

含三氟甲基三氮嗪酪氨酸激酶抑制剂设计合成及生物活性研究^{*}

秦沛^a 马海^b 张发光^{*,a} 马君安^{*,a}

(^a 天津大学理学院化学系 天津市分子光电科学重点实验室 天津 300072)

(^b 中国中医科学院中药研究所 北京 100700)

摘要 三氟甲基是一类重要的有机官能团, 将其引入生物活性分子已经成为药物开发中一种常见的策略, 目前发展的多种蛋白激酶抑制剂中均含有三氟甲基芳烃单元. 从三氟乙胺出发, 发展了甘氨酸亚胺与原位生成的三氟重氮乙烷的[3+3]环加成反应, 以良好收率得到了系列 3-酯基-5-芳基-6-三氟甲基-1,2,4-三氮嗪, 随后经过水解→氯化→酰胺化三步化学转化反应, 并引入酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼和尼洛替尼的核心片段, 得到了 14 个含有三氟甲基三氮嗪骨架的小分子化合物, 初步生物活性测试发现了部分化合物对细胞凋亡蛋白 Caspase 9 具有较好的促进作用.

关键词 三氟甲基; 三氮嗪; 激酶抑制剂; 含氟药物

Synthesis of 6-CF₃-1,2,4-triazine-based Tyrosine Kinase Inhibitors and The Evaluation of Biological Activities^{*}

Qin, Pei^a Ma, Hai^b Zhang, Fa-Guang^{*,a} Ma, Jun-An^{*,a}

(^a Department of Chemistry, School of Science, Tianjin Key Laboratory of Molecular Optoelectronic Sciences, Tianjin University, Tianjin 300072)

(^b Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

Abstract Trifluoromethyl group has strong electron-withdrawing ability and stable C—F bond, and its introduction into organic molecules could often significantly modify the acidity, dipole moment, lipophilicity and metabolic stability of parent compounds. Therefore, the incorporation of trifluoromethyl group into bioactive molecules has become a common strategy for drug development. Trifluoromethylated arene moiety is the important unit of many drugs and related candidates, such as Nilotinib, Radotinib, Ponatinib, Regorafenib, Pexidartinib, Bimiralisi, and Defactinib. Therefore, it is of great interest to design new compounds containing trifluoromethyl group and explore their potential applications in the development of protein kinase inhibitors. Imatinib is the first-generation tyrosine kinase inhibitor and the first small molecule targeting anti-tumor drug that inspires the synthesis of a large number of excellent anti-tumor drugs. Therefore, in this study, we aimed to design new trifluoromethyl-containing tyrosine kinase inhibitors via combining the aniline-pyrimidine structure of Imatinib with 1,2,4-triazines. In particular, we developed a one-pot [3+3] cycloaddition sequence to construct a series of 3-ester-5-aryl-6-CF₃-1,2,4-triazines in good yields. Subsequently, a series of new compounds containing the trifluoromethyl 1,2,4-triazine skeleton were obtained via a sequence of hydrolysis, chlorination, and amidation reactions. Finally, a preliminary evaluation of biological activity was conducted and a hit compound **4a** was found with good activity in promoting apoptosis protein Caspase 9. A representative procedure for the synthesis of model product **4a** is described as following: Starting from trifluoroethylamine (9.91 g, 100 mmol), *tert*-butyl nitrite (11.34 g, 110 mmol) and AcOH (1.2 g, 20 mmol) were used to generate trifluorodiazethane *in situ* in tetrahydrofuran (THF, 20 mL) at 55 °C for 30 min. Then the CF₃CHN₂ solution was added to the mixture of glycine imine **1** (50 mmol), silver fluoride catalyst (0.64 g, 5 mmol) and cesium carbonate (20.36 g, 62.5 mmol) in THF (80 mL), and the reaction mixture reacted at 0 °C for 24 h to give the corresponding 6-CF₃-tetrahydrotriazine **2**. Afterwards, 2,3-dichloro-5,6-dicyanophenoquinone (DDQ) (2.72 g, 12 mmol) was used as oxidant for compound **2** (3 mmol) to produce the corresponding 3-ester-5-aryl-6-trifluoromethyl-1,2,4-triazine **3**. The obtained trifluoromethyl-1,2,4-triazine **3** (3 mmol) was hydrolyzed under the promotion of lithium hydroxide (0.15 g, 3.6 mmol) in THF/H₂O (5 mL THF, 10 mL H₂O) at r.t. for 1 h to give the corresponding carboxylic acid. The carboxylic acid intermediate reacted with oxalyl chloride (0.31 mL, 3.6 mmol) under the catalysis of *N,N*-dimethylformamide (DMF, 1~2 drop) in CH₂Cl₂ at r.t. for 2 h to give the corresponding acyl chlorides. Finally, in a mixture of CH₂Cl₂ (5 mL) and DMF (2 mL), acyl chloride intermediates reacted with the corresponding aniline-pyrimidine intermediate (0.92 g, 3.3 mmol) to give the desired product **4**.

