4- [[2,4- дифтор- 5- [(метоксиамино)карбонил]фенил]амино]- 5- (1- метилэтил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- карбоновой кислоты (300 мг, 97%) в виде твердого вещества белого цвета.

5

В. Соединение А (100 мг, 0.43 ммоль) и дифторуксусную кислоту прибавляют к оксихлориду фосфора (3 мл) и полученную смесь нагревают при 120 °С в течение 10 час. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и упаривают в вакууме. Остаток распределяют между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяют, сушат (Na_2SO_4), фильтруют и упаривают. Остаток в виде масла растворяют в ДМФА (2 мл) и прибавляют 4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- ол (0.13 г, 0.63 ммоль) и карбонат калия. Полученную смесь перемешивают при 50 °С в течение 5 час, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют хлористый метилен. Органический слой промывают водой, сушат (Na_2SO_4), фильтруют, упаривают. Очистка препаративной ВЭЖХ дает титульное соединение (22 мг, общий выход 31%) в виде твердого вещества белого цвета. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 415.14$.

25

Пример 79



30

35

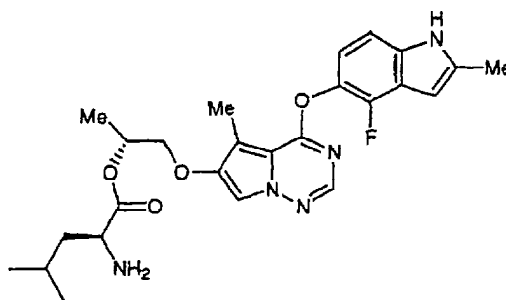
[2- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин - 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир [(1*R*),2*S*]- 2- диметиламино-пропионовой кислоты

40

Смесь соединения из Примера 15 (80 мг, 0.22 ммоль), *N,N*- диметил- *L*- аланина (41 мг, 0.35 ммоль), НАТУ (132 мг, 0.69 ммоль), DIPEA (91 мг, 0.69 ммоль) и DMAP (3 мг) в ДМФА (1.5 мл) перемешивают в течение 16 час. Летучие отгоняют в вакууме и остаток очищают препаративной ВЭЖХ. Нужную фракцию объединяют, обрабатывают водной HCl (1*M*) и лиофилизируют, получают титульное соединение (69 мг, выход 63 %) в виде твердого вещества белого цвета. LC/MS; $(\text{M}+\text{H})^+ = 470$. ^1H ЯМР (CD_3OD): δ 1.45 (д, 3*H*, $J=6.6$ Гц); 2.43 (с, 3*H*); 2.45 (с, 3*H*); 2.98 (с, 6*H*); 3.65 (с, 2*H*); 4.19 (д, 2*H*, $J=2.75$ Гц); 5.10 (м, 1*H*); 6.23 (с, 1*H*); 6.90 (м, 1*H*); 7.10 (д, 1*H*); 7.66 (с, 1*H*), 7.75 (с, 1*H*).

50

Пример 80



[2-[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-амино-4-метил-пентановой кислоты

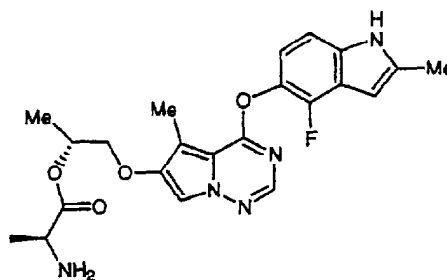
Стадия А

Смесь из Примера 15 (93 мг, 0.3 ммоль), *N*-Cbz- L- лейцина (159 мг, 0.6 ммоль), HATU (228 мг, 0.6 ммоль), DIPEA (154 мг, 1.2 ммоль) и DMAP (5 мг) в ДМФА (1.5 мл) перемешивают в течение ночи. Летучие отгоняют в вакууме, остаток очищают препаративной ВЭЖХ, получают [2-[4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир 2-бензилокси-карбониламино-4-метилпентановой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (145 мг, выход 78 % в виде единственного диастереомера).

