

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**肿瘤的免疫基因治疗——突破与挑战**

胡 杨，魏 刚，陆伟跃

**抗逆转录病毒药物制剂的研究进展**

钟 艳，柴旭煜，王 健



微信号 : cjph-cjph

ISSN 1001-8255



0.6>

9 771001 825190



主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会

6

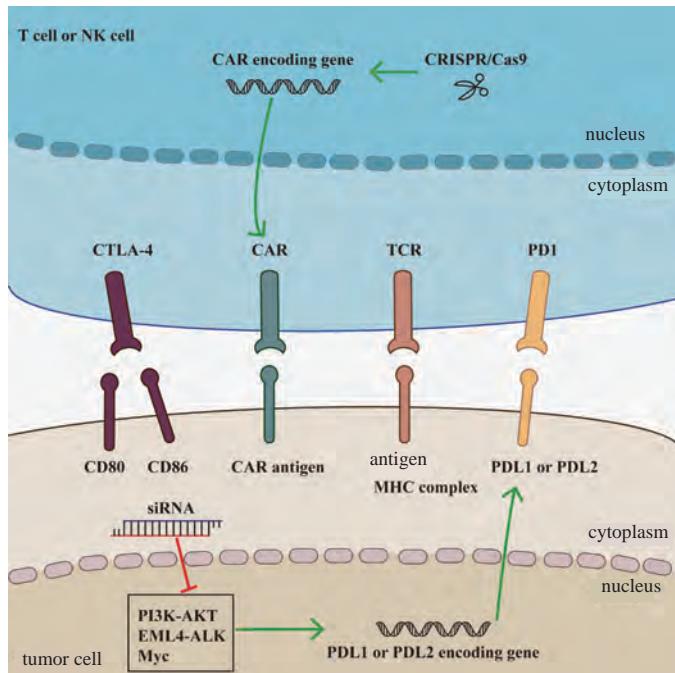
2019年6月

第50卷

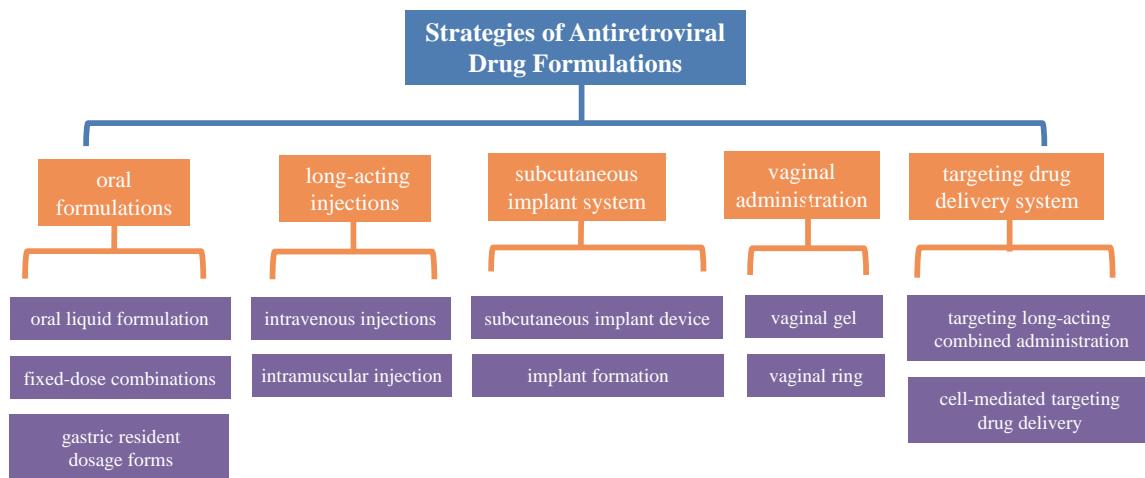
Vol.50 No.6

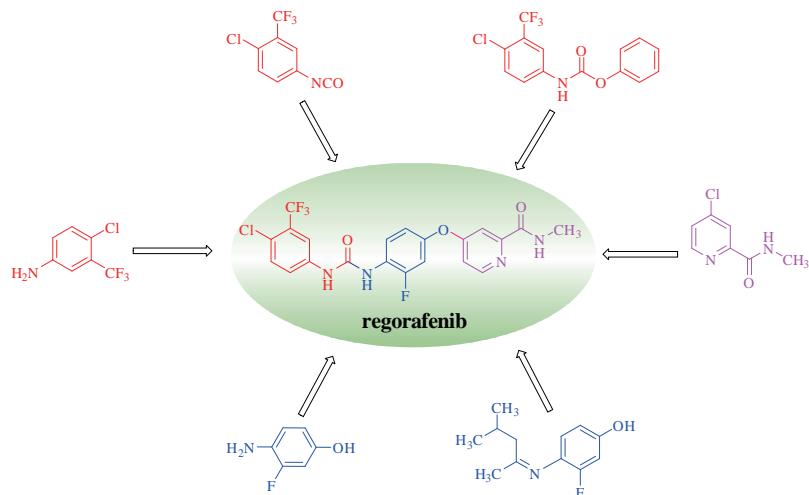
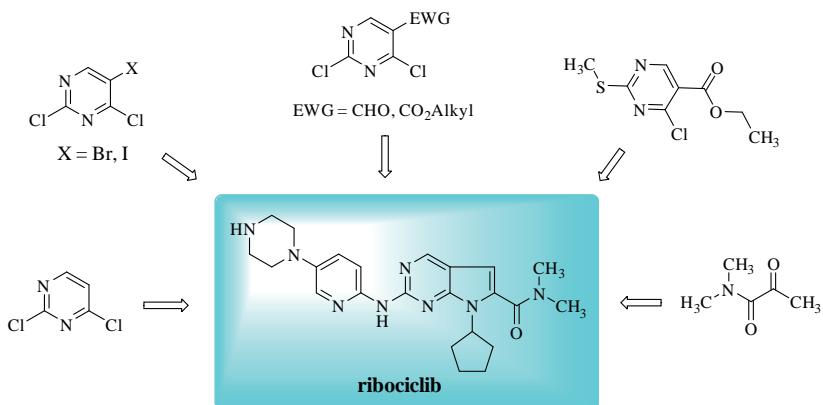
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 579 肿瘤的免疫基因治疗——突破与挑战·····胡 杨, 魏 刚\*, 陆伟跃  
Immunogene Therapy of Tumors—Breakthrough and Challenge·····HU Y, WEI G\*, LU W Y  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.001

