盐酸阿思尼布的合成工艺优化

鲁新宇[1,2,3]，周　阳[1,2,3]，夏兆萍[1,2,3]，王　冠[1,2,3]*

（1. 上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院，上海 201203；3. 上海药物合成工艺过程工程技术研究中心，上海 201203）

摘要：对慢性粒细胞白血病药物盐酸阿思尼布的合成工艺进行优化。以 5- 溴 -6- 氯烟酸甲酯（**2**）为原料，与（*R*）- 吡咯烷 -3- 醇（**3**）缩合生成（*R*）-5- 溴 -6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）烟酸甲酯（**4**）；**4** 与 1-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -5- 硼酸频哪醇酯经 Suzuki 偶联反应，得 6-[（*R*）-3- 羟基吡咯烷 -1- 基]-5-[1-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -5- 基] 烟酸甲酯（**6**）；**6** 再与 4-（氯二氟甲氧基）苯胺经偶联反应，得（*R*）-5-[1-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -5- 基]-*N*-[4-（氯二氟甲氧基）-苯基]-6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）烟酰胺（**8**）；**8** 脱保护得阿思尼布游离碱（**1**）；**1** 经成盐、精制得盐酸阿思尼布。该法总收率 39.27%（以 **2** 计），产物纯度 99.89%，*ee* 值 99.88%。优化后的盐酸阿思尼布合成工艺条件温和，质量可控，操作简便，适合工业化生产。

关键词：阿思尼布；慢性粒细胞白血病；抗肿瘤药；合成工艺；Suzuki 偶联

中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)11-1398-06

引用：鲁新宇，周　阳，夏兆萍，等. 盐酸阿思尼布的合成工艺优化 [J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(11)：1398-1403.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.005

Optimized Synthesis of Asciminib Hydrochloride

LU Xinyu[1,2,3], ZHOU Yang[1,2,3], XIA Zhaoping[1,2,3], WANG Guan[1,2,3]*

(*1. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 3. Shanghai Engineering Research Center of Pharmaceutical Process, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The synthetic process of asciminib hydrochloride, a drug for treating chronic myeloid leukemia, was optimized. Methyl 5-bromo-6-chloronicotinate(**2**) was used as the starting material and condensed with (*R*)-pyrrolidin-3-ol(**3**) to generate methyl (*R*)-5-bromo-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl) nicotinate(**4**). Compound **4** was subjected to Suzuki coupling reaction with 1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazole-5-boronic acid pinacol ester to produce methyl 6-[(*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl] nicotinate(**6**). Compound **6** was coupled with 4-(chlorodifluoromethoxy) aniline to produce (*R*)-5-[1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-pyrazol-5-yl]-*N*-[4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl) nicotinamide(**8**). Then compound **8** was deprotected to obtain free base of asciminib(**1**), while **1** was finally salified to obtain asciminib hydrochloride. Overall yield was 39.27% (based on **2**) with purity of 99.89% and *ee* value of 99.88%. The optimized synthesis process of asciminib hydrochloride has mild conditions, controllable quality, and simple operation, which is suitable for industrial production.

Key Words: asciminib; chronic myeloid leukemia; antineoplastics; synthetic process; Suzuki coupling

阿思尼布（asciminib，**1**），化学名为（*R*）-*N*-[4-（氯二氟甲氧基）苯基]-6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）-5-（1*H*- 吡唑 -5- 基）烟酰胺，由诺华（Novartis）制药公司研发[1—2]。2021 年 10 月，盐酸阿思尼布经 FDA 批准上市，随后分别于 2022 年 3 月和 8 月在日本、欧盟获批上市，2025 年 5 月获我国国家药品监督管理局批准上市，是目前全球唯一获批治疗慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）的 ABL 原癌基因肉豆蔻酰口袋（specifically targeting

