多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 ABT-869 的有效合成方法

侯学会^{*,a} 张京玉^b 刘宏民^{*,c}^(a) 河南牧业经济学院质量检测与管理系 郑州 450011)^(b) 河南中医学院药学院 郑州 450008)^(c) 郑州大学药学院 郑州 450001)

摘要 ABT-869 是结构新型有效的多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 目前正处在 III 期临床研究阶段. 从商业廉价易得的间氟苯胺出发, 以较低的成本经过 7 步反应以 42.3% 的总收率实现了多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂 ABT-869 全合成. 该工艺在关键步骤 Suzuki 偶联反应中使用了超声波反应器, 极大地缩短反应时间, 提高了收率, 并且该工艺各步反应中间体不用纯化直接投入下步反应, 最终产物只需结晶纯化即可达到大于 99% 的纯度, 无需传统的柱层析分离, 更适合于工业生产.

关键词 受体酪氨酸激酶抑制剂; ABT-869; 合成

Synthesis of a Multiple Target Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors ABT-869

Hou, Xuehui^{*,a} Zhang, Jingyu^b Liu, Hongmin^{*,c}^(a) Department of Quality Detection and Management, Henan University of Animal Husbandry and Economy, Zhengzhou 450011)^(b) Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008)^(c) School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

Abstract An efficient and convenient protocol for the synthesis of ABT-869, which is a multiple target receptor tyrosine kinase inhibitors with novel structure and high inhibitory activity, was developed in seven steps from cheap and commercially available of 3-fluoroaniline. The target molecular was obtained in 42.3% overall yield without any traditional purification (column chromatography or crystallization). Ultrasonic reaction technology was introduced in the Suzuki coupling reaction which is the key step of the preparation of ABT-869. The synthetic process was more suitable for industrialized production due to the advantages of available starting material, simplicity and cheapness, well yield and purity (HPLC > 99.0%).

Keywords receptor tyrosine kinase inhibitors; ABT-869; synthesis

ABT-869 (Linifanib, **1**)是由雅培公司开发一种针对肿瘤组织血管生成环节的抗肿瘤候选新药. 它是一种结构新颖的多靶点受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂, 化学名为 *N*-[4-(3-氨基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]-*N'*-(2-氟-5-甲基苯基)脲(图 1). 它可以在纳摩尔水平特异性抑制与血管新生密切相关的多种受体酪氨酸激酶, 包括血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板衍生生长因子受体(PDGFR)家族酪氨酸激酶(TK)活性^[1], 是一种多靶点、靶向抗肿瘤药物^[2], 是雅培公司开发的一系列 RTK 抑

制剂中最有开发前景的候选化合物之一. 临床前研究表明, ABT-869 可在肺组织中完全抑制 KDR 磷酸化, 也可有效抑制水肿反应^[3]. 其抗肿瘤活性显著, 在不同动物中均表现出良好的药代动力学性质, 目前 ABT-869 正处于临床 III 期研究阶段^[4].

有关 ABT-869 的合成方法文献报道不多, Dai 等^[5]以 2-氟-6-碘苯甲腈为起始原料, 经环合、Suzuki 偶联、缩合 3 步反应得到目标化合物 ABT-869, 虽然此方法路线较短, 但是所用原料 2-氟-6-碘苯甲腈价格相对昂贵,

* E-mail: jyzhang2004@126.com; liuhm@zzu.edu.cn

Received February 20, 2014; revised March 6, 2014; published online March 13, 2014.

Project supported by the Education Department of Henan Province Science and Technology Research Projects (Nos. 14A150052, 12A150026), the Scientific Research Plan of Zhengzhou (No. 121PPTGG509-2).

河南省教育厅科学技术研究重点(Nos. 14A150052, 12A150026)、郑州市科技攻关计划(No. 121PPTGG509-2)资助项目.