Keywords trifluoromethyl group; triazines; kinase inhibitors; fluorine-containing drugs

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: zhangfg1987@tju.edu.cn; majun_an68@tju.edu.cn

Received April 20, 2023; published June 15, 2023.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 92156025, 22271212, 21961142015), and the National Key Research and Development Program of China (2019YFA0905100).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年.

项目受国家自然科学基金(Nos. 92156025, 22271212, 21961142015)和国家重点研发计划(2019YFA0905100)资助.

1 引言

三氟甲基具有强吸电子性和稳定的 C—F 键, 将其引入到有机分子中可以显著改变母体化合物的酸性、偶极矩、亲脂性和代谢稳定性等^[1], 因此向生物活性分子中引入三氟甲基已成为药物开发的一种常用策略^[2]. 其中, 在蛋白激酶抑制剂开发方面^[3], 目前发展的多个药物分子或活性先导化合物均含有三氟甲基芳烃单元(图 1). 如靶向酪氨酸激酶的慢性骨髓性白血病治疗药物尼洛替尼(Nilotinib)^[4]、拉多替尼(Radotinib)^[5]、普纳替尼(Ponatinib)^[6]和治疗结直肠癌的瑞戈非尼(Regorafenib)^[7]均含有三氟甲基取代的苯胺结构骨架; 具有抗肿瘤活性的多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)培西达替尼(Pexidartinib)^[8]和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂比米利塞(Bimiralisib)^[9]含有三氟甲基取代的吡啶结构; 高选择性粘着斑激酶(FAK)抑制剂地法替尼(Defactinib)含有三氟甲基取代的嘧啶骨架^[10]. 在尼洛替尼等药物的分子结构中, 三氟甲基的引入可以提高小分子药物的亲脂性, 增强小分子药物与蛋白作用位点结合的稳定性, 提升对激酶的抑制作用^[11]. 因此, 研究开发新的含有三氟甲基杂芳环结构并将其应用于蛋白激酶抑制剂类药物的设计发展仍具有重要研究价值与潜力.

三氮唑是一类含有三个氮原子的六元芳香族杂环化合物, 包括三种区域异构体: 1,2,4-三氮唑、1,2,3-三氮

唑和 1,3,5-三氮唑, 近年来在药物、农药、化学生物学等领域引起越来越多关注与应用^[12]. 2019 年, 我们课题组^[13]报道了重氮化合物与甘氨酸亚胺的[3+3]环加成反应可用于三取代 1,2,4-三氮唑的合成(图 2a). 其中, 以 2,2,2-三氟重氮乙烷(CF_3CHN_2)为起始原料, 可以良好收率得到系列 3-酯基-5-芳基-6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑. 在此基础上, 我们设想将三氟甲基-1,2,4-三氮唑引入到小分子蛋白激酶抑制剂的开发, 从而设计发展新的含氟药物. 伊马替尼(Imatinib)和尼洛替尼(Nilotinib)是重要的酪氨酸激酶抑制剂, 伊马替尼也是全球首个分子靶向抗肿瘤药, 引领了大量优秀抗肿瘤药物的设计发展^[14]. 伊马替尼与靶蛋白 BCR-ABL (breakpoint cluster region-Abelson)的主要结合模式如图 2b 所示, 伊马替尼能够以 6 个氢键作用结合至 ABL 激酶活性结构域内, 形成稳定的伊马替尼 BCR-ABL 复合物并阻止 ATP (Adenosine triphosphate)到达该结合位点, 因此抑制了酶的活性, 实现了对癌细胞增殖的抑制^[15]. 在本工作中(图 2c), 我们以伊马替尼和尼洛替尼的苯胺嘧啶结构为母核, 设计合成了 14 个含有三氟甲基三氮唑骨架的小分子化合物, 并发现了部分化合物对细胞凋亡蛋白 Caspase 9 具有较好的促进作用, 为新的三氟甲基药物活性分子的发展提供了有效合成方法与化合物类型.

