抗肿瘤药厄达替尼的合成研究进展

刘竺云[1,2]，何维翔[1]，杨珊珊[1]，郭玮璐[1]，王立中[1,2]
（1. 泰州职业技术学院智能制药与化工新材料学院，江苏泰州 225300；2. 江苏省智能制药产教融合集成平台，江苏泰州 225300）

摘要：小分子靶向新药厄达替尼（**1**）是首个针对晚期或转移性膀胱癌的成纤维生长因子受体（FGFR）酪氨酸激酶抑制剂，可通过靶向 FGFR 的遗传改变（如突变、融合或扩增）来调节细胞生长和分裂，从而治疗膀胱尿路上皮细胞癌等，具有广阔的临床和市场应用前景。文章分析了厄达替尼的合成策略，归纳了 9 条 **1** 的合成路线，并讨论了各合成路线的优缺点，为 **1** 及其关键中间体的合成研究及工业化生产提供了一定的参考。

关键词：厄达替尼；抗肿瘤药；靶向；合成；膀胱尿路上皮细胞癌；研究进展
中图分类号：TQ460.6；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)12-1503-11
引用：刘竺云，何维翔，杨珊珊，等．抗肿瘤药厄达替尼的合成研究进展［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1503-1513．
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.002

Research Progress on Synthesis of the Antineoplastic Drug Erdafitinib

LIU Zhuyun[1,2], HE Weixiang[1], YANG Shanshan[1], GUO Weilu[1], WANG Lizhong[1,2]
(*1. School of Intelligent Pharmaceutical Manufacturing and New Chemical Engineering Materials, Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300; 2. Jiangsu Intelligent Pharmaceutical Industry Education Integration Platform, Taizhou 225300*)

ABSTRACT: Erdafitinib(**1**), a novel small-molecule targeted agent, is the first fibroblast growth factor receptor(FGFR) tyrosine kinase inhibitor approved for the treatment of advanced or metastatic bladder cancer. By selectively targeting genetic alterations in FGFR signaling pathways(such as mutations, fusions, or amplifications), it modulates cellular growth and division, thereby treating urothelial carcinoma of bladder and demonstrating broad clinical and commercial application prospects. This review systematically analyzes the synthetic strategies of **1**, comprehensively reviews 9 reported synthetic routes of **1**, and critically evaluates the advantages and limitations of each route. These above-mentioned insights aim to offer valuable references and guidance for the synthesis research and industrial-scale manufacture of **1** and its key intermediates.

Key Words: erdafitinib; antineoplastics; targeting; synthesis; urothelial carcinoma of bladder; research progress

厄达替尼（**1**，JNJ-42756493），化学名为 *N*-(3,5- 二甲氧基苯基)-*N*'-(1- 甲基乙基)-*N*-[3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉 -6- 基] 乙烷 -1,2- 二胺，是一款高效的选择性成纤维生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）酪氨酸激酶抑制剂。**1** 由 Astex 制药发现，并由美国强生（Johnson & Johnson）旗下的杨森制药（Janssen Pharmaceuticals）开发，可有效遏制携带 FGFR 基因突变的肿瘤细胞增长[1]，被用于治疗膀胱尿路上皮细胞癌。2019 年 4 月，**1** 通过 FDA 加速审评通道上市，商品名为 Balversa®，被用于治疗成人在接受铂基化疗后，病情仍持续进展的局部晚期或转移性膀胱癌[2]。2024 年 1 月，**1** 再度经 FDA 批准，用于治疗携带易感 FGFR3 基因突变的局部晚期或转移性尿路上皮癌成

收稿日期：2025-04-30
基金项目：江苏省第六期“333 高层次人才培养工程”第三层次人才项目（苏人才办〔2022〕2 号）、2023 年江苏省高等学校基础科学（自然科学）研究项目（23KJD350004）、2024 年度泰州市职业教育联合会 - 泰州职业技术学院联合科研项目（2024BZD02）、2023 年江苏高校青蓝工程优秀教学团队（苏教师函〔2023〕27 号）
作者简介：刘竺云，博士，副教授，从事药物化学研究。

人患者[3]。2024 年 8 月，**1** 经 EMA 批准上市[4]。2025 年 1 月，**1** 正式获得我国 NMPA 批准上市[5]，商品名为博珂®。**1** 可以抑制 4 种 FGFR 亚型（FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4）酪氨酸激酶活性，对应的 IC_{50} 值分别为 1.2、2.5、3.0 和 5.7 nmol/L[6—7]。

1 作为首个转移性膀胱癌靶向治疗药物，市场潜力巨大[8]。因此，针对 **1** 的合成方法和工艺优化成为研究热点。

1 由 3 个骨架片段（片段 A ～ C）组成，具体如图 1 所示。

片段 A 是 7- 取代 -2-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）- 喹喔啉，可以分为 2 种中间体形式：3-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）-6- 喹喔啉胺（**2**），以及 7- 溴 -2-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）喹喔啉（**3**）。片段 B 是 3,5- 二甲氧基苯胺骨架部分，中间体为 3,5- 二甲氧基苯胺（**4**）或 1- 溴 -3,5- 二甲氧基苯（**5**）。片段 C 为 *N*-（2- 取代乙基）-2- 丙胺部分，中间体为 *N*-（2- 氯代乙基）-2- 丙胺盐酸盐（**6**）等多种形式。

经文献调研发现，现有 **1** 的合成研究均是以这 3 个片段为基础。本文对关键中间体 **2** 和 **3**，以及目标产物 **1** 的合成路线进行分析，并归纳总结。

1　中间体 2 的合成

2020 年，许学农[9—11]以 2,4- 二硝基苯胺（**7**）为起始原料，设计了 3 种路线合成关键中间体 **2**，具体如图 2 所示。

路线一：化合物 **7** 与 4- 溴 -3- 氧代丁酸（**8**）经取代反应，得 4-［（2,4- 二硝基）苯基］氨基 -3- 氧代丁酸（**9**）；**9** 在连二亚硫酸钠作用下发生还原环合反应，得 7- 氨基 -2- 喹喔啉乙酸（**10**）；**10** 与三氯氧磷和高氯酸钠发生氧化反应，得 2-（7- 氨基 - 喹喔啉 -2- 基）丙二醛（**11**）；最后 **11** 与甲基肼发生缩合反应，得中间体 **2**[9]。总收率约 36.4%（以 **7** 计）。该合成路线的第三步反应收率偏低，且涉及毒性较强的三氯氧磷，以及易燃、易爆的高氯酸钠，不适合工业化生产。

路线二：以化合物 **7** 为原料，与 2- 溴 -1-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）乙酮（**12**）经取代反应，得 1-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）-2-［（2,4- 二硝基）- 苯基氨基］乙酮（**13**）；**13** 与金属铟（In）在盐酸作用下发生还原环合反应，得中间体 **2**[10]。总收率约 71.6%（以 **7** 计）。该路线步骤简洁，收率较高；但涉及的 In 有剧毒，成本偏高，不利于工业化生产。