Стадия В

Соединение, полученное выше, на стадии А, (130 мг, 0.21 ммоль), Pd/C (10%, 26 мг) и формиат аммония (400 мг) в ДМФА (4 мл) перемешивают при RT в течение 4 час. К смеси прибавляют этилацетат, фильтруют через слой целита (Celite®) и упаривают. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ. Нужную фракцию собирают, смешивают с 1 N водной HCl и лиофилизируют, получают титруемое соединение в виде твердого вещества белого цвета (92 мг, выход 84%). MS: (M+H)⁺ = 484. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 0.99 (м, 6H), 1.45 (д, 3H, J=8.2 Гц), 1.70 (м, 1H), 1.80 (м, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 4.03 (т, 1H), 4.20 (д, 2H, J= 4.40 Гц), 5.45 (м 1H), 6.23 (с, 1H), 6.90 (м, 1H), 7.11 (д, 1H, J= 10.4 Гц), 7.67 (с, 1H), 7.75 (с, 1H).

Пример 81



[2-[4-(4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R,2S)-2-аминопропионовой кислоты

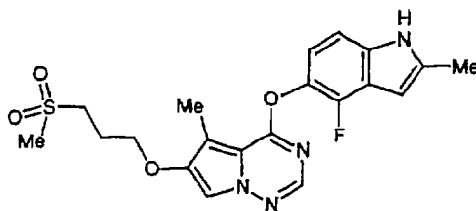
Стадия А

Смесь из Примера 15 (60 мг, 0.16 ммоль), *N*- Cbz- L- лейцина (89 мг, 0.4 ммоль), НАТУ (253 мг, 0.4 ммоль), DIPEA (103 мг, 0.8 ммоль) и DMAP (5 мг) в ДМФА (1 мл) перемешивают в течение ночи. Летучие отгоняют в вакууме, остаток очищают препаративной ВЭЖХ, получают гомохиральный [2-[4-(4- фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси]]- 1- метилэтиловый эфир 2-бензилоксикарбониламинопропионовой кислоты в виде твердого вещества белого цвета (77 мг, выход 84 %).

Стадия В

Смесь соединения, полученного выше, на стадии А, (60 мг, 0.11 ммоль), Pd/C (6 мг) и формиата аммония (200 мг) в ДМФА (1.5 мл) перемешивают при RT в течение 30 мин. К смеси прибавляют этилацетат, фильтруют через слой целита (Celite®). Фильтрат промывают водой, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Продукт смешивают с 1 N водной HCl и лиофилизируют, получают титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (53 мг, выход 99%). MS: (M+H)⁺ = 442. ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 1.45 (д, 3H, J=6.60 Гц), 1.56 (д, 3H, J=7.47 Гц); 2.44 (с, 3H); 2.46 (с, 3H); 4.13 (кв, 1H); 4.18 (д, 2H, J= 3.96 Гц); 5.45 (м, 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (дд, 1H); 7.10 (д, 1H); 7.66 (с, 1H), 7.75 (с, 1H).

Пример 82



[4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

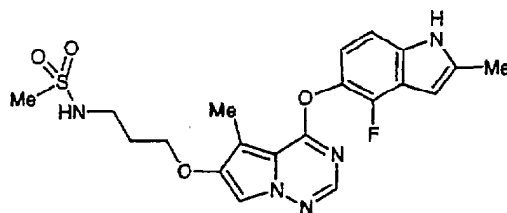
А. К раствору 4-фенокси-5-метил-6-гидроксипирроло-[2,1-f][1,2,4]триазина (1.0 г, 4.15 ммоль, получение см. в Международной заявке WO 00/71129, которая вводится в данное описание в качестве ссылки), 3-метансульфонилпропан-1-ола (1.15 г, 8.3 ммоль) и PPh_3 (2.17 г, 8.3 ммоль) в ТГФ (12 мл) при 0 °С прибавляют DEAD (1.42 г, 8.3 ммоль). Смесь перемешивают при RT в течение 1 час. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в хлористом метиле, промывают рассолом и сушат (Na_2SO_4). Отгоняют летучие и полученное твердое вещество растирают с хлористым метилом, получают 6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метил-4-феноксипирроло [2,1-f][1,2,4]триазин в виде твердого вещества белого цвета (1.1 г, выход 73%). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 362$.

В. Смесь 6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло [2,1-f][1,2,4]триазина (1.1 г, 3.04 ммоль), HCl (1N, 20 мл) и этанола (20 мл) нагревают при 80 °С в течение 3 час. Белое твердое вещество растирают со смесью диэтиловый эфир/гексан (2:1), получают 6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ол (820 мг, 95%) в виде твердого вещества белого цвета. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 286$.