收稿日期：2025-04-25

作者简介：鲁新宇，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：王　冠，男，博士，研究员，从事创新药物及合成工艺研究。

the ABL myristoyl pocket，STAMP）抑制剂。临床上，**1** 盐酸盐主要用于既往已接受至少 2 种酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）治疗的费城染色体阳性慢性粒细胞白血病慢性期（Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase，Ph+CML-CP）成人患者，以及 T315I 突变型 Ph+CML-CP 成人患者，有望解决 CML 后线治疗中 TKI 耐药和不耐受问题[3]。近年来，**1** 盐酸盐因其独特优势，成为既往 TKI 治疗失败或耐药患者的首选[4—5]。

目前，文献已报道的 **1** 盐酸盐的合成路线主要有 3 条[6—8]。

路线一：2013 年，Novartis 公司公布该路线。以 5- 溴 -6- 氯烟酸（**9**）为起始物料，经酰胺化、*N*- 烷基化、*C*- 烷基化和脱保护基等反应得到目标产物 **1** 盐酸盐，具体如图 1 所示[6]。

以 **9** 和 4-（氯二氟甲氧基）苯胺（**7**）为起始物料，经氯化、酰胺化反应得 5- 溴 -6- 氯 -*N*-[4-（氯二氟甲氧基）苯基]烟酰胺（**10**）。**10** 与（*R*）- 吡咯烷 -3- 醇（**3**）经 *N*- 烷基化反应，得（*R*）-5- 溴 -6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）*N*-[4-（氯二氟甲氧基）苯基]-6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）烟酰胺（**11**）。**11** 和 1-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -5- 硼酸频哪醇酯（**5**）经烷基化反应，得到（*R*）-5-[1-（四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基）-1*H*- 吡唑 -5- 基]*N*-[4-（氯二氟甲氧基）苯基]-6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）烟酰胺（**8**）。**8** 经脱保护、成盐等反应，得目标产物 **1** 盐酸盐。

以路线一制备 **10** 时，高腐蚀性试剂氯化亚砜遇水或潮气易分解，释出二氧化硫、氯化氢等刺激性有毒气体，对设备和人员健康造成危害。另外，**8** 脱四氢吡喃（tetrahydropyran，THP）保护基时，涉及的三氟乙酸具有强腐蚀性和刺激性。工艺中间体的后处理方式主要为柱色谱，不适合放大生产。

路线二：2020 年，Novartis 公司公布该路线。以 5- 溴 -6- 氯烟酸甲酯（**2**）为起始物料，经 *N*- 烷基化，*C*- 烷基化、水解和酰胺化等反应得到目标产物 **1** 盐酸盐，具体如图 2 所示[7]。

以 **2** 和 **3** 为原料，以 *N*- 乙基二异丙胺（*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA）为缚酸剂在异丙醇中反应，得（*R*）-5- 溴 -6-（3- 羟基吡咯烷 -1- 基）烟酸