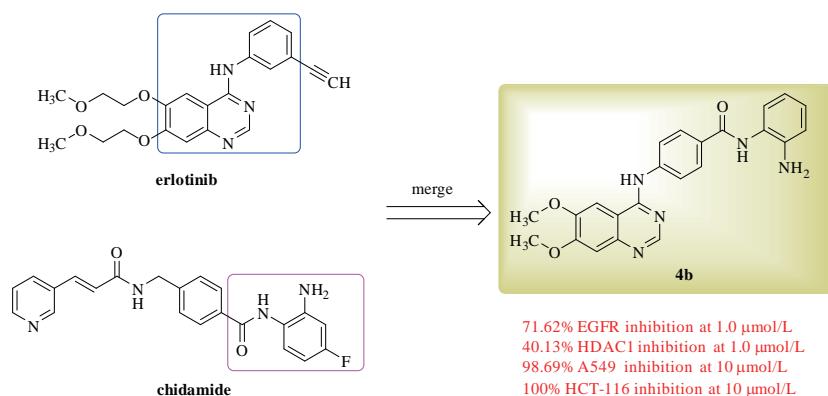


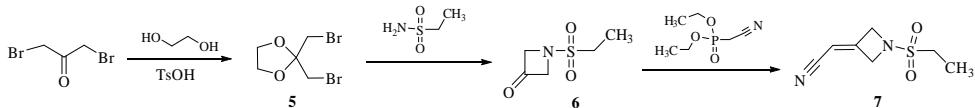
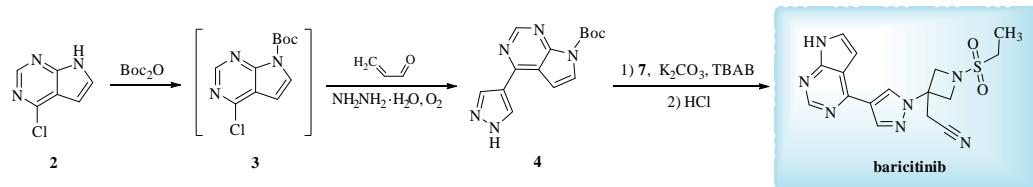
- 589 抗逆转录病毒药物制剂的研究进展·····钟 艳, 柴旭煜\*, 王 健  
Research Progress of Antiretroviral Drug Formulations·····ZHONG Y, CHAI X Y\*, WANG J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.002