С. Смесь 6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4] триазин-4-ола (620 мг, 2.17 ммоль) и POCl_3 (10 мл) нагревают при 85 °С в течение 3 час. POCl_3 отгоняют в вакууме, получают твердое вещество желтого цвета, которое растворяют в хлористом метиле и последовательно промывают холодным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органические вытяжки сушат, фильтруют и упаривают, получают сырой промежуточный хлоримидат (610 мг), который прибавляют при 0 °С к приготовленной заранее смеси 4-фтор-2-метил-1H-индол-5-ола (664 мг, 4.02 ммоль) и NaN (60% в минеральном масле, 160 мг, 4.02 ммоль) в ДМФА. Полученную смесь

перемешивают при RT в течение 30 мин, прибавляют хлористый метилен, промывают 10 % водным раствором LiCl, сушат и упаривают. Остаток очищают флеш-хроматографией на колонке (силикагель, элюент от 10% этилацетат / хлористый метилен до 30 % этилацетат / хлористый метилен). Нужные фракции объединяют и упаривают в вакууме, получают твердый продукт, который промывают MeOH, получают титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (610 мг, выход 65%). HRMS (МСВР) (M+H)⁺ Вычислено для C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 432.12675. Найдено: 433.1329. ¹H ЯМР ((d-ДМСО): δ 11.36 (уш, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.15 (д, 1H, J=8.4 Гц), 6.99 (м, 1H), 6.24 (с, 1H), 4.16 (т, 2H, J=6.16 Гц), 3.31 (т, 2H, J=5.7 Гц), 3.05 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 2.50 (м, 2H). Анализ. Вычислено для C₂₀H₂₁FN₄O₄S: 0.4 H₂O: C 54.58; H 4.84; N 12.56; S 7.29. Найдено: C 54.61; H 4.92; N 12.65; S 7.33.

Пример 83



N- {3- [4- (4- Фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f] [1,2,4]триазин- 6- илокси]- пропил}- метансульфонамид

А. Раствор 4- фенокси- 5- метил- 6- гидроксипирроло- [2,1-f][1,2,4]триазина (1.05 г, 4.35 ммоль), 1,3- дибромпропан (4.0 г, 20 ммоль) и K₂CO₃ (3 г, 22 ммоль) нагревают при 70°C в течение 2 час. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток очищают флеш- хроматографией на колонке (силикагель, элюент от хлористого метилена до 20% этилацетат / хлористый метилен), получают неочищенный интермедиат (1.35 г, выход 86 %). Этот интермедиат (1.3 г, 3.59 ммоль) нагревают с метансульфонамидом (2.0 г, 21 ммоль) и K₂CO₃ (4 г, 29 ммоль) в ДМФА (15 мл) в течение 2 час. Смесь охлаждают, прибавляют хлористый метилен, дважды промывают 5 % раствором Na₂CO₃, сушат и упаривают. Остаток очищают флеш- хроматографией на колонке (силикагель, 20% этилацетат / хлористый метилен), получают N- [3- (5- метил- 4- феноксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси)- пропил]- метансульфонамид (1.1 г, 81 %) в виде твердого вещества белого цвета. MS: (M+H)⁺ = 377.

В. Соединение, полученное выше на Стадии А, обрабатывают метансульфонамидом по методике, аналогичной методике, описанной для получения соединения из Примера 24; получают *N*- [3- (4- гидроксид- 5- метилпирроло[2,1-*f*] [1,2,4]триазин- 6- илокси)- пропил]- метансульфонамид (выход 64 %). MS: (M+H)⁺ = 301.

