综述

# 妥卡替尼的合成研究进展

鲍广龙，王洪刚，张乃华，相阳光，张贵民*
（鲁南制药集团股份有限公司，山东新时代药业有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400）

**摘要**：妥卡替尼（**1**）是一种可口服的人类表皮生长因子受体酪氨酸激酶（HER2）抑制剂，临床上主要用于治疗 HER2 阳性乳腺癌。文章分别对 **1** 及其重要中间体 4-（[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯胺（**2**）的合成方法进行了总结、概括，并对各路线进行了简要评述，为该药物的合成工艺研究提供有益参考。

**关键词**：妥卡替尼；抗乳腺癌；合成；综述
**中图分类号**：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)11-1535-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.001

# Recent Progress in the Synthesis of Tucatinib

BAO Guanglong, WANG Honggang, ZHANG Naihua, XIANG Yangguang, ZHANG Guimin*
(*National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

**ABSTRACT**: Tucatinib (**1**) is an oral inhibitor of HER2 for clinical treatment of HER2- positive breast cancers. In this paper, the synthesis methods of **1** and its key intermediate 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)-3-methylaniline (**2**) are reviewed, and the advantages and disadvantages of each synthetic route are discussed. This review is beneficial to the future process research of tucatinib.

**Key Words**: tucatinib; anti-breast cancer; synthesis; review

妥卡替尼（tucatinib，又称 irbinitinib、图卡替尼、ARRY-380、ONT-380，**1**），化学名为 $N^4$-（4-（[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯基）-$N^6$-（4,4- 二甲基 -4,5- 二氢噁唑 -2- 基）喹唑啉 -4,6- 二胺，是由美国 Array Biopharma 公司和美国 Cascadian Therapeutics 公司联合研发的一种口服人类表皮生长因子受体酪氨酸激酶（HER2）抑制剂。2020 年，其片剂（50 和 150 mg 规格）经美国 FDA 批准上市，商品名为 Tukysa®。临床上，**1** 与曲妥珠单抗（trastuzumab）和卡培他滨（capecitabine）联合用药，主要用于治疗无法通过手术切除或已经转移的晚期 HER2 阳性乳腺癌患者 [1—2]。

专利方面，**1** 在中国的化合物专利申请号为 CN200680050689.2[3]，将于 2026 年到期。目前国内只有原研公司进口注册申请，且仍处于批准临床研究阶段。

**1** 的化学结构可分为 A、B、C 三个片段（图 1）。如何高效地构建“A 片段”的关键中间体，4-（[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯胺（**2**），是合成 **1** 的关键。本综述按起始物料和关键中间体的不同，对关键中间体 **2** 和目标产品 **1** 的合成方法进行归纳，并针对各合成路线进行简要评述，为相关科研人员提供一定的参考。其中，目标化合物 **1** 有 6 种合成方法，关键中间体 **2** 有 7 种合成方法。

**收稿日期**：2023-09-13
**作者简介**：鲍广龙(1990—)，男，硕士，工程师，从事仿制药物研究。
**通信作者**：张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

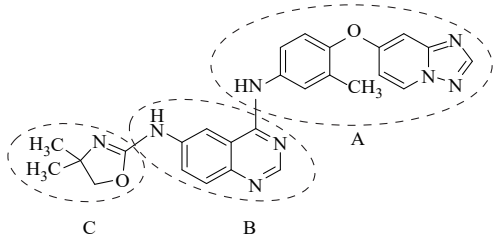



**图 1　1 的化学结构**

Fig.1　Chemical Structure of **1**

## 1　中间体 2 的合成

### 1.1　以 2- 氯 -4- 硝基吡啶（3）为原料

2006 年发表的原研专利 [3] 中以 **3** 为原料，在氢化钠作用下与苄醇发生亲核取代反应制得 4-（苄氧基）-2- 氯吡啶（**4**）。**4** 在催化剂三（二亚苄基丙酮）二钯和配体 2-（二环己基膦）-2',4',6'- 三异丙基 -1,1'- 联苯的作用下，与六甲基二硅基氨基锂进行交叉偶联氨化制得 4-（苄氧基）吡啶 -2- 胺（**5**）。化合物 **5** 与二碳酸二叔丁酯反应得到［4-（苄氧基）吡啶 -2- 基］氨基甲酸叔丁酯（**6**）。化合物 **6** 经钯炭催化氢解，脱除苄基生成（4- 羟基吡啶 -2- 基）氨基甲酸叔丁酯（**7**）。在碳酸钾的碱性条件下，**7** 与 2- 甲基 -4- 硝基氟苯（**8**）发生亲核取代反应，制得［4-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶 -2- 基］氨基甲酸叔丁酯（**9**）。化合物 **9** 在三氟乙酸作用下脱除叔丁氧羰基保护基，得到 4-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶 -2- 胺（**10**）后，进一步与 *N*,*N*- 二甲基甲酰胺二甲缩醛（DMF-DMA）反应，生成 *N*,*N*- 二甲基 -*N*'-［4-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶 -2- 基］甲脒（**11**）。**11** 在吡啶作用下与羟胺 -*O*- 磺酸（**12**）分子内闭环，得到 7-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）-［1,2,4］三唑并［1,5-*a*］吡啶（**13**）；最后 **13** 经钯炭催化氢化还原得到 **2**（图 2）。

该工艺首次报道了制备 **2** 的方法，共 9 步反应，生产周期较长。在第 2 步的偶联氨化反应制备 **5** 时，需要用到昂贵的催化剂三（二亚苄基丙酮）二钯以及不适合工业化生产的六甲基二硅基氨基锂，放大生产困难。另外，制备中间体 **9** 和 **13** 时的收率较低，只有 30% 和 49%，导致总收率仅 5.7%（以 **3** 计）[2]。

2021 年，赵攀峰等 [4] 同样将 **3** 作为起始原料，以 2- 甲基 -4- 硝基苯酚（**14**）代替上述工艺中的苄醇进行反应，成醚得到 2- 氯 -4-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶（**15**）。化合物 **15** 经水合肼肼解，得 2- 肼基 -4-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶（**16**）。化合物 **16** 在对甲苯磺酸作用下与原甲酸三乙酯反应发生分子内闭环，生成 7-（2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）-［1,2,4］三唑并［4,3-*a*］吡啶（**17**）。化合物 **17** 经钯炭催化氢化，还原制得 4-（［1,2,4］三唑并［4,3-*a*］-吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯胺（**18**）。在吗啉作用下，化合物 **18** 经 Dimroth 重排反应得到 **2**（图 3）。