路线三：以化合物 **7** 为原料，与 1- 甲基 -*α*- 氧代 -1*H*- 吡唑 -4- 乙醛（**14**）在无水硫酸镁作用下经缩合反应，得 1-（1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）-2-［（2,4- 二

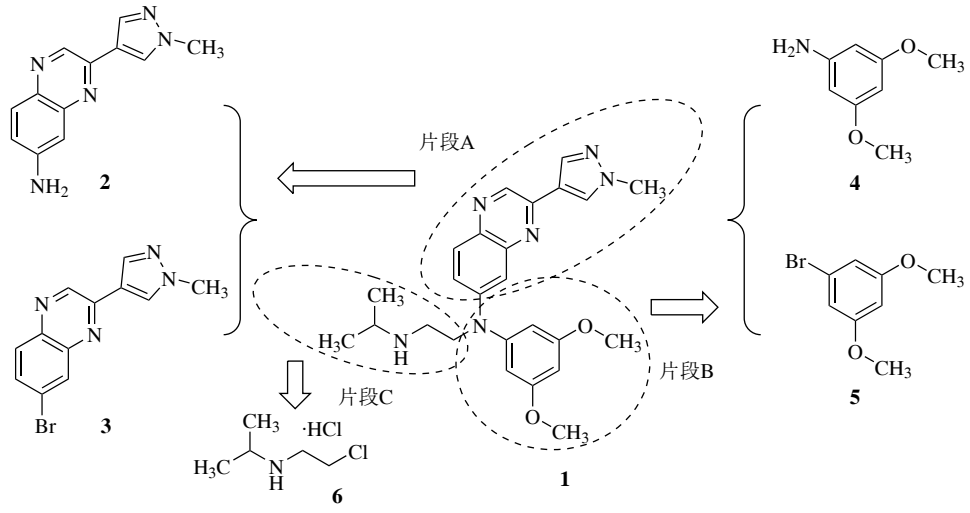


图 1　1 的化学结构分析及其重要中间体

Fig.1　Chemical Structure Analysis of **1** and Its Important Intermediates

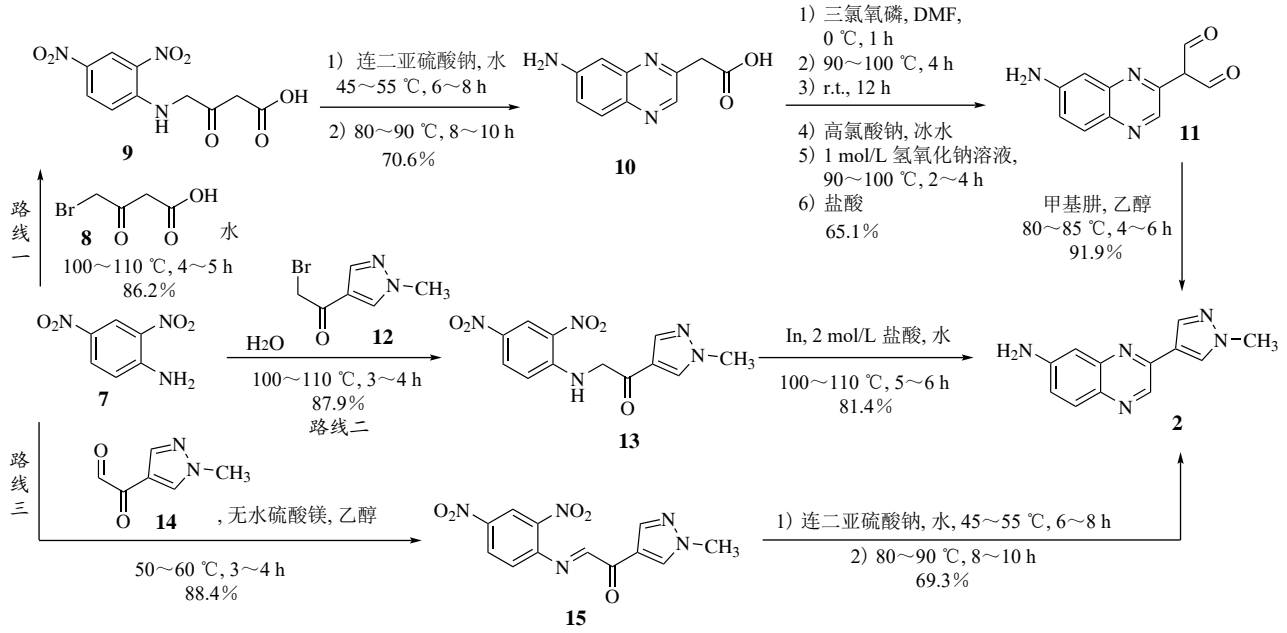


图 2　关键中间体 2 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of the Key Intermediate **2**

硝基）苯基亚胺］乙酮（**15**）；**15** 在连二亚硫酸钠存在下发生还原环合反应，得中间体 **2**[11]。总收率约 61.3%（以 **7** 计）。该路线简短，反应温和；但是原料 **14** 尚无销售来源，需自行制备[12]，可以考虑工业化生产。