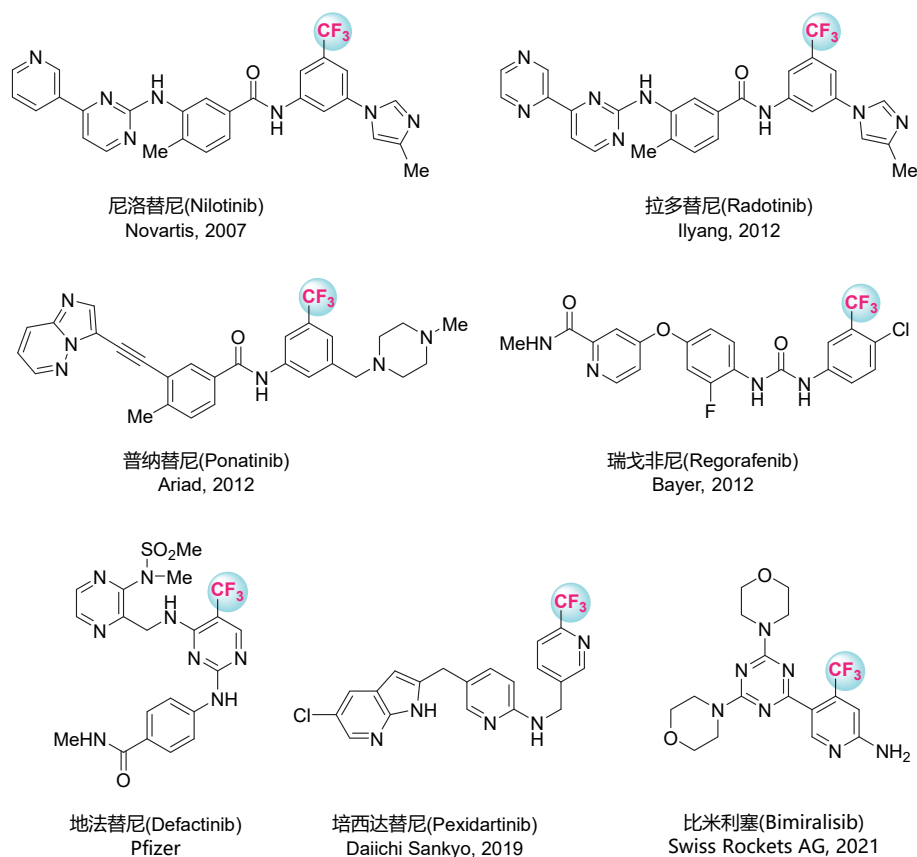


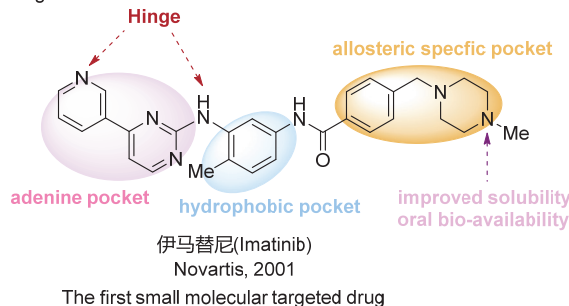
图 1 含三氟甲基的蛋白激酶抑制剂药物分子

Figure 1 Protein kinase inhibitors that contain the trifluoromethyl group

a) Silver-catalyzed [3 + 3] cycloaddition reaction of diazo reagents to give 1,2,4-triazines



b) Inhibitor binding of Imatinib



c) This work: Synthesis and bioactivity evaluation of CF₃-containing Imatinib analogues

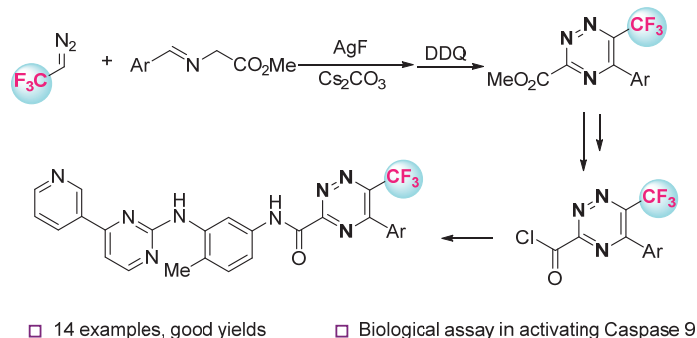


图2 含有三氟甲基三氮唑骨架的小分子化合物设计合成

Figure 2 Design and synthesis of CF₃-substituted 1,2,4-triazines

2 结果与讨论

2.1 含有三氟甲基三氮唑骨架化合物的合成

在我们之前的工作中^[13], 所用三氟重氮乙烷是用三氟乙胺盐酸盐与亚硝酸钠进行预先制备, 得到一定浓度的三氟重氮乙烷溶液, 而后与甘氨酸亚胺进行环加成反应(图 3a); 尽管该方法收率较高, 但预先制备步骤增加了实验操作. 在本工作中, 我们发现了从三氟乙胺出发, 利用亚硝酸叔丁酯现场生成三氟重氮乙烷^[16], 而后一锅内加入甘氨酸亚胺 **1**、氟化银催化剂、碳酸铯, 可以较好的收率得到相应的 6-三氟甲基-四氢三氮唑 **2**(图 3b). 采用该方法可顺利进行 10 g 级制备, 产物收率一般在 50%~90%. 随后使用 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)为氧化剂, 可得到相应的 3-酯基-5-芳基-6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑 **3**, 环加成与氧化两步的总收率最高可达 72%(产物 **3e**); 含有吸电子取代基的底物收率偏低, 一般在 36%~53%(产物 **3g**~**3j**); 杂环取代的底物也可以顺利进行该反应, 两步收率维持在 45%以上(产物 **3k**~**3n**). 需要指出的是, 我们尝试过将氧化步骤放大至克级规模, 但效果较差, 即使延长反应时间原料转化