该路线共计 5 步，总收率 65%（以 **3** 计），较原研专利 [3] 收率（5.7%）提升明显。该工艺原料易得，操作简单，但在制备中间体 **16** 时，需在高

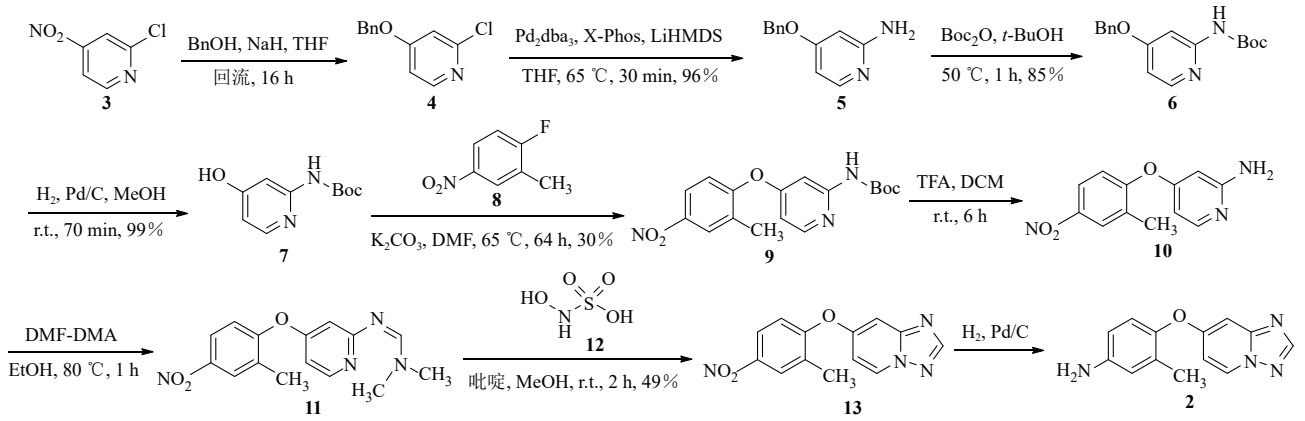



**图 2　中间体 2 的合成路线一**

Fig.2　The First Synthetic Route of Intermediate **2**

温条件下与毒性较强且易爆炸的水合肼反应较长时间，使得整个工艺的生产安全性降低。

**1.2** 以 2- 氨基 -4- 氯吡啶（**19**）和 2- 甲基 -4- 硝基苯酚（**14**）为原料

2019 年，尹灵烽等 [5—7] 选取价格稍便宜的 **19** 代替 **3** 为原料，在高温条件下和 **14** 发生亲核取代反应成醚制得 **10**，**10** 与 DMF-DMA 反应生成甲脒中间体 **11** 后不经分离，直接经盐酸羟胺取代，制得 *N*- 羟基 -*N*′-[4-(2- 甲基 -4- 硝基苯氧基）吡啶 -2- 基］甲脒（**20**），化合物 **20** 在三氟乙酸酐作用下分子内闭环生成 **13**，最后经催化氢化制得 **2**（图 4）。此外，孟春甫 [8]、陈新海等 [9]、张天军等 [10] 也公开了类似的报道。

该路线共计 5 步，总收率由原研专利 [3] 的 5.7% 提升至 32% [6]，且原料易得，可进一步降低生产成本，但在制备 **10** 时，需要高温（150 ℃）、长时间（48 h）反应，对生产设备要求较高。

2021 年，茆勇军课题组 [11—12] 同样以 **19** 为起始物料，先参照上述方法 [5—7] 构建三氮唑环，得 7- 氯 -［1,2,4］三唑并［1,5-*a*］吡啶（**21**）。在碳酸钾作用下，**21** 与 4- 氨基 -2- 甲基苯酚（**22**）成醚制得 **2**。（图 5，实线路线）。

该路线共计 3 步，总收率可提升至 46%（以 **19** 计）。在制备 **2** 时，由于物料 **22** 具有氨基和羟基 2 个反应位点，因此该步反应收率不高（约 73%）；另外，氨基的存在降低了羟基的反应活性，需要在高温（130 ～ 140 ℃）下进行反应。

为解决上述问题，范昭泽等 [13] 将原料 **21** 与 **14** 发生亲核取代反应成醚得到 **13**，然后将 **13** 还原得到 **2**（图 5，虚线路线）。虽然由 **21** 制备 **2** 的工艺由 1 步反应改为 2 步，但 **14** 代替 **22** 进行反应只有羟基 1 个反应位点，收率（87%）得到了提升；另外，反应温度可降至 100 ℃左右。黄加香等 [14] 也公开了类似的报道。

**1.3** 以 7- 羟基 -［1,2,4］三唑并［1,5-*a*］吡啶（**23**）为原料或关键中间体

李正涛等 [15] 以 **23** 为关键中间体，与 **8** 发生亲核取代反应得到 **13**，然后 **13** 经催化氢化制得 **2**。关键中间体 **23**，可以 2- 氨基 -4- 甲氧基吡啶（**24**）为起始物料，先参照原研专利 [3] 构建三氮唑环，