图1 ABT-869的合成路线
Figure 1 Total synthesis of ABT-869

在制备 4-(4-氨基苯基)-1*H*-吡唑-3-基胺时收率仅为 60%，而且需要经过柱色谱分离纯化，难以工业化生产。Kruger 等^[6]报道了以 2,6-二氯苯甲腈为起始原料经系列反应得到中间体 3-氨基-4-碘吡唑；以 1-氟-2-异氰酸酯-4-甲基苯与 4-氨基苯硼酸频哪醇酯经缩合反应得到另一中间体 1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼乙烷-2-基)苯基]脒，两个中间体再发生 Suzuki 偶联反应得到目标化合物 1，虽然该工艺相对简单，同样存在所用试剂相对昂贵，Suzuki 偶联反应收率较低，综合成本较高的弊端，同时该工艺还使用了工业上难以实现的微波反应。刘海龙等^[7]报道了以 2,6-二氟苯甲腈(2)为起始原料，经取代、重氮化、环合反应、Suzuki 偶联反应制得目标化合物 ABT-869。虽然在关键步骤 Suzuki 偶联反应中使用了普通加热装置代替了微波反应装置，简化了实验操作，但收率仍然相对较低(39.4%)。随着 ABT-869 临床试验的顺利进行，开发新型高效的适合工业化生产的制备 ABT-869 的合成工艺具有显著的实用价值。出于商业利益考量，雅培公司没有公开发表 ABT-869 的具体合成方法。因此，我们针对 ABT-869 的结构特点和文献报道方法的不足，以间氟苯胺(2)为起始原料，重氮化、碘代、羧基化、酰胺化、环合反应得到关键中间体 3-氨基-4-碘吡唑(7)；以 4-氨基苯硼酸频哪醇酯(8)为原料经缩合反应得到关键中间体 10；中间体 10 与 7 偶联得到目标化合物 ABT-869 (1)，合成路线见图 1。此工艺以廉价易得的间氟苯胺为起始原料，以较低的成本制得了关键中间体 2-氟-6-碘苯甲

腈；在中间体 7 与 10 的 Suzuki 偶联反应中，既没有采用文献[5]中的微波反应也没有采用文献[7]中的普通加热装置，而是采用了工业生产中易于实现的超声催化条件下进行偶联，以较高的效率和收率制得目标化合物；工艺中的所有中间体均无需进行纯化(文献[5]需要柱层析纯化)，可以直接用于下一步反应，极大地简化了制备过程，易于产业化应用。

1 结果与讨论

1.1 化合物 3 的合成

首先从间氟苯胺出发，合成中间产物 3，这是一个典型的 Sandmeyer 反应。如图 2 所示，间氟苯胺在此条件下能够以 92% 的收率顺利得到化合物 3，该步实验无需经过柱层析分离纯化，产物可以直接用于下步反应。值得注意的是在该步反应中之所以选用硫酸而不是盐酸，是因为如果使用盐酸会发生部分氯代反应产物，而硫酸则不会。反应过程中亚硝酸钠的用量经过优化确定为间氟苯胺的 1.05 equiv。若亚硝酸盐过量，多余的亚硝酸会使重氮盐氧化而降低收率；另外，过量的亚硝酸会将碘离子氧化，使碘代反应不能进行完全，实验时可使用碘化钾-淀粉试纸跟踪检验。

1.2 化合物 4 的合成

在合成中间体 4 时，考察了 CO₂ 和碳酸二甲酯两种羧基化试剂。经过对比发现选用碳酸二甲酯进行羧基化^[8]，反应结束后需要用四氢呋喃/氢氧化钾体系水解酯键，同时由于苯环空间位阻的影响，会伴随发生副反应。

而选用 CO_2 作为羧基化试剂, 直接将 CO_2 气体通入反应体系中至出现浑浊停止即可, 产物单一, 收率较高, 无需纯化, 后处理简便。

1.3 化合物 5 的合成条件优化

如表 1 所示, 尝试了不同反应条件以得到满意的结果。首先尝试了以四氢呋喃为溶剂, 以廉价易得的二环己基碳二亚胺(DCC)为缩水剂, NH_3 (气)为氨化试剂制备化合物 5, 从粗产物的质谱数据中观察到了预期的酰胺 5 的信号, 但仍然存在有较多原料和其他杂质的信号, 收率仅为 35%(表 1, Entry 8)。为了提高收率, 简化纯化操作, 尝试了不同的催化剂、缩水剂和溶剂。当以 DCC 为缩水剂, 4-*N,N*-二甲基吡啶(DMAP)为催化剂的条件或二氯甲烷(DCM)为溶剂的试验中, 反应收率大大提高(表 1, Entries 1~2)。由于 DCM 毒性较大, 选择四氢呋喃为溶剂进行后续实验。通过试剂比例的考察和缩水剂及催化剂种类的选择, 我们发现以 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)为缩水剂, DMAP 为催化剂, 两者比例为 1.05 : 0.03 时能够以最高的收率得到目标产物(表 1, Entry 4)。在表 1, Entries 5~7 中, 虽然收率与表 1, Entry 4 相差无几, 但是所用的缩水剂或催化剂成本较高, 不适产业化生产。

