

文章编号: 1001-8689(2021)05-0371-13

## 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的合成研究进展

黄娟<sup>1</sup> 龙超久<sup>2</sup>

(1 中国人民解放军西部战区总医院 药剂科, 成都 610083;

2 西南大学化学化工学院 重庆市应用化学重点实验室, 重庆 400715)

**摘要:** 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物是抗病毒药瑞德西韦和多种激酶抑制剂的活性部分和关键合成子。本文综述了近年来合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的主要方法, 并对今后的研究方向进行了展望。

**关键词:** 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪; 瑞德西韦; 激酶抑制剂; 合成

**中图分类号:** R914.5, O621.3, O626 **文献标志码:** A

## Progress on the synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines

Huang Juan<sup>1</sup> and Long Chao-jiu<sup>2</sup>

(1 Department of Pharmacy, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083;

2 Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, School of Chemistry  
and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715)

**Abstract** Pyrrole [2,1-f][1,2,4] triazines is the active part and key synthon of the antiviral drug remdesivir and various kinase inhibitors. In this paper, the synthetic methods of pyrrole [2,1-f][1,2,4] triazines in recent years are reviewed. Future research orientation and prospect are also discussed.

**Key words** Pyrrole [2,1-f][1,2,4] triazine; Remdesivir; Kinase inhibitor; Synthesis

瑞德西韦(Remdesivir, **1**, 图1)为广谱的核苷类抗病毒药。2020年1月, Holshue课题组<sup>[1]</sup>率先报道了瑞德西韦用于治疗新型冠状病毒病(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)取得显著疗效, 从而在全球范围内迅速启动了相关的临床试验。最新研究表明, 瑞德西韦5d疗程显著有效, 临床改善COVID-19患者比标准治疗组高65%, 并且未增加不良反应<sup>[2]</sup>。

7-碘-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(**2**, 图1)是合成瑞德西韦的起始原料之一, 也是该药的关键母核<sup>[3-6]</sup>, 其前体吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(**3**, 图2)同时也是多种激酶抑制剂的活性部分和重要合成子<sup>[7-17]</sup>。近年来, 越来越多含吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪结构的候选化合物有望进入临床试验<sup>[18-21]</sup>。因此, 如何简便而高效地合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物, 对于瑞德西

韦的合成以及其它一系列新药研发都具有重要参考价值。

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪结构中包含了一个五元的吡咯环和一个六元的1,2,4-三嗪环, 经逆合成分

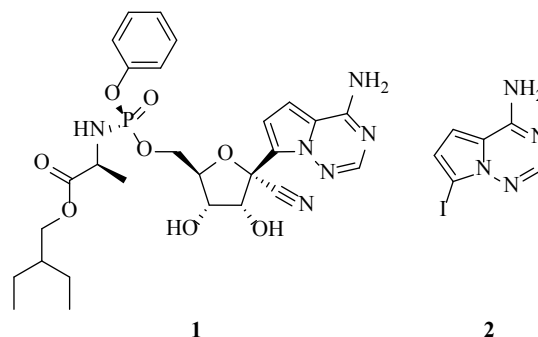


图1 瑞德西韦及其主原料7-碘-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺  
Fig. 1 Remdesivir and 7-iodopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-4-amine

收稿日期: 2020-03-15

作者简介: 黄娟, 女, 生于1985年, 硕士, 主管药师, 主要研究方向为药物合成与制剂, E-mail: huangjuanchj@qq.com

析, 可把该并环母核的合成设计出以下4种方案: (1)以吡咯环为基础构建1,2,4-三嗪环; (2)以1,2,4-三嗪环为基础构建吡咯环; (3)以小分子为原料, 先构建吡咯环, 再环化形成1,2,4-三嗪环; (4)以小分子为原料, 先构建1,2,4-三嗪环, 再环化形成吡咯环(图3)。然而, 对于取代基( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ )简单的吡咯类

化合物, 一般容易得到, 但是1,2,4-三嗪环则较为昂贵, 无论市场上还是实验室能获得取代( $R^1$ 、 $R^2$ )的1,2,4-三嗪类化合物都十分有限<sup>[22-25]</sup>, 因此第(2)和第(4)种方案实际上难以实现。根据吡咯环上取代基的不同, 选择第(1)或第(3)种方案来设计吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的合成路线, 是目前主流的研究

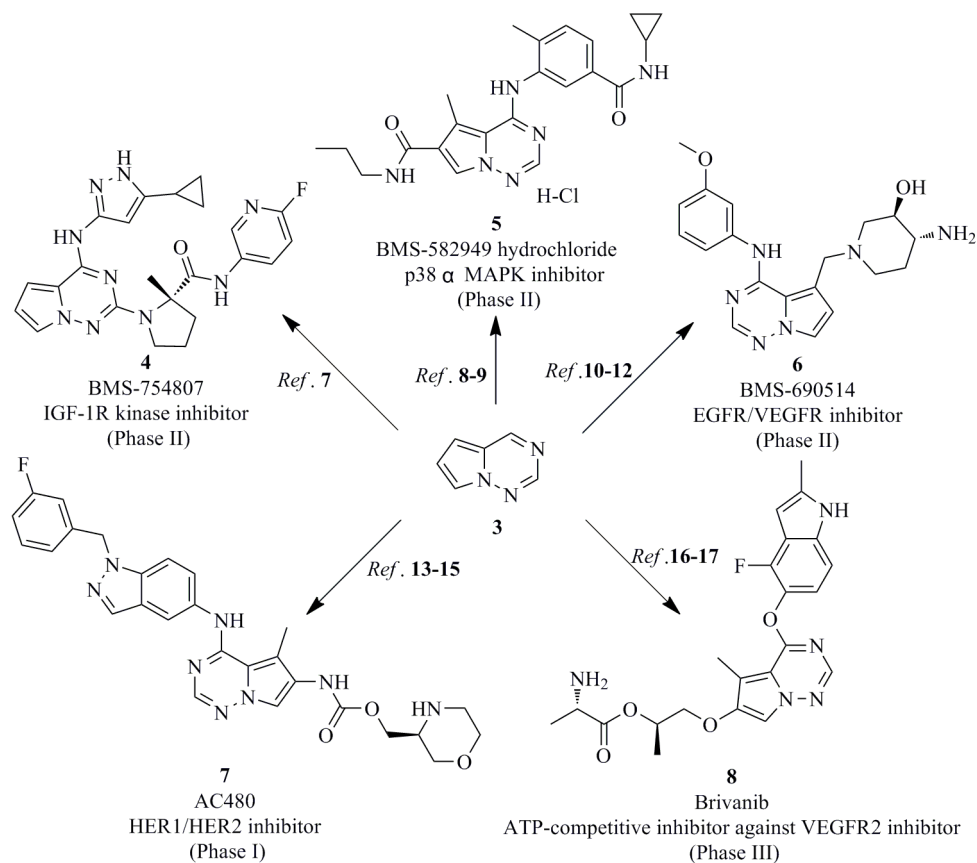


图2 具有吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪结构的激酶抑制剂

Fig. 2 Kinase inhibitor containing pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine structure

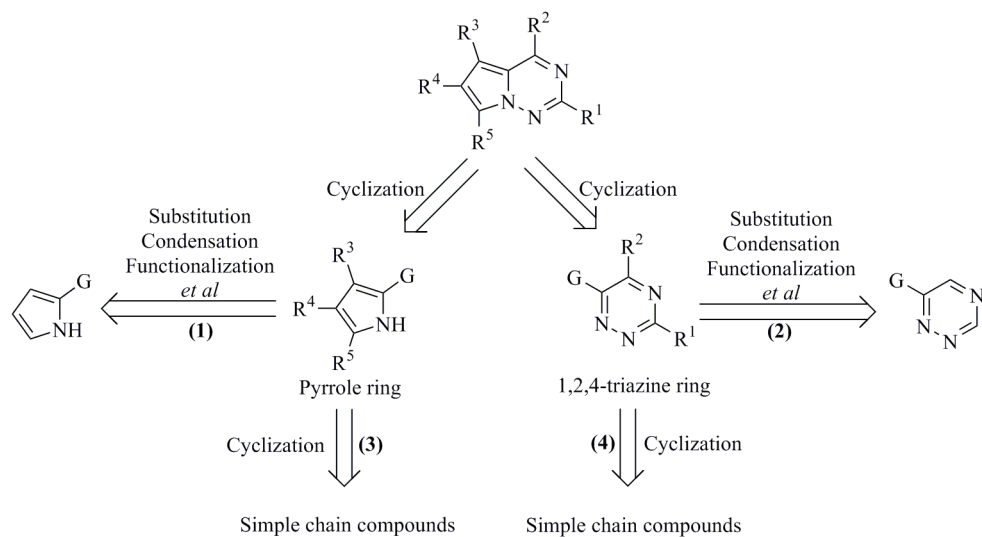


图3 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物逆合成分析

Fig. 3 Retro-synthetic analysis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines

思路。

## 1 以吡咯环为基础构建1,2,4-三嗪环的方法

对于一些简单的取代吡咯化合物，在市场上购买或者在实验室经过简单的步骤就能获得，因此可以直接以这些化合物为原料来构建1,2,4-三嗪环。根据环化基团的不同，主要有以下几类合成方法。

### 1.1 酰胺环化法

酰胺环化法是目前文献报道较多的合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的方法之一。通过在吡咯的2-位引入甲酰胺基，在N-位氨化后也引入一个甲酰胺或者类似物，从而在强碱性条件下分子内缩合即构建得到1,2,4-三嗪环。

1994年，Patil课题组<sup>[26]</sup>报道了以2-吡咯甲醛(**9**)为起始原料，在HOSA和KOH条件下直接合成得到N-氨基吡咯腈(**10**)，**10**水解得到酰胺**11**，**11**经N-甲酰基取代后最终在强碱中环化，得到次黄嘌呤类似物吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(**13**)的合成路线，环化收率73%，总收率15%。另一方面，**11**与苯甲酰异硫氰酸酯经取代、水解得到硫脲化合物**15**，**15**在碱性醋酸铜中回流进行环合脱硫，得到另一个2-位氨基

取代的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物**16**，环化收率72%，总收率13%(图4)。

Hunt等<sup>[13]</sup>和White等<sup>[27-28]</sup>分别以甲基、烃基等取代的吡咯为起始原料，通过酰胺环化法合成得到了多个不同的化合物，并在产物的4位进一步通过溴代，而引入芳氨基或芳氧基等，从而发展了一系列具有抗癌活性的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类极光激酶抑制剂(**22~23**，图5)。环化收率最高能够达到89%。值得注意的是，不同位置烷基取代基对第一步Vilsmeier-Haack反应收率影响很大，因为常伴随着异构体杂质的生成。此外，Hunt在氰基转化为酰胺步骤中，尝试用NaH替代KOH增强体系的碱性，可提高收率(达到94%)。

Mastalerz等<sup>[29-30]</sup>、Xin等<sup>[31]</sup>和Xi等<sup>[32]</sup>在N-位以乙氧羰基替代甲酰基，酰胺环化合成得到吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二酮(**27**)，并进一步得到二氯化物**29**，从而可以合成一系列激酶抑制剂的候选化合物。这个方法也适用于4-硝基取代的吡咯为原料<sup>[33-34]</sup>(图6)。

### 1.2 甲酸酯环化法

甲酸酯环化法是另一类目前应用较为广泛的合成

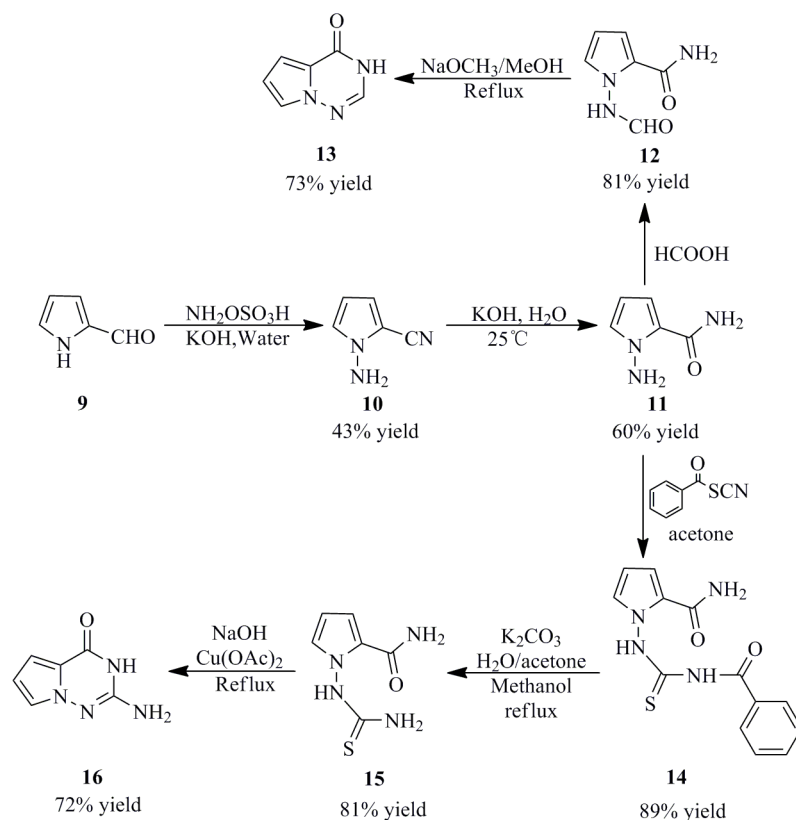


图4 酰胺环化法合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 4 Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by amide-cyclization

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的方法。将吡咯2-位的酰胺换成甲酸酯基,可以使底物的适应范围更大。

### 1.2.1 分子内的甲酸酯环化法

1979年, Migliara课题组<sup>[35]</sup>在研究桥头氮环类衍生物的过程中,发展了一类分子内的甲酸酯与甲酰胺缩合环化构建1,2,4-三嗪环的方法,用于合成7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二酮(**33**, 图7), 环化收率仅有60%。

### 1.2.2 分子间的甲酸酯环化法

近年来, 研究者们更多地是通过吡咯-2-甲酸酯

与酰胺、醛、亚胺等的分子间缩合环化来构建1,2,4-三嗪环。如White等<sup>[27]</sup>的研究中提供了第二个方案, 即吡咯-2-甲酸酯与甲酰胺的分子间缩合, 可以合成一些酰胺环化法似乎不容易实现的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪衍生物。这样的路线被用来合成不同结构的分子<sup>[36-39]</sup>(图8), 但是这种环化必须在微波或者190℃高温下进行, 条件比较苛刻, 一定程度上也限制了其底物范围。

Kumar等<sup>[40]</sup>在反应体系中加入乙酸铵作为质子供体, 以Leuckart反应的条件合成了各种吡咯并三嗪

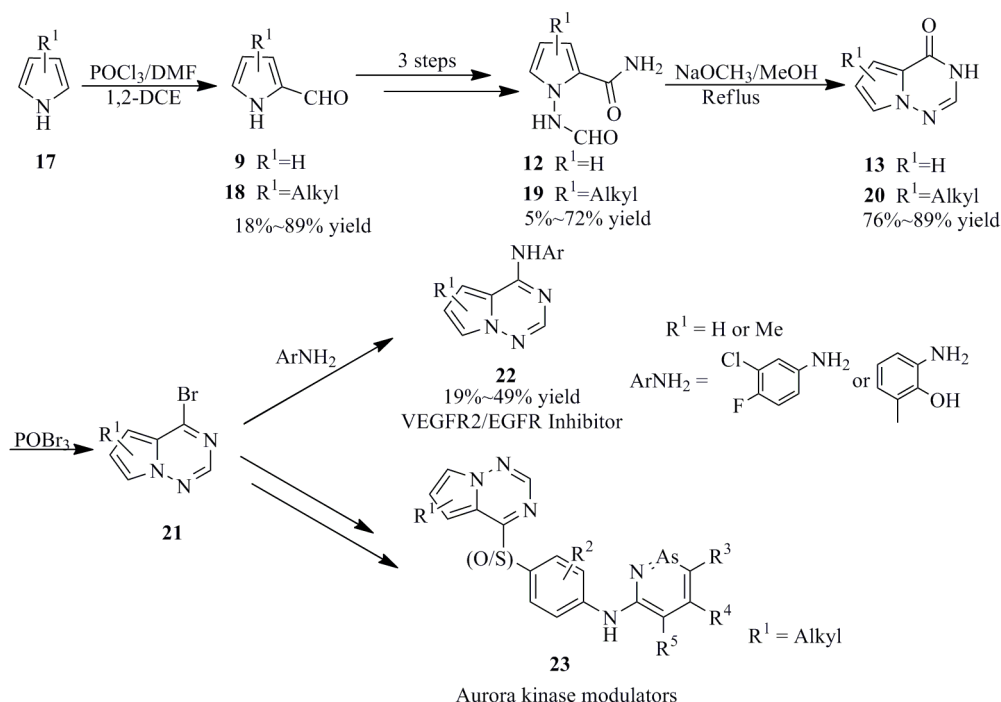


图5 烷基取代的吡咯合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 5 Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines via alkyl-substituted 2-formylpyrroles