2　中间体 3 的合成

2020 年，许学农[13—15]以 4- 溴 -2- 硝基苯胺（**16**）为起始原料，设计了 3 种路线合成关键中间体 **3**，具体如图 3 所示。

路线一：化合物 **16** 与 **8** 经取代反应，得 4-［(4-

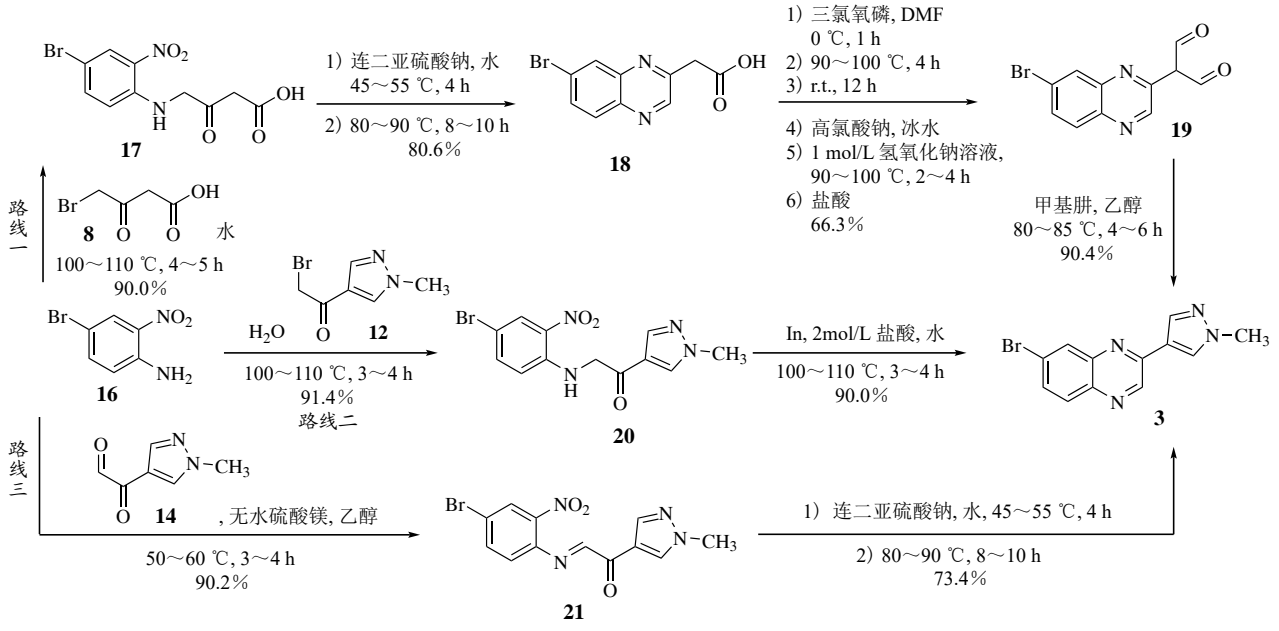


图 3　关键中间体 3 的合成路线一至路线三

Fig.3　Synthetic Routes 1 – 3 of the Key Intermediate **3**

溴 -2- 硝基）苯基］氨基 -3- 氧代丁酸（**17**）；**17** 在连二亚硫酸钠作用下经还原环合反应，得 7- 溴 -2- 喹喔啉乙酸（**18**）；**18** 再与三氯氧磷和高氯酸钠经氧化反应，得 2-(7- 溴 - 喹喔啉 -2- 基）丙二醛（**19**）；最后，**19** 与甲基肼经缩合反应，得中间体 **3**[13]。总收率约 43.5%（以 **16** 计）。

路线二：以化合物 **16** 为原料，与 **12** 经取代反应，得 1-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）-2-［(4- 溴 -2- 硝基）-苯基氨基］乙酮（**20**）；**20** 与 In 在盐酸的作用下经还原环合反应，得中间体 **3**[14]。总收率约 82.2%（以 **16** 计）。

路线三：以化合物 **16** 为原料，与 **14** 在无水硫酸镁作用下经缩合反应，得 1-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基）-2-［(4- 溴 -2- 硝基）苯基亚胺］乙酮（**21**）；**21** 在连二亚硫酸钠作用下经还原环合反应，得中间体 **3**[15]。总收率约 66.2%（以 **16** 计）。上述路线一至路线三的优缺点与“**1**”项下所述相同。

路线四：2011 年，专利[16] 报道以 7- 溴喹喔啉 -2(1*H*)- 酮（**22**）为起始原料，在三氯氧磷存在下经氯代反应得到 7- 溴 -2- 氯喹喔啉（**23**）；或者将氯化亚砜和 DMF 分别逐滴加至化合物 **22** 的甲苯溶液中，经氯代反应得化合物 **23**。2024 年，专利[17] 报道将化合物 **22**、氯化亚砜和 DMF 的混合体系加至 15% 乙酸乙酯的己烷溶液中，经氯代反应也可得化合物 **23**。**23** 在三苯基膦、乙酸钯和碳酸钠存在下，与 1- 甲基 -4-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基）-1*H*- 吡唑（**24**）经 Suzuki 偶联反应，得中间体 **3**[16]；或 **23** 在四（三苯基膦）钯催化下与化合物 **24** 经 Suzuki 偶联反应，得中间体 **3**[16—17]，具体如图 4 所示。总收率 72.1%～ 85.4%[16] 或 53.0%[17]。该路线反应步骤较短，但需使用柱色谱进行分离和纯化，不利于工业化生产。

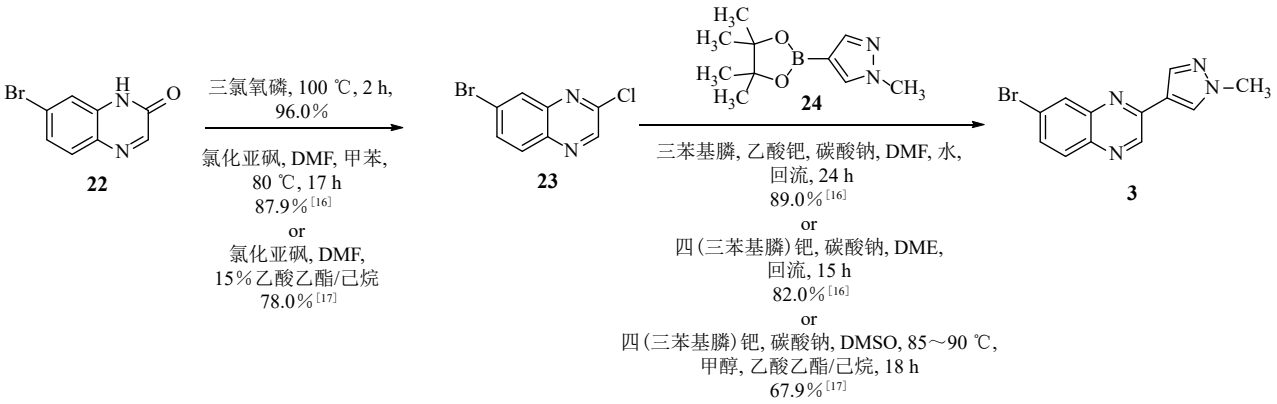
路线五：文献[18—20] 报道以 2- 羟基喹喔啉（**25**）为起始原料，与液溴经取代反应，得化合物 **22**；**22** 在三氯氧磷存在下经氯代反应得化合物 **23**；又以 *N*- 甲基 -4- 溴吡唑（**26**）和二硼频哪醇酯（**27**）为原料，经取代反应得到化合物 **24**；最后，在三苯基膦、乙酸钯和碳酸钠存在下，**23** 与 **24** 发生 Suzuki 偶联反应得到中间体 **3**[18—20]（图 5）。总收率约 79.3%（以 **25** 计）。该路线整体收率较高；但反应过程中涉及液溴和三氯氧磷，毒性较强，故不利于工业化生产。

路线六：2023 年，SINGHANIA 等[21] 在路线四和五的基础上进行优化。以化合物 **23** 为起始原料，在［1,1'- 双（二苯基膦）二茂铁］二氯化钯、叔丁醇钾和新型表面活性剂 Savie[22] 的存在下，与化合物 **24** 发生 Suzuki 偶联反应，得中间体 **3**，具体如图 6 所示。收率 90.0%。该方法中虽然使用了可生物降解的两亲性表面活性剂 Savie，但 Savie 缺少商业化来源，目前尚未推广至工业化生产规模。