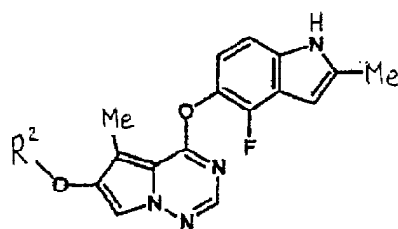
С. Смесь *N*- [3- (4- гидроксид- 5- метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин- 6- илокси)- пропил]- метансульфонамида (530 мг, 1.77 ммоль) в POCl₃ нагревают при 80 °C в течение 1.5 час. Отгоняют летучие и к остатку прибавляют хлористый метилен, последовательно промывают холодным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат, упаривают в вакууме, получают сырой промежуточный хлоримидат (610 мг), который нагревают с 4- фтор- 2- метил- 1*H*- индол- 5- олом (495 мг, 3.0 ммоль) and K₂CO₃ (3.0 г, 22 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 80- 85 °C в течение 2 час. К смеси прибавляют хлористый метилен и осадок отфильтровывают. Фильтрат упаривают, остаток очищают колоночной флеш- хроматографией на силикагеле, элюируют смесью 30 % этилацетат / хлористый метилен. Нужный продукт дополнительно очищают препаративной ВЭЖХ, получают титульное соединение (290 мг, выход 34%) в виде твердого вещества оранжево- коричневого цвета. HRMS (MCBP) (M+H)⁺ Вычислено для C₂₀H₂₂FN₅O₄S: 447.1376. Найдено: 448.1476. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.75 (с, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.03 (д, 1H, J=8.32 Гц), 6.88 (м, 1H), 4.04 (т, 2H, J=5.72 Гц), 3.31 (т, 2H, J=6.16 Гц), 2.90 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.04 (м, 2H). Анализ. Вычислено для C₂₀H₂₁FN₅O₄S: 1.0 H₂O:0.18 ТФК: С 50.57; Н 4.73; N 14.61; S 6.80. Найдено: С 50.44; Н 4.87; N 14.51; S 6.70.

Испытания

Ранее сообщалось, что фенолзамещенные пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазины являются сильными ингибиторами VEGFR- 2 киназы, но имеют плохую биодоступность при пероральном введении. Проводились поиски соединений с лучшими фармакокинетическими свойствами соединений индольного ряда. Введение метильной группы в положение 5 (R³), обеспечило оптимальную активность против VEGFR фермента. Хотя введение метильной группы в положение 2 (R⁴⁴) индольного кольца (R⁴²) не влияет на активность против VEGFR- 2, введение фтора в положение 4 (R⁴³) индольного кольца дает 4-^xкратное увеличение активности против VEGFR- 2.

На основании этих данных для продолжения SAR исследований изучались аналоги с метильными группами R³ и R⁴⁴ и с атомом фтора в качестве R⁴³. Замечено, что соединения с гидроксигруппой в положении R² обладают хорошей активностью в отношении фермента. Поэтому последующее изучение SAR проводили с применением аналогов с простой эфирной группой в положении R². Сложноэфирную группу в положении (R²) превращали в гидроксильную группу (пример 7) последовательно восстановлением, окислением и перегруппировкой Байера- Виллигера. Хотя фенол (пр. 7) является мощным ингибитором киназы, он слабо взаимодействовал с плазмой при пероральном введении. Поэтому фенол алкилировали различными группами и получили ряд производных с простыми эфирными группами в положении R², представленные в Таблице 2. Анализ молекулярных моделей наводит на мысль, что эти соединения могут связываться по сайту связывания АТР и что линкеры в положении R² должны контактировать с растворителем. В соответствии с этой гипотезой заместитель при R² влияет на активность по отношению к киназе только в самой малой степени (косвенно), но способствует модуляции растворимости в водной среде, фармакокинетических свойств и *in vitro* профиля безопасности. Соединения, содержащие аминогруппу, спиртовую или простую эфирную группу R² (Таблица 2), активны против фермента VEGFR- 2, тогда как аналоги, содержащие сульфон (пример 15) или сульфонамидную группу (пример 16), проявляют умеренную активность. В исследовании на мышах 4 часовой пероральной экспозиции в случае аминов обычно наблюдается незначительное воздействие *in vivo* (примеры 8- 11), тогда как при введении соединения со спиртовой, сульфо- (сульфон) или сульфонамидной группой (примеры 12- 16) наблюдается высокая пероральная экспозиция.

Соединения в Таблице 2 далее дифференцировали в зависимости от их активности с помощью анализов фиксации потенциала hERG и склонности к CYP3A4. Соединения с аминогруппой в боковой цепи (пр. 8, 10) проявляли высокую активность в отношении ионного канала hERG и ингибирования CYP3A4, пониженную в 3-гидроксипирролидиновом производном (пр. 11). Соединения, не имеющие аминогруппы в боковой цепи (пр. 12, 14 и 15), проявляют пониженную активность в отношении ионного канала hERG и разброс величин активности в отношении панели изоцимов цитохрома P450 (CYP). Среди испытываемых соединений в случае соединений 11, 12 и 15 наблюдается понижение ингибирования CYP3A4 активности по сравнению с соединениями 13 и 14.