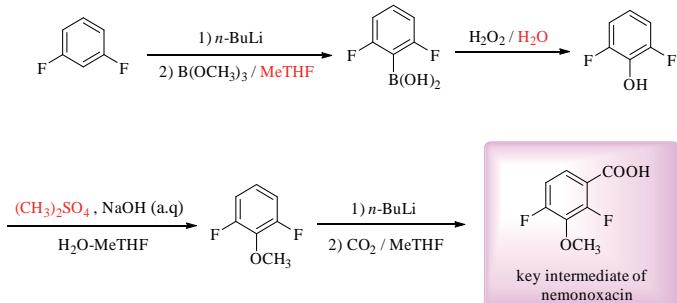


· 研究论文(Paper) ·

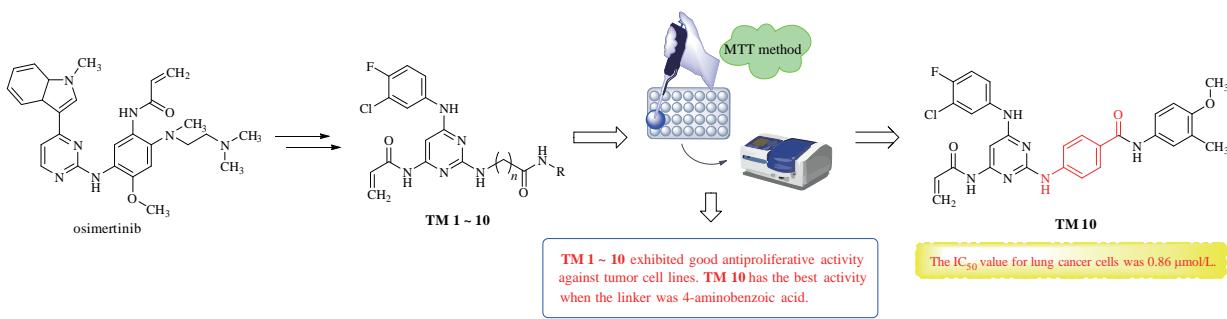


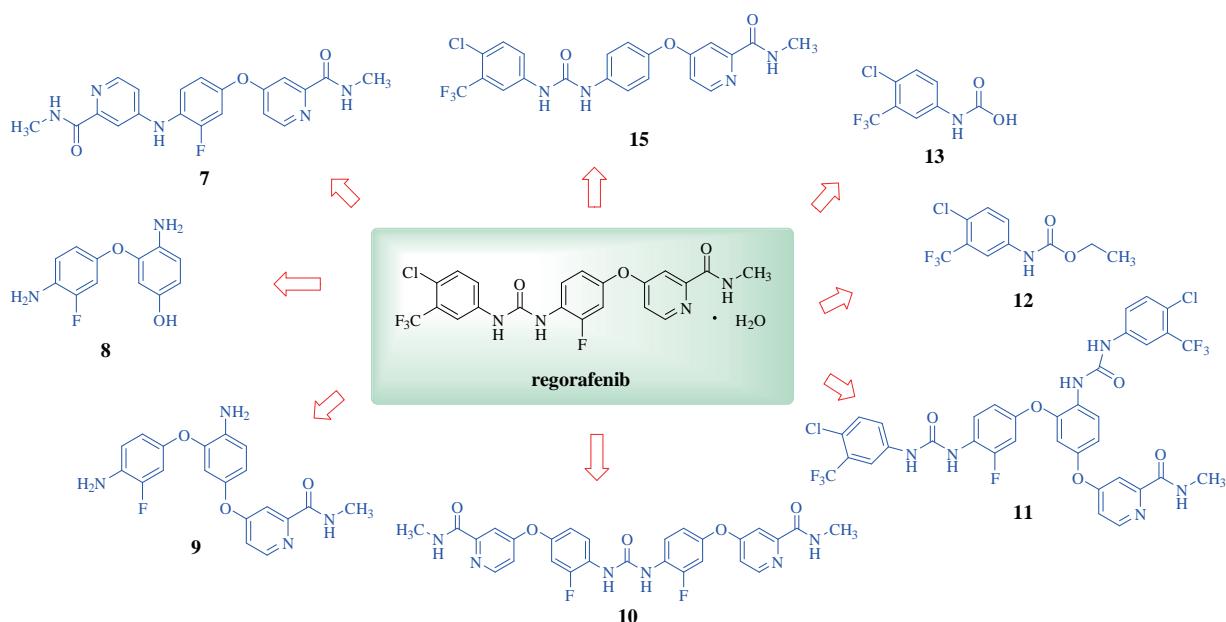


Baricitinib was prepared by a novel method in a total yield of 77.8%. The preparation of compound 6 from 1,3-dibromopropan-2-one, and compound 4 from 3 have not yet been reported in literature.