3　1 的合成

3.1　按片段 A+B→C 的顺序构建

路线一：2011 年，专利[16] 在路线四（中间体 **3** 的合成）基础上，将中间体 **3** 在叔丁醇钠 /1,1'- 联萘 -



22　**23**　**24**　**3**

图 4　关键中间体 3 的合成路线四

Fig.4　Synthetic Route 4 of the Key Intermediate **3**

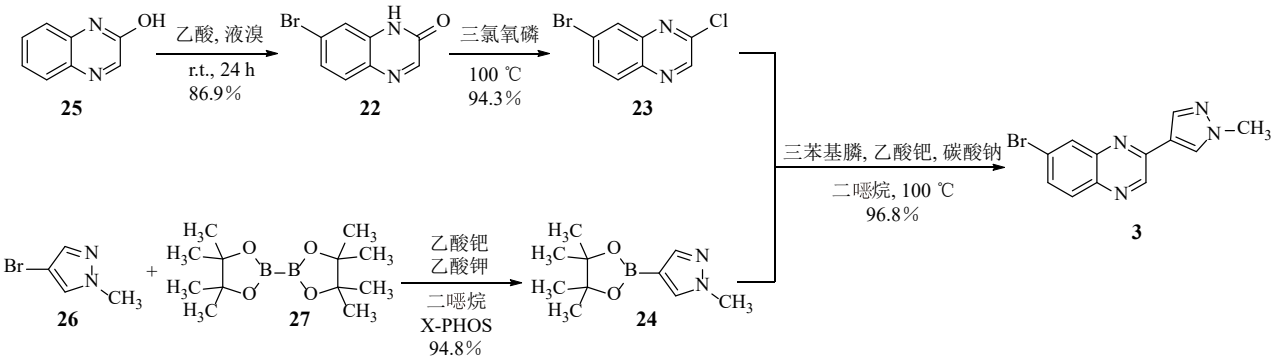


图 5 关键中间体 3 的合成路线五

Fig.5 Synthetic Route 5 of the Key Intermediate **3**

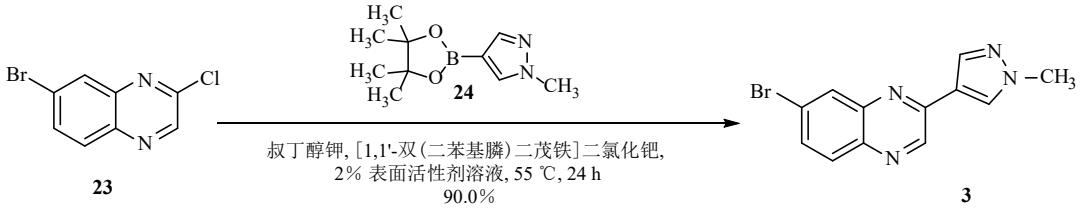


图 6 关键中间体 3 的合成路线六

Fig.6 Synthetic Route 6 of the Key Intermediate **3**

2,2'- 双二苯膦 [acemic-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl，BINAP]/ 二噁烷，或在碳酸铯 / BINAP/ 乙二醇二甲醚 (1,2-dimethoxyethane，DME) 的混合体系中，经乙酸钯催化，与化合物 **4** 经 Buchwald 偶联反应，得 *N*-(3,5- 二甲氧基苯基)-3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基)-6- 喹喔啉胺 (**28**)。**28** 与 (2- 溴乙氧基)(叔丁基) 二甲基硅烷 (**29**) 经取代反应，得 *N*-[2-[[(叔丁基) 二甲基甲硅烷基] 氧基]- 乙基]-*N*-(3,5- 二甲氧基苯基)-3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉 -6- 胺 (**30**)。**30** 在四丁基氟化铵 (tetrabutylammonium fluoride，TBAF) 或者乙酸条件下脱保护，得 2-[(3,5- 二甲氧基苯基)[3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉 -6- 基] 氨基] 乙 -1- 醇 (**31**)，**31** 与甲磺酰氯经酰化反应，得 2-[(3,5- 二甲氧基苯基)[3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉 -6- 基] 氨基] 甲磺酸乙酯 (**32**)。最后，**32** 与异丙胺经取代反应，得到目标产物 **1**(图 7)。总收率 29.2%～ 56.1%（以 **3** 计)。该路线反应步骤长，成本较高，中间体的纯化大部分需采用柱色谱法，不适合工业化生产。

路线二：2020 年，许学农 [9] 在路线一 (中间体 **2** 的合成) 的基础上，将中间体 **2** 在叔丁醇钾、BINAP 和 DME 的混合体系中，经乙酸钯催化，与 **5** 发生 Buchwald 偶联反应得到化合物 **28**。**28** 与化合物 **6** 经取代反应，得目标产物 **1**(图 8)。反应总收率约 60.8%（以 **2** 计)。该路线步骤较短，收率高，操作简便，适合工业化生产。

路线三：专利 [17] 在路线四 (中间体 **3** 的合成) 的基础上，将中间体 **3** 在碳酸铯、4,5- 双二苯基膦 -9,9- 二甲基氧杂蒽 (xantphos) 和 DME 的混合体系中，经乙酸钯催化，与化合物 **4** 经 Buchwald 偶联反应得化合物 **28**。**28** 与化合物 **6** 经取代反应，得目标产物 **1** 的粗品，后经盐酸异丙醇溶液成盐，得 **1** 盐酸盐。最后，**1** 盐酸盐在氢氧化钠碱性条件下游离，得目标产物 **1**(图 9)。反应总收率约 49.0%（以 **3** 计)，纯度 99.8%。该路线类似于路线二，操作简便，收率较高，适合工业化生产。