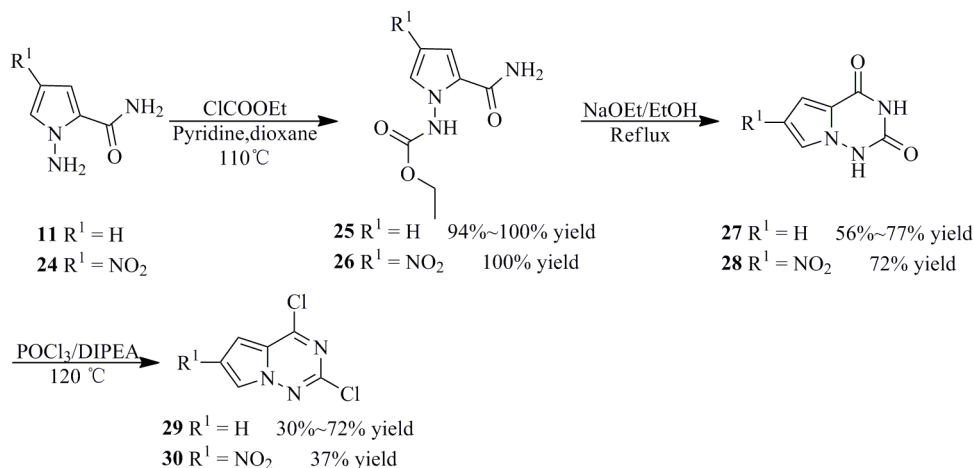


图6 2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的合成

Fig. 6 Synthesis of 2,4-dichloropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine

酮和吡啶并三嗪酮,从而扩大了环化反应的适用范围。Kumar等<sup>[40]</sup>认为环化的发生实际上是N-甲酰基酰胺中间体(**43**)在Leuckart条件下的亚胺化过程(图9)。

Babu等<sup>[41]</sup>和Watterson等<sup>[42]</sup>研究了脒酯缩合的方法来构建1,2,4-三嗪环,以吡咯-2-甲酸乙酯(**34**或**44**)为起始原料,经氨基取代后,在甲脒醋酸盐存在下进行分子间的偶联环化反应,只需要85℃的温度即可合成得到**13**或**46**,环化收率达69%,进一步氯代可得到产物**37**或**47**(图10)。该方法在一定程度上改进了环化的条件,但底物的可适应范围需要更深入地研究。

### 1.3 甲脒环化法

在图4中,吡咯-2-甲酰胺(**11**)的获得,需要经历由2-甲酰基先转变成氰基再水解的两步反应,操作复杂且收率较低,影响了合成的效率。因此,Patil和他的同事<sup>[26]</sup>提出了更为简短便捷的吡咯-2-甲脒直接进行环化的方案,用**10**和**48**,分别与甲脒或甲脒衍生物以分步法和一锅法合成了4-氨基取代的**52**和

**53**,从收率上看,一锅法更具有优势(可达66%)。同样地,**10**和碳酸胍在碱性条件下缩合,得到吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二胺(**55**),收率62%。O'Connor等<sup>[43]</sup>将一锅法应用于双氰基吡咯化合物,合成得到**54**(图11)。

李宝林等<sup>[44]</sup>用DMF-DMA替代甲脒醋酸盐,与吡咯-2-乙脒缩合、通过Dimroth重排一锅法引入N-取代氨基,生成了4-芳氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪化合物**59~62**,环化收率26%~45%,总收率21%~37%(图12)。

由此可见,与酰胺环化法相比,甲脒环化法大大缩短了反应步骤,并且条件温和、操作简便,提高了合成氨基取代的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的效率,若能有良好的底物适应范围,将具备极大的应用潜力。

### 1.4 甲醛环化法

为了更高效地构建1,2,4-三嗪环,Patil等<sup>[26]</sup>还研究了将吡咯-2-甲醛直接进行环化的方案。5-乙基吡

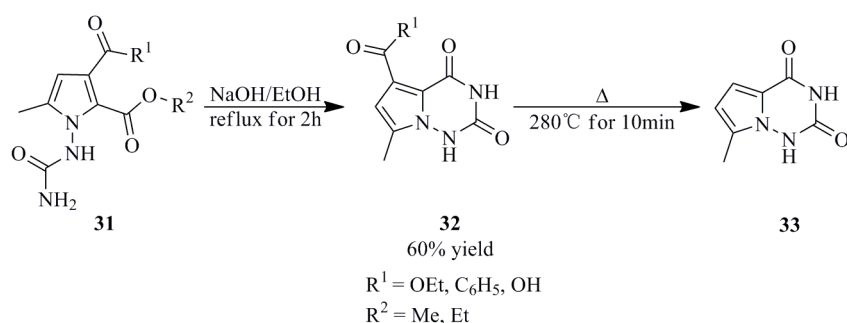


图7 7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二酮的合成

Fig. 7 Synthesis of 7-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-2,4-dione

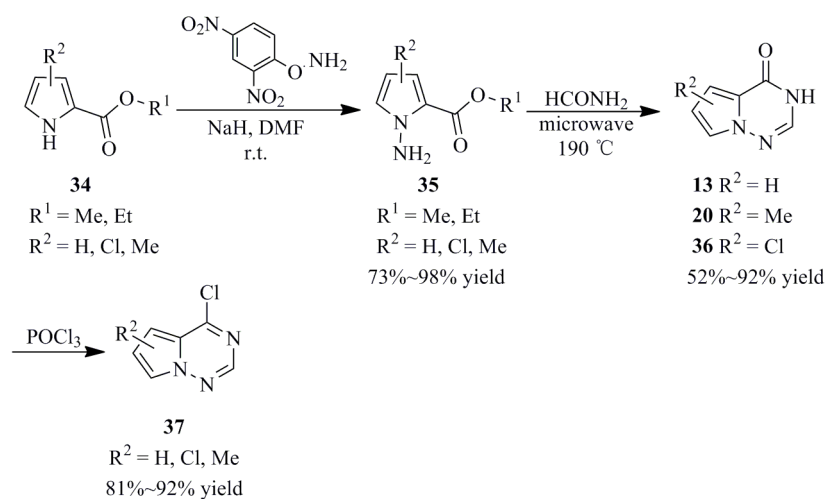


图8 吡咯-2-甲酸酯与甲酰胺环化合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 8 Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by cyclization via pyrro-2-formate and formamide

咯-2-甲醛(18)经氨化、与甲脒醋酸盐在乙醇中回流闭环,以总收率27%得到7-乙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(**64**,图13)。反应副产物较多,因为醛基本就是不稳定的基团,在剧烈的条件下难以适应。相较于其他几种环化方法,甲醛环化法难度大,目前很少被采用。

## 2 先合成吡咯环再构建1,2,4-三嗪环的方法

早期的研究中,路线设计常需要从合成吡咯环开始。虽然现在相当一部分吡咯环衍生物已经成为市售商业品,但对于一些复杂的吡咯环衍生物而言,先合成吡咯环再构建1,2,4-三嗪环的方法仍然是必要的。如图14,常用的吡咯合成法有Hantzsch