表 1 化合物 5 的合成研究
Table 1 Studies on the preparation of compound 5

Entry	Condensation agent/1.05 equiv.	Catalyst/ equiv.	Solvent	Yield/%
1	DCC	DMAP/0.02	THF	58
2	DCC	DMAP/0.02	DCM	61
3	DCC	HoSu ^a /1.05	THF	77
4	EDCI	DMAP/0.03	THF	89
5	EDCI	HoBt ^b /0.03	THF	88
6	DIC ^c	HoBt/0.03	THF	91
7	PFPOH ^d	HoBt/0.03	THF	90
8	DCC	No catalyst	THF	35

^a HoSu = *N*-Hydroxysuccinimide; ^b HoBt = *N*-Hydroxybenzotriazole; ^c DIC = *N,N*-diisopropylcarbodiimide; ^d PFPOH = 2,3,4,5,6-Pentafluorophenol.

1.4 化合物 1 的合成

中间体 7 与 10 通过 Suzuki 偶联反应制得目标化合物 ABT-869 (1), 本文避开了工业上难以实现的微波反应而采用了超声波反应。以 *N,N*-二甲基甲酰胺和水为溶剂, K_2CO_3 为缚酸剂, 对反应温度和超声波作用时间对反应的影响进行了考察。

1.4.1 温度对反应的影响

首先在不使用超声波的条件下, 按照 $n(\text{化合物 10}) : n(\text{化合物 7}) : n(\text{催化剂}) = 1.1 : 1 : 0.03$ 投料。使用高效液相跟踪监测反应进度, 考察不同温度对反应收率的影响, 结果如表 2。

表 2 温度对化合物 1 产率的影响

Table 2 Effect of temperature on the reaction yields

<i>T</i> /°C	25	60	80	120	140
Yield/%	42.8	62.3	84.1	79.6	56.7

由表 2 可知, 在较低的温度下该偶联反应难以发生, 即使经过很长的时间中间体 7 也不能完全反应; 当升高温度时反应的进度逐渐增加, 在 80 °C 时收率达到最高(84.1%), 继续升高温度收率反而下降, 可能是高温破坏了中间体原料的缘故, 在温度为 140 °C 时产率仅为 56.7%。为了缩短反应时间, 减少中间体被破坏, 我们随后尝试将超声波反应引入到该反应以降低反应温度, 缩短反应时间。

1.4.2 超声波对反应的影响

考虑到高沸点溶剂难以除去, 反应后处理复杂, 产生较多的三废, 因此在考察超声波对反应的影响时采用沸点较低的 THF 代替 DMF, 选取的反应温度为 60 °C, 按照 $n(10) : n(7) : n(\text{催化剂}) = 1.1 : 1 : 0.03$ 投料, 设定超声波频率为 100 Hz, 考察不同反应时间对产率的影响, 结果见表 3。

表 3 反应时间对收率的影响

Table 3 Effect of reaction time on the yields

Time/min	5	10	15	20	25
Yield ^a /%	63.9	79.3	88.2	86.4	84.1

^a 根据高效液相跟踪监测计算的目标产物产率。

由表 3 可知, 在此条件下, 仅需 10 min 就可达到 79.3% 的收率, 随着反应时间的延长, 收率快速增加, 反应 15 min 后达到 88.2%, 时间继续延长产率有略微下降, 可能是因为化合物 1 在超声波下产生了脱氟副产物。为了降低成本, 我们随后又将催化剂的用量降低到化合物 7 的 1 mol%, 在 60 °C 下, 超声波反应 15 min 收率也达到了 88.2%。因此, 最终该步 Suzuki 偶联反应的最优条件为在频率为 100 Hz 超声波作用下, 按照 $n(10) : n(7) : n(\text{催化剂}) = 1.1 : 1 : 0.01$ 投料, 于 60 °C 四氢呋喃中反应 15 min。