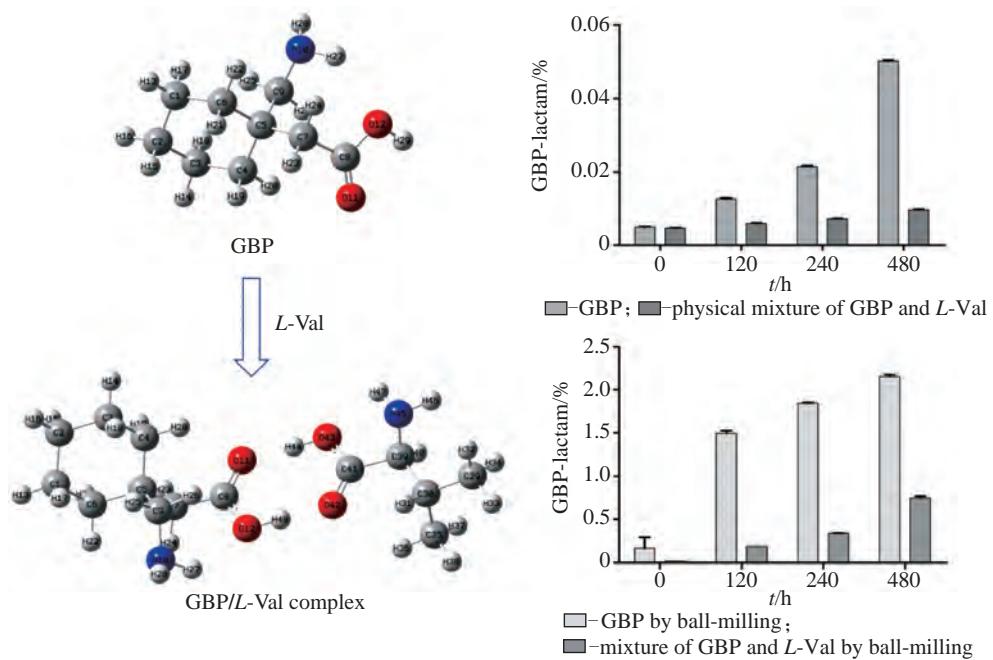


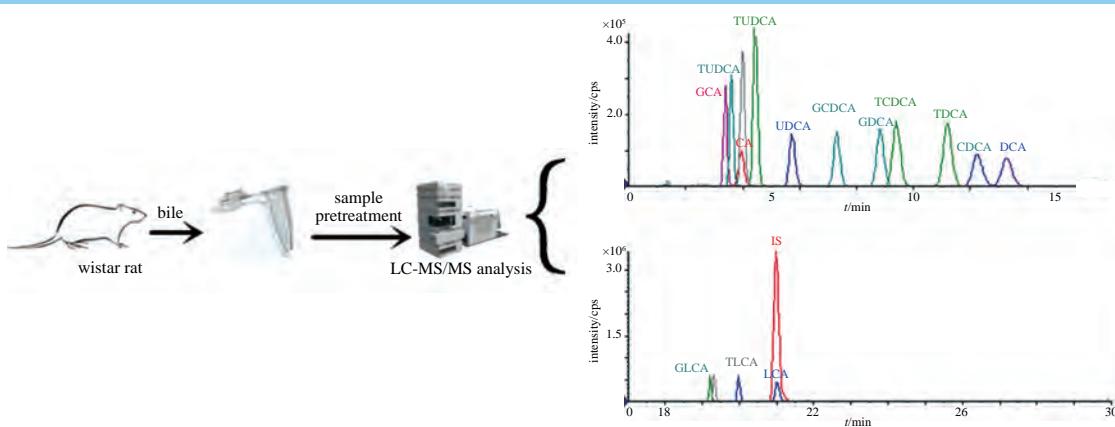
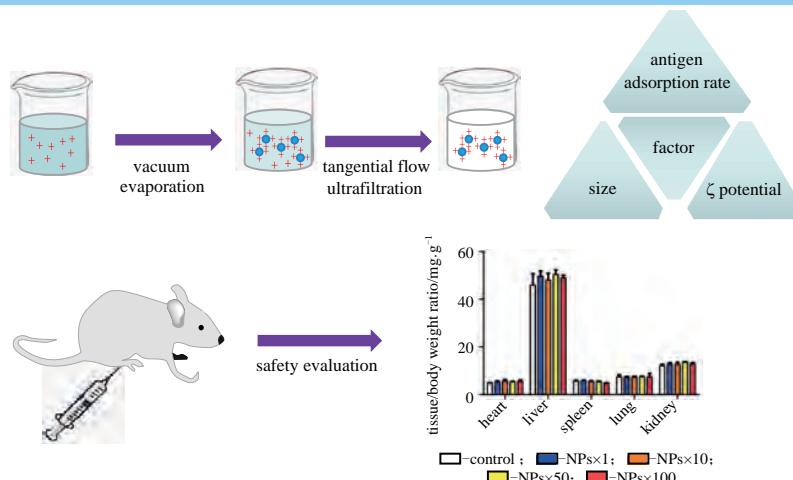
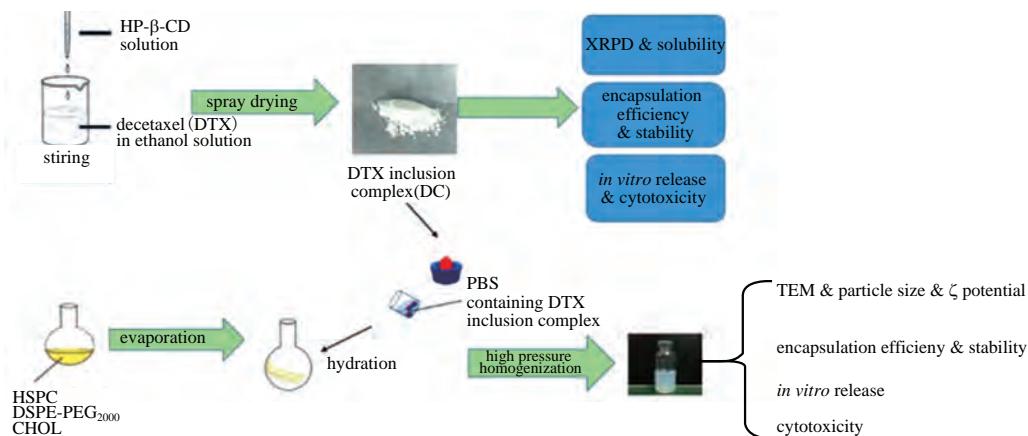
The overall yield was increased from 43.5% to 72.6%, and the process has been applied in industrial production.





To perform the quality control of regorafenib, eight related substances were prepared. And the related substances **8**, **10**, **12** and **13** have not been reported in literature.





- 668 医保谈判准入创新生物制品支付标准调整机制研究.....  
.....丁锦希, 潘越, 李伟, 郝丽, 吴逸飞  
Adjustment Mechanism on Medical Insurance Payment Standard of Negotiated Innovative Biological Drugs.....DING J X, PAN Y, LI W, HAO L, WU Y F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.014

- 676 我国创新药的发展现状及趋势.....杨庆, 刘玲玲, 周斌\*  
Development Status and Trends of New Medicines in China.....YANG Q, LIU L L, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.015

- 681 我国医药产业转型升级的方向和重点.....王学恭, 杨杰荣  
Development Directions for the Transformation and Upgrading of Chinese Pharmaceutical Industry.....WANG X G, YANG J R  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.016

- 687 “一带一路”倡议下中印医药贸易竞争性与互补性分析.....孙子秋, 徐晓媛\*  
Analysis on the Competitiveness and Complementarity of Chinese and Indian Medicine Trade under the Belt and Road.....SUN Z Q, XU X Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.05.017

· 其他 ·

广告索引(667)

《中国医药工业杂志》征订(694)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.6 JUNE 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	郭琳琳	Executive Editor	GUO Linlin
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人; 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*116\*zh\*P\*20.00\* \*17\*2019-06

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255  
CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205  
国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 顾问(CONSULTANT)

白 骥(BAI Hua)

蒋建东(JIANG Jiandong)

王广基\*(WANG Guangji)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

丁 健\*(DING Jian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利\*(YANG Shengli)

侯惠民\*(HOU Huimin)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

陈 兵(CHEN Bing)

李明华(LI Minghua)

王 浩(^WANG Hao)

张贵民(ZHANG Guimin)

周 斌(ZHOU Bin)

陈代杰(^CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志(WANG Junzhi)

张 霖(ZHANG Ji)

周伟澄(^ZHOU Weicheng)

陈桂良(CHEN Guiliang)

潘广成(PAN Guangcheng)

魏宝康(WEI Baokang)

张万斌(ZHANG Wanbin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

胡文浩(HU Wenhao)

唐 岳(TANG Yue)

杨 超(YANG Chao)

张绪穆(ZHANG Xumu)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

丁锦希(DING Jinxi)

冯 军(FENG Jun)

古双喜(GU Shuangxi)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

李三鸣(LI Sanming)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟根(LU Weigen)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

汤 磊(TANG Lei)

屠永锐(TU Yongrui)

王全瑞(WANG Quanrui)

吴 彤(WU Tong)

杨立荣(YANG Lirong)

殷 明(YIN Ming)

张庆伟(ZHANG Qingwei)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

董 琳(DONG Lin)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Duo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙会敏(SUN Huimin)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨 明(YANG Ming)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周一萌(ZHOU Yimeng)

程卯生(CHENG Maosheng)

范代娣(FAN Daidi)

甘 勇(GAN Yong)

何 军(HE Jun)

胡又佳(HU Youjia)

李范珠(LI Fanzhu)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

潘红娟(PAN Hongjuan)

