塞瑞替尼有关物质的合成

李 振，陈素洁，赵国权
（南京科默生物医药有限公司，江苏南京 210046）

摘要：根据塞瑞替尼（**1**）结构及合成工艺，制备了 8 个有关物质：5- 氯 -2- 异丙氧基 -*N*-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-4- 嘧啶胺（有关物质 A）、5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]氨基]-2- 嘧啶醇（有关物质 B）、5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）苯基]-N^4-[2-（异丙基亚硫酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 C）、5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）苯基]-N^4-[2-（丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 D）、5- 氯 -N^4-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）苯基]-N^2-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 E）、2-[[5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]-氨基]嘧啶 -2- 基]氨基]-4- 甲基 -5-（哌啶 -4- 基）苯酚（有关物质 F）、4-[4-[4-[[5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]-氨基]- 嘧啶 -2- 基]氨基]-5- 异丙氧基 -2- 甲基苯基]哌啶 -1- 基]戊 -2- 酮（有关物质 G）、5- 氯 -N^2-[4-[1-[5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]胺基]嘧啶 -2- 基]哌啶 -4- 基]-2- 异丙氧基 -5- 甲基苯基]-N^4-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 H），且经 ^{1}H NMR 和 MS 结构确证。

关键词：塞瑞替尼；ALK 抑制剂；有关物质；合成
中图分类号：R734.2；TQ460.6 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)02-0227-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.009

Synthesis of the Related Substances of Ceritinib

LI Zhen, CHEN Sujie, ZHAO Guoquan
(*Nanjing Caremo Biomedical Co., Ltd., Nanjing 210046*)

ABSTRACT: Eight related substances of ceritinib (**1**) were prepared according to its structure and synthetic process, namely 5-chloro-2-isopropoxy-*N*-[2-(isopropylsulfonyl) phenyl] pyrimidin-4-amine(related substance A), 5-chloro-4-[[2-(isopropylsulfonyl) phenyl] amino] pyrimidin-2-ol (related substance B), 5-chloro-N^2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl]-N^4-[2-(isopropylsulfinyl) phenyl] pyrimidine-2,4-diamine (related substance C), 5-chloro-N^2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl]-N^4-[2-(propylsulfonyl) phenyl] pyrimidine-2,4-diamine (related substance D), 5-chloro-N^4-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl) phenyl]-N^2-[2-(isopropylsulfonyl) phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (related substance E), 2-[[5-chloro-4-[[2-(isopropylsulfonyl) phenyl] amino] pyrimidin-2-yl] amino]-4-methyl-5-(piperidin-4-yl) phenol (related substance F), 4-[4-[4-[[5-chloro-4-[[2-(isopropylsulfonyl)-phenyl] amino] pyrimidin-2-yl] amino]-5-isopropoxy-2-methylphenyl] piperidin-1-yl] pentan-2-one (related substance G), 5-chloro-N^2-[4-[1-[5-chloro-4-[[2-(isopropylsulfonyl) phenyl] amino] pyrimidin-2-yl] piperidin-4-yl]-2-isopropoxy-5-methylphenyl]-N^4-[2-(isopropylsulfonyl) phenyl] pyrimidine-2,4-diamine (related substance H). And their structures were confirmed by ^{1}H NMR and MS.

Key Words: ceritinib; ALK inhibitor; related substance; synthesis

塞瑞替尼（ceritinib，**1**），化学名 5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-(4- 哌啶基）苯基]-N^4-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺，是瑞士诺华公司研发的一种新型间变性淋巴瘤激酶（anaplastic

收稿日期：2023-09-26
作者简介：李 振(1983—)，男，高级工程师，从事药物合成和新药研发。
E-mail：lizhensynchem@163.com

lymphoma kinase，ALK）靶向抑制剂，可有效穿过血脑屏障，对脑转移或脑膜转移的病灶有较好的控制效果。2014 年该药经美国 FDA 批准上市，主要用于治疗接受过克唑替尼治疗后进展的或对克唑替尼不耐受的 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌[1—3]。