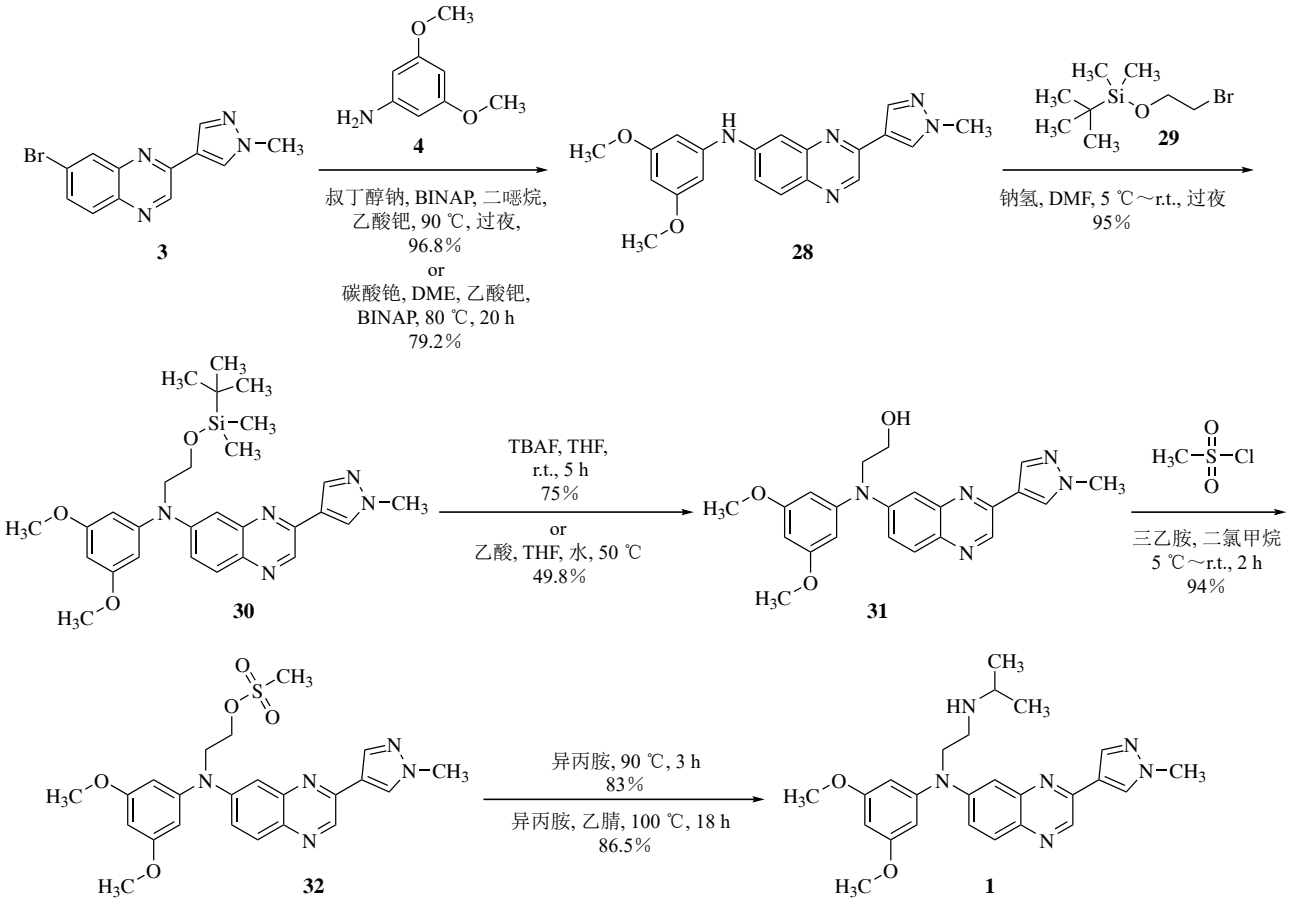


图 7　1 的合成路线一

Fig.7　Synthetic Route 1 of **1**

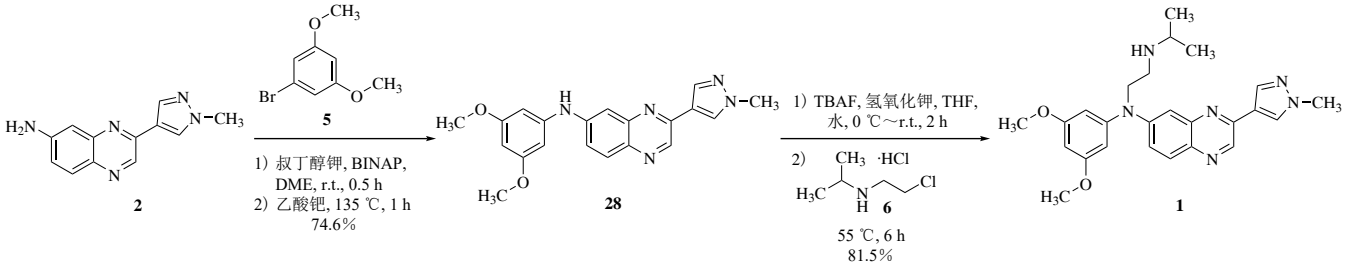


图 8　1 的合成路线二

Fig.8　Synthetic Route 2 of **1**

路线四：2023 年，SINGHANIA 等[21]在路线六（中间体 **3** 的合成）的基础上，对路线三（**1** 的合成）进行了条件优化。中间体 **3** 无需分离，“一锅法”直接与化合物 **4** 经 Buchwald 偶联反应，得到化合物 **28**。化合物 **28** 与 **6** 经取代反应，得目标产物 **1**（图 10）。反应总收率约 88.4%（以 **3** 计）。该路线同样涉及可生物降解的两亲性表面活性剂 Savie，绿色环保；采用“三步两罐”法，缩短了反应时间，降低了催化剂使用量，经济性好；然而，Savie 缺少商业化来源，目前尚未推广至工业化生产。

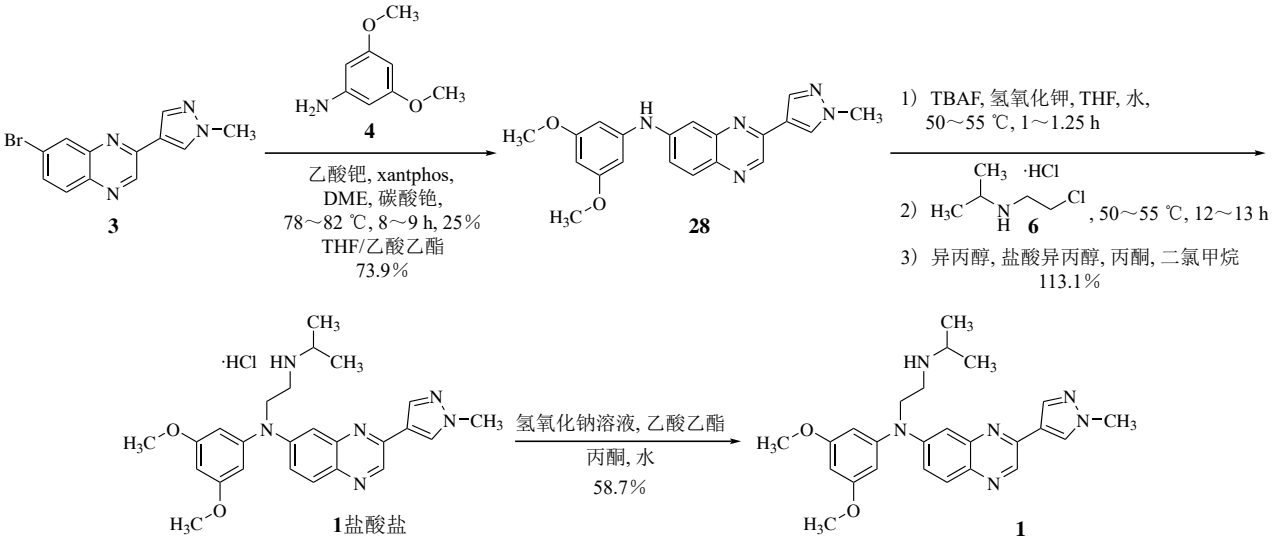


图 9　1 的合成路线三

Fig.9　Synthetic Route 3 of **1**

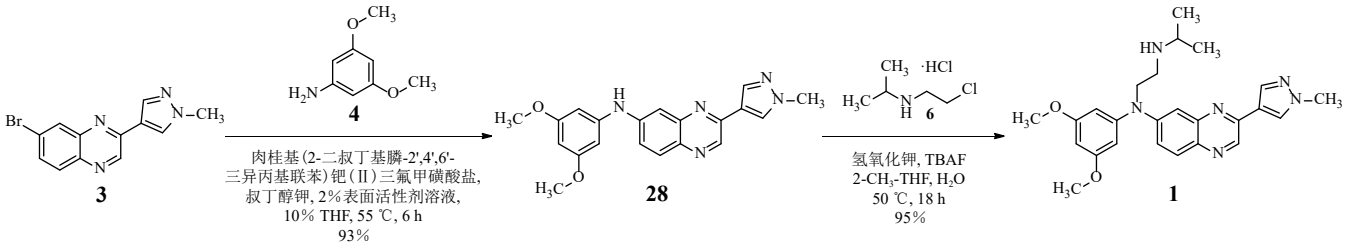


图 10　1 的合成路线四

Fig.10　Synthetic Route 4 of **1**

3.2　按片段 A+C→B 的顺序构建

路线五：2021 年，余艳平等 [23] 将中间体 **2** 在 *N*,*N*-二异丙基乙胺（*N*,*N*-diisopropylethylamine，DIPEA）和 THF 存在下，与 1,2-二溴乙烷经取代反应得 *N*-(2-溴乙基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-6-胺（**33**）。化合物 **33** 与 **5** 经 Buchwald 偶联反应，得 *N*-(2-溴乙基)-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-6-胺（**34**）。最后，**34** 与异丙胺经取代反应，得目标产物 **1**（图 11）。反应总收率 43.7%～48.7%（以 **2** 计），纯度 99.5%～99.8%。该路线步骤较少，成本较低，但每步反应均需采用柱色谱纯化，不适合工业化生产。