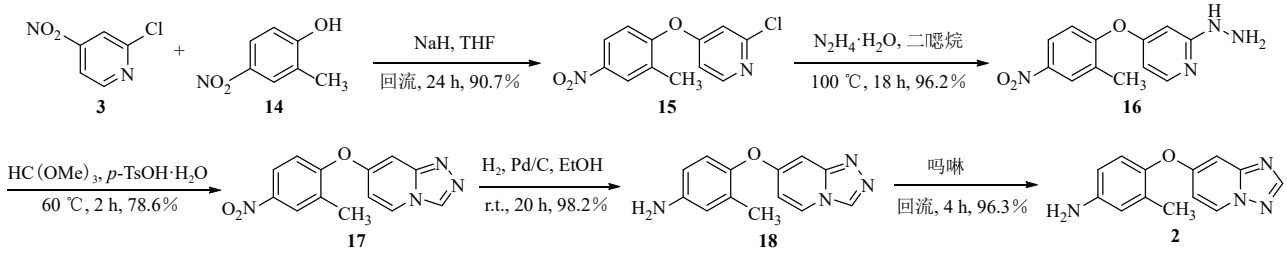



**图 3 中间体 2 的合成路线二**

Fig.3 The Second Synthetic Route of Intermediate **2**

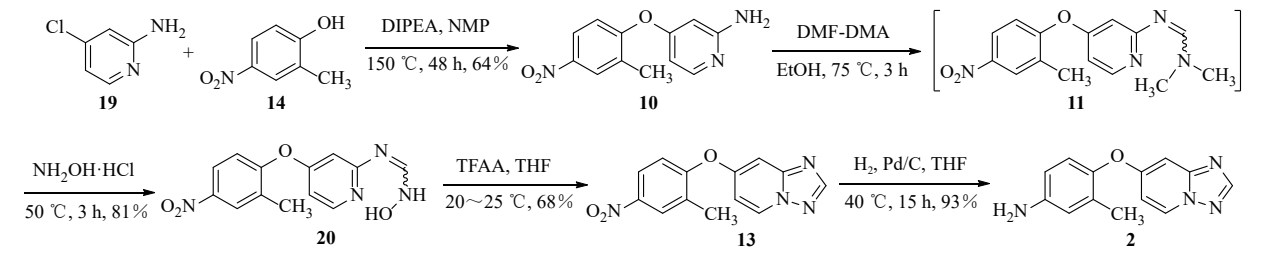



**图 4 中间体 2 的合成路线三**

Fig.4 The Third Synthetic Route of Intermediate **2**

制得中间体 7- 甲氧基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 (**25**)；然后 **25** 在吡啶盐酸盐作用下，脱除甲基制得（图 6，实线路线）。

该路线共计 5 步，总收率约 36%（以 **24** 计）。但该工艺在制备中间体 **25** 和 **13** 时，均需要采用柱色谱进行纯化，操作烦琐，不适合工业放大；脱甲基制备 **23** 时，需要 160 ℃无溶剂熔融反应，对反应设备要求较高，限制了其进一步放大应用。

同样也可按照范昭泽等 [16] 的策略，以 **23** 为起始物料，直接与 **22** 经 Mitsunobu 反应制备 **2**（图 6，虚线路线 a）。虽然单步收率可提高至 88.9%，并且反应温度也可大幅降低，但该反应需要用到质量占比较高的三苯基膦（$PPh_3$）和偶氮二甲酸二乙酯（DEAD），不仅原子经济性较差，同时给产品纯化带来很大困扰。此外，由于关键中间体 **23** 的价格昂贵，使得相关工艺的生产成本较高。

2019 年，陈新海等 [9] 率先公开了一种制备 **23** 的方法：以 **5** 为起始物料，按照范昭泽等 [13] 的策略，先构建三氮唑环制得中间体 7-（苄氧基）-[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 (**26**)，然后催化氢解 **26** 脱除苄基制得 **23**（图 6，虚线路线 b）。该工艺共 4 步，合成步骤略长，且起始物料 **5** 的价格昂贵，生产成本仍然较高。之后，2022 年唐家邓等 [17] 则以酚羟基不经保护、价格相对较低的 2- 氨基 -4- 羟基吡啶 (**27**) 代替 **5** 直接进行反应来制备 **23**（图 6，虚线路线 c）。该路线共 2 步，相较上述工艺路线 [9] 的合成步骤大大减少，总收率可达到 70%（以 **27** 计），适合工业化放大生产。

**1.4**　以 2- 吡啶甲酸 (**28**) 为原料

2019 年，王郁萱等 [18] 以 **28** 为起始原料，先经氯化亚砜酰氯化和氨水氨化反应后得到 4- 氯 -2- 吡啶甲酰胺 (**29**)，然后经 Hofmann 降解反应生成 4- 氯 -2- 氨基吡啶 (**19**)。高温高压下，**19** 与氢氧化钠反应得到 2- 氨基 -4- 羟基吡啶盐酸盐 (**27** 盐酸盐)。**27** 盐酸盐在三乙胺 / 氢氧化钾的碱性条件下，与 **8** 或 2- 甲基 -4- 硝基氯苯 (**8'**) 成醚生成 **10**；最后采用原研专利 [3] 策略构建三氮唑环制得 **2**（图 7）。虽然该路线所用原料 **28** 价廉易得，且避免使用昂贵的催化剂，但路线较长，总收率较低（≤ 11%）。另外，制备 **27** 盐酸盐时需在 180 ℃高温高压下长时间 (16 h) 进行，存在放大安全隐患。

**1.5**　以苯胺 (**30**) 和 2- 甲基苯酚 (**31**) 为原料

2022 年，王灿辉等 [19] 以价廉的 **30** 和 **31** 为起始物料，经重氮化偶联反应生成 2- 甲基 -4-（苯基二氮烯基）苯酚 (**32**)，在相转移催化剂（溴化四丁基铵或碘化四丁基铵）作用下，**32** 与 7- 卤代 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 (**21**, X=Cl; **21'**, X=I; **21''**, X=F) 反应，得到 7-[2- 甲基 -4-（苯基二氮烯基）苯氧基 ]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 (**33**)。最后 **33** 经催化氢化还原，制得 **2**（图 8）。该路线共计 3 步，总收率可达 79%。但是在制备中间体 **33** 时，需要涉及到危险性较大的重氮化反应。