2 结论

至此, 我们发展了一条高效实用经济的制备 ABT-869 的方法。从商业廉价易得的间氟苯胺(2), 以较低的成本方便地制备了市售价格昂贵的重要中间体 2-氟-6-碘苯甲腈, 以 2-氟-6-碘苯甲酰胺的制备和 Suzuki 偶联反应为关键步骤, 经过 7 步反应以 42.3% 的总收率得到了目标化合物。与文献相比, 虽然路线稍长, 但是原料廉价易得, 市场稳定; 多步反应所用溶剂相同, 可交叉回收套用; 在化合物 1 的合成中, 使用了超声波反应器, 超声波反应较微波反应在大生产中易于实现, 这

样极大的缩短了反应时间, 降低了反应温度, 减少了副反应, 显著提高了该步反应的收率. 该方法的另一大优点是工艺各步反应的中间体无需重结晶纯化可直接投入下步反应, 最终产物只需结晶纯化即可达到大于 99% 的纯度, 无需柱层析分离, 更适合于工业生产.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

所有试剂和溶剂从化学试剂供应商购得, 所有反应通过 TLC 或者 HPLC 检测. 熔点使用 MEL TEMP 1002 型熔点仪(美国 Barnstead International 公司)测定, 温度计未经校正. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 分别由 Bruker-400 型核磁共振仪在 400 和 100 MHz 测定, TMS 为内标. 质谱使用 ESI 技术用 Waters Micromass 公司 Q-Tof MicoTM 质谱仪测定. 样品纯度采用 Waters-2695 高效液相色谱仪测定, Kromasil C-18 色谱柱. 超声波反应器为西安比朗生物科技有限公司生产的 BILON-1000D 型反应器.

3.2 实验方法

3.2.1 3-氟碘苯(3)的合成

将间氟苯胺(8.0 g, 71.8 mmol)加入到盛有 150 mL 蒸馏水的 250 mL 三口瓶中, 然后加入 6 mol/L 的 H_2SO_4 溶液(24 mL, 144 mmol), 在冰盐浴中控温 $0\sim 2\text{ }^\circ\text{C}$ 下滴加 NaNO_2 (5.2 g, 74.4 mmol)水溶液(25 mL), 搅拌至体系澄清后, 滴加 KI (23.4 g, 141.6 mmol)水溶液(30 mL), 滴加完毕后自然升至室温, 搅拌过夜^[9]. 次日将 50 mL 硫代硫酸钠饱和溶液加入到体系中搅拌 30 min 后用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥后浓缩得到油状物化合物 3 (14.7 g, 收率 92%). 该化合物无需进一步纯化, 直接用于下一步反应. ^1H NMR (400 Hz, CDCl_3) δ : 6.98~7.03 (m, 2H), 7.37~7.43 (m, 1H), 7.42~7.48 (m, 1H). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_6\text{H}_5\text{FI}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223.0089, found 223.0091.

3.2.2 2-氟-6-碘苯甲酸(4)的合成

在 250 mL 四口烧瓶中加入 3-氟碘苯(3) (18.9 g, 85.0 mmol), N_2 保护下, 液氮乙醇溶液降温至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴加 2.0 mol/L 二异丙基氨基锂(LDA)的四氢呋喃(THF)溶液(51 mL, 102.0 mmol). 该温度下搅拌 30 min 后, 将 CO_2 气体缓慢通入体系中, 待体系出现浑浊状态时停止. 自然升至室温再搅拌 2 h, 然后向体系中加入 10 mL 水淬灭. 减压蒸出绝大部分四氢呋喃后, 加入 200 mL 水, 用 2 mol/L 的盐酸调 pH 为 3.0, 搅拌 10 min 后, 产生白色粘稠物. 静置, 弃去上层清液, 下层经真空干燥后得化合物 4 (22.2 g, 收率 93%). 直接用于下一步反应无需

纯化. ^1H NMR (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.69~7.75 (m, 1H), 7.16~7.22 (m, 2 H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_5\text{FIO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.0163, found 267.0166.