1 的原料药及制剂尚未收入药典，其有关物质的合成未见文献报道。为有效控制药品质量，有必要对其有关物质进一步研究。

文献[4]报道了 **1** 的多条合成路线。基于起始原料市场可及性、生产成本和工业化放大可行性等考量，参考文献[5-8]，采用如下路线合成 **1**（图 1）：将 2- 氨基苯硫醇（**2**）依次与 2- 溴丙烷、2,4,5- 三氯嘧啶发生缩合反应，生成 2,5- 二氯 -*N*-[2-（异丙硫基）苯基]-4- 嘧啶胺（**3**），**3** 经氧化后得到 2,5- 二氯 -*N*-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-4- 嘧啶胺（**4**）；将 1- 氯 -5- 氟 -2- 甲基 -4- 硝基苯（**5**）与异丙醇（IPA）进行缩合反应，后与 4- 吡啶硼酸发生 Suzuki 偶联，生成 4-（5- 异丙氧基 -2- 甲基 -4- 硝苯基）吡啶（**6**），**6** 与苄溴生成的鎓盐经硼氢化钠还原，得到 1- 苄基 -4-（5- 异丙氧基 -2- 甲基 -4- 硝苯基）-1,2,3,6- 四氢吡啶（**7**），**7** 经钯炭氢化还原脱苄后，在氯化氢异丙醇溶液中生成 2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）- 苯胺二盐酸盐（**8**）；上述 **4** 和 **8** 进行缩合得到 5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）苯基]-N^4-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺二盐酸盐（**9**），游离精制后即得 **1**。

通过 LC-MS 检测，发现 **9** 和 **1** 的精制母液中主要存在以下 8 种有关物质，溯源如下。

①在 **4** 和 **8** 的缩合反应中，溶剂 IPA 与化合物 **4** 缩合，生成 5- 氯 -2- 异丙氧基 -*N*-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-4- 嘧啶胺（有关物质 A）。

② **4** 的嘧啶环上 2- 位氯易发生水解引入羟基，生成 5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]氨基]-2- 嘧啶醇（有关物质 B）。

③化合物 **3** 在氧化过程中，产生了亚砜衍生物杂质，该杂质与 **8** 缩合反应，生成 5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）苯基]-N^4-[2-（异丙基亚硫酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 C）。

④工业级的 2- 溴丙烷中可能混有少量 1- 溴丙烷，经过同样的合成路线，生成 **1** 的同分异构体杂质，即 5- 氯 -N^2-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）- 苯基]-N^4-[2-（丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 D）。

⑤文献[9]报道，嘧啶 2- 位在亲核取代反应中，区域选择性虽不及 4- 位，但在碱性条件下仍可发生亲核取代反应。由 **2** 制备 **3** 的过程中，2-（异丙硫基）苯胺可与 2,4,5- 三氯嘧啶的 2- 位氯缩合，进而

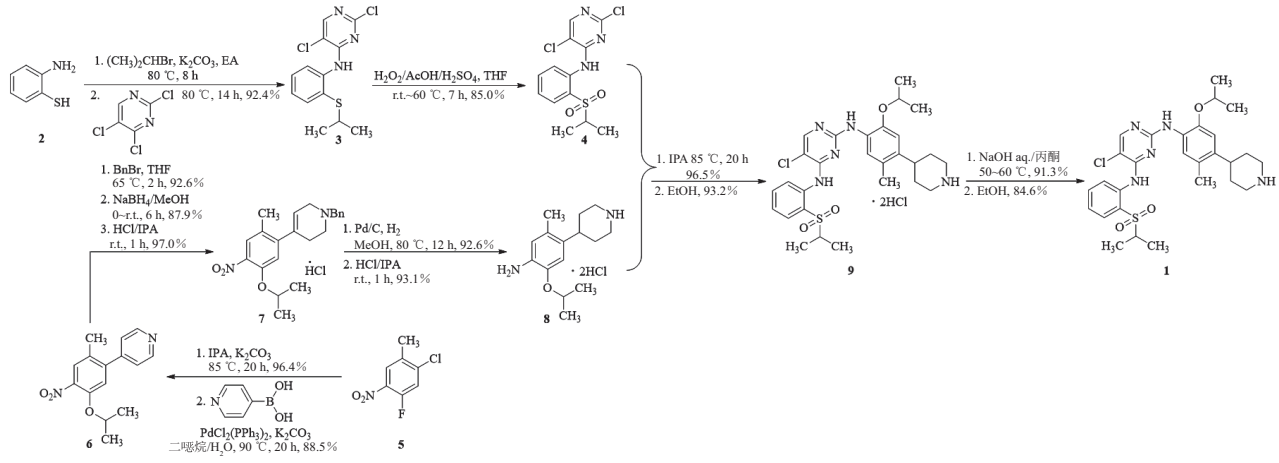


图 1　1 的合成路线

Fig.1　Synthetic Route of **1**

产生 **3** 的同分异构体，即 4,5- 二氯 -*N*-[2-（异丙巯基）苯基]-2- 嘧啶胺（**15**），经过一系列传导，生成 5- 氯 -N^4-[2- 异丙氧基 -5- 甲基 -4-（哌啶 -4- 基）-苯基]-N^2-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 E）。