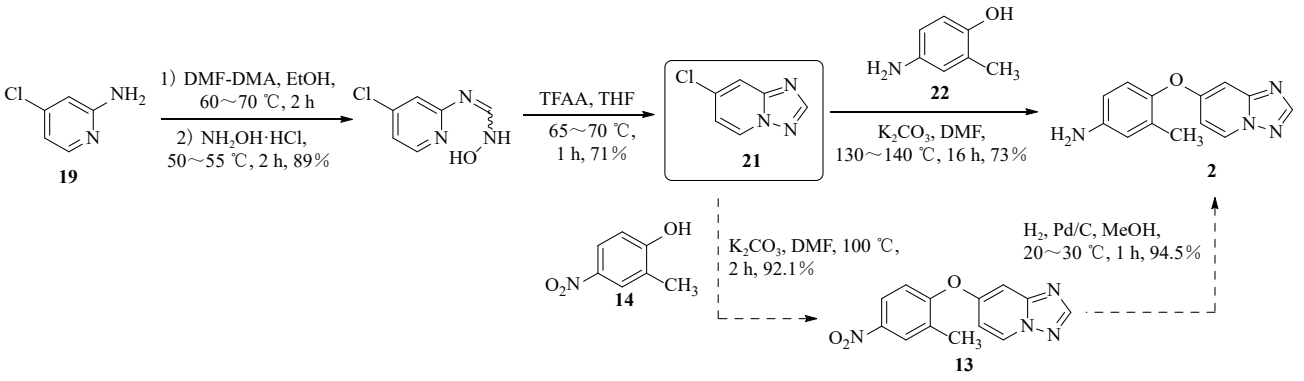



**图 5　中间体 2 的合成路线四**

Fig.5　The Fourth Synthetic Route of Intermediate **2**

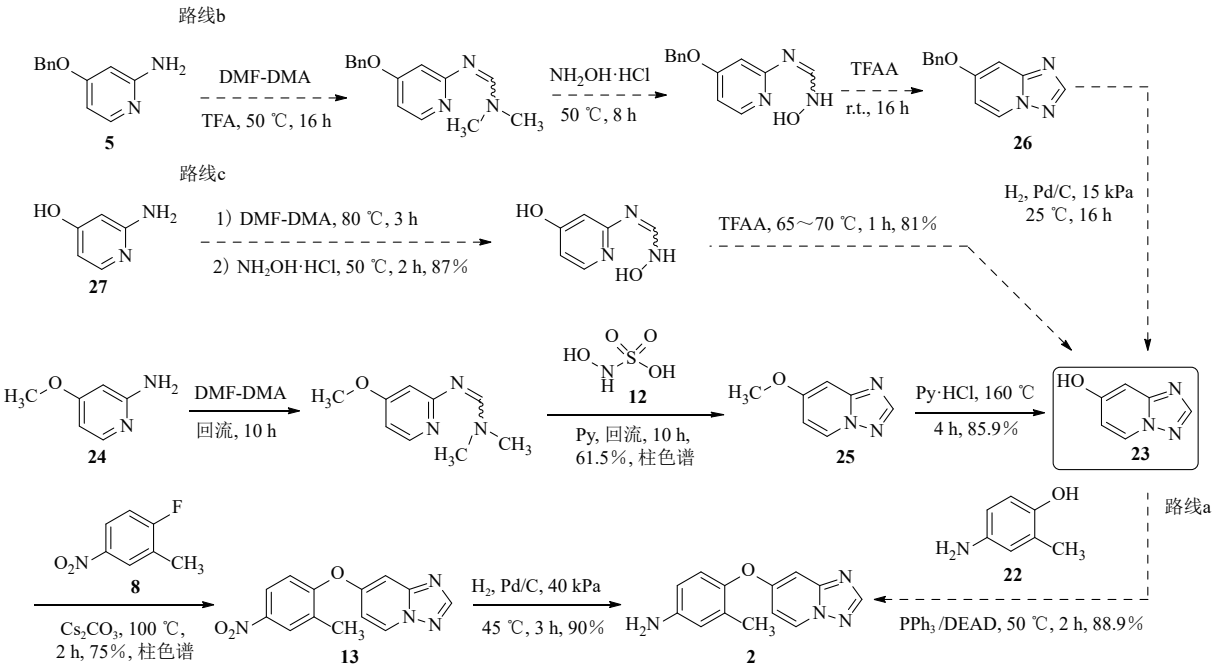



**图 6 以 23 制备中间体 2 的合成路线五**

Fig.6 The Fifth Synthetic Route of Intermediate **2** with Compound **23**

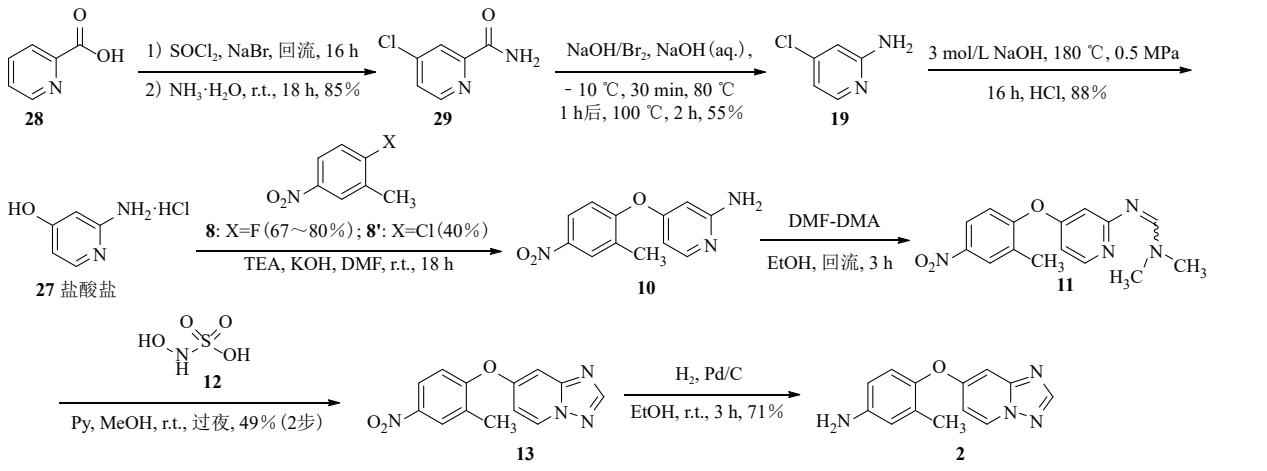



**图 7 中间体 2 的合成路线六**

Fig.7 The Sixth Synthetic Route of Intermediate **2**

## 2 目标产物 1 的合成

**2.1** “B 片段”与“A 片段”对接后再构建“C 片段”制备 **1**

2007 年，美国 Array Biopharma 公司公布了制备 **1** 的原研路线[3]，先在“B 片段”上引入“硫脲侧链”，然后再与“A 片段”对接，最后再以“硫脲侧链”为基础构建“C 片段”制备 **1**。以廉价的 2- 氨基 -5- 硝基苯甲腈（**34**）为原料，与 DMF-DMA 反应生成 *N′*-（2- 氰基 -4- 硝基苯基）-*N*,*N*- 二甲基甲脒（**35**），后经 Pd/C 催化氢化，还原得到 *N′*-（4- 氨基 -2- 氰基苯基）-*N*,*N*- 二甲基甲脒（**36**）。化合物 **36** 与 *N*,*N′*- 硫羰基二咪唑（TCDI）、2- 氨基 -2- 甲基 -1- 丙醇（**37**）“一锅法”制得 *N′*-[2- 氰基 -4-[3-（1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基）硫脲基 ] 苯基 ]-*N*,*N*- 二甲

基甲脒（**38**）。随后与 **2** 在酸性条件下经分子间环化，得 1-[4-[[4-([1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 基 - 氧基）-3- 甲基苯基 ] 氨基 ] 喹唑啉 -6- 基 ]-3-(1- 羟基 -2- 甲基丙 -2- 基）硫脲（**39**）。最后 **39** 的“硫脲侧链”在碱性条件下，加入对甲苯磺酰氯，经分子内环化生成目标产物 **1**（图 9）。