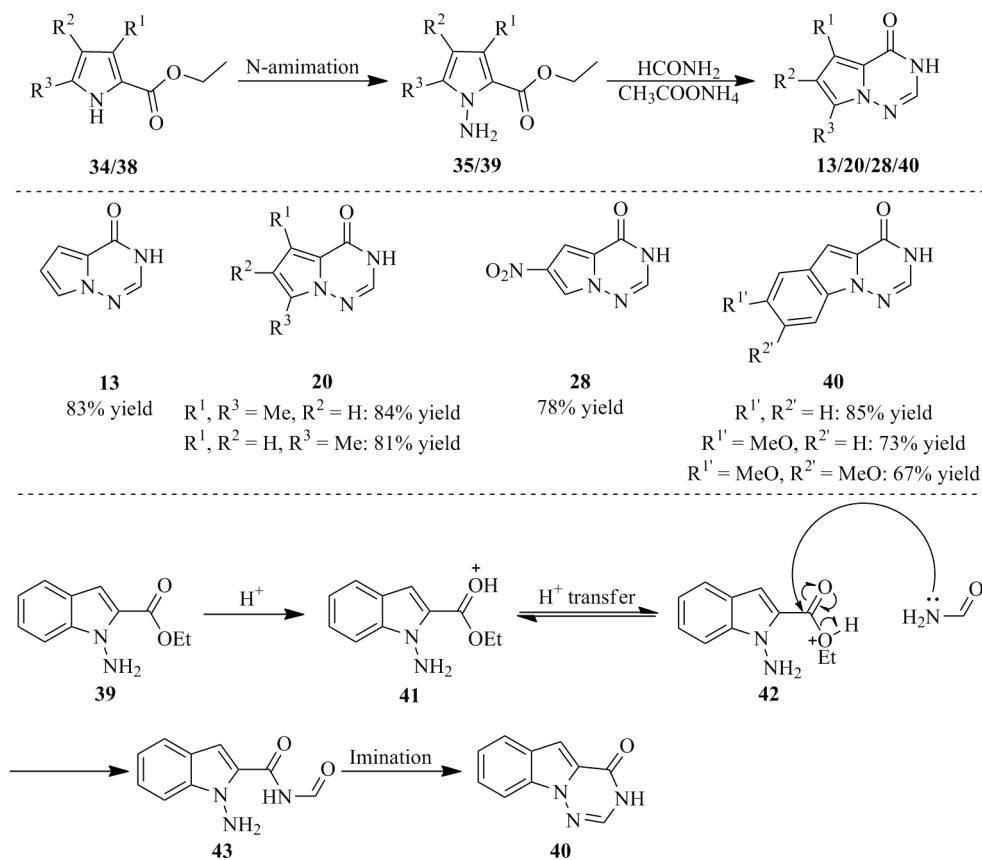


图9 利用Leuckart反应条件进行的环化及其机理

Fig. 9 Cyclization using Leuckart reaction condition and its proposed mechanism

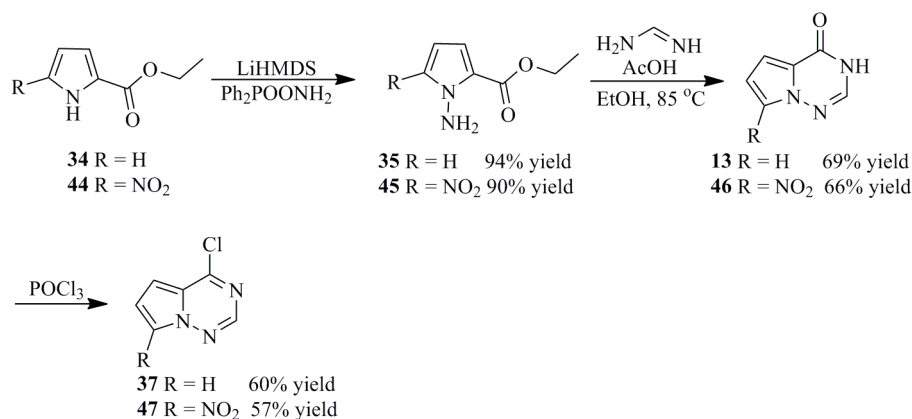


图10 脒酯偶联环化法

Fig. 10 Coupling and cyclization in the presence of formamidine acetate



法<sup>[45-46]</sup>, Piloty-Robinson法<sup>[45,47]</sup>, Knorr法<sup>[45,48-49]</sup>, Van Leusen法<sup>[50]</sup>, Barton-Zard法<sup>[51]</sup>, 钯催化法<sup>[52-53]</sup>, Zavyalov法<sup>[54-55]</sup>和Clauson-Kaas法<sup>[56-57]</sup>等。在合成吡

咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物时, 需要根据实际情况选用吡咯合成法, 并结合不同的构建1,2,4-三嗪环的方法, 设计简便高效的合成路线。

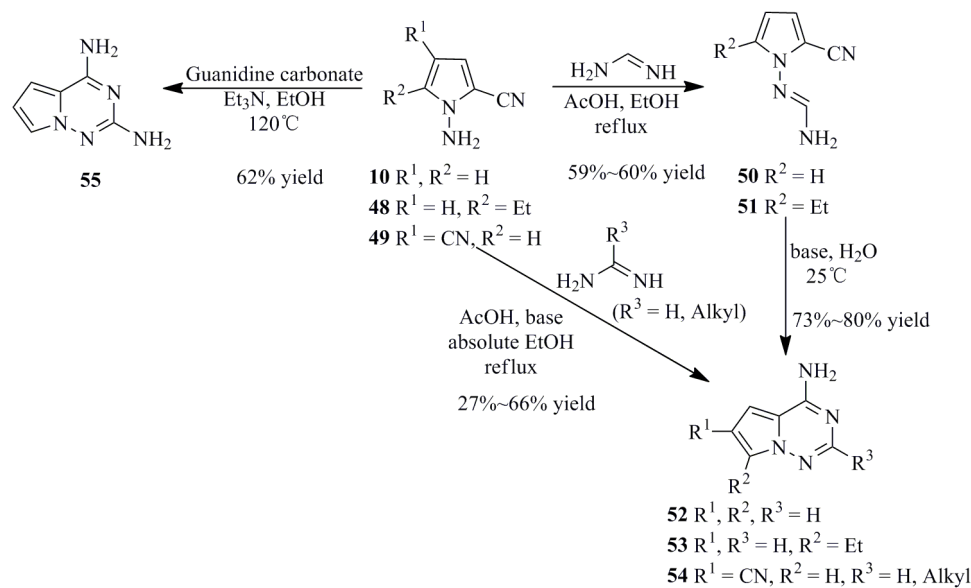


图11 甲腈环化法合成氨基取代的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 11 Synthesis of amino-substituted pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by carbonitrile-cyclization

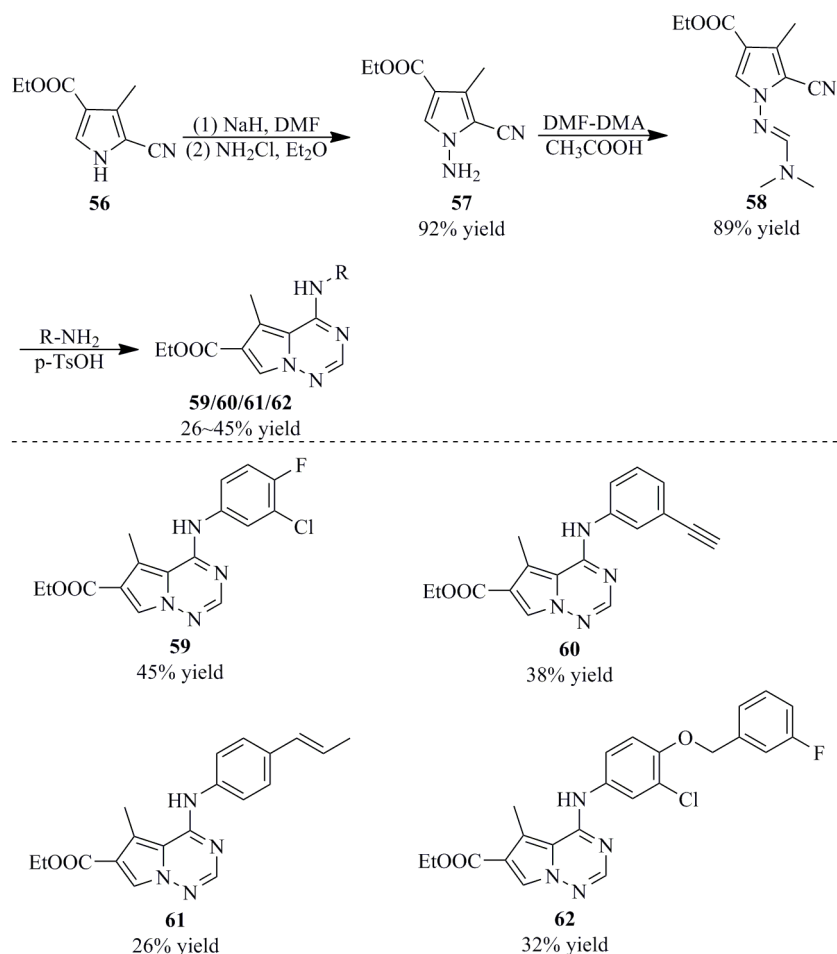


图12 甲腈环化法合成4-芳氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 12 Synthesis of 4-arylaminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by carbonitrile-cyclization