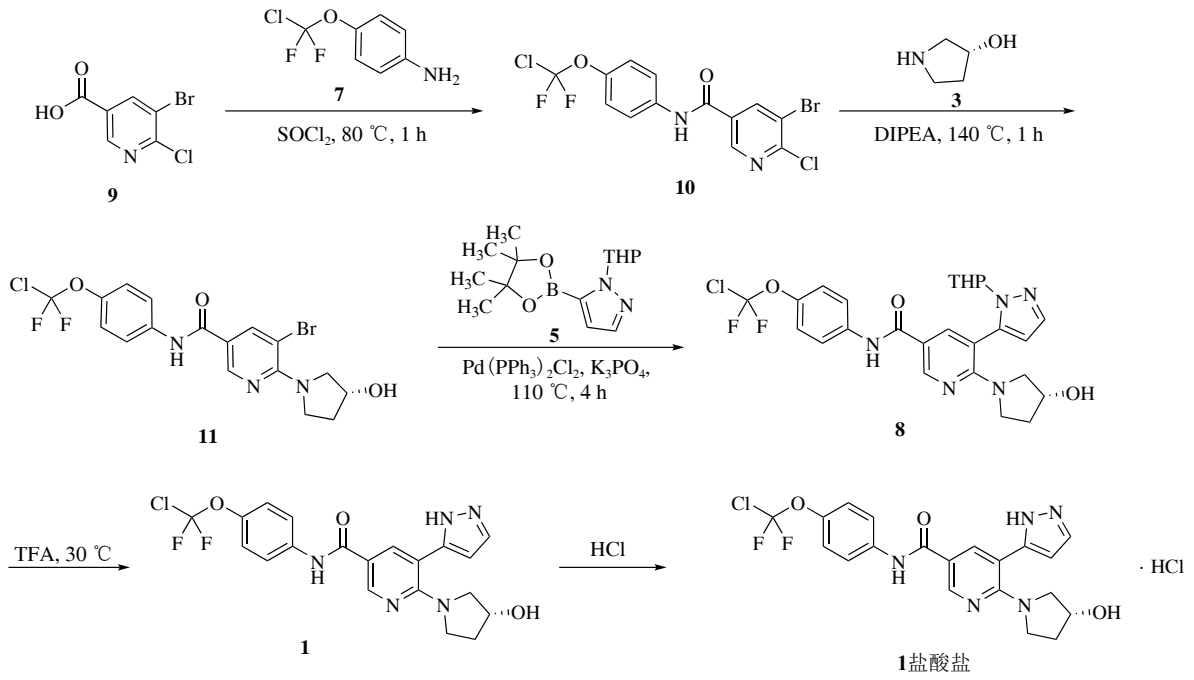


图 1　1 盐酸盐的合成路线一

Fig.1　Synthetic Route One of **1** Hydrochloride

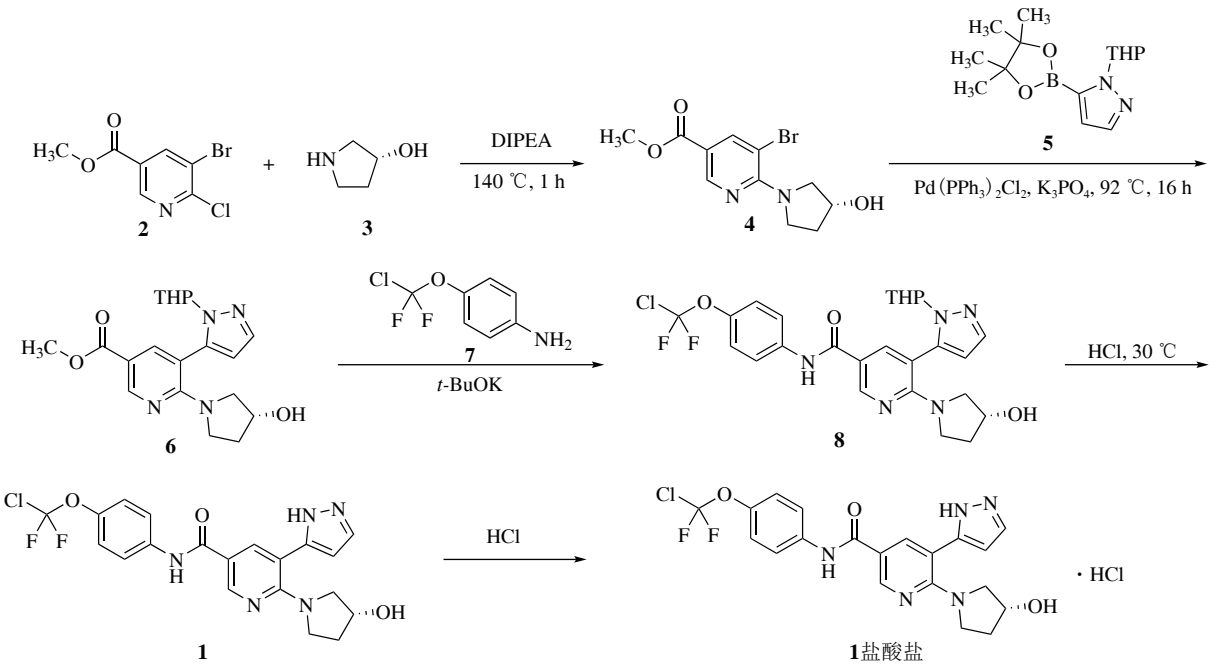


图 2　1 盐酸盐的合成路线二

Fig.2　Synthetic Route Two of **1** Hydrochloride

甲酯（**4**）。**4** 溶解于甲苯，以双三苯基膦二氯化钯为催化剂，与 **5** 经 Suzuki 偶联反应，得 6-[(*R*)-3- 羟基吡咯烷 -1- 基]-5-[1-(四氢 -2*H*- 吡喃 -2- 基)-1*H*- 吡唑 -5- 基] 烟酸甲酯（**6**）。**6** 以 2- 甲基四氢呋喃为溶剂，在叔丁醇钾的条件下与 **7** 偶联生成 **8**。**8** 经脱保护反应得 **1**，最后经盐酸成盐，精制得 **1** 盐酸盐。

以路线二制备 **4** 时，*N*- 烷基化反应的投料方式导致反应选择性较差，生成的双取代杂质和酯交换杂质难以去除。中间体 **4** 的熔点低，结晶精制困难。产物 **1** 用甲醇和水（体积比 1 ∶ 4）混合液结晶纯化的效果也不佳。

路线三：2022 年，武汉九州钰民医药科技有限公司公布该路线。以 2- 氯 -3- 乙酰基吡啶（**12**）为起始物料，经酮酯缩合、*N*- 烷基化、氯代、酰胺化和克诺尔（Knorr）吡唑合成等反应，得目标产物 **1** 盐酸盐，具体如图 3 所示 [8]。