该工艺共计 5 步，首次报道了制备 **1** 的方法，总收率为 16%（以 **34** 计），各中间体的纯化过程基本通过柱色谱完成，可能仅适用于实验室内毫克级的制备。另外，原研晶型专利还公开了通过研磨法制备 **1** 的半乙醇化物晶型 B 的方法 [20—21]，以及制备其他多晶型药物形式的方法 [22]。此外，王郁萱等 [18] 也是采用类似的方法制备 **1**。

因原研公司并未进一步披露可实现大规模制备 **1** 的合成工艺路线，随着 2020 年相关药物制剂在美国的成功上市，2019 年之后陆续报道多条改进路线。2021 年，茆勇军课题组 [12] 则是将“硫脲侧链”的引入步骤安排在“A 片段”与“B 片段”对接之后，然后以“硫脲侧链”为基础构建“C 片段”制备 **1**：关键中间体 **2** 与 **35** 在乙酸条件下，分子间环化制得 *N*-(4-([1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯基）-4- 氨基 -6- 硝基喹唑啉（**40**）。然后催化氢化还原得到 $N^4$-[4-([1,2,4] 三唑并 [1,5-*a*] 吡啶 -7- 氧基）-3- 甲基苯基 ]-4,6- 二氨基喹唑啉（**41**）。随后 **41** 与 TCDI、**37** 经“一锅法”生成 **39**。最后 **39** 按照原研方法 [3] 制得 **1**（图 10）。该工艺为“直线式”合成路线，共计 4 步，总收率可由 18%（以 **35** 计）[3] 提升至 51%，并且可有效解决原研工艺 [3] “一锅法”反应时收率和纯度较低的问题。

**2.2** “B 片段”先与“A 片段”对接后再和“C 片段”对接制备 **1**

尹灵烽等 [5—7] 及张天军等 [10] 在制得关键中间体 **2** 后，先参照上述方法 [12] 制得 **41**，与 4,4- 二甲基 -2- 甲硫基 -4,5- 二氢噁唑 · 三氟甲磺酸盐（**42**）

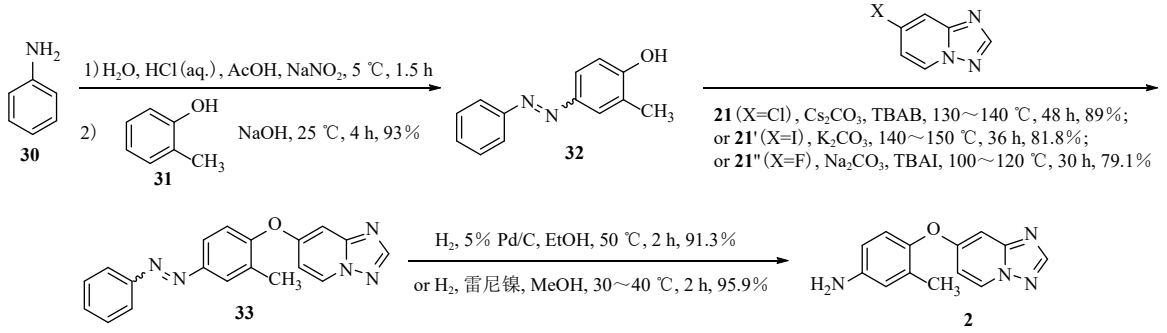



**图 8　中间体 2 的合成路线七**

Fig.8　The Seventh Synthetic Route of Intermediate **2**

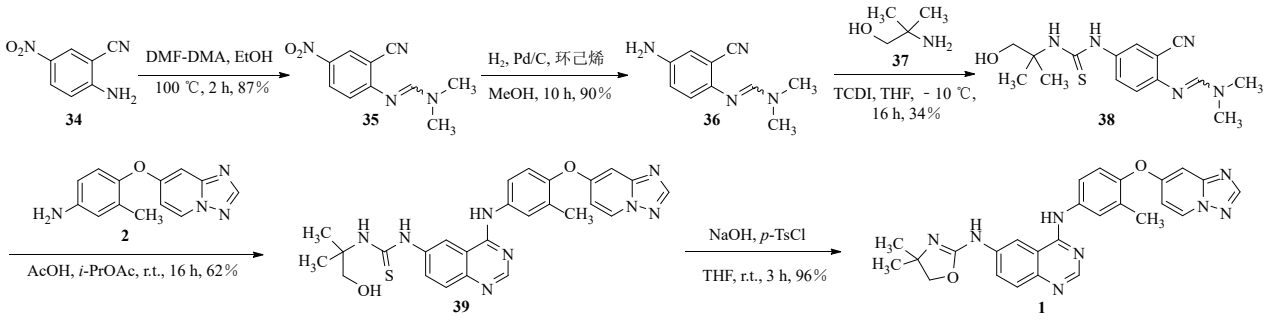



**图 9　1 的合成路线一**

Fig.9　The First Synthetic Route of **1**

反应制得 **1**（图 11）。其中，以 **37** 为起始物料，先与 TCDI 反应，闭环生成 2- 硫酮 -4,4- 二甲基噁唑烷（**43**），再经三氟甲磺酸甲酯甲基化反应制得 **42**。