## 2.1 Clauson-Kaas吡咯合成法

Clauson-Kaas吡咯合成法是目前应用最为广泛的先合成吡咯环再构建1,2,4-三嗪环的方法,具有相对较广的底物范围,操作简便,反应条件易控等特点。

Babu等<sup>[41,58]</sup>报道了一种先合成吡咯环,再构建三嗪环的合成方法(图15),以Boc保护的肼为起始原料,通过Clauson-Kaas反应合成吡咯环(66),再与氯磺酰异氰酸酯(CSI)反应引入2-氰基,随后通过酰胺环化法依次合成得到13和37。该路线合成吡咯环的收率达到了57%。值得注意的是,在闭合形成1,2,4-三嗪环的过程中,Babu等<sup>[41]</sup>使用原甲酸三乙酯与酰胺分子间的缩合,比之前更多采用分子内酰胺环合的方法条件更温和、操作更简便且13的收率大大提高(91%)。

O'Connor等<sup>[43]</sup>、Dixon等<sup>[59]</sup>同样以Clauson-Kaas法合成得到67,但是在构建1,2,4-三嗪环时采用了甲脒环化法:酸性条件下脱保护后在甲脒醋酸盐条件

下闭环得到4-氨基取代的化合物52和71(图15)。

2019年,竺伟等<sup>[60]</sup>将Clauson-Kaas吡咯合成法结合分子内脒酯缩合,设计了另一条路线,合成得到6-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(70,图15)。

## 2.2 异氰酸酯和醛反应生成吡咯环的方法

近年来,一些新型的吡咯合成法被用于特定种类的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的合成。2005年,Fink课题组<sup>[61]</sup>以各种醛类化合物(72)为起始原料,与2当量的异氰酸酯(73)在强碱性条件下一锅反应,得到一系列吡咯二酯化合物(74),收率可达到60%。74经二苯基磷酰羟胺的N-氨基化后,再与甲酰胺在高温下进行分子间甲酰胺环化,得到6种吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮为母核的化合物(76,图16)。

## 2.3 氧化法

氧化法是另一类新型的吡咯合成法,根据选择的氧化剂不同,主要包括MnO<sub>2</sub>氧化法和NBS/NCS氧

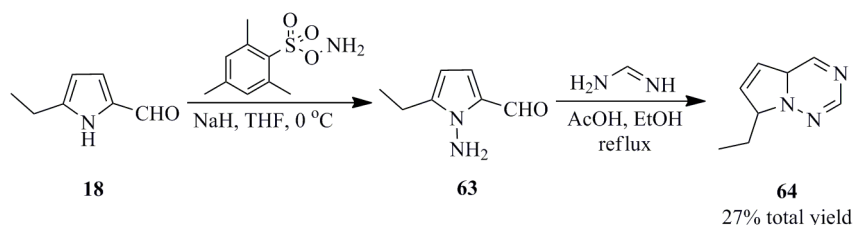


图13 甲醛环化法合成7-乙基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

Fig. 13 Synthesis of 7-ethylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by formaldehyde-cyclization

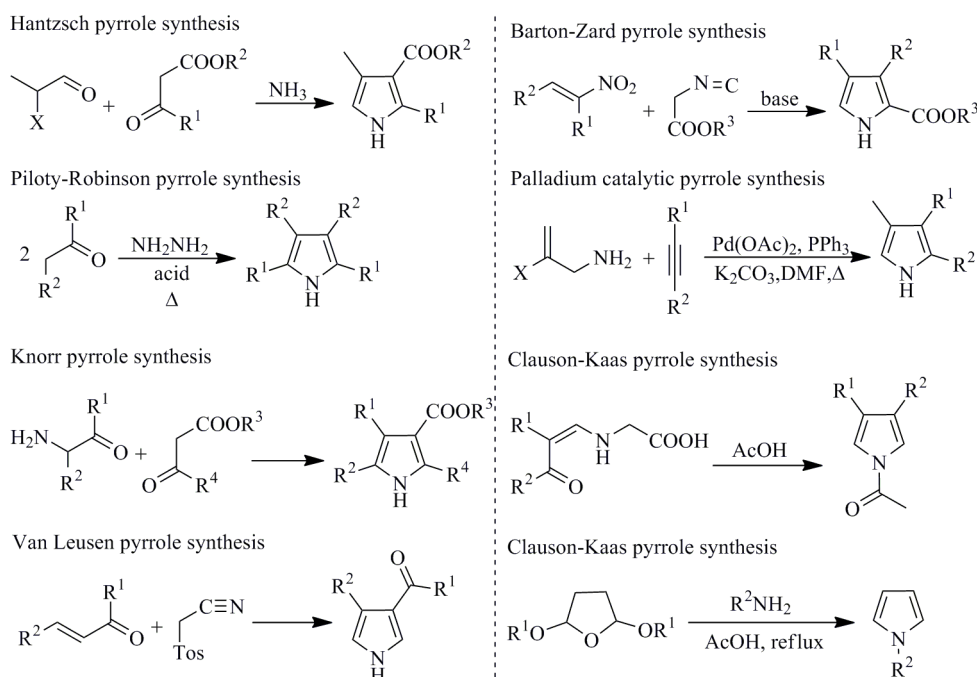


图14 经典的吡咯合成法

Fig. 14 Classical synthesis methods of pyrrole



化法。

### 2.3.1 MnO<sub>2</sub>氧化法

2019年, Watterson等<sup>[42]</sup>以N-Boc-四氢吡咯烷-2-甲酸甲酯-4-酮(**77**)为起始原料, 经DAST氟化、TFA脱Boc得到相应的二氟吡咯烷**78**, **78**在MnO<sub>2</sub>介导下氧化并脱氟、脱保护, 得到吡咯环**79**, 随后**79**在碱性条件下与氨反应、环化得到6-氟吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(**80**)。**80**经过氯化、氨化、溴化三步反应则可得到重要的活性分子中间体**81**(图17)。该方法也为在吡咯并三嗪环上引入氟原子或不同种类卤原子提供了参考。

### 2.3.2 NBS/NCS氧化法

N-溴代丁二酰亚胺(NBS)和N-氯代丁二酰亚胺(NCS)是常用的选择性溴化剂和氯化剂。近年来, NBS和NCS也可作为氧化剂用于合成<sup>[62-65]</sup>。

2014年, Finlay等<sup>[66]</sup>将NBS和NCS作为氧化剂应用于吡咯环的合成。如图18, 他们分别以N-Boc-吡咯烷-2-甲酸甲酯(**82**)和2-甲基-3,4-二H-吡咯(**86**)为原料, 在NBS或NCS作用下将吡咯烷烃氧化成吡咯环**83**和**87**。**83**经历Suzuki偶联、脱保护、N-氨化、酰化, 得到**84**, **87**经N-氨化、酰化, 得到3-氯取代的化合物**88**。**84**和**88**分别再在加压条件下与氨环合得