以 **12** 与甲酸乙酯（**13**）为起始物料，经 Claisen 反应得 3-(2- 氯吡啶 -3- 基)-3- 氧代丙醛（**14**）。**14** 与 **3** 经偶联反应，得 2-[(3*R*)-3- 羟基 -1- 吡咯烷基]-*β*- 氧代 -3- 吡啶丙醛（**15**）。**15** 经氯化反应后，得 5- 氯 -2-[(3*R*)-3- 羟基 -1- 吡咯烷基]-*β*- 氧代 -3- 吡啶丙醛（**16**）。**16** 和 **7** 经酰胺化反应，得 *N*-[4-(氯二氟甲氧基) 苯基]-5-(1,3- 二氧丙基)-6-[(3*R*)-3- 羟基 -1- 吡咯烷基]-3- 吡啶甲酰胺（**17**）。**17** 经 Knorr 吡唑合成反应得 **1**，最后经盐酸成盐、精制，得 **1** 盐酸盐。总收率 40.5%，纯度 99.5%。

以路线三制备 **14** 时，酮酯缩合反应涉及强碱氢化钠，易燃、易爆。制备 **17** 时，酰胺化反应涉及一氧化碳，为剧毒气体。制备 **1** 时，Knorr 吡唑合成使用的一水合肼为剧毒化学品。因此，该路线不适合工业生产。

本研究以路线二为基础，结合文献 [9—12] 调研进行工艺优化，具体有以下 4 点。

①以 **2** 为起始原料，直接用手性源引入手性结构单元制备中间体 **4**。文献 [6] 直接将 **2** 和 **3** 溶于异丙醇，再加入 DIPEA 于 140 ℃进行反应，产生的酯交换杂质含量约为 4.6%。本研究经工艺优化，采用在 80 ～ 85 ℃将 **3** 的异丙醇溶滴加到反应体系中的投料方式，大幅度减少了酯交换工艺杂质，使其含量低于 0.1%。