仍不完全, 推测可能是由于氧化剂 DDQ 的使用量较大且溶解性不好, 放大实验规模时反应搅拌不够充分等原因所致, 因此氧化步骤的原料投料量一般在 3 mmol 以下. 目前含有羟基、氨基等极性基团的底物在该反应中效果不好, 需要在后续工作中进一步进行优化提升.

随后, 如图 4 所示, 将所得 3-酯基-5-芳基-6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑 **3** 在氢氧化锂的促进下进行酯基水解得到相应羧酸, 羧酸中间体在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)催化下与草酰氯反应可得到相应的酰氯化合物. 最后, 在 CH₂Cl₂ 与 DMF 的混合溶剂中, 酰氯中间体与伊马替尼的苯胺嘧啶片段进行反应可顺利得到含有三氟甲基三氮唑结构的新型小分子化合物 **4**. 该合成路线所涉及的三步实验只需对反应进行简单后处理, 无需柱层析分离等进一步的纯化步骤, 简化了实验流程, 具有较好的实用性. 通过该方法共得到 14 个含有三氟甲基三氮唑结构的小分子化合物, 三步反应的总收率为 34%~63%, 其中苯环上的取代基包括甲基(**4b**)、甲氧基(**4c**)、卤素(**4d**~**4g**)、氰基(**4h**)、三氟甲基(**4i**, **4j**), 且吡啶(**4k**)、噻吩(**4l**, **4m**)、呋喃(**4n**)等杂环取代的三氮唑也可顺利进行该转化生成相应的目标分子.