沈 琦(SHEN Qi)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

涂家生(TU Jiasheng)

王 健(WANG Jian)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨苏蓓(YANG Subei)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

朱建英(ZHU Jianying)

邓卫平(DENG Weiping)

方 浩(FANG Hao)

干荣富(GAN Rongfu)

何 菱(HE Ling)

黄则度(HUANG Zedu)

李建其(LI Jianqi)

刘新泳(LIU Xinyong)

卢 鑫(LU Yi)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙 逊(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 曼(WANG Min)

吴传斌(WU Chuanbin)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨玉社(YANG Yushe)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

郑高伟(ZHENG Gaowei)

周虎臣(ZHOU Huchen)

朱雪焱(ZHU Xueyan)

\*院士

## 《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 刘敬岩(LIU Jingyan), 金 雷(JIN Lei), 欧阳怡(OUYANG Yi)

## 瑞戈非尼合成研究进展

汪蓓蕾<sup>1</sup>, 王倩<sup>1</sup>, 杨德志<sup>2\*</sup>

(1. 遵义医科大学 医学与生物学研究中心, 贵州遵义 563000; 2. 遵义医科大学 药学院, 贵州遵义 563000)

**摘要:** 瑞戈非尼是一种新型口服多磷酸激酶抑制剂, 可抑制肿瘤的增殖及血管生成、调节肿瘤的微环境。本文根据起始原料的不同对瑞戈非尼的合成方法进行了综述。其中, 以3-氟-4-硝基苯酚和N-甲基-4-氯-2-吡啶甲酰胺为原料, 经缩合、水合肼还原, 然后在荒酸二甲酯存在下成脲合成目标化合物的工艺, 反应条件温和、安全无危害、收率高、产品纯度高, 适宜工业化大生产。

**关键词:** 瑞戈非尼; 多磷酸激酶抑制剂; 抗肿瘤; 合成

中图分类号: R914.5; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)06-0604-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.06.004

## Progress in Synthesis of Regorafenib

WANG Beilei<sup>1</sup>, WANG Qian<sup>1</sup>, YANG Dezhi<sup>2\*</sup>

(1. Research Center for Medicine and Biology, Zunyi Medical University, Zunyi 563000;

2. School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000)

**ABSTRACT:** Regorafenib is an oral available multikinase inhibitor developed by Bayer pharmaceuticals, which can inhibit tumor proliferation, angiogenesis and regulate tumor microenvironment. In this paper, the synthetic methods of regorafenib were reviewed based on the different starting materials. Among them, the process used 3-fluoro-4-nitrophenol and N-methyl-4-chloro-2-pyridylformamide as the raw materials to synthesize the target compound via condensation, hydrazine hydrate reduction and urea formation in the presence of dimethyldithioester, has some advantages such as mild conditions, safe and harmless, high yield and high purity, which make it more suitable for large-scale industrial production.

**Key Words:** regorafenib; multikinase inhibitor; anti-tumor; synthesis

瑞戈非尼 (regorafenib, **1**), 化学名为4-[4-[[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]氨基]-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺, 由德国拜耳公司开发, 是一种口服多激酶抑制剂, 其通过抑制多种蛋白质激酶, 靶向作用于肿瘤生成、肿瘤血管发

收稿日期: 2018-11-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860611), 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2016-063)

作者简介: 汪蓓蕾(1990—), 女, 硕士, 助理实验师, 主要从事药物化学相关工作。

Tel: 18076256691

E-mail: wblei1110@163.com

通信联系人: 杨德志(1989—), 男, 博士, 讲师, 主要从事药物化学相关工作。

Tel: 0851-28642340

E-mail: lpydz@163.com

生及其他肿瘤驱动基因通路, 阻断肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖并调控肿瘤微环境, 从而抑制肿瘤的增殖与侵袭<sup>[1-2]</sup>。本品于2012年9月在美国获批上市, 商品名Stivarga, 临床用于既往已接受当前可用疗法治疗的转移性结直肠癌<sup>[3]</sup>。2013年2月, FDA批准了**1**的新适应证——用于不能手术切除和其他药物治疗无响应的胃肠道恶性间质瘤患者的治疗<sup>[4]</sup>。近年来本品还在其他实体瘤进行了多项临床研究, 2017年4月, 本品获FDA批准用于既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌(HCC)患者<sup>[5-6]</sup>, 成为FDA近10年来批准的首个肝癌新药。

**1**的化学结构如图1所示, 该分子可分为a、b、c三个片段, 其合成的关键点在于a、b两部分的成

脲反应，而 b 和 c 片段可通过成醚反应连接。

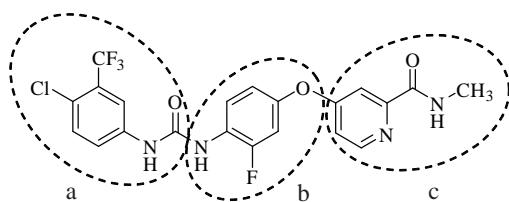


图 1 瑞戈非尼 (1) 的化学结构  
Fig.1 Structure of Regorafenib (1)

**1** 的合成方法文献报道较多，通常 a、b 片段的成脲反应采用异氰酸酯与胺反应生成脲。而绝大多数异氰酸酯无法购得，需自行合成。常用的异氰酸酯合成方法有：(1) 伯胺与三光气在碱性条件下反应（光气与双光气也适用于该法）；(2) 氯甲酸苯酯与胺合成脲；(3) 羰基二咪唑 (CDI) 与胺反应生成脲；(4) 荒酸二甲酯与胺生成甲硫基碳酰，再与另一分子胺反应生成脲。