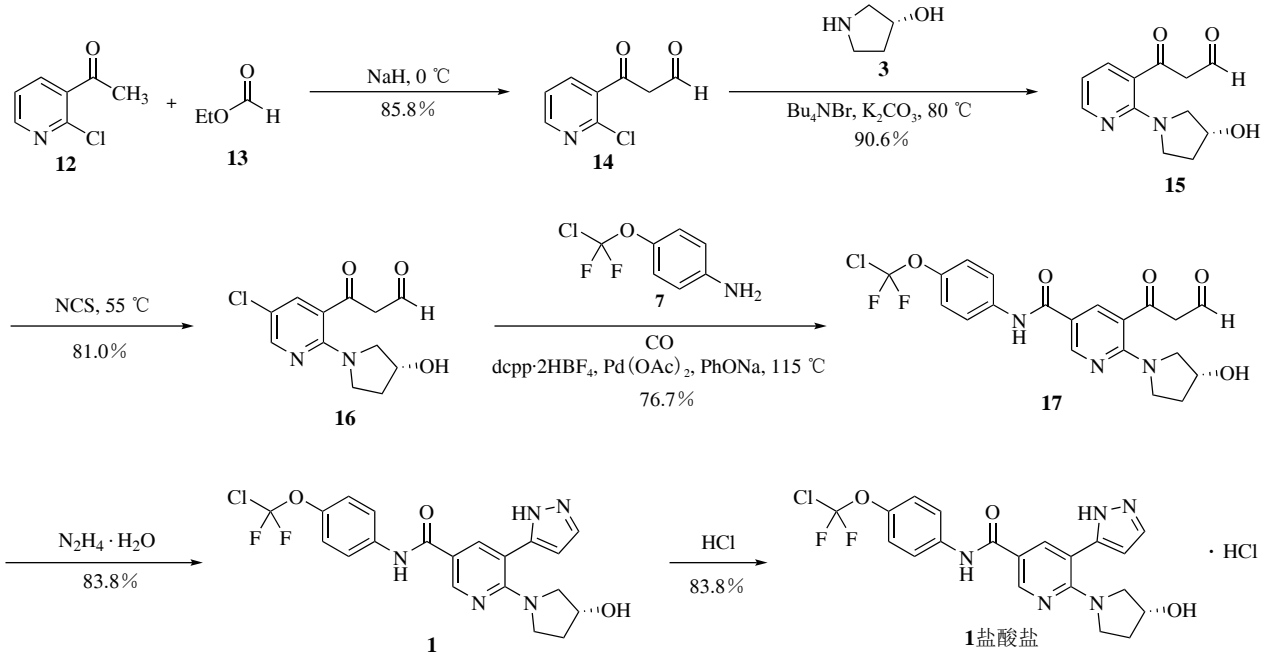


图 3　1 盐酸盐的合成路线三

Fig.3　Synthetic Route Three of **1** Hydrochloride

②中间体 **4** 为低熔点化合物，难以结晶。文献[7]使用甲苯和正庚烷混合溶剂，结果所得的 **4** 纯度低、性状差，收率仅为 83.6%。经工艺优化，筛选出用乙酸乙酯和环己烷（体积比 1 ∶ 4.3）的混合溶液重结晶制得 **4** 的方法，收率 92.2%，纯度大于 99.5%。

③中间体 **4** 经催化偶联制备 **6** 时，将催化剂用量由 0.03 eq[7]（以所加入 **4** 的物质的量为 1 eq）降低至 0.02 eq，反应时间由 16 h 缩短至 4 h，不仅有利于成本控制，而且有助于减少废弃物排放，符合绿色环保的产业需求。

优化后的工艺条件温和，操作简便，采用重结晶、成盐等方法精制，产品质量稳定可控，更适合工业化生产。所得目标产物 **1** 盐酸盐经表征为药用晶型[13—14]，总收率 39.27%（以 **2** 计），纯度 99.89%，*ee* 值 99.88%。

实验部分

（*R*）-5-溴-6-（3-羟基吡咯烷-1-基）烟酸甲酯（4）

将化合物 **2**（50.00 g，199.6 mmol，上海法默生物科技有限公司）和异丙醇（100 mL）加至 500 mL 反应瓶中，溶清，得 **2** 的异丙醇溶液，待用。

将化合物 **3**（20.90 g，239.9 mmol，上海法默生物科技有限公司）和异丙醇（100 mL）加至 500 mL 反应瓶中，溶清，得 **3** 的异丙醇溶液，待用。