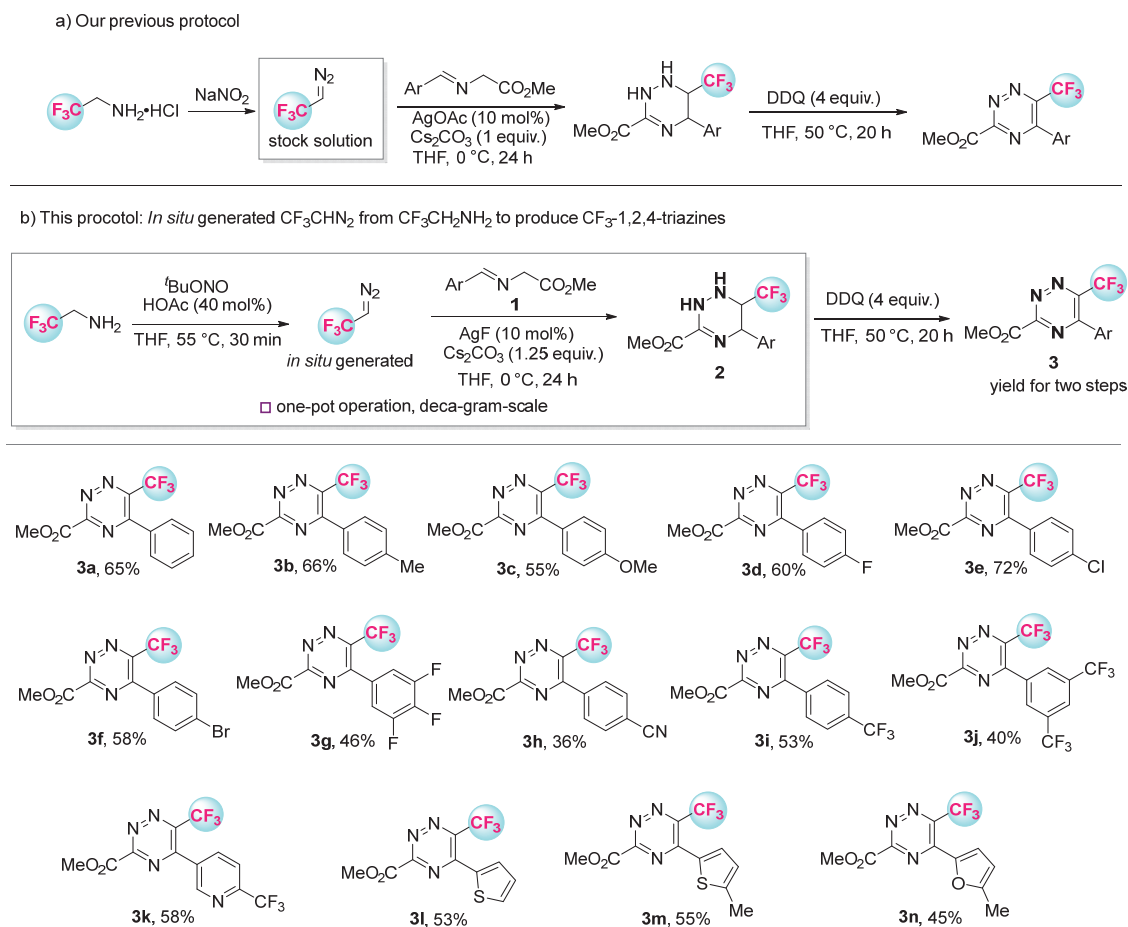


图3 三氟甲基-1,2,4-三氮唑化合物的合成
Figure 3 Synthesis of CF_3 -substituted 1,2,4-triazines

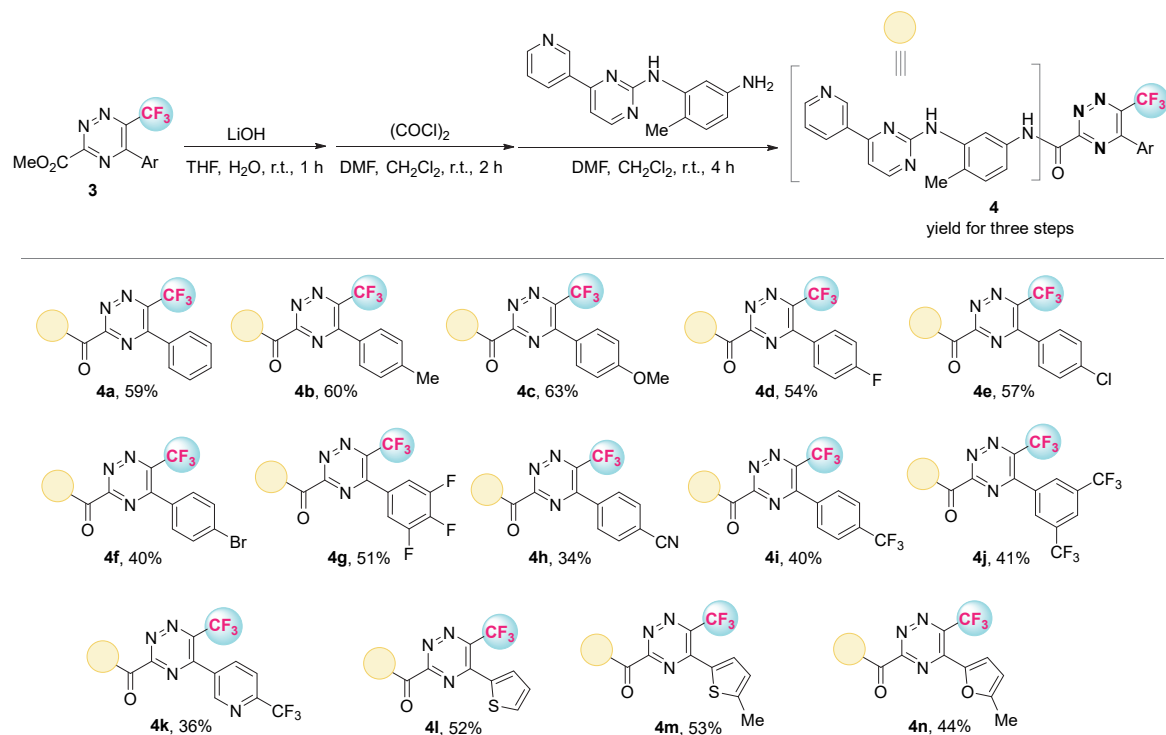


图4 含有伊马替尼母核的三氟甲基-1,2,4-三氮唑化合物的合成
Figure 4 Synthesis of CF_3 -substituted 1,2,4-triazines containing the core structure of Imatinib

2.2 生物活性测试

Caspase (Cysteine-requiring Aspartate Protease)是参与细胞凋亡过程的蛋白酶家族,其中 Caspase 9 可与细胞色素 c 和 Apaf1 形成复合物被激活,并进一步诱发细胞凋亡的关键酶 Caspase 3 而触发凋亡级联反应,是细胞凋亡信号转导和启动死亡过程中的重要上游蛋白^[17].以 THP-1(人单核细胞白血病)为基础进行体外实验,探索本工作中得到的三氟甲基三氮唑化合物对促细胞凋亡蛋白 Caspase 9 是否呈现促进作用.结果显示(图 5),在 10 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度条件下,化合物 **4a**, **4i** 和 **4k** 与阳性对照伊马替尼对人单核细胞白血病中的促细胞凋亡蛋白 Caspase 9 具有良好的促进作用,其中化合物 **4a** 作用效果明显优于阳性对照伊马替尼.根据单因素方差分析(One-Way ANOVA)得出,上述化合物及伊马替尼的活性测试结果均有统计学差异(显著性水平 $P^{***} < 0.001$).