3.3　按片段 B+C→A 的顺序构建

路线六：2023 年，许志勇等 [18] 提出将化合物 **4** 在碳酸钾 / 二氯甲烷体系下与氯乙酰氯（**35**）经酰胺化反应，得 2-氯-*N*-(3,5-二甲氧基苯基）乙酰胺（**36**）。**36** 在硼氢化钠和硼烷-THF 络合物作用下，还原酰胺上的羰基得 *N*-(2-氯乙基)-3,5-二甲氧基苯胺（**37**）。化合物 **37** 与 **3** 经 Buchwald 偶联反应，得 *N*-(2-氯乙基)-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基）喹喔啉-6-胺（**38**）。最后，**38** 与异丙胺经取代反应，得目标产物 **1**（图 12）。反应总收率约 75.4%（以 **4** 计），纯度 99.96%。该路线涉及的 **35** 具有强烈刺激性；硼氢化钠和硼烷-THF 络合物易燃、易爆，且后处理较为复杂，不利于工业化生产。

路线七：2022 年，XU 等 [20] 以 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷（**39**）为原料，与异丙胺经取代反应，得

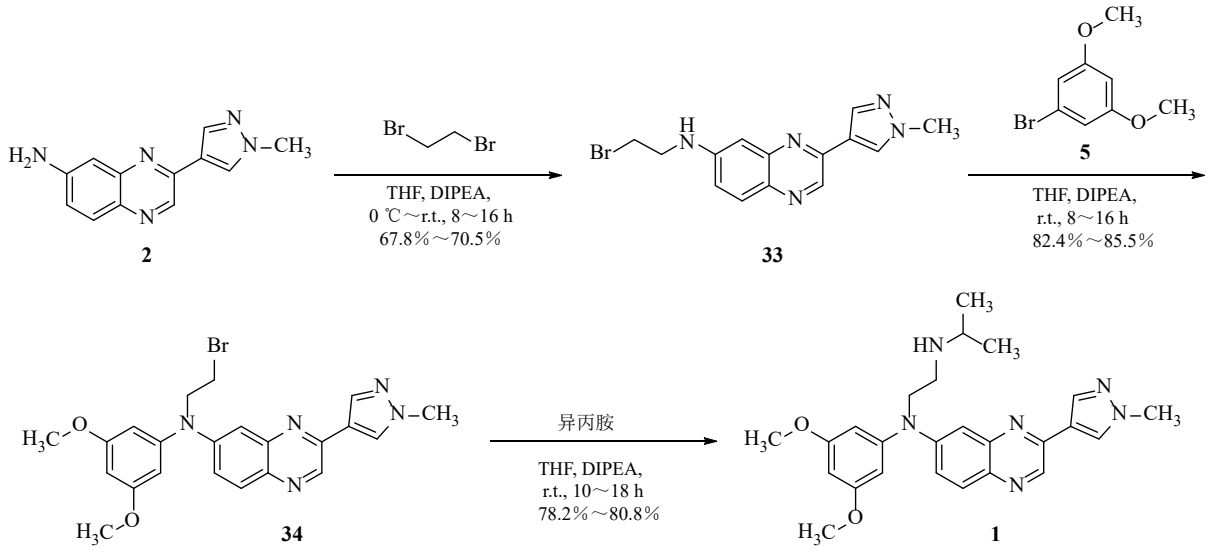


图 11　1 的合成路线五

Fig.11　Synthetic Route 5 of **1**

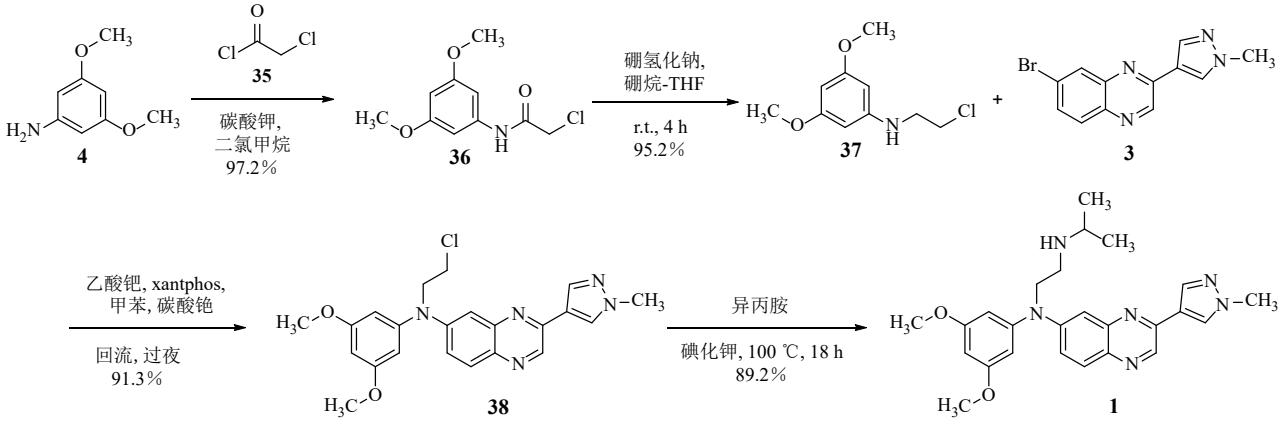


图 12　1 的合成路线六

Fig.12　Synthetic Route 6 of **1**

N-(2,2- 二甲氧基乙基）丙 -2- 胺（**40**）。**40** 在 TFA 和三乙基硅烷作用下，与化合物 **4** 经还原胺化反应得 *N*-(3,5- 二甲氧基苯基）-*N*'- 异丙基乙烷 -1,2- 二胺（**41**）。化合物 **41** 与 **3** 经 Buchwald 偶联反应，得目标产物 **1**（图 13）。反应总收率约 77.0%（以 **39** 计），纯度 99.4%。该路线整体收率较高，但第 2 步使用到 TFA，具有强腐蚀性和刺激性气味，不适合工业化生产。