向 **2** 的异丙醇溶液中加入 DIPEA（33.40 g，258.4 mmol），升至 80 ～ 85 ℃，缓慢滴加 **3** 的异丙醇溶液，滴毕，保温搅拌反应 1 h。反应液降至 20 ～ 30 ℃，减压浓缩，剩余物中加入乙酸乙酯（150 mL），溶清后用水（100 mL）和饱和氯化钠水溶液（100 mL）洗涤，静置分层，有机相减压浓缩得棕色油状物（62.96 g），即 **4** 粗品。用乙酸乙酯（62.96 g）和环己烷（314.80 g）的混合溶液重结晶，过滤，滤饼于 45 ℃减压干燥，得白色固体 **4**（55.19 g，92.25%）。mp 68 ～ 72 ℃。纯度 99.73%［HPLC 归一化法：色谱柱 Welch Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%甲酸，B 为乙腈，梯度洗脱（0—15 min，B 5%—95%；15—23 min，B 95%；23—24 min，B 95%—5%；24—32 min，B 5%）；检测波长 304 nm；柱温 35 ℃；流速 1 mL/min；进 样 量 10 μL］。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ:

8.56(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.11(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.99(d, *J*=3.4 Hz, 1H), 4.34(dq, *J*=7.4、4.5、3.1 Hz, 1H), 3.86(ddd, *J*=12.8、8.2、5.7 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.73(ddd, *J*=11.1、8.0、3.4 Hz, 1H), 3.58(dt, *J*=11.7、1.8 Hz, 1H), 1.81 ～ 2.01(m, 2H)。ESI-MS(*m*/*z*): 302.27[M+H]$^+$。

6-[(***R***)-**3**- 羟基吡咯烷 -**1**- 基]-**5**-[**1**-(四氢 -**2*H***- 吡喃 -**2**- 基)-**1*H***- 吡唑 -**5**- 基] 烟酸甲酯 (**6**)

氮气保护下，将化合物 **4**(50.00 g，166.0 mmol)、无水磷酸钾 (70.50 g，332.1 mmol)、化合物 **5**(53.25 g，191.4 mmol，上海法默生物科技有限公司)、双三苯基膦二氯化钯 (2.33 g，3.3 mmol，上海法默生物科技有限公司) 和甲苯 (500 mL) 加至 1 L 反应瓶中，升至 90 ～ 95 ℃，搅拌反应 4 h。反应液冷却至 25 ～ 30 ℃，用水 (250 mL×2) 洗涤，静置分层，有机相减压浓缩得黑色油状物 **6**(78.72 g)，不经纯化直接用于下一步反应。^{1}H NMR(400 MHz, $CHCl_3$-*d*) δ: 8.84(d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.61(dd, *J*=4.0、1.7 Hz, 1H), 6.30(d, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.00(dd, *J*=10.4、2.5 Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 3.92 ～ 4.12(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.07 ～ 3.64(m, 6H), 2.40 ～ 2.47(m, 1H), 2.01(d, *J*=12.4 Hz, 2H), 1.88(dt, *J*=7.3、3.8 Hz, 2H), 1.61 ～ 1.76(m, 1H), 1.47 ～ 1.61(m, 2H)。ESI-MS(*m*/*z*): 373.40[M+H]$^+$。

(***R***)-**5**-[**1**-(四氢 -**2*H***- 吡喃 -**2**- 基)-**1*H***- 吡唑 -**5**- 基]-***N***-[**4**-(氯二氟甲氧基) 苯基]-**6**-(**3**- 羟基吡咯烷 -**1**- 基) 烟酰胺 (**8**)