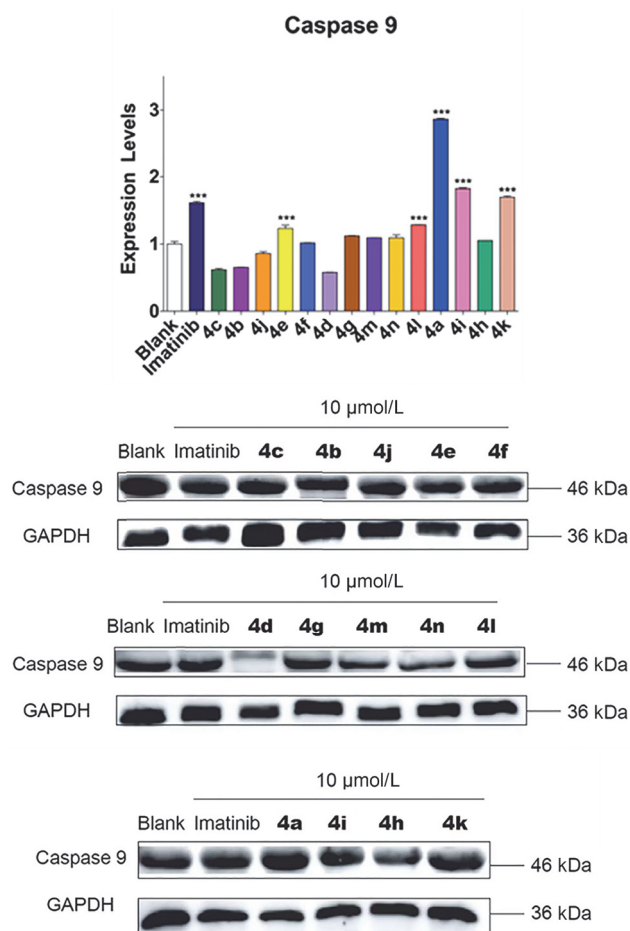


图 5 三氟甲基三氮唑小分子化合物对凋亡蛋白 Caspase 9 的促进作用测试

Figure 5 Bioactivity evaluation of CF_3 -substituted 1,2,4-triazine derivatives in promoting apoptosis protein Caspase 9
GAPDH: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶

随后,我们进一步测试了化合物 **4a** 对融合酪氨酸激酶 BCR-ABL1 与 BCR-ABL2 的抑制活性(详见支持信息),结果显示:与药物伊马替尼相比,化合物 **4a** 的半

抑制浓度(IC_{50} , nmol/L)分别是伊马替尼的 20 倍(BCR-ABL1)与 6 倍(BCR-ABL2),酶水平的初步活性测试显示化合物 **4a** 对酪氨酸激酶的抑制效果较差.随后采用分子对接 PYMOL 模拟了化合物 **4a** 与 BCR-ABL 激酶的作用模式(详见支持信息),推测化合物 **4a** 中的三氮唑环与苯环刚性较强,导致伸展性较差,且缺少碱性位点,与激酶疏水口袋的结合较弱,导致其对激酶的抑制活性不足,因此需要对其结构进行进一步优化,这将是下一步工作的重点.

3 结论

采取原位生成三氟重氮乙烷的方法与甘氨酸亚胺进行一锅环加成反应,以 10 g 级规模及良好的收率得到了 6-三氟甲基-四氢三氮唑,随后将其氧化为三氟甲基-1,2,4-三氮唑,两步总收率最高可达 72%.并将三氟甲基-1,2,4-三氮唑与伊马替尼的苯胺嘧啶母核结构相结合,合成了 14 个含有三氟甲基三氮唑骨架的小分子化合物,采用的三步反应均不涉及柱层析纯化步骤,具有较好的实用性.初步生物活性测试显示所得化合物 **4a** 对细胞凋亡蛋白 Caspase 9 具有较好的促进作用,通过对其分子结构的进一步优化有望应用于相关蛋白激酶抑制剂的设计发展.

4 实验部分

下面是制备 6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑-3-酰胺化合物 **4** 的通用方法,详细实验操作、化合物数据分析与谱图、活性测试及分子模拟信息见支持信息(Supporting Information).

在一个装有磁子的 100 mL 单口圆底瓶中依次加入 6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑-3-甲酸 **3** (3 mmol)、5 mL 四氢呋喃,随后向此体系中加入氢氧化锂(0.15 g, 3.6 mmol)及 10 mL 水.室温下搅拌 1~2 h,通过薄层硅胶色谱(TLC)监测原料反应完全.用 10%盐酸水溶液酸化至 $\text{pH} = 6 \sim 7$.然后用乙酸乙酯萃取有机相,分别水洗 3 次和饱和食盐水洗 3 次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到 6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑-3-甲酸,无需进一步纯化,可直接用于下一步反应.