3.2.3 2-氟-6-碘苯甲酰胺(5)的合成

将 2-氟-6-碘苯甲酸(7.0 g, 26.4 mmol)加入到盛有 30 mL THF 的 100 mL 三口烧瓶中, 搅拌溶解后加入 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亚胺(4.4 g, 28.6 mmol)和 4-*N,N*-二甲基吡啶(70 mg, 0.26 mmol), 继续搅拌 10 min 后加入 30 mL 浓氨(质量分数 28%), 室温下搅拌 3 h, 反应结束. 减压蒸出 THF, 加入乙酸乙酯 30 mL 后依次用饱和氯化钠和纯水洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 浓缩至干, 得到白色固体化合物 5 (6.2 g, 收率 89%). m.p. $153\sim 155\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.58~7.64 (m, 1H), 7.08~7.16 (m, 2H), 5.54 (s, 2H). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_5\text{FINO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.0315, found 266.0318.

3.2.4 2-氟-6-碘苯甲腈(6)的合成

取 2-氟-6-碘苯甲酰胺(5.0 g, 18.9 mmol)加入 100 mL 三口烧瓶中, 加入无水 THF (40 mL)、三乙胺(3.4 mL, 24.5 mmol), 室温搅拌, 滴加三氟乙酸酐(2.9 mL, 20.7 mmol)^[10], 室温搅拌 2 h 后, 加入 20 mL 水淬灭反应, 减压蒸除 THF, 析出白色固体, 过滤, 真空干燥, 得白色固体化合物 6 (4.2 g, 收率 90%). m.p. $50\sim 52\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[11]: $48.5\sim 50.5\text{ }^\circ\text{C}$), ^1H NMR (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.58~7.62 (m, 1H), 7.19~7.22 (m, 2H). HR-MS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_4\text{FIN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.0126, found 248.0129.

3.2.5 1*H*-3-氨基-4-碘吡啶(7)的合成

在 50 mL 三口烧瓶中, 加入 2-氟-6-碘苯甲腈(1.0 g, 4.05 mmol), 用正丁醇(15 mL)溶解, 室温下滴加质量分数为 85% 的水合肼(2 mL), 然后冲入 N_2 , 升温至 $105\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 4 h 后, 停止加热, 减压蒸出正丁醇后加 30 mL 水, 搅拌 5 min, 析出固体, 过滤, 减压干燥, 得到浅黄色固体化合物 7 (0.95 g, 收率 91%). m.p. $154.0\sim 155.0\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[5]: $152\sim 154\text{ }^\circ\text{C}$); ^1H NMR (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.04 (s, 2H), 6.91~6.95 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 11.78 (s, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_7\text{H}_7\text{IN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.0550, found 260.0552.

3.2.6 1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼乙烷-2-基)苯基]脲(10)的合成

在 50 mL 三口烧瓶中, 加入化合物 8 (1.0 g, 4.5 mmol)和甲苯 10 mL, 控温在 $50\text{ }^\circ\text{C}$, 缓慢滴加异氰酸酯 9 (0.76 g, 5.1 mmol), 加完后继续搅拌反应 3 h, 高效液相跟踪监测反应结束. 搅拌下降至 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 有固体析出, 抽滤后滤饼用 20 mL 甲苯洗涤, 滤饼干燥后得白色固体化合物 10 (1.3 g, 收率 77%). 少量较纯样品经乙腈重结晶得到. m.p. $201\sim 202\text{ }^\circ\text{C}$ (文献值^[5]: $200\sim 202\text{ }^\circ\text{C}$). ^1H

NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ : 1.30 (s, 12H), 2.32 (s, 3H), 6.74~6.81 (m, 1H), 7.10~7.18 (m, 1H), 7.45 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.22 (s, 1H). HRMS (ESI) calcd for $C_7H_7IN_3$ $[M+H]^+$ 371.2335, found 371.2338.

3.2.7 1-[4-(3-氨基-1*H*-吡唑-4-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲(**1**)的合成