路线八：2020 年，专利 [24] 以 **35** 为原料，与异丙胺经亲核加成反应，得 2- 氯 -*N*- 异丙基乙酰胺（**42**）。**42** 在碳酸钾和碘化钾作用下，与化合物 **4** 经取代反应，得 2-(3,5- 二甲氧基苯基）氨基 -*N*- 异丙基乙酰胺（**43**）。**43** 在四氢铝锂作用下，还原酰胺上的羰基，得到化合物 **41**。最后，化合物 **41** 与 **3** 经 Buchwald 偶联反应，得目标产物 **1**（图 14）。反应总收率约 35.0%（以 **35** 计）。该路线整体收率偏低，

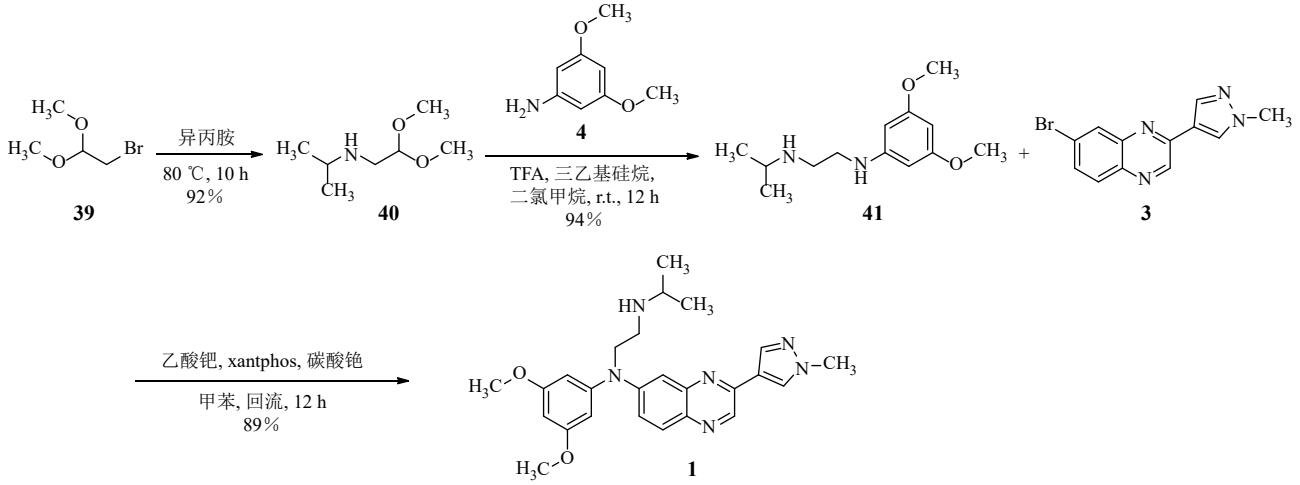


图 13　1 的合成路线七

Fig.13　Synthetic Route 7 of **1**

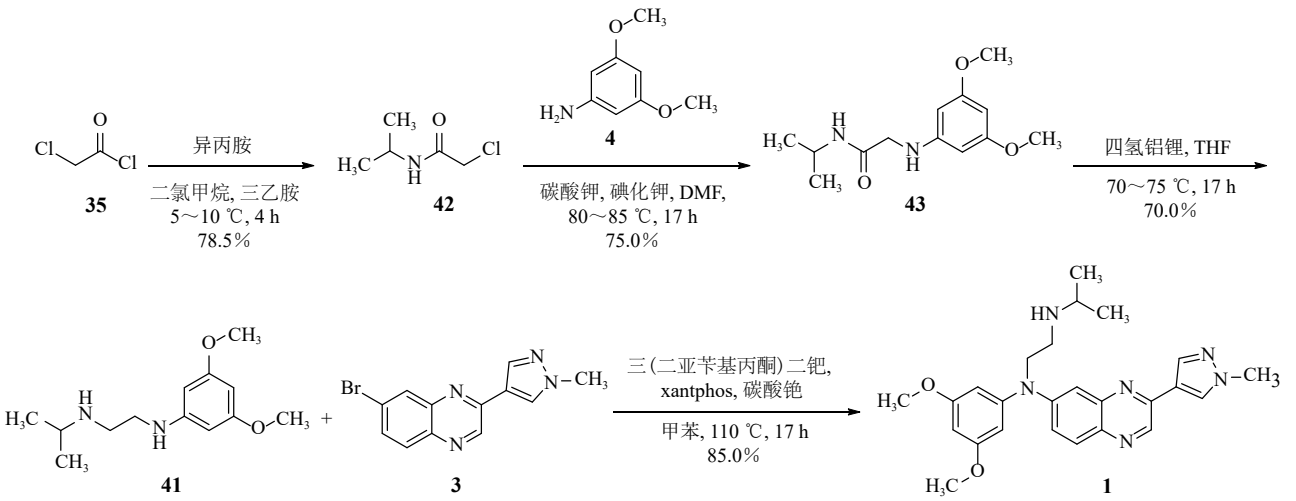


图 14　1 的合成路线八

Fig.14　Synthetic Route 8 of **1**

还原剂四氢铝锂的后处理比较复杂，不利于工业化生产。

路线九：2011 年，专利[16]以 2- 氯乙基碳酰氯（**44**）为原料，与化合物 **4** 在碱性条件下经亲核取代、酯水解 2 步反应，得 2-(3,5- 二甲氧基苯基）氨基乙 -1- 醇（**45**）。**45** 在咪唑作用下，与叔丁基二甲基氯硅烷（TBSCl）经取代反应，得 *N*-[2-[[（叔丁基）二甲基甲硅烷基］氧基］乙基］-3,5- 二甲氧基苯胺（**46**）。**46** 参照路线一的策略，得目标产物 **1**（图 15）。总收率约 43.2%（以 **4** 计）。该路线类似于路线一，步骤长、成本高，中间体的纯化大部分需要采用柱色谱法，不适合工业化生产。

4　结论与展望

采用逆合成分析，**1** 可拆分为 A、B、C 共 3 个片段。本文重点总结了片段 A 的 2 个中间体 **2**(3 条路线）和 **3**(6 条路线）的合成策略，并对 **1** 的合成