在另一个装有磁子的 100 mL 单口圆底瓶中将上一步得到的 6-三氟甲基-1,2,4-三氮唑-3-甲酸溶解于 5 mL 无水二氯甲烷中,盖上密封塞,置换氩气保护(密封塞上插上氩气球),然后用 1 mL 一次性注射器加入草酰氯(0.31 mL, 3.6 mmol),随后滴加 1~2 滴无水 DMF,室温下反应 1~2 h,通过薄层硅胶色谱(TLC)监测原料反应完全.

将 2-(5-氨基-2-甲基苯胺)-4-(3-吡啶)嘧啶(0.92 g, 3.3 mmol)溶解于 2 mL 无水 DMF 中,随后将此溶液用注射器滴加到上述酰氯反应体系中,室温反应 4 h,有部分固体析出.此时向此体系中加入 4~5 mL DMF 或二

甲基亚砷直至部分固体刚好溶解为止, 随后转移至分液漏斗中并加入适量乙酸乙酯萃取, 水洗3~5次, 饱和食盐水洗3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物, 最后用乙酸乙酯洗涤粗产物8~10次, 真空泵抽去溶剂, 得到6-三氟甲基-1,2,4-三氮嗪-3-酰胺化合物4。

References

- [1] (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1. (c) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470. (d) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455. (e) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangola, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496. (f) Li, S.; Ma, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7439. (g) Zhang, F.-G.; Wang, X.-Q.; Zhou, Y.; Shi, H.-S.; Feng, Z.; Ma, J.-A.; Marek, I. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15378. (h) Britton, R.; Gouverneur, V.; Lin, J.-H.; Meanwell, M.; Ni, C.; Pupo, G.; Xiao, J.-C.; Hu, J. *Nat. Rev. Meth. Primers* **2021**, *1*, 47. (i) Qing, F.-L.; Liu, X.-Y.; Ma, J.-A.; Shen, Q.; Song, Q.; Tang, P. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 2518.
- [2] (a) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (d) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422. (e) Li, W.; Zhang, R.; Cai, Z.; Han, X.; He, L.; Dai, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2832 (in Chinese). (李文明, 张睿, 蔡志华, 韩小强, 何林, 代斌, 有机化学, **2022**, *42*, 2832.) (f) Dai, A.; Zhang, R.; Li, C.; Yu, L.; Wang, Y.; Wu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3633 (in Chinese). (代阿丽, 张仁凤, 李传会, 余利娟, 王娅, 吴剑, 有机化学, **2021**, *41*, 3633.) (g) Ma, X.; Xuan, Q.; Song, Q. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 972 (in Chinese). (马星星, 轩晴晴, 宋秋玲, 化学学报, **2018**, *76*, 972.) (h) Li, S.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 913 (in Chinese). (李叔森, 王剑波, 化学学报, **2018**, *76*, 913.)
- [3] (a) Cecilia, C.; Aguilera, A.; Valero, T.; Lorente-Macias, A.; Daniel, J.; Baillache, C.; Croke, S.; Unciti-Broceta, A. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 1047. (b) Long, C.; Shao, M.; Lu, X. *Acta Pharmaceutica Sinica* **2021**, *56*, 414 (in Chinese). (龙春庭, 邵敏, 陆小云, 药学报, **2021**, *56*, 414.) (c) Roskoski, R. *Pharmacol. Res.* **2021**, *165*, 105463. (d) Lightfoot, H. L.; Goldberg, F. W.; Sedelmeier, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 153. (e) Ferguson, F. M.; Gray, N. S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2018**, *17*, 353. (f) Cohen, P.; Cross, D.; Jäanne, P. A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, *20*, 551.
- [4] Saglio, G.; Kim, D.-W.; Issaragrisil, S.; Le Coutre, P.; Etienne, G.; Lobo, C.; Pasquini, R.; Clark, R. E.; Hochhaus, A.; Hughes, T. P.; Gallagher, N.; Hoenekopp, A.; Dong, M.; Haque, A.; Larson, R. A.; Kantarjian, H. M. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 2251.
- [5] Kim, S.-H.; Menon, H.; Jootar, S.; Saikia, T.; Kwak, J.-Y.; Sohn, S.-K.; Park, J. S.; Jeong, S. H.; Kim, H. J.; Kim, Y.-K.; Oh, S. J.; Kim, H.; Zang, D. Y.; Chung, J. S.; Shin, H. J.; Do, Y. P.; Kim, J.-A.; Kim, D.-Y.; Choi, C. W.; Park, S.; Park, H. S.; Lee, G. Y.; Cho, D. J.; Shin, J. S.; Kim, D.-W. *Haematologica* **2014**, *99*, 1191.