⑥ 文献 [10] 报道 2-[[5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）- 苯基]氨基]嘧啶 -2- 基]氨基]-4- 甲基 -5-（哌啶 -4- 基）苯酚（有关物质 F）是 **1** 的酸降解产物，推测该杂质是在制备 **9** 时产生的。

⑦目标产物 **1** 经 LC-MS 检测，发现 2 个未知杂质，相对分子质量分别为 642.29（$[M+H]^+$）和 867.27（$[M+H]^+$）。对比 HPLC 结果，前者只存在于 **1** 中，而后者自 **9** 时就有检出。推测前者为 **9** 精制后的残留溶剂乙醇中的氧化物乙醛，在游离步骤，与丙酮和 **1** 发生 Mannich 反应，生成 4-[4-[4-[[5-氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]氨基]嘧啶 -2- 基]-氨基]-5- 异丙氧基 -2- 甲基苯基]哌啶 -1- 基]戊 -2-酮（有关物质 G）。后者为 5- 氯 -N^2-[4-[1-[5- 氯 -4-[[2-（异丙基磺酰基）苯基]胺基]嘧啶 -2- 基]-哌啶 -4- 基]-2- 异丙氧基 -5- 甲基苯基]-N^4-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-2,4- 嘧啶二胺（有关物质 H），是 **9** 与 **4** 进一步缩合产生的杂质。

根据 **1** 的合成路线及工艺特点，设计合成了上述 8 种有关物质（图 2），并进行结构确证。

利用 **4** 在异丙醇钠四氢呋喃溶液回流直接得到有关物质 A。

文献 [11] 报道，有关物质 B 由 **4** 的甲硫基衍生物经缩合、水解 2 步反应获得。研究表明，**4** 在碱性条件下，经一步水解可制得有关物质 B。

文献 [12] 报道，制备有关物质 C 需经过取代、氧化、缩合等步骤，多次涉及柱色谱纯化，操作烦琐。本研究利用叠缩工艺，以 **2** 为原料，经缩合、氧化反应得到 2,5- 二氯 -*N*-[2-（异丙基亚硫酰基）-苯基]-4- 嘧啶胺（**10**）后，与 **8** 缩合 / 游离获得有关物质 C，操作简便。

参照 **1** 的制备工艺，以 **2** 为原料，利用叠缩工艺，经缩合反应得到 2,5- 二氯 -*N*-[2-（丙硫基）苯基]-4-嘧啶胺（**11**），**11** 氧化生成 2,5- 二氯 -*N*-[2-（丙基磺酰基）苯基]-4- 嘧啶胺（**12**）后，与 **8** 缩合 / 游离，制得有关物质 D。

以 2,4,5- 三氯嘧啶为原料，经水解生成 2,5- 二氯嘧啶 -4(3*H*)- 酮（**13**）[13]，**13** 与 2-（异丙硫基）-苯胺缩合，得到 5- 氯 -2-[[2-（异丙硫基）苯基]-氨基]嘧啶 -4(3*H*)- 酮（**14**），**14** 氯代得到 **15**，**15** 氧化生成的 4,5- 二氯 -*N*-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-嘧啶 -2- 胺（**16**），与 **8** 缩合 / 游离后得到有关物质 E。

参考 **1** 的酸降解方法 [10] 制备有关物质 F，但薄层色谱发现产物很少，改为将 **8** 酸降解，生成 2-氨基 -4- 甲基 -5-（哌啶 -4- 基）苯酚二氢溴酸盐（**17**），再与 **4** 缩合 / 游离，无需制备液相纯化，即可得到有关物质 F。

根据推测的结构，以 **1** 为原料，分别在碱性和酸性条件下与 3- 戊烯 -2- 酮和 **4** 反应，得到有关物质 G 和有关物质 H。

本研究制备了有关物质 A ～ H，操作简便，其中有关物质 A、G、H 为新化合物，有关物质 D、E 尚无文献报道合成方法，为 **1** 的质量控制和工艺改进提供了参考。