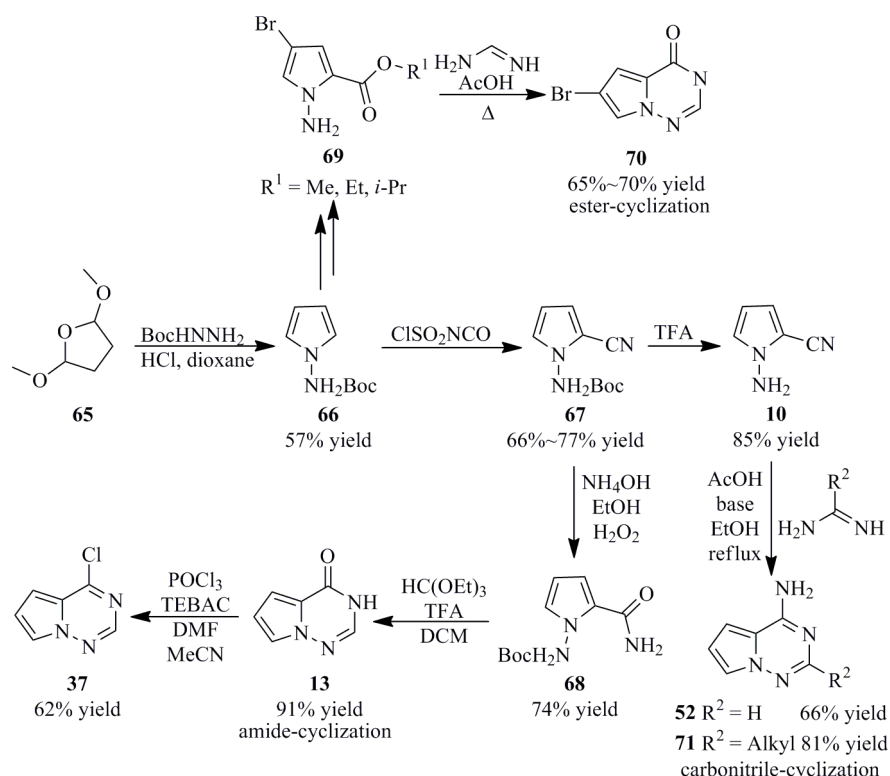


图15 Clauson-Kaas法合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 15 Synthesis of 4-chloropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines by Clauson-Kaas reaction

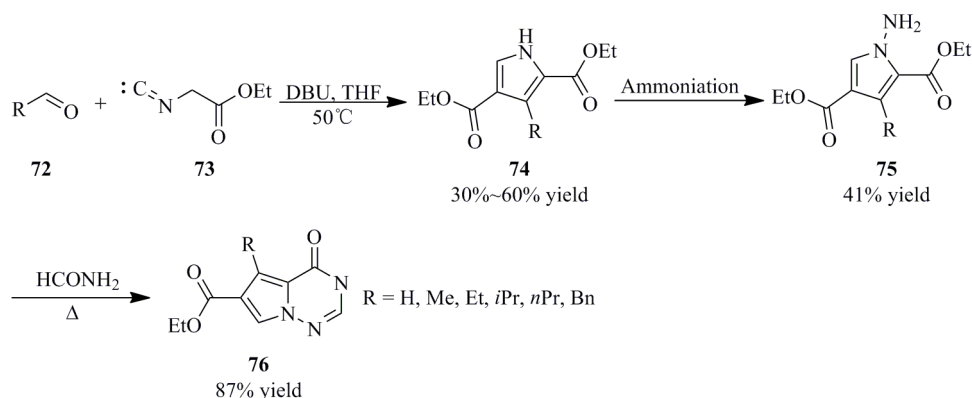


图16 异氰酸酯和醛合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 16 Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazines via isocyanates and aldehydes

到2,5-二取代的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(**85**)和5-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2,4-二酮(**89**)。

#### 2.4 Brivanib的合成

布立尼布(brivanib, **8**)是百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb, BMS)研发的一种ATP竞争性的VEGFR2抑制剂,目前已进入临床III期试验<sup>[16-17]</sup>。2011年,Tran等<sup>[67]</sup>报道了brivanib的合成路线:以乙酰乙酸乙酯(**90**)为起始原料,与DMF-DMA缩合得到烯胺**91**,**91**与2-氨基丙二酰胺在冰醋酸的作用下缩合闭环得到吡咯-2-酰胺**92**,**92**在强碱性条件下,经常规加热或微波加热进行N-氨化,以38%~76%的收率得到**93**,**93**与原甲酸三乙酯进行酰胺环合构建1,2,4-三嗪环,并在此引入了<sup>14</sup>C,追踪成环C原子的来源为原甲酸三乙酯。随后,合成的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮化合物(**94**),通过8步反应,最终得到了药物分子Brivanib。其中,吡咯环的环合收率仅40%,路线总收率3%(图19)。

虽然此路线中构建吡咯环的方法与此前的传统合成法均不同,但是由于其适用的底物种类十分有限,环化收率较低,应用潜力不大,仅适用于少数特别需要的化合物的合成。

#### 3 总结与展望

吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪结构作为各种激酶抑制剂的母核或活性部分,有着广泛的需求,其合成方法的开发具有重要的应用前景。经过最近十多年的研究,合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物的方法已经较多。但是从相关文献资料调研结果看,现有方法都集中在以吡咯环为基础构建1,2,4-三嗪环和先合成吡咯环再构建1,2,4-三嗪环这两类上,从而大大限制了其应用范围,特别是对于三嗪环2-位和吡咯环5-,6-,7-位取代基种类的扩展,以及环上手性取代基的引入,都缺乏可行的方法。

另一方面,目前已知的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类活性分子,均处在早期药物发现和临床研究阶

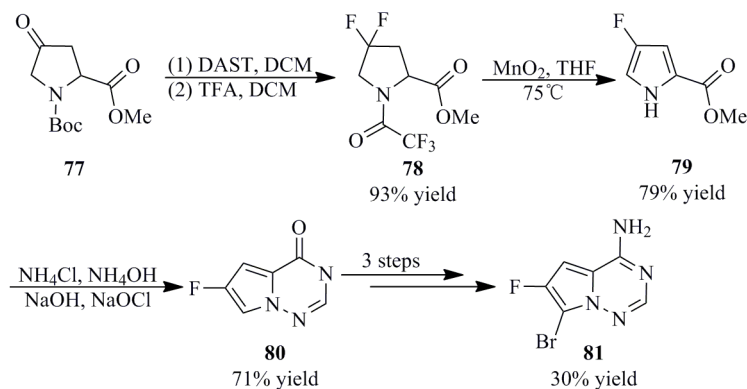


图17  $\text{MnO}_2$ 氧化法合成6-氟-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪

Fig. 17 Synthesis of 6-fluoro-7-bromopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine by  $\text{MnO}_2$  oxidation

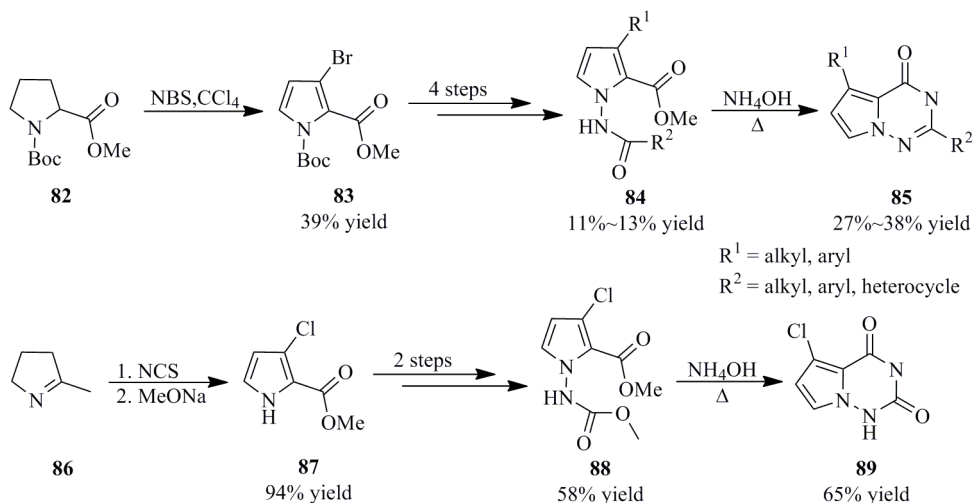


图18 NBS/NCS氧化法合成吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类化合物

Fig. 18 Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine by NBS/NCS oxidation