- [6] Cortes, J. E.; Kantarjian, H.; Shah, N. P.; Bixby, D.; Mauro, M. J.; Flinn, I.; O'Hare, T.; Hu, S.; Narasimhan, N. I.; Rivera, V. M.; Clackson, T.; Turner, C. D.; Haluska, F. G.; Druker, B. J.; Deininger, M. W. N.; Talpaz, M. N. *Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 2075.
- [7] Krishnamoorthy, S. K.; Relias, V.; Sebastian, S.; Jayaraman, V.; Saif, M. W. *Ther. Adv. Gastroenterol.* **2015**, *8*, 285.
- [8] Monestime, S.; Lazaridis, D. *Drugs in R&D* **2020**, *20*, 189.
- [9] Tsukamoto, M.; Nakamura, T.; Kimura, H.; Nakayama, H. *J. Pestic. Sci.* **2021**, *46*, 125.
- [10] Infante, J. R.; Camidge, D. R.; Mileskin, L. R.; Chen, E. X.; Hicks, R. J.; Rischin, D.; Fingert, H.; Pierce, H. J.; Xu, H.; Roberts, G.; Shreeve, S. M.; Burris, H. A.; Siu, L. L. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 1527.
- [11] Rossari, F.; Minutolo, F.; Orciuolo, E. *J. Hematol. Oncol.* **2018**, *11*, 84.
- [12] (a) Zhang, F.-G.; Chen, Z.; Tang, X.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14555. (b) Li, M.; Ding, Q.; Li, B.; Yu, Y.; Huang, H.; Huang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2713 (in Chinese). (李明瑞, 丁奇峰, 李博洋, 于杨, 黄和, 黄菲, 有机化学, **2019**, *39*, 2713.) (c) Zhang, F.-G.; Chen, Z.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1132. (d) Kumar, R.; Sirohi, T. S.; Singh, H.; Yadav, R.; Roy, R. K.; Chaudhary, A.; Pandeya, S. N. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 168.
- [13] (a) Ma, J.-A.; Chen, Z.; Ren, N.; Zhang, F.-G. *CN 107935955*, **2017**. (b) Ma, J.-A.; Ren, N.; Chen, Z.; Zhang, F.-G. *CN 107827834*, **2017**. (c) Ma, J.-A.; Ren, N.; Chen, Z.; Zhang, F.-G. *CN 108285434*, **2018**. (d) Chen, Z.; Ren, N.; Ma, X.; Nie, J.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4600. (e) Huang, Y.-J.; Nie, J.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Synlett* **2020**, *31*, 1107. (f) Liu, X.-Y.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. *Synlett* **2022**, *33*, 1097. (g) Ren, Z.; Ren, N.; Zhang, F.; Ma, J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 940 (in Chinese). (任智雯, 任楠, 张发光, 马军安, 化学学报, **2018**, *76*, 940.)
- [14] (a) Druker, B. J.; Talpaz, M.; Resta, D. J.; Peng, B.; Buchdunger, E.; Ford, J. M.; Lydon, N. B.; Kantarjian, H.; Capdeville, R.; Ohno-Jones, S.; Sawyers, C. L. *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1031. (b) Druker, B. J.; Sawyers, C. L.; Kantarjian, H.; Resta, D. J.; Reese, S. F.; Ford, J. M.; Capdeville, R.; Talpaz, M. N. *Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1038.
- [15] Cui, W.-Y.; Zhao, R.-X.; Han, L.-L.; Ni, W.-W.; Li, F.; Han, J.-S. *Acta Pharmaceutica Sinica* **2023**, *58*, 258 (in Chinese). (崔文禹, 赵若熙, 韩路路, 倪伟伟, 李飞, 韩进松, 药学报, **2023**, *58*, 258.)
- [16] (a) Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 12718. (b) Kumar, A.; Khan, W. A.; Ahamad, S.; Mohanan, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2022**, *59*, 607. (c) Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10547. (d) Qiu, D.; Qiu, M.; Ma, R.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 472 (in Chinese). (邱颀, 邱孟龙, 马戎, 张艳, 王剑波, 化学学报, **2016**, *74*, 472.)
- [17] (a) Araya, L. E.; Soni, I. V.; Hardy, J. A.; Julien, O. *ACS Chem. Biol.* **2021**, *16*, 2280. (b) Elmore, S. *Toxicol. Pathol.* **2007**, *35*, 495. (c) Li, P.; Nijhawan, D.; Budihardjo, I.; Srinivasula, S. M.; Ahmad, M.; Alnemri, E. S.; Wang, X. *Cell* **1997**, *91*, 479.

(Cheng, B.)