本文根据不同起始原料对 **1** 的合成路线进行综述。

### 1 以 2- 吡啶甲酸 (2) 为原料

化合物 **2** 以溴化钠、DMF 作催化剂，在氯化亚砜中进行氯化反应得 4- 氯 -2- 吡啶碳酰氯盐酸盐

(**3**)，与甲胺经酰胺化得 N- 甲基 -4- 氯 -2- 吡啶甲酰胺 (**4**)<sup>[7]</sup>。**4** 与盐酸成盐后，再与 4- 氨基 -3- 氟苯酚 (**6**) 成醚得 4-(4- 氨基 -3- 氟苯氧基 )-2-( 甲基氨基甲酰基 ) 吡啶 (**7**)<sup>[7-9]</sup>。此外，以乙酸乙酯为溶剂，4- 氯 -3-( 三氟甲基 ) 苯胺 (**8**) 与三光气反应得 4- 氯 -3-( 三氟甲基 ) 苯基异氰酸酯 (**9**)<sup>[10]</sup>。然后，中间体 **7** 与 **9** 在二氯甲烷中经缩合反应得目标化合物 **1**，总收率 47% ( 图 2)<sup>[7]</sup>。该法中由 **5** 制备 **7** 的步骤中，副反应较多，极易产生与氨基对接以及酚被氧化的副产物，产品纯化较困难，需要柱色谱分离提纯，收率低，不适于工业化生产。此外，该法使用三光气，而三光气在反应中分解成单光气参与反应，对环境污染大，存在安全隐患；同时三光气性质活泼且有剧毒，难以保证工业生产安全。

### 2 以 4- 氯 -3-( 三氟甲基 ) 苯胺 (**8**) 为起始原料

化合物 **8** 与氯甲酸苯酯在 DMF 中发生酰化反应得 N-[4- 氯 -3-( 三氟甲基 ) 苯基 ] 氨基甲酸苯酯 (**10**)，与 **6** 在 DMF 中反应成脲得 1-[4- 氯 -3-( 三氟甲基 ) 苯基 ]-3-(2- 氯 -4- 羟基苯基 ) 脲 (**11**)。然后 **11** 与 **4** 和碳酸铯在 DMSO 中经取代成醚得目标化合物，总收率 69.67% ( 图 3)<sup>[11]</sup>。本法避免使用剧毒物三光气，但原料氯甲酸苯酯具有高毒性，且不稳定，有一定腐蚀性，对设备要求高，工业生

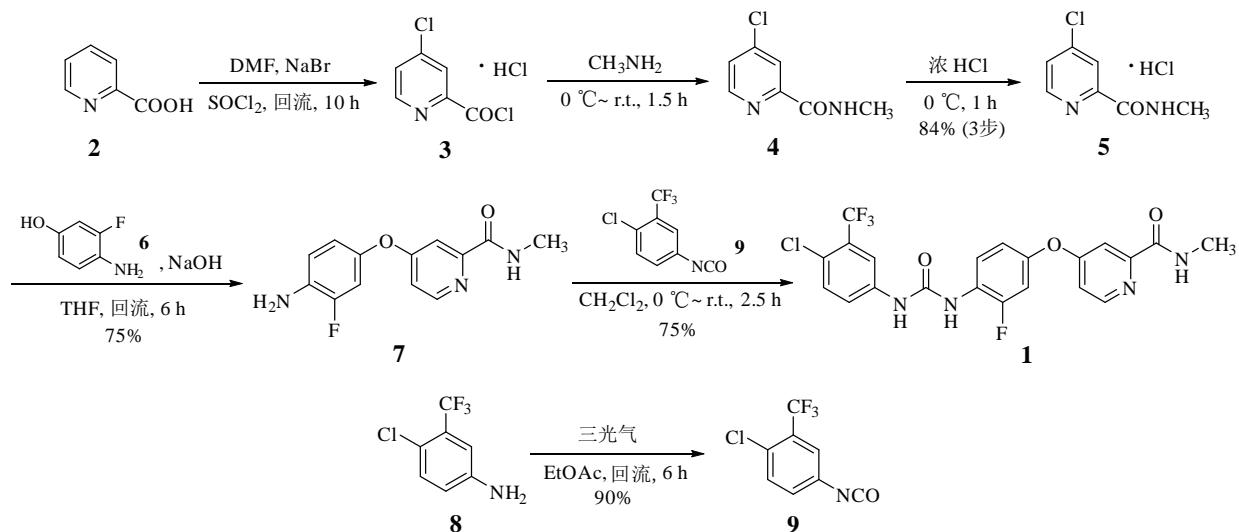


图 2 以 2 为原料合成 **1** 的路线  
Fig.2 Synthetic Route of **1** from **2**

产存在较大危险。

### 3 以对氨基苯磺酸（12）为起始原料

化合物 **12** 在碳酸钠与亚硝酸钠存在下经重氮化反应后再与盐酸成盐，然后与间氟苯酚在 1 mol/L 的氢氧化钠溶液中经偶合反应得 4-[ (2- 氟 -4- 羟基苯基) 二氮烯基 ] 苯磺酸钠（**14**）。在氢氧化钠溶液中，**14** 与二亚硫酸钠经还原反应得 **6**。然后在叔丁醇钾作用下，**6** 与 **4** 于 *N,N*- 二甲基乙酰胺（DMA）中经亲核取代反应得 **7**。**7** 与 **8** 在 CDI 作用下，于 THF 中经缩合成脲得 **1**，总收率 52.6%（图 4）<sup>[12]</sup>。该法起始原料 **12** 价廉易得，反应条件温和；由 **7** 制备 **1** 时使用 CDI 进行缩合成脲，避免了剧毒物三光气的使用。但由于 CDI 对空气敏感、对湿不稳定、遇水极易分解，致使加料不准确，容易生成较难分