实验部分

5- 氯 -2- 异丙氧基 -*N*-[2-（异丙基磺酰基）苯基]-4- 嘧啶胺（有关物质 A）

将乙酸乙酯（200 mL）、无水碳酸钾（69.00 g，0.50 mol）、**2**（25.00 g，0.20 mol）加至 1 000 mL 反应瓶中，搅拌，室温滴加 2- 溴丙烷（24.60 g，0.20 mol），滴毕，升至 80 ℃回流反应 8 h 后，降至室温，滴加 2,4,5- 三氯嘧啶[（35.00 g，0.19 mol，萨恩化学技术（上海）有限公司]。滴毕，升至 80 ℃回流反应 14 h 后，降至室温，过滤，滤液加水（500 mL），静置分层，有机相减压浓缩至干，得类白色固体 **3**（58.10 g，92.4%）。

将 30% 过氧化氢（85.00 g，0.75 mol）、冰乙酸（45.00 g，0.75 mol）、98% 硫酸（2.90 g，0.03mol）加至 1 000 mL 反应瓶中，室温搅拌 1 h。滴加 **3**（47.10 g，0.15 mol）的四氢呋喃（95 mL）的溶液。滴毕，室温反应 2 h，再于 50 ～ 60 ℃继续反应 5 h。降至室温，缓慢滴加 10% 亚硫酸钠水溶液至