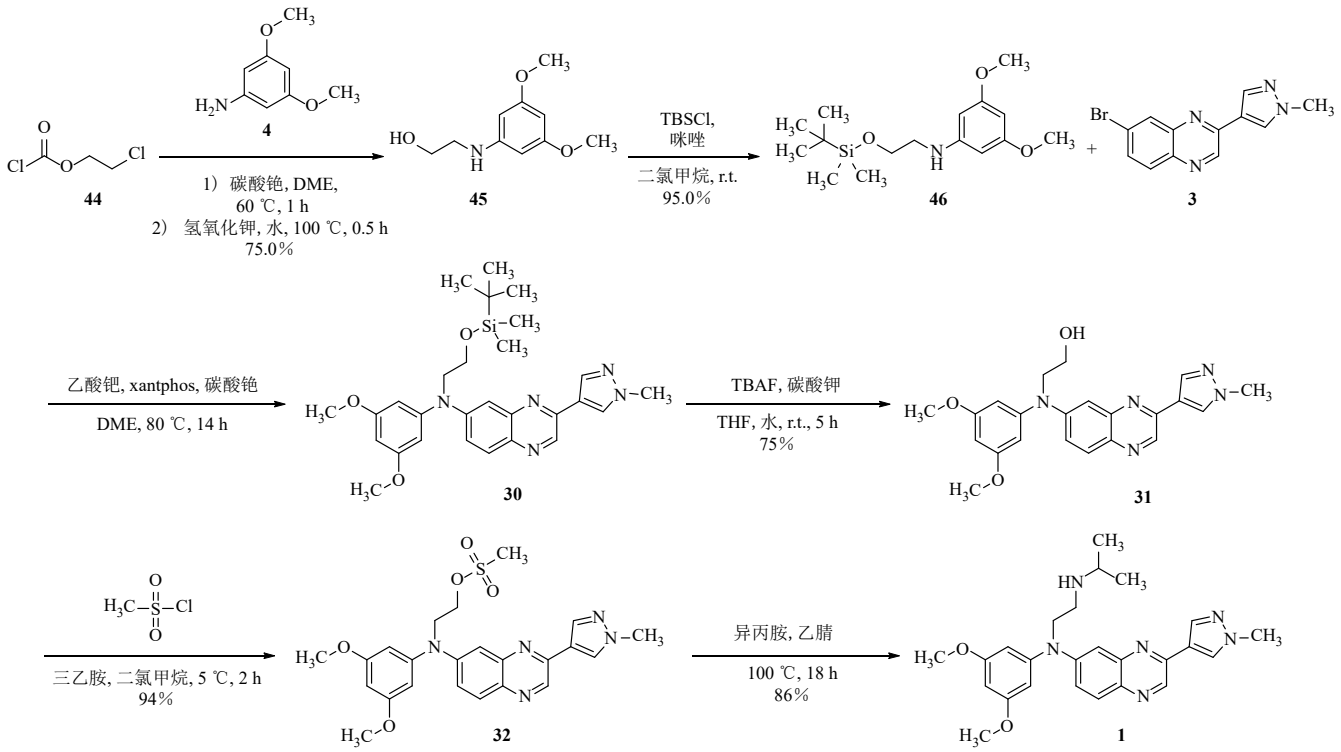


图 15　1 的合成路线九

Fig.15　Synthetic Route 9 of **1**

方法进行分类，其中 B+C→A 为热点构建方式。

综上所述，合成中间体 **2** 的路线一、路线二，以及合成中间体 **3** 的路线一、路线二、路线五都存在部分试剂毒性大的问题；合成中间体 **3** 的路线四，后处理需要采用柱色谱。以上均不利于工业化生产。而合成中间体 **2** 的路线三，以及合成中间 **3** 的路线三、路线六，如果能够解决化合物 **14** 和表面活性剂 Savie的制备，可考虑用于工业化生产。在 **1** 的合成中，路线一、路线五和路线九均需要柱色谱处理，路线六至路线八均涉及刺激性和毒性大的试剂或复杂的后处理过程；路线四如果能解决表面活性剂 Savie 的制备，同样具有工业化生产的潜力；而路线二和路线三操作简便，原子利用率和收率高，具有较高的应用价值。

参考文献：

[1] MARKHAM A. Erdafitinib: first global approval [J]. *Drugs*, 2019, **79**(9): 1017-1021.

[2] FDA. Drug trials snapshots: balversa [EB/OL]. (2019-04-22) [2025-04-30]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-balversa.

[3] FDA. FDA approves erdafitinib for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [EB/OL]. (2024-01-19) [2025-04-30]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-erdafitinib-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma.

[4] EMA. Balversa [EB/OL]. (2024-08-29) [2025-04-30]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa.

[5] 国家药品监督管理局. 2025 年 01 月 13 日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL]. (2025-01-13) [2025-04-30]. https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20250113152049169.html.

[6] ZHANG J M, YANG P I, GRAY N S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(1): 28-39.

[7] PERERA T P S, JOVCHEVA E, MEVELLEC L, *et al*. Discovery and pharmacological characterization of JNJ-42756493 (erdafitinib), a functionally selective small-molecule FGFR family inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, **16**(6): 1010-1020.

[8] 李　潇, 张艳华. 首个转移性膀胱癌靶向治疗药物厄达

替尼的药理作用及临床评价 [J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(10): 1093-1096.

[9] 许学农. 一种 3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基)-6- 喹喔啉 : 中国, 112125888A [P]. 2020-12-25.

[10] 许学农. 3-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基)-6- 喹喔啉胺的制备方法 : 中国, 112047929A [P]. 2020-12-08.

[11] 许学农. 一种厄达替尼中间体的制备方法 : 中国, 112079818A [P]. 2020-12-15.

[12] WANG Y, CHEN Y, DING J, *et al*. [1,2,4]Triazolo[4,3-*b*]-[1,2,4]triazine compound, preparation method and use thereof: WO, 2012075683A1 [P]. 2012-06-14.

[13] 许学农. 一种 7- 溴 -2-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉的制备方法 : 中国, 112125889A [P]. 2020-12-25.

[14] 许学农. 7- 溴 -2-(1- 甲基 -1*H*- 吡唑 -4- 基) 喹喔啉的制备方法 : 中国, 112079816A [P]. 2020-12-15.

[15] 许学农. 厄达替尼中间体的制备方法 : 中国, 112079817A [P]. 2020-12-15.

[16] FREYNE E J E, BERDINI V, SAXTY GORDON, *et al*. Pyrazolyl quinazoline kinase inhibitors: WO, 2011135376A1 [P]. 2011-11-03.

[17] NATCO Pharma Ltd. An improved process for the preparation of erdafitinib and its pharmaceutically acceptable salts & polymorphs thereof: WO, 2024057332A1 [P]. 2024-03-21.

[18] 许志勇, 王 晗, 张知行, 等. 一种用于制备厄达替尼的中间体化合物及制备方法 : 中国, 115108926B [P]. 2023-06-20.

[19] 林 楠, 师 帆, 茆勇军. 厄达替尼的新合成方法 [J]. 山东化工, 2023, **52**(6): 13-15.

[20] XU Z Y, WANG H, JIANG S, *et al*. New and convergent synthesis of erdafitinib [J]. *J Heterocyclic Chem*, 2022, **59**(12): 2093-2097.

[21] SINGHANIA V, NELSON C B, REAMEY M, *et al*. A streamlined, green, and sustainable synthesis of the anticancer agent erdafitinib [J]. *Org Lett*, 2023, **25**(23): 4308-4312.

[22] KINCAID J R A, WONG M J, AKPORJI N, *et al*. Introducing savie: a biodegradable surfactant enabling chemo- and biocatalysis and related reactions in recyclable water [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, **145**(7): 4266-4278.

[23] 余艳平, 许 勇, 范昭泽, 等. 一种厄达替尼的制备方法 : 中国, 113024518A [P]. 2021-06-25.

[24] RAM K, ORUGANTI S, EDA V V V R, *et al*. Process for preparation of erdafitinib, its purification and amorphous solid dispersion: WO, 2020208592A1 [P]. 2020-10-15.