Таблица 2. SAR для соединений с линкером R²

мышь 4х-часовая экспозиция

Соединение	R ²	VEGER-2, IC ₅₀ (μM)	AUC (μM*ч)	C _{max} , (μM)	CYP3A4, IC ₅₀ (μM)	Ингибирование hERG
7	H	0.024	0.2	0.2		ND
6		0.017	14.0	4.2	1.0	70% @ 1 μM
9		0.020	2.2	0.7	0.7	ND
10		0.020	20.5	5.9	3.4	66% @ 1 μM
11		0.024	9.9	3.0	10.0	38% @ 1 μM
12		0.025	186.0	41.0	18.0	IC ₅₀ =18 μM
13		0.040	146.0	56.0	4.0	ND
14		0.042	128.0	41.0	1.0	IC ₅₀ =18 μM
15		0.070	185.0	57.0	17.0	IC ₅₀ =20 μM
16		0.066	96.0	27.0	1.0	ND

Учитывая более высокую ферментную активность к VEGFR- 2, приемлемое связывание с плазматическим белком (человеческим 98.1%) и хороший профиль экспозиции для мышей, для дальнейшего исследования селективности в отношении киназы, фармакокинетики и *in vivo* селективности было выбрано соединение 12, соответствующее соединению по примеру 16 в описании изобретения.

Таблица 3. Профиль селективности соединения 12 в отношении киназы фермент

	энзим	IC ₅₀ (нМ)	K _i (нМ)
5	VEGER-2 (человек)	25	26
	Flk-1 (мышь)	89	28
	VEGER-1	380	60
	FGFR-1	148	
	PDGFR-β	>6000	
10	EGFR	>1900	
	LCK	>2500	
	PKCα	>25000	
	JAK-3	>50000	

Таблица 4. Показатели соединения в 24- часовом исследовании FK у мышей

	Доза мг/кг	AUC μМ*ч	t _{1/2} , ч	MRT, ч	Cl, мл/мин/кг	V _{ss} л/кг	F _{po} , %
20	iv, 10	49	2.7	3.6	9.3	2.0	
	po, 60	224	3.6				88

^a Представлены средние данные для трех животных.

Изучались кинетика фермента и профиль селективности в отношении киназы соединения 12 (Таблица 3, полученно по примеру 16). Найдено, что соединение 12 являются конкурентным АТФ ингибитором человеческого рецептора VEGFR- 2 с величиной K_i 26 нМ. Оно проявляет умеренную активность в отношении двух из трех других киназ, участвующих в ангиогенезе, VEGFR- 1 и FGFR- 1, но хорошую селективность против PDGFR- β. Так как соединение 12 нацелено скорее на мышинные эндотелиальные клетки, нежели на человеческие опухолевые клетки в преclinical in vivo мышинных моделях, были проведены его испытания и было найдено, что оно является хорошим ингибитором Flk- 1, гомолога VEGFR- 2 у мышей. Соединение 12 проявило хорошую селективность против ряда других рецепторных и нереперторных киназ, как показано в Таблице 3.

Изучалось ингибирование соединением 12 пролиферации эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVES). После стимуляции факторами роста VEGF- A или FGF определяли ингибирование пролиферации HUVES. Наблюдали хорошую корреляцию между клеточной активностью и активностью против выделенных ферментов, причем активность против VEGF- стимулированных HUVES (40 нМ) была выше, чем против FGF HUVES (276 нМ). При испытании против панели человеческих опухолевых клеточных линий соединение 12 показало пониженную

антипролиферативную активность ($IC_{50} > 2$ мкМ). В частности активность была низкой против клеточной линии, используемой в мышинной модели эффективности против *in vivo* ксенотрансплантата опухоли (клетки рака молочной железы человека H3396), подтверждающая данные о том, что эффективность соединения определяют его антиангиогенные свойства.

В фармакокинетическом исследовании на мышах (самцы Balb- c) (Таблица 4) соединение 12 вводили перорально в дозе 60 мг/кг в виде раствора в ПЭГ400: Tween80 (75: 25) и внутривенно в дозе 10г/кг в ПЭГ400: вода (3: 2). Соединение быстро всасывалось с $T_{\max}$ 1 час, предпочтительный полупериод существования ($t_{1/2}$) 2.7 час и среднее резидентное время (MRT) 3.6 час. Полученная величина биодоступности при пероральном приеме (F_{po}) в этом эксперименте составляла 88%. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) был высоким, это указывает на интенсивное экстраваскулярное распределение, а системный клиренс (Cl) был значительно ниже, чем печеночный кровоток.