将中间体 **6** 粗品 (78.72 g) 和甲基四氢呋喃 (40.0 g) 加至 1 L 反应瓶中，减压浓缩，控温 25 ～ 30 ℃，加入化合物 **7**(31.61 g，137.4 mmol，上海法默生物科技有限公司) 的甲基四氢呋喃 (158.05 g) 溶液，反应液降至 0 ～ 10 ℃，缓慢滴加 1 mol/L 叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (348 mL)，滴毕，于 25 ～ 30 ℃搅拌反应 15 h。反应液用 1.7 mol/L 氯化钠水溶液 (450 mL×2) 洗涤，过滤，静置分层，水相用甲基四氢呋喃 (158 g) 萃取，有机相合并后减压浓缩，得黑色油状物 (123.30 g)，用异丙醇 (555 g) 和正庚烷 (616 g) 的混合溶液重结晶，过滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，得淡黄色固体 **8**(53.70 g，49.06%)。mp 186 ～ 190 ℃。纯度 98.23% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.23(s, 1H), 8.62 ～ 9.06(m, 1H), 7.95 ～ 8.22(m, 1H), 7.81 ～ 7.94(m, 2H), 7.61(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 5.06(s, 1H), 4.87(dd, *J*=6.5、3.4 Hz, 1H), 4.20(dt, *J*=8.8、4.2 Hz, 1H), 3.88(m, 1H), 3.35 ～ 3.53(m, 1H), 3.19(d, *J*=43.4 Hz, 4H), 2.21 ～ 2.39(m, 1H), 1.32 ～ 2.02(m, 7H)。ESI-MS(*m*/*z*): 534.16[M+H]$^+$。

阿思尼布 (**1**)

控温于 0 ～ 10 ℃，将中间体 **8**(50.00 g，93.6 mmol) 的甲醇 (500 mL) 溶液加至 1 L 反应瓶中，滴加 6 mol/L 盐酸 (12.3 g)，滴毕，于 22 ～ 25 ℃继续搅拌 1 h。反应液用 1.2 mol/L 氢氧化钠溶液调至 pH 9 ～ 10，于 22 ～ 25 ℃搅拌 0.5 h 后减压浓缩，剩余物用乙酸乙酯 (500 mL×2) 萃取，静置分层，有机相合并后减压浓缩，得黑色油状物 (54.40 g)。加入乙腈 (326.4 g)，升温至 85 ～ 90 ℃，溶清，再缓慢降至 0 ～ 5 ℃，继续搅拌 2 h 后过滤，滤饼于 40 ℃干燥，得淡黄色固体 **1**(32.99 g，78.32%)。mp 194 ～ 198 ℃。纯度：99.32% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。*ee* 值 99.88% [HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 正庚烷、甲醇和乙醇 (体积比 85 ∶ 10 ∶ 5)，等度洗脱；检测波长 304 nm；柱温 35 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.98(s, 1H), 10.19(s, 1H), 8.75(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04(d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83 ～ 7.92(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.29 ～ 7.36(m, 2H), 6.38(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.84(s, 1H), 4.20(m, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.44(ddd, *J*=11.1、9.3、7.0 Hz, 1H), 3.29(ddd, *J*=16.6、9.9、4.6 Hz, 2H), 2.95(dt, *J*=11.9、1.8 Hz, 1H), 1.84(dtd, *J*=12.8、8.4、4.4 Hz, 1H), 1.73(dq, *J*=12.9、3.3 Hz, 1H)。ESI-MS(*m*/*z*): 450.08[M+H]$^+$。晶型 A 特征衍射峰的 2θ 值 (峰强度) 为：11.29°(100.0%)，12.67°(25.0%)，15.35°(53.1%)，18.95°(59.7%)，19.83°(32.7%)，21.83°(26.9%)，