该路线采用“汇聚式”合成策略，单独制备“C 片段”供体 **42**，4 步反应总收率为 48%（以 **34** 计），较原研“直线式”合成策略 [3] 收率（16%，以 **34** 计）有较大幅度提升，但是化合物 **42** 室温下不稳定，需立即进行下一步反应，仅能在 - 18 ℃以下氩气下贮存不超过 2 周时间 [6]。虽然该工艺仍有不足，但相较于其他合成路线，更符合工业化生产的要求。

此外，孟春甫 [8] 和黄加香等 [14] 也采用类似策略制备 **1**，不同点在于“C 片段”的制备，如图 11 所示。先将 **37** 与二硫化碳、30% 双氧水反应，制得中间体 **43**[8,14] 后，再以价廉的硫酸二甲酯 [8] 代替三氟甲磺酸甲酯作为甲基化试剂参与反应，制得 **42** 的液态游离物，即 **42'**，最后 **42'** 再与 **41** 反应得

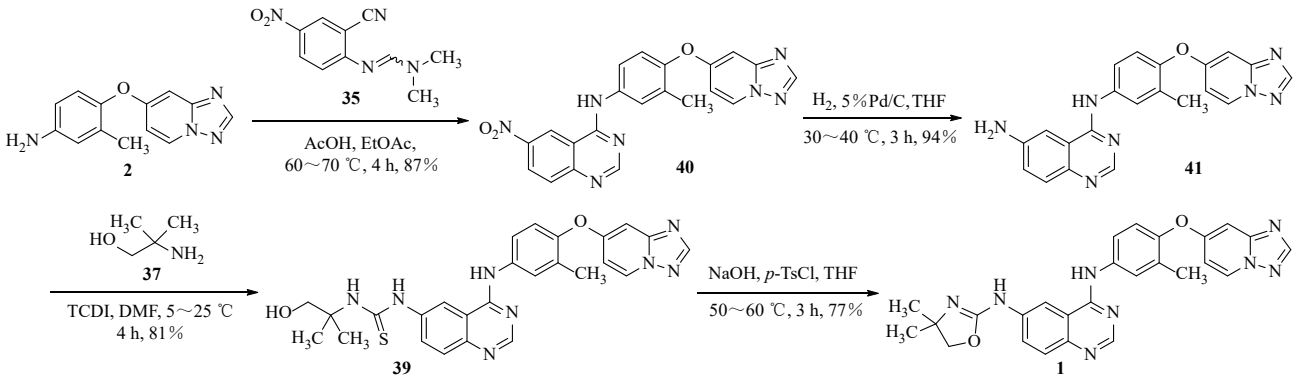



**图 10　1 的合成路线二**

Fig.10　The Second Synthetic Route of **1**

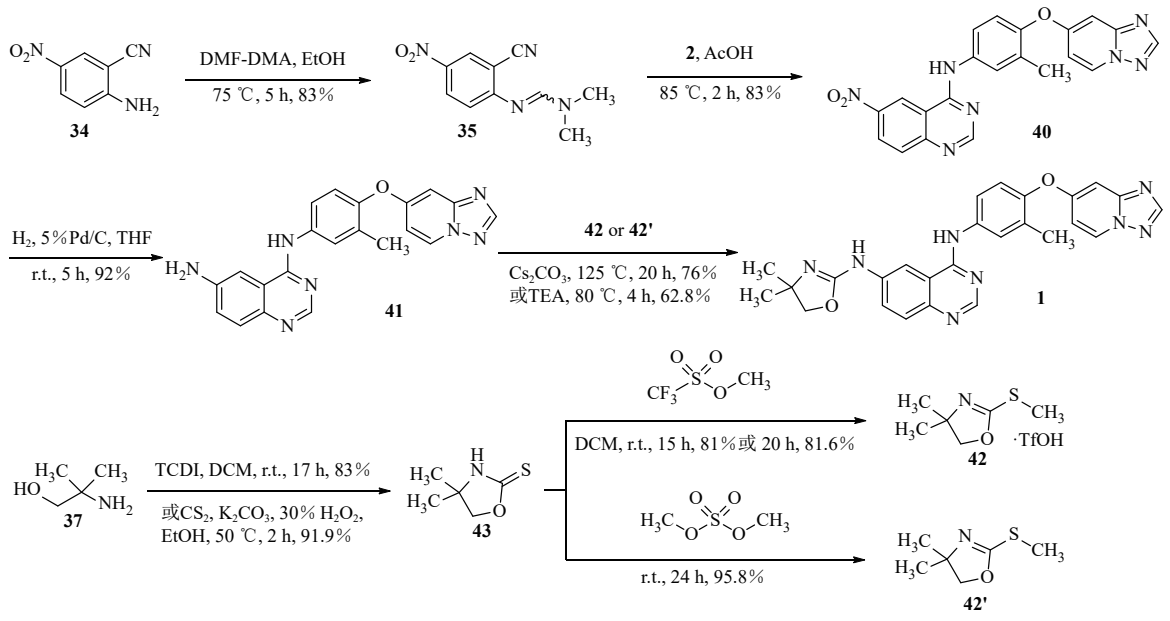



**图 11　1 的合成路线三**

Fig.11　The Third Synthetic Route of **1**

到目标产物 **1**。

**2.3** 在“B 片段”基础上先构建“C 片段”再和“A 片段”对接制备 **1**

2021 年，范昭泽等 [16] 以 4- 氯 -6- 氨基喹唑啉（**44**）为起始物料，先与二氯化硫碳反应制得 4- 氯 -6- 硫氰基喹唑啉（**45**）的粗品（无需精制），后与 **37** 直接反应制得相应“硫脲中间体”化合物，后亦不经分离，直接在氢氧化钠 / 对甲苯磺酰氯条件下，“一锅法”反应扣环得到 *N*-（4- 氯喹唑啉 -6- 基）-2- 氨基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢噁唑（**46**），最后与 **2** 反应生成目标产物 **1**（图 12）。该路线共计 3 步，具有步骤短、条件温和、易操作的优势，总收率可升至 62%（以 **44** 计）。