离的二聚体，因此反应前确定 CDI 的质量尤为关键。

### 4 以 3- 氟 -4- 硝基苯酚（**15**）为起始原料

**4.1** 化合物 **15** 在乙酸乙酯中经钯炭 / 氢气还原得 **6**，**6** 与甲基异丁酮在回流条件下反应得 (Z)-3- 氟 -4-[ (4- 甲基戊烷 -2- 亚基) 氨基 ] 苯酚（**16**），在叔丁醇钾催化下，**16** 与 **4** 于 DMA 中经亲核取代得 (Z)-*N*- 甲基 -4-[3- 氟 -4-[ (4- 甲基戊烷 -2- 亚基) 氨基 ] 苯氧基 ] -2- 吡啶甲酰胺（**17**）。然后，**17** 在苯 : 水 : 乙酸 (1 : 4 : 0.02) 的混合溶液中脱保护得 **7**<sup>[13-14]</sup>。**7** 与 **9** 经缩合反应后，再与盐酸成盐得 **1** 的盐酸盐 **18**。将 **18** 溶于丙酮中用氢氧化钠碱化、重结晶得 **1**，总收率 63.7%（图 5）<sup>[14]</sup>。该法操作简便，反应条件温和，安全性高，但使用了贵金属钯作催化剂，提高了生产成本。

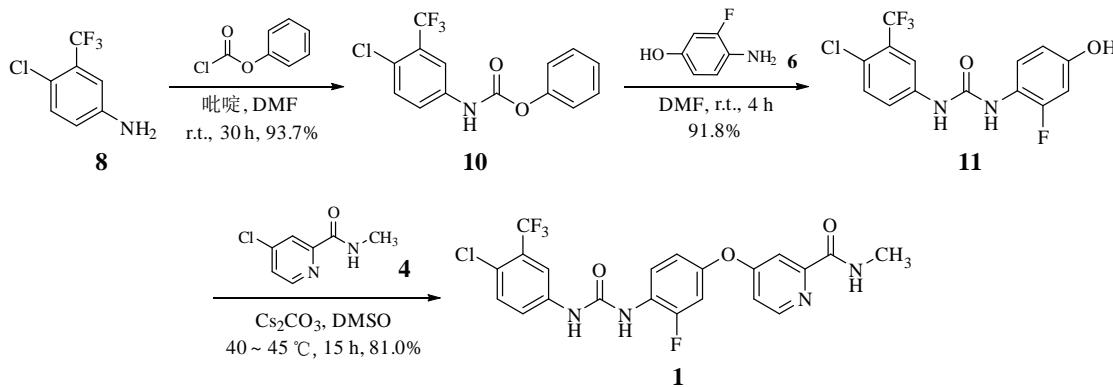


图 3 以 8 为原料合成 1 的路线

Fig.3 Synthetic Route of 1 from 8

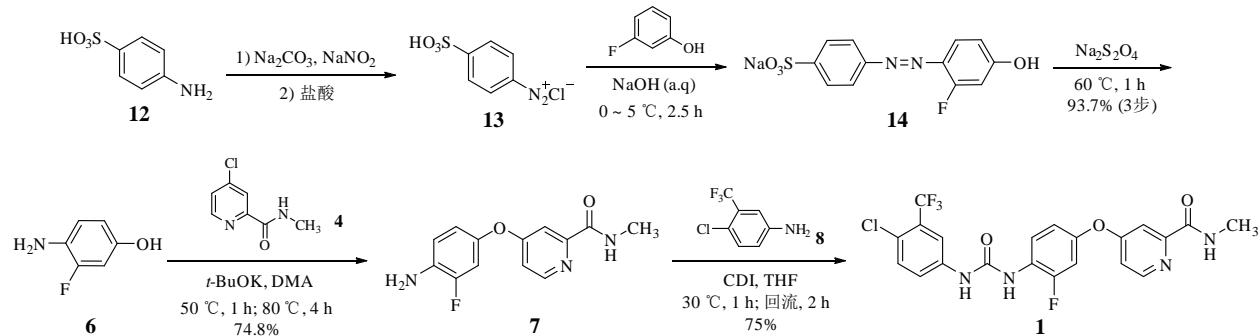


图 4 以 12 为原料合成 1 的路线

Fig.4 Synthetic Route of 1 from 12

**4.2** 在无水碳酸钾及 PEG-400 作用下, 化合物 **15** 和 **4** 于乙腈中发生缩合反应后, 再经水合肼还原得 **7**。然后在四丁基氢氧化铵催化下, **7**、**8** 及荒酸二甲酯 (**19**) 经成脲反应得 **1** 的粗品, 后用稀盐酸调至 pH 2.0~2.5, 分出水层; 然后滴加碳酸氢钠溶液调至 pH 6.5~7.0 去除部分杂质, 析出固体; 再用乙醚溶解并加入活性炭进行精制得 **1** 成品, 收率

91.7%, 纯度高达 99.99%, 总收率 84.8%<sup>[15]</sup>。该法反应步骤简洁, 避免了三光气等有毒气体及贵金属钯的使用, 反应条件温和, 无污染, 收率高, 产品纯度高, 适用于工业化生产。