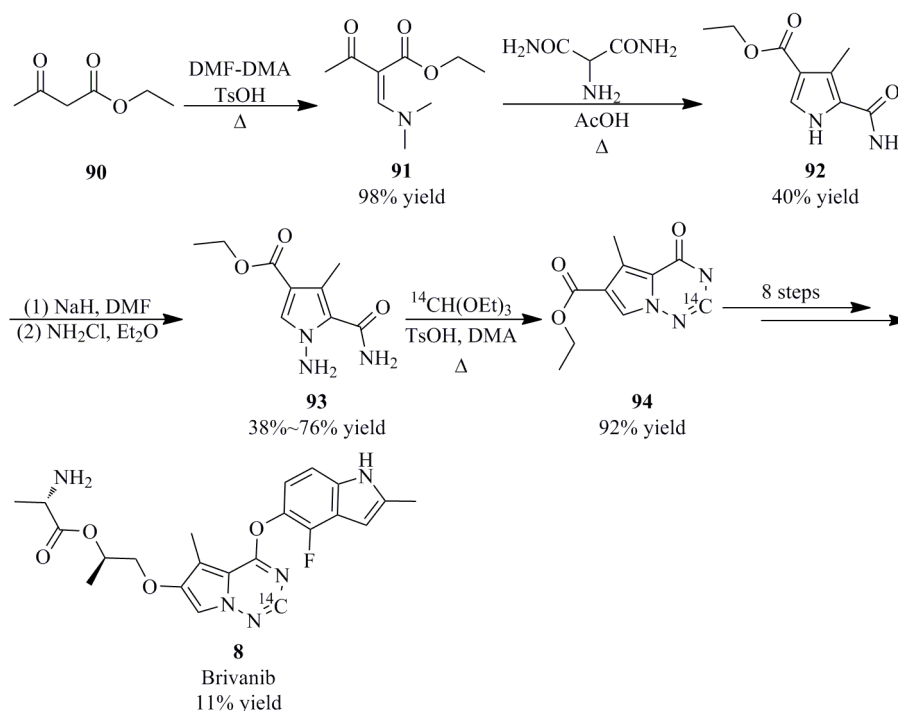


图19 布立尼布的合成

Fig. 19 Synthesis of Brivanib

段, 现有合成方法和路线的设计旨在适应更快更好地筛选分子, 大多数取代基团在合成后期引入, 而对于合成路线的合理性、应用性都没有进行更深入的研究。

综上所述, 以吡咯环为基础构建1,2,4-三嗪环被证明是目前行之有效的办法, 用于筛选的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪类活性化合物越来越多。但是, 如何更早更有效地在吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪环上引入取代基和构建手性基团, 提高目标物的合成效率, 将成为今后合成此类化合物时值得关注的研究内容。

### 参考文献

- [1] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-936.
- [2] Gilead. Gilead announces results from phase 3 trial of Remdesivir in patients with moderate COVID-19[EB/OL]. (2020-06-01)[2020-06-05]. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19>.
- [3] Warren T K, Jordan R, Lo M K, *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys[J]. *Nature*, 2016, 531(7594): 381-385.
- [4] Siegel D, Hui H C, Doerffler E, *et al.* Discovery and synthesis of a phosphoramidate prodrug of a pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] adenine C-nucleoside (GS-5734) for the treatment of Ebola and emerging viruses[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(5): 1648-1661.
- [5] Sheahan T P, Sims A C, Graham R L, *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 396(9): 3653-3663.
- [6] Li Q F, Lescrinier E, Groaz E, *et al.* Synthesis and biological evaluation of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine C-nucleosides with a ribose, 2'-deoxyribose, and 2', 3'-dideoxyribose sugar moiety[J]. *Chem Med Chem*, 2018, 13(1): 97-104.
- [7] Wittman M D, Carboni J M, Yang Z, *et al.* Discovery of a 2,4-disubstituted pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine inhibitor (BMS-754807) of Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) kinase in clinical development[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(23): 7360-7363.
- [8] Liu C, Lin J, Wroblewski, S T, *et al.* Discovery of 4-(5-(cyclopropylcarbamoyl)-2-methylphenylamino)-5-methyl-N-propylpyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazine-6-carboxamide (BMS-582949), a clinical p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitor for the treatment of inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2010, 53(18): 6629-6639.
- [9] Emami H, Vucic E, Subramanian S, *et al.* The effect of BMS-582949, a P38 mitogen-activated protein kinase (P38 MAPK) inhibitor on arterial inflammation: a multicenter FDG-PET trial[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2): 490-496.
- [10] Marathe P, Tang Y W, Slecicka B, *et al.* Preclinical pharmacokinetics and *in vitro* metabolism of BMS-690514, a potent inhibitor of EGFR and VEGFR2[J]. *J Pharm Sci*,

- 2010, 99(8): 3579-3593.
- [11] Wong T W, Lee F Y, Stuart E, *et al.* Antitumor and antiangiogenic activities of BMS-690514, an inhibitor of human EGF and VEGF receptor kinase families[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(12): 4031-4041.
- [12] Nokihara H, Yamamoto N, Yamada Y, *et al.* A phase I study of BMS-690514 in Japanese patients with advanced or metastatic solid tumors[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2012, 70(4): 559-565.
- [13] Hunt J T, Mitt T, Borzilleri R, *et al.* Discovery of the pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine nucleus as a new kinase inhibitor template[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(16): 4054-4059.
- [14] Wong T W, Lee F Y, Yu C, *et al.* Preclinical antitumor activity of BMS-599626, a pan-HER kinase inhibitor that inhibits HER1/HER2 homodimer and heterodimer signaling[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20): 6186-6193.
- [15] Torres M A, Raju U, Molkentine D, *et al.* AC480, formerly BMS-599626, a pan Her inhibitor, enhances radiosensitivity and radioresponse of head and neck squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Invest New Drugs*, 2011, 29(4): 554-561.
- [16] Bhide R S, Cai Z W, Zhang Y Z, *et al.* Discovery and preclinical studies of (R)-1-(4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-5-methylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-yloxy)propan-2-ol(BMS-540215), an *in vivo* active potent VEGFR-2 inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2006, 49 (7): 2143-2146.
- [17] Huynh H, Ngo V C, Fargnoli J, *et al.* Brivanib alaninate, a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases, induces growth inhibition in mouse models of human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19): 6146-6153.
- [18] Hunt J T, Bhide R S, Borzilleri R M, *et al.* Pyrrolotriazine inhibitors of kinases: WO, 0071129A1[P]. 2000-11-30.
- [19] Sampognaro A J, Wittman M D, Carboni J M, *et al.* Proline isosteres in a series of 2,4-disubstituted pyrrolo[1,2-f][1,2,4] triazine inhibitors of IGF-1R kinase and IR kinase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(17): 5027-5030.
- [20] Harikrishnan L S, Kamau M G, Wan H H, *et al.* Pyrrolo[1,2-f]triazines as JAK2 inhibitors: Achieving potency and selectivity for JAK2 over JAK3[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(5): 1425-1428.
- [21] Wang M, Gao M Z, Zheng Q H. Synthesis of carbon-11-labeled 4-(phenylamino)-pyrrolo [2,1-f][1,2,4]triazine derivatives as new potential PET tracers for imaging of p38  $\alpha$  mitogen-activated protein kinase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(16): 3700-3705.
- [22] Kozhevnikov V N, Kozhevnikov D N, Shabunina O V, *et al.* An efficient route to 5-(hetero)aryl-2,4'-and 2, 2'-bipyridines through readily available 3-pyridyl-1,2,4-triazines[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(11): 1791-1793.
- [23] Park Y, Kim Y, Chang S. Transition metal-catalyzed C-H amination: scope, mechanism, and applications[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(13): 9247-9301.
- [24] Timsina Y N, Gupton B F, Ellis K C. Palladium-catalyzed C-H amination of C(sp<sup>2</sup>) and C(sp<sup>3</sup>)-H bonds: mechanism and scope for N-based molecule synthesis[J]. *ACS Catal*, 2018, 8(7): 5732-5776.
- [25] Dowling M S, Jiao W H, Hou J, *et al.* Modular synthesis of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazines via the cyclodehydration of  $\beta$ -keto-N-acylsulfonamides with hydrazine salts[J]. *J Org Chem*, 2018, 83(7): 4229-4238.
- [26] Patil S A, Otter B A, Klein R S. Synthesis of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine congeners of nucleic acid purines via the N-amination of 2-substituted pyrroles[J]. *J Heterocyclic Chem*, 1994, 31(4): 781-786.
- [27] White R, Human J B. Aurora kinase modulators and method of use: WO, 2009117157A1[P]. 2009-09-24.
- [28] White R, Human J B. Aurora kinase modulators and method of use: US, 8404694B2[P]. 2013-03-26.
- [29] Mastalerz H, Wittman M D, Zimmermann K, *et al.* Pyrrolotriazine kinase inhibitors: WO, 2008005956A2[P]. 2008-01-10.
- [30] Mastalerz H, Vyas D M, Trainor G L, *et al.* Pyrrolotriazine compounds useful as kinase inhibitors and methods of treating kinase-associated conditions therewith: US, 20070004731A1[P]. 2007-01-04.
- [31] Xin M H, Zhang L D, Tang F, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine derivatives as novel hedgehog signaling pathway inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2014, 22(4): 1429-1440.
- [32] Xi N, Li M X, Hu H Y, *et al.* Substituted heteroaryl compounds and methods of use: WO, 2016190847A1[P]. 2016-12-01.
- [33] Abraham S, Bhagwat S S, Hadd M J, *et al.* Aurora kinase compounds and methods of their use: WO, 2011088045A1[P]. 2011-07-21.
- [34] Abraham S, Hadd M J, Tran L, *et al.* Novel series of pyrrolotriazine analogs as highly potent pan-Aurora kinase inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(18): 5296-5300.
- [35] Migliara O, Petruso S, Sprio V. Synthesis of a new bridgehead nitrogen heterocyclic system. Pyrrolo[2,1-f]-1,2,4-triazine derivatives[J]. *J Heterocyclic Chem*, 1979, 16(5): 833-834.
- [36] Mastalerz H, Zhang G, Tarrant J G, *et al.* C-5 modified indazolylpyrrolotrazines: WO, 03042172A2[P]. 2003-05-22.
- [37] Wang Z, Smith E D, Veal J M, *et al.* Sulfonamide, sulfamate, and sulfamothioate derivatives: WO, 20120077814A1[P].