22.22°(87.3%)，25.53°(43.1%)。

盐酸阿思尼布（**1** 盐酸盐）

于 50 ～ 55 ℃，将 **2**(10.00 g，22.0 mmol) 和甲醇 (65.00 g) 加至 500 mL 反应瓶中，滴加 12 mol/L 盐酸 (2.40 g)，搅拌 0.5 h 后加活性炭 (0.50 g)，继续搅拌 0.5 h，过滤，在 50 ～ 55 ℃将叔丁基甲基醚 (145 g) 滴加到滤液中，滴毕，冷却至约 0 ～ 5 ℃继续搅拌 2 h，过滤，滤饼用叔丁基甲基醚 (26 g) 的甲醇 (3.8 g) 溶液淋洗，于 45 ℃减压干燥，得白色固体 **1** 盐酸盐 (9.40 g，87.04%)。纯度 99.89% (HPLC 归一化法，条件同化合物 **4**)。*ee* 值 99.88% [HPLC 归一化法：色谱柱 Chiralpak AD-H 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 正庚烷、甲醇和乙醇 (体积比 85 ∶ 10 ∶ 5)，等度洗脱；检测波长 304 nm；柱温 35 ℃；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.98 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.83 ～ 7.92 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.29 ～ 7.36 (m, 2H), 6.38 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.20 (m, *J*=3.8 Hz, 1H), 3.44 (ddd, *J*=11.1、9.3、7.0 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J*=16.6、9.9、4.6 Hz, 2H), 2.95 (dt, *J*=11.9、1.8 Hz, 1H), 1.84 (dtd, *J*=12.8、8.4、4.4 Hz, 1H), 1.73 (dq, *J*=12.9、3.3 Hz, 1H)；ESI-MS (*m/z*): 450.08 $[M+H]^+$。晶型 A 特征衍射峰的 2θ 值（峰强度）为：12.59°(35.7%)，15.88°(19.3%)，16.94°(15.4%)，18.82°(27.3%)，20.89°(100.0%)，23.68°(18.0%)，24.72°(14.0%)，25.01°(15.7%)。

参考文献：

[1] 梁 楠, 刘 洋. Asciminib (Scemblix) [J]. 中国药物化学杂志, 2022, **32**(8): 657.

[2] 李春杏, 刘丽艳, 蔡金蕊, 等. 慢性髓性白血病治疗新药 asciminib 药理作用及临床评价 [J]. 中国新药杂志. 2022, **31**(22): 2223-2226.

[3] RÉA D, MAURO M J, BOQUIMPANI C, *et al*. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs [J]. *Blood*, 2021, **138**(21): 2031-2041.

[4] 苏立林, 胡 伟, 余艳平, 等. 治疗慢性粒细胞白血病的新药 Asciminib 研究进展 [J]. 海峡药学, 2023, **35**(2): 1-5.

[5] 崔文禹, 赵若熙, 韩路路, 等. 新型 BCR-ABL 激酶抑制剂的研究进展 [J]. 药学学报, 2023, **58**(2): 258-273.

[6] MANLEY P, FURET P, SCHOEPFER J, *et al*. Benzamide derivatives for inhibiting the activity of abl1, abl2 and bcr-abl1: WO, 2013171639A1 [P]. 2013-11-21.

[7] Novartis AG. Chemical process: WO, 2020230100A1 [P]. 2020-11-19.

[8] 武汉九州钰民医药科技有限公司. 盐酸 Asciminib 的制备方法: 中国, 114369085A [P]. 2022-04-19.

[9] SCHOEPFER J, JAHNKE W, BERELLINI G, *et al*. Discovery of asciminib (ABL001), an allosteric inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL1 [J]. *J Med Chem*, 2018, **61**(18): 8120-8135.

[10] MANLEY P W, BARYS L, COWAN-JACOB S W. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase [J]. *Leuk Res*, 2020, **98**: 106458.

[11] HOUPIS I N, SHILDS D, NETTEKOVEN U, *et al*. Utilization-of-sequential-palladium-catalyzed-cross-coupling-reactions-in-the-stereospecific synthesis of trisubstituted olefins [J]. *Org Process Res De*, 2009, **13**(3): 598-606.

[12] VAAS S, ZIMMERMANN M O, SCHOLLMEYER D, *et al*. Principles and applications of CF2X moieties as unconventional halogen bond donors in medicinal chemistry, chemical biology, and drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2023, **66**(15): 10202-10225.

[13] 诺华股份有限公司. *N*-[4-(氯二氟甲氧基)苯基]-6-[(3*R*)-3-羟基吡咯烷-1-基]-5-(1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-甲酰胺的结晶形式: 中国, 114144232A [P]. 2022-03-04.

[14] NOVARTIS AG. Crystalline forms of *N*-[4-(chlorodifluoromethoxy)phenyl]-6-[(3*R*)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]-5-(1*H*-pyrazol-5-yl)pyridine-3 carboxamide: US, 20230089503A1 [P]. 2023-03-23.