**2.4** “B 片段”与“C 片段”对接后再与“A 片段”对接制备 **1**

张海等 [23] 以 4- 羟基 -6- 氯喹唑啉（**47**）为起始物料，与 2- 氨基 -4,4- 二甲基 -4,5- 二氢噁唑（希诺米啉，**48**）在磷酸钾条件下，经溴化亚铜及酰胺类配体 L 催化 C-N 交叉偶联反应，生成 4- 羟基 -6-［(4,4- 二甲基 -4,5- 二氢噁唑 -2- 基 )- 氨基 ］喹唑啉（**49**），后采用卡特缩合剂［1*H*- 苯并三唑 -1- 基氧代三（二甲氨基）磷鎓六氟磷酸盐，BOP］活化喹唑啉酮的 4- 位羟基，与 **2** 经亲核取代反应生成目标产物 **1**（图 13）。该路线共计 2 步，收率为 67%（以 **47** 计）。该工艺可有效避免二氯化硫碳等高腐蚀性、高毒试剂的使用，适合工业化生产。

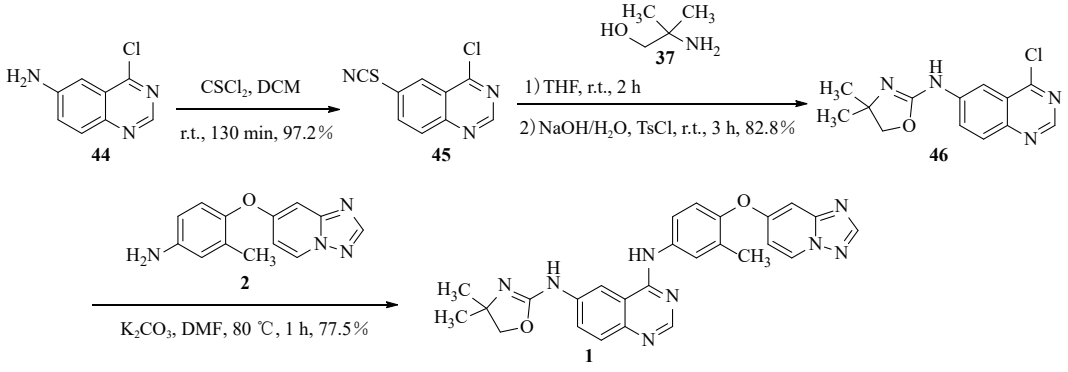



**图 12　1 的合成路线四**

Fig.12　The Fourth Synthetic Route of **1**

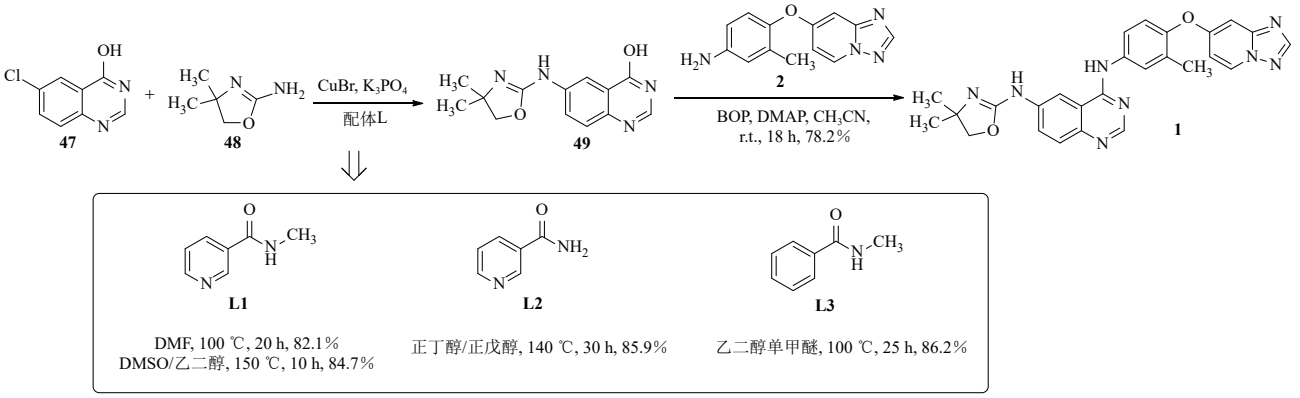



**图 13　1 的合成路线五**

Fig.13　The Fifth Synthetic Route of **1**

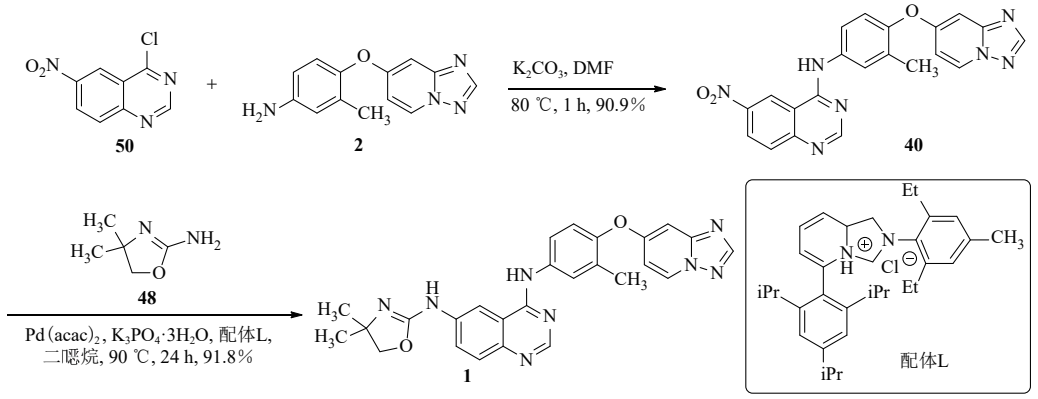



**图 14 1 的合成路线六**

Fig.14 The Sixth Synthetic Route of **1**

**2.5** “B 片段”与“A 片段”对接后再与“C 片段”对接制备 **1**

范昭泽等[13]以 4- 氯 -6- 硝基喹唑啉（**50**）与 **2** 偶联反应制得 **40**，在二（乙酰丙酮）钯（Ⅱ）[Pd(acac)$_2$] 和配体 L 催化作用下，直接与 **48** 进行氨基化偶联反应得到 **1**（图 14）。该路线同样为 2 步，总收率约为 83%（以 **50** 计）。