In vivo эффективность соединения 12 оценивали против ксенотрансплантата H3396 у бестимусных мышей (Фигура 1). Однократное ежедневное пероральное введение соединения 12 в виде раствора в смеси ПЭГ400: вода (7: 3) в течение 10 дней (дни 14- 23 после имплантации) ингибировало рост созданной опухоли (размером до 80-120 мм²) в зависимости от дозы. В дозах 60 и 90 мг/кг за период введения дозы наблюдалось почти полное ингибирование роста, ингибирование роста опухоли составляло 85% и 97%, соответственно. Никакой явно выраженной токсичности, определяемой утратой веса и смертностью, не наблюдалось ни в одной группе животных, что наводит на мысль о неоспоримой безопасности (безвредности).

Таблица 5. 24- часовое исследование фармакокинетики соединения 12 на крысах^a

5	Раствор		Тонкая суспензия		
	Доза (мг/кг)	2S	25	100	200
	C _{max} (μM)	6.4	0.55	2.05	1.71
	AUC (μM*ч)	13.4	3.35	8.43	7.61

^a Носитель для исследования в растворе ПЭГ400: этанол: вода (7: 1: 2), а для исследования в суспензии вода плюс 0.1% Tween 80

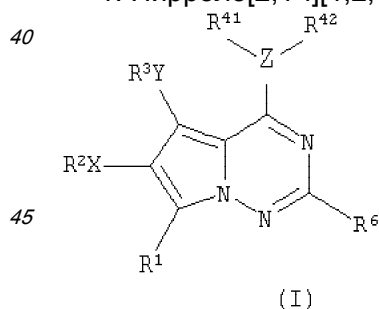
Твердые лекарственные препараты соединения 12 проверяли на крысах, чтобы подтвердить выдвижение этого соединения как кандидата для разработки. Крысам давали дозы тонкоизмельченного соединения 12 в виде суспензии в воде с целью имитировать твердый лекарственный препарат, который будут давать в клинике. В случае дозы 25 мг/кг тонкой суспензии достигалась значительно более низкая экспозиция, чем в случае препарата в виде раствора (Таблица 5). Кроме того, экспозиция лекарства не увеличивалась пропорционально увеличению дозы, это наводит на мысль, что нелинейная фармакокинетика у людей могла бы явиться результатом разработки.

Исследования зависимости структура - свойства показали, что (2R)- 1- (4- (4-фтор- 2- метил- 1H- индол- 5- илокси)- 5- метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин- 6- илокси)пропан- 2- ола (12) является активным при пероральном введении соединения на модели ксенотрансплантата H3396 рака молочной железы человека, причем это соединение демонстрирует почти полный стаз в течение периода введения дозы.

Таким образом, заявленные соединения показали высокую ферментную активность к VEGFR- 2 и могут быть использованы для лечения пролиферативных заболеваний.

Формула изобретения

1. Пирроло[2,1-f][1,2,4]триазины общей формулы I



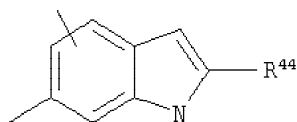
где Z означает O или N, при условии, что когда Z означает O, R^{41} отсутствует, а когда Z означает N, R^{41} означает водород;
 Y отсутствует;
 X означает O, $NHCO_2$ или отсутствует;
 R^1 и R^6 означают водород;

R^3 означает низший алкил;

R^{42} означает радикал формулы

R^{43}

5



где R^{43} означает водород или фтор;

R^{44} означает метил или водород;

10

R^2 означает водород или низший алкил, возможно одно- или многократно замещенный гидрокси, низшим алкокси, галоидом, амино, ди(низший)алкиламино, моно(низший) алкиламино, (низший) алкокси (низший) алкокси, циклопропил, оксиранилом, метансульфонилом, метансульфонамидом, метилсульфанилом, метансульфинилом, диэтиловым эфиром фосфоновой кислоты, оксо, пирролидин-2-оном, пиперидинилом, 1,2,3- или 1,2,4-триазилолом, морфолино, имидазолилом, который сам может быть замещен низшим алкилом, 1,1-диоксотиморфолино, пиридинилокси, тиазолилом, который сам может быть замещен низшим алкилом, ди(низший)алкиламиносульфониламино, моно(низший)алкиламиносульфониламино, формамидной группой, низшим алканоилом, в свою очередь, замещенным амино или ди(низший)алкиламиногруппой; причем если X отсутствует, R^2 означает 1,3,4-оксадиазолил, замещенный галоген (низшим) алкилом, при условии, что R^2 не может обозначать водород, если X обозначает NHCO_2 , их энантиомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли.