将 3-氨基-4-碘吡唑 **7** (0.52 g, 2.0 mmol) 加入到超声波反应器中, 然后加入化合物 **10** (0.80 g, 2.2 mmol), K_2CO_3 (0.50 g, 4.7 mmol), 催化剂二(三苯基膦)二氯化钯(70 mg, 0.10 mmol), 四氢呋喃(15 mL), 水(3.0 mL), 升温至 60 $^{\circ}C$, 搅拌下开启超声波(频率为 100 Hz)反应 15 min, 反应结束. 过滤, 滤液中加水 20 mL, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 有机相依次用饱和食盐水和纯水洗涤 1 次. 无水 Na_2SO_4 干燥后活性炭脱色, 浓缩得淡黄色粉末化合物 **1** (0.65 g, 收率 88.2%). 经乙腈重结晶后得 ABT-869 纯品, HPLC 纯度 99.42%. m.p. 210~211 $^{\circ}C$ (文献值^[6]: 209~211 $^{\circ}C$); 1H NMR (400 Hz, DMSO- d_6) δ : 2.27 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.77~6.84 (m, 1H), 6.88 (dd, $J=6.1, 1.7$, 1H), 7.12 (dd, $J=11.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.30~7.39 (m, 2H), 7.39~7.43 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J=7.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.71 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 21.2, 108.1, 110.6, 114.4 (d, $J=20.0$ Hz), 117.8, 118.6, 120.5, 122.2 (d, $J=7.5$ Hz), 126.1, 126.4 (d, $J=10.1$ Hz), 129.1, 132.6, 133.0 (d, $J=3.6$ Hz), 135.0, 138.9, 141.6, 147.8, 149.7, 151.6. HRMS (ESI) calcd for $C_{21}H_{19}FN_5O$ $[M+H]^+$ 376.4069, found 376.4071.

References

- [1] Xu, F.-Y.; Xing, A.-M. *Prog. Pharm. Sci.* **2010**, 34(7), 329 (in Chinese).
(徐芳媛, 邢爱敏, 药学进展, **2010**, 34(7), 329.)
- [2] Hernandez, D. J. E.; Zape, J. P.; Landaw, E. M.; Tan, X.; Presnell, A.; Griffith, D.; Heinrich, M. C.; Glaser, K. B.; Sakamoto, K. M. *Mol. Cancer Ther.* **2011**, 10(6), 949.
- [3] (a) Guo, J.; Patrick, A. M.; J, Owen, M. C.; Dai, Y. J.; Lori, J. P.; Michael, R. M.; Steven, K. D.; Keith, B. G. *Mol. Cancer Ther.* **2006**, 5(4), 1007.
(b) Fang, J.; Daniel, H. A.; Yanping, L.; Paul, T.; Ke, Z.; Steven, K. D.; Gerard, B. F.; Richard, L.; Evelyn, M. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, 338(1), 134.
- [4] (a) Wang, E. S.; Yee, K.; Koh, L. P.; Hogge, D.; Enschede, S.; Carlson, D. M.; Dudley, M.; Glaser, K.; McKeegan, E.; Albert, D. H.; Li, X.; Pradhan, R.; Stock, W. *Leuk. Lymphoma* **2012**, 53(8), 1543.
(b) Mudd, S. R.; Voorbach, M. J.; Reuter, D. R.; Tapang, P.; Hickson, J. A.; Refici, B. M.; Fox, G. B.; Albert, D. H.; Luo, Y.; Day, M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2012**, 69(6), 1669.
(c) Toh, H. C.; Chen, P. J.; Carr, B. I.; Knox, J. J.; Gill, S.; Ansell, P.; McKeegan, E. M.; Dowell, B.; Pedersen, M.; Qin, Q.; Qian, J.; Scappaticci, F. A.; Ricker, J. L.; Carlson, D. M.; Yong, W. P. *Cancer* **2013**, 119(2), 380.
- [5] Dai, Y. J.; Hartandi, K.; Ji, Z. Q. *J. Med. Chem.* **2007**, 50(7), 1584.
- [6] Kruger, A. W.; Rozema, M. J.; Chu-Kung, A. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13(6), 1419.
- [7] Liu, H.-L.; Zhu, W.-F.; Guo, Q.-T.; Wang, J.-Q.; Wang, X.; Gong, P. *Chin. J. Med. Chem.* **2012**, 105(1), 26 (in Chinese).
(刘海龙, 朱五福, 果秋婷, 王建强, 王晓, 宫平, 中国药物化学杂志, **2012**, 105(1), 26.)
- [8] Solladie, G.; Gehrold, N.; Maigan, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2739.
- [9] Huang, S.-Y.; Tian, H. *Fine Chem.* **2004**, 34(4), 21 (in Chinese).
(黄锁义, 田华, 精细化工中间体, **2004**, 34(4), 21.)
- [10] Mackman, R. L.; Katz, B. A.; Breitenbucher, J. G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44(23), 3856.
- [11] Hynes, J. B.; Pathak, A.; Panos, C. H. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25(4), 1173.

(Qin, X.)