- 2012-03-29.
- [38] 舒庆宁, 朱春瑞, 余洋, 等. 4-氯-5-甲基-1H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪的合成方法: CN, 102627647A[P]. 2012-08-08.
- [39] Kim T S, Lee E, Kim D, *et al.* Heterocyclic compound as protein kinase inhibitor: US, 8957102B2[P]. 2015-02-17.
- [40] Kumar P, Harbindu A, Sharma B, *et al.* Triazine compounds and a process for preparation thereof: WO, 2014115171A1[P]. 2014-07-31.
- [41] Babu Y S, Chand P, Kotian P L, *et al.* Piperidine derivatives as JAK3 inhibitors: US, 20110165183A1[P]. 2011-07-07.
- [42] Watterson S H, Andappan M S, Dzierba C D, *et al.* Aminopyrrolotriazines as kinase inhibitors: WO, 2019147782A1[P]. 2019-08-01.
- [43] O'Connor S, Dumas J, Lee W, *et al.* Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ylamines IGF-1R kinase inhibitors for the treatment of cancer and other hyperproliferative diseases: US, 8431695B2[P]. 2013-04-30.
- [44] 李宝林, 马沙沙, 李江, 等. 4-芳氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪衍生物的制备方法: CN, 104788460A[P]. 2015-07-22.
- [45] Yurovskaya M A, Alekseyev R S. New perspectives on classical heterocyclic reactions involving pyrrole derivatives (review)[J]. *Chem Heterocycl Compd*, 2014, 49(10): 1400-1425.
- [46] Leonardi M, Estevez V, Villacampa M, *et al.* The Hantzsch pyrrole synthesis: Non-conventional variations and applications of a neglected classical reaction[J]. *Synthesi*, 2019, 51(4): 816-828.
- [47] Olson J A, Shea K M. Critical perspective: Named reactions discovered and developed by women[J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(5): 311-321.
- [48] Ahlstrom M M, Ridderstrom M, Zamora I, *et al.* CYP2C9 structure-metabolism relationships: optimizing the metabolic stability of COX-2 inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(18): 4444-4452.
- [49] Snyder S A, Kontes F, Elsohly A M. Mechanistic investigations of the cyclocondensation step of the Knorr pyrrole synthesis[J]. *Heterocycles*, 2012, 84(1): 265-274.
- [50] Ma Z N, Ma Z C, Zhang D W. Synthesis of multi-substituted pyrrole derivatives through [3+2] cycloaddition with tosylmethyl isocyanides (TosMICs) and electron-deficient compounds[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2666/1-2666/19.
- [51] Ono N. Barton-Zard pyrrole synthesis and its application to synthesis of porphyrins, polypyrroles, and dipyrromethene dyes[J]. *Heterocycles*, 2008, 75(2): 243-284.
- [52] Grigg R, Savic V. Palladium catalysed synthesis of pyrroles from enamines[J]. *Chem Commun*, 2000, 36(10): 873-874.
- [53] Trost B M, Lumb J P, Azzarelli J M. An atom-economic synthesis of nitrogen heterocycles from alkynes[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(4): 740-743.
- [54] Andrew R J, Mellor J M. Synthesis of trifluoromethylpyrroles and related heterocycles from 4-ethoxy-1,1,1-trifluoro-3-ene-2-one[J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(37): 7267-7272.
- [55] Ferreira V F, de Souza M C B V, Cunha A C, *et al.* Recent advances in the synthesis of pyrroles[J]. *Org Prep Proced Int*, 2001, 33(5): 411-454.
- [56] Gourlay B S, Molesworth P P, Ryan J H, *et al.* A new and high yielding synthesis of unstable pyrroles via a modified Clauson-Kaas reaction[J]. *Tet Lett*, 2006, 47(5): 799-801.
- [57] Govindaraji S, Nakache P, Marks V, *et al.* Novel carboxylated pyrrole- and carbazole-based monomers. Synthesis and electro-oxidation features[J]. *J Org Chem*, 2006, 71(24): 9139-9143.
- [58] Babu Y S, Kotian P L, Wu M W, *et al.* Heterocyclic compounds as janus kinase inhibitors: US, 20130071415A1[P]. 2013-03-21.
- [59] Dixon J, Phillips B, Achebe F, *et al.* Substituted 4-aminopyrrolotriazine derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis: WO, 2007064931A2[P]. 2007-06-07.
- [60] 竺伟, 王亚平, 袁立, 等. 一种6-溴-3H-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮的制备方法: CN, 109232583A[P]. 2019-01-18.
- [61] Fink B E, Vite G D, Mastalerz H, *et al.* New dual inhibitors of EGFR and HER2 protein tyrosine kinases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15(21): 4774-4779.
- [62] Sharma V B, Jain S L, Sain B. An efficient cobalt (II) catalyzed oxidation of secondary alcohols to carbonyl compounds with N-bromosuccinimide[J]. *J Mol Catal A-Chem*, 2005, 227(12): 47-49.
- [63] Shimizu M, Itou H, Miura M. A new synthetic method for  $\alpha$ -alkoxycarbonyl iminium salt and its reaction with nucleophiles[J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(10): 3296-3297.
- [64] Reddy M S, Narender M, Rao K M. A mild and efficient synthesis of  $\alpha$ -tosylamino ketones from aryl aziridines in the presence of  $\beta$ -cyclodextrin and NBS in water[J]. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46(8): 1299-1301.
- [65] Hasse K, Willis A C, Banwell M G. A total synthesis of the marine alkaloid Ningalin B from (S)-proline[J]. *Aust J Chem*, 2009, 62(7): 683-691.
- [66] Finlay H, Adisechan A K, Dhondi N K, *et al.* Pyrrolotriazines as potassium ion channel inhibitors: WO, 2014143610A1[P]. 2014-09-18.
- [67] Tran S B, Lago M W, Tian Y, *et al.* The  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{15}\text{N}$  syntheses of a potent VEGFR-2 kinase inhibitor, Brivanib, and its prodrug, Brivanib Alaninate[J]. *J Label Compd Radiopharm*, 2011, 54(6): 324-331.