15

20

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X обозначает кислород; R^2 обозначает замещенный алкил и R^{43} обозначает фтор.

25

3. Соединение, выбранное из группы, включающей

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ол, 1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-4-(аминосульфониламино)бутан-2-ол,

30

N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-2-гидроксипропил}-метансульфонамид,

(2S)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-1,2-диол,

(2R)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-1,2-диол,

35

(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-2-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-2-ол,

40

(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-3-метоксипропан-2-ол,

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-3-метоксипропан-2-ол,

2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-этанол,

45

N-{2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-этил}-метансульфонамид,

(2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-4-метансульфонилбутан-2-ол,

50

(2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-4-метансульфонилбутан-2-ол,

5-Метил-4-(2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(3-пиперидин-1-илпропокси)-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин,

4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-пиперидин-4-илэтокси)-пирроло[2,1-

- f[1,2,4]триазин,
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метил-6-(3-пиридин-4-илпропокси)-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин,
 {1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илоксиметил]-3-метансульфонилпропил}-диметиламин, 71
 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтиламин,
 {2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтил}-метиламин,
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метил-6-(морфолин-2-илметокси)-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин,
 [2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-диметиламинопропионовой кислоты,
 [2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-амино-4-метилпентановой кислоты,
 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-аминопропионовой кислоты,
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин и
 N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропил}-метансульфонамид.
 4. Соединение, выбранное из группы, включающей
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ол,
 (2S)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-1,2-диол,
 (2R)-3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-1,2-диол,
 (2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-2-ол,
 (2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропан-2-ол,
 (2R)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-3-метоксипропан-2-ол,
 (2S)-1-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-3-метоксипропан-2-ол,
 5-Метил-4-(2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(3-пиперидин-1-илпропокси)-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин,
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метил-6-(2-пиперидин-4-илэтокси)-пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин,
 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтиламин,
 [2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-диметиламинопропионовой кислоты,
 [2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-амино-4-метилпентановой кислоты,
 2-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-1-метилэтиловый эфир [(1R),2S]-2-аминопропионовой кислоты,
 4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-(3-метансульфонилпропокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин и
 N-{3-[4-(4-Фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]-пропил}-метансульфонамид.
 5. (2R)-1-[4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси]пропан-2-ол.

6. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативных заболеваний, содержащая, по меньшей мере, одно из соединений по п.1, и фармацевтически приемлемый носитель.

5 7. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативных заболеваний, содержащая, по меньшей мере, одно из соединений по п.3 и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативных заболеваний, содержащая, по меньшей мере, одно из соединений по п.4 и фармацевтически приемлемый носитель для него.

10 9. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативных заболеваний, содержащая соединение по п.5 и фармацевтически приемлемый носитель для него.

10. Способ лечения пролиферативных заболеваний, заключающийся во введении нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции по п.9.

15 11. Способ лечения рака, заключающийся во введении нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции по п.9.

20

25

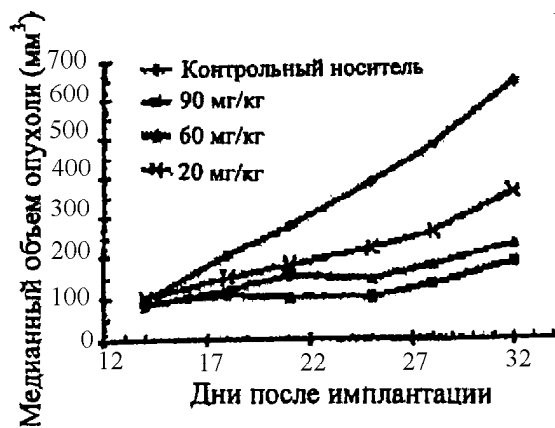
30

35

40

45

50



In vivo противоопухолевая активность соединения 12 в отношении ксенотрансплантатов H3396 при ежедневном однократном приеме в течение 10 дней с дня 14 до дня 23 после имплантации.