## 3 小结

本综述总结了 **1** 的合成研究进展。原研公司仅公开了 **1** 的小试工艺，该工艺可能仅适用于实验室制备，所以存在诸多问题需要改进。经查阅文献，未见原研企业披露可实现大规模生产的合成工艺路线，为后续研发提供了更多的可能。

文章归纳总结了中间体 **2** 的 7 种合成方法，虽然这些方法均有不足，仍需改进与优化，但也有各自的优点，其中路线二和路线四具备路线短、总收率较高、反应条件温和的特点，可能有放大生产的潜力。

文章还归纳总结了通过中间体 **2**、间接制备 **1** 的 6 种合成方法，无论是从路线设计还是从工业化生产来看，均具有重要的参考价值。其中路线二和路线四均是在原研路线一的基础上做出的改进，解决了“一锅法”反应收率、纯度较低的问题；路线三、路线五、路线六则采用偶联策略来链接 A、B、C 三个片段，可有效减少单元操作，提高反应收率，但路线五和六中仍存在关键物料难以获取、关键步骤收率不高的问题。相比之下，路线三中相关物料易得、反应条件温和、操作简便，降低化学合成风险，且采用“汇聚式”合成策略可有效提高总收率，符合工业化生产的要求。

随着 **1** 的专利保护期临近，相信关键中间体 **2** 和 **1** 的合成工艺也会进一步得到优化，涌现出更多绿色、环保、简单、高效且适合工业化生产的新方法。

## 参考文献：

[1] 刘建宇，许永男．妥卡替尼(Tucatinib, Tukysa)[J]．中国药物化学杂志, 2021, **31**(3): 246.

[2] 钱小明, 丁 芹, 肖小荣, 等．一种图卡替尼中间体的制备方法: 中国, 114685493A [P]．2022-07-01.

[3] 阿雷生物药品公司．作为ERBBI型受体酪氨酸激酶抑制剂用于治疗增殖性疾病的$N^4$-苯基-喹唑啉-4-胺衍生物和相关化合物: 中国, 101356171A [P]．2009-01-28.

[4] 赵攀峰, 钟 强, 姜福元, 等．一种图卡替尼中间体的制备方法: 中国, 114031619A [P]．2022-02-11.

[5] 尹灵烽, 茆勇军, 赵智伟, 等．Irbinitinib及中间体的制备方法: 中国, 109942576B [P]．2020-09-11.

[6] YIN L F, MAO Y J, LIU Y W, *et al*．New synthetic route to tucatinib [J]．*Synthesis*, 2019, **51**(13): 2660-2664.

[7] 尹灵烽．妥卡替尼的合成工艺研究[D]．上海: 上海工程技术大学硕士学位论文, 2020.

[8] 孟春甫．图卡替尼合成工艺研究[D]．青岛: 青岛科技大学硕士学位论文, 2022.

[9] 陈新海, 姜 奋, 陈鑫德, 等．作为选择性HER2抑制剂的吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪类衍生物及其应用: 中国,

112105618A [P]. 2020-12-18.

[10] 张天军, 高军龙. 妥卡替尼的合成新工艺[J]. 山东化工, 2020, **49**(5): 25-28.

[11] 唐家邓, 王小梅, 茆勇军. 一种妥卡替尼中间体的制备方法: 中国, 112898298A [P]. 2021-06-04.

[12] LYU Y D, HUANG L L, ZHU X L, *et al*. A practical alternate synthesis of tucatinib [J]. *Org Prep Proced Int*, 2021, **53**(6): 554-561.

[13] 范昭泽, 黄祥泉, 余艳平, 等. 一种HER2小分子抑制剂图卡替尼的制备方法: 中国, 114230568A [P]. 2022-03-25.

[14] 黄加香, 刘 洋, 王巳天, 等. 妥卡替尼的合成[J]. 精细化工, 2022, **39**(9): 1894-1900.

[15] 李正涛, 钟 卫, 王家秉, 等. ERBB受体抑制剂: 中国, 111587248A [P]. 2020-08-25.

[16] 范昭泽, 黄祥泉, 余艳平, 等. 一种HER2小分子抑制剂图卡替尼的制备工艺: 中国, 114262327A [P]. 2022-04-01.

[17] 唐家邓, 茆勇军, 王小梅. 妥卡替尼中间体7-羟基-[1,2,4]-三唑并[1,5-*a*]吡啶的制备方法: 中国, 114671867A [P]. 2022-06-28.

[18] 王郁萱, 李 智, 温进富, 等. 一种图卡替尼及其中间产物的合成方法: 中国, 111825604A [P]. 2020-10-27.

[19] 王灿辉, 王 伟, 张 钊, 等. 妥卡替尼关键中间体及其制备方法: 中国, 114621221A [P]. 2022-06-14.

[20] 阵列生物制药公司. ErbB2(HER2)抑制剂的固态分散体: 中国, 103998023A [P]. 2014-08-20.

[21] 阿雷生物药品公司. 脑癌的治疗: 中国, 104203279A [P]. 2014-12-10.

[22] 阵列生物制药公司. 选择性HERB2抑制剂ARRY-380的多晶型物和含有它们的药物组合物: 中国, 104011047A [P]. 2014-08-27.

[23] 张 海, 钟 强, 刘志威, 等. 一种妥卡替尼的制备方法: 中国, 112159404A [P]. 2021-01-01.