综上所述, 以上 5 条路线中, “**4.2**” 法具有较大优势, 该法提供了一种反应条件温和、安全无危害、无污染、收率高、产品纯度高且适宜工业生产

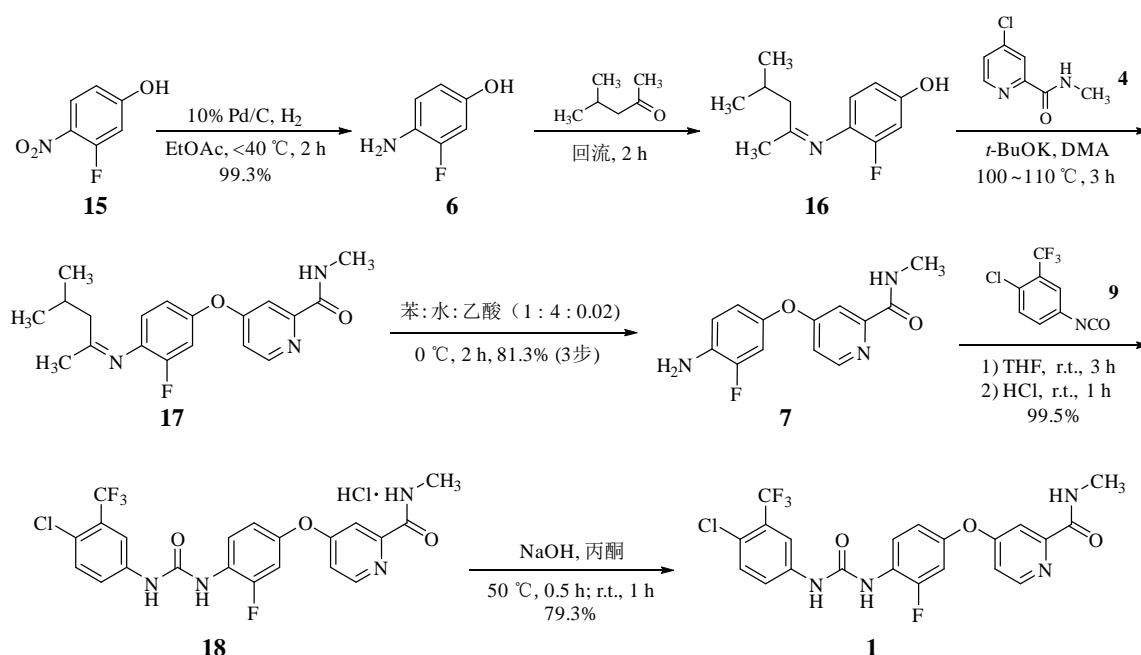


图 5 以 **15** 为原料合成 **1** 的路线①  
Fig.5 Synthetic Route ① of **1** from **15**

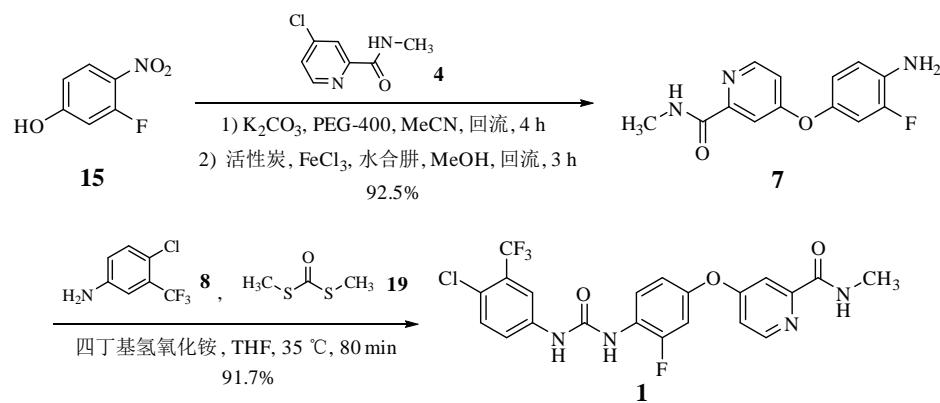


图 6 以 **15** 为原料合成 **1** 的路线②  
Fig.6 Synthetic Route ② of **1** from **15**

需求的合成路线。相信随着科学技术的发展，瑞戈非尼的合成工艺会进一步得到优化，将出现更多绿色环保、操作简便、低成本高收率、适宜工业化生产的工艺路线。

### 参考文献:

- [1] WILHELM S M, DUMAS J, ADNANE L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity [J]. *Int J Cancer*, 2011, **129**(1): 245-255.
- [2] MROSS K, FROST A, STEINBILD S, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, **18**(9): 2658-2667.
- [3] U. S. Food and Drug Administratrion. Regorafenib [EB/OL]. [2016-05-04]. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm321378.htm>.
- [4] 王明森, 刘正平, 侯良玉, 等. 小分子抑制剂瑞戈非尼的药理和临床概述[J]. 药学研究, 2015, **34**(10): 617-620.
- [5] U. S. Food and Drug Administratrion. Regorafenib [EB/OL]. [2017-04-27]. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm555548.htm>.
- [6] KIM K, JHA R, PRINS P A, et al. Regorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): considerations for treatment [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, **80**(5): 945-954.
- [7] 苏 鹏, 袁晨欢, 王德才, 等. 瑞戈非尼的合成工艺改进的研究[J]. 药学与临床研究, 2015, **23**(4): 368-369.
- [8] 王德才, 苏 鹏, 袁晨欢, 等. 一锅法合成瑞戈非尼的方法: 中国, 104910067 A [P]. 2015-09-16.
- [9] 付 晓, 代大顺, 焦伟杰, 等. 一种高纯瑞戈非尼的制备方法: 中国, 105218440 A [P]. 2016-01-06.
- [10] 刘亚方, 李洪玉, 李金岭, 等. 瑞格拉非尼(Regorafenib)的合成[J]. 精细化工中间体, 2012, **42**(6): 31-34.
- [11] 程 刚. 一种瑞戈非尼的合成方法: 中国, 106083711 A [P]. 2016-11-09.
- [12] 王亚博, 尚伟定, 包依凡, 等. 瑞格拉非尼的合成[J]. 中国抗生素杂志, 2015, **40**(8): 590-592.
- [13] STIEHL J, HEILMANN W, LOGERS M, et al. Process for the preparation of 4-[{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)-phenyl]amino}carbonyl]amino]-3-fluorophenoxy}-N-methylpyridine-2-carboxamide, its salts and monohydrate: WO, 2011128261 A1 [P]. 2011-10-20.
- [14] 郑德强, 张利剑, 刘文涛, 等. 瑞戈非尼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(5): 528-530.
- [15] 刘振腾, 徐桂超, 毛慧慧, 等. 一种瑞戈非尼的制备方法: 中国, 108440403 A [P]. 2018-08-24.