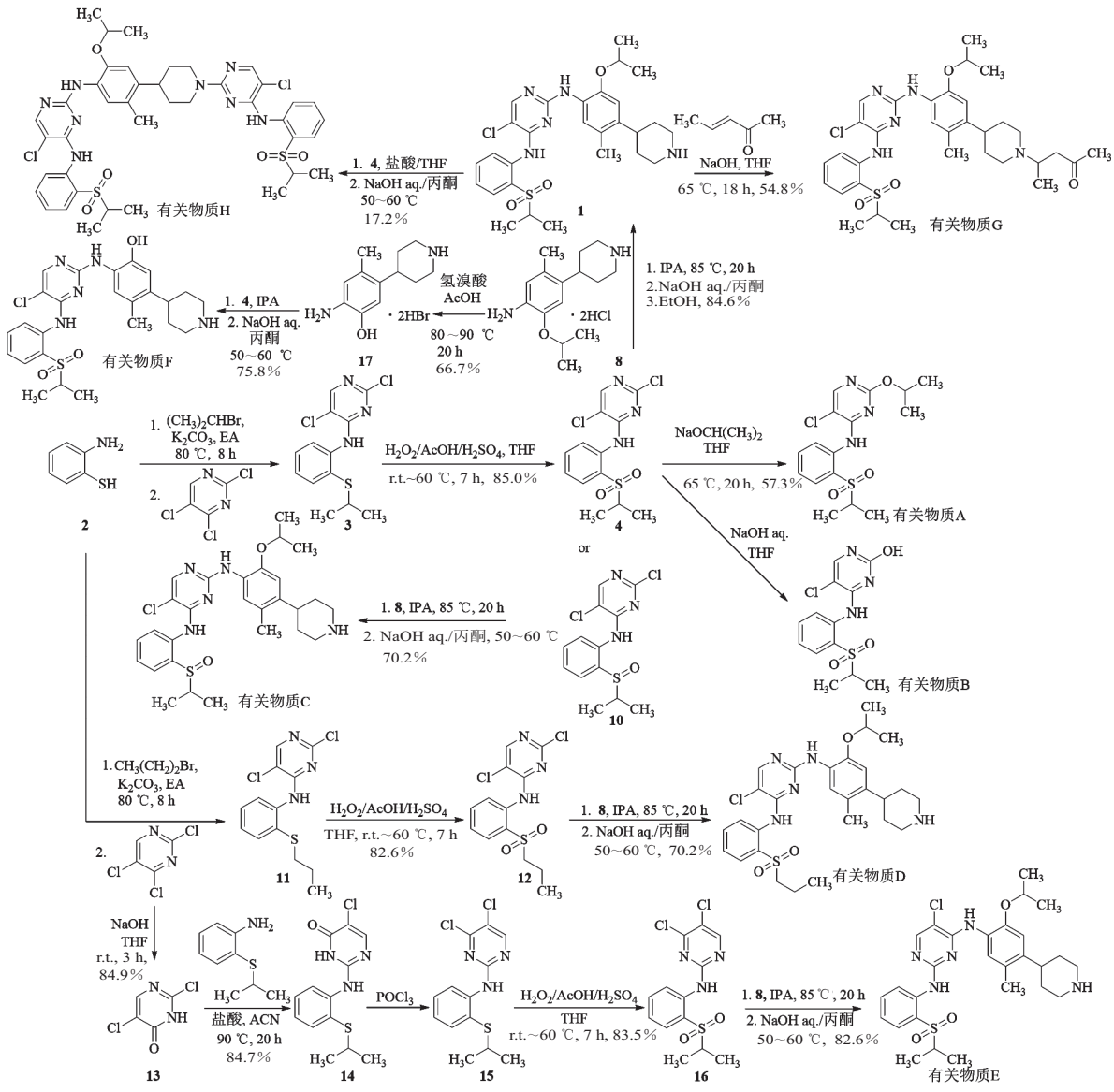


图 2　有关物质 A ～ H 的合成路线

Fig.2　Synthetic Routes of the Related Substances A – H

淀粉碘化钾试纸检测不变蓝，用 10%氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10，加水（250 mL），降至 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 1 h。过滤，滤饼用水（100 mL×2）洗涤后加入四氢呋喃（100 mL），升至 50 ～ 60 ℃溶清，加水（150 mL），降至 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 1 h。过滤，于 60 ℃减压干燥，得白色固体 **4**（44.10 g，85.0%）。

将 **4**（3.46 g，10.00 mmol）、20%异丙醇钠四氢呋喃溶液（20.50 g，50.00 mmol）加至 100 mL 反应瓶中，升至 65 ℃回流反应 20 h。反应液减压浓缩，经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 15 ∶ 1）］分离纯化，得淡黄色有关物质 A（2.12 g，57.3%）。mp 110.2 ～ 110.8 ℃。纯度 96.44%［HPLC 归一化法：色谱柱 Waters Atlantis T3 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为水、乙腈和高氯酸（体积比 990 ∶ 10 ∶ 1），B 为水、

乙腈和高氯酸（体积比 100 ∶ 900 ∶ 1），梯度洗脱（0 min，A 80%；0.1—30 min，A 80%—53%；30.1—55 min，A53 % —33 %；55.1—70 min，A 33%—0；70—70.1 min，A 0—80%；70.1—80 min，A 80%）；流速 1 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 284 nm；进样量 10 μL。有关物质 A 相对于 **1** 的相对保留时间为1.46］。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 9.60（s, 1H）, 8.49（d, *J*=8.5 Hz, 1H）, 8.39（s, 1H）, 7.81 ～ 7.87（m, 2H）, 7.40（t, *J*=7.5 Hz, 1H）, 5.06 ～ 5.09（m, 1H）, 3.46 ～ 3.48（m, 1H）, 1.29（d, *J*=6.0 Hz, 6H）, 1.16（d, *J*=7.0 Hz, 6H）；MS（*m*/*z*）: 370.10［M+H］$^+$。

5-氯-4-［［2-（异丙基磺酰基）苯基］氨基］-2-嘧啶醇（有关物质 B）

将 **4**（3.46 g，10.00 mmol）、30%氢氧化钠水溶液（20 mL）和四氢呋喃（20 mL）加至 100 mL 反应瓶中，升至 65 ℃回流反应 18 h 后，降至室温。反应液经减压浓缩至一半体积，用盐酸调至 pH 3 ～ 4，过滤。滤饼用水（100 mL×2）洗涤后于 60 ℃减压干燥，得淡黄色有关物质 B（2.62 g，80.0%）。mp 140.5 ～ 141.3 ℃。纯度 99.98%（HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，有关物质 B 相对于 **1** 的相对保留时间为 0.58）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 11.39（s, 1H）, 9.63（s, 1H）, 8.61（s, 1H）, 7.84（s, 2H）, 7.23 ～ 7.57（m, 2H）, 3.47（s, 1H）, 1.16（s, 6H）；MS（*m*/*z*）: 328.05［M+H］$^+$。

5-氯-N^2-［2-异丙氧基-5-甲基-4-（哌啶-4-基）-苯基］-N^4-［2-（异丙基亚硫酰基）苯基］-2,4-嘧啶二胺（有关物质 C）

将 30%过氧化氢（6.80 g，60.00 mmol）、冰乙酸（3.60 g，60.00 mmol）、98%硫酸（0.23 g，2.40 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，室温搅拌 1 h。滴加 3（9.43 g，30.00 mmol）的四氢呋喃（20 mL）溶液，滴毕，室温反应 2 h。降至室温，缓慢滴加 10%亚硫酸钠水溶液至淀粉碘化钾试纸检测不变蓝，用 10%氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10。反应液减压浓缩，经硅胶柱色谱［洗脱剂：石油醚和乙酸乙酯（体积比 10 ∶ 1）］分离纯化，得类白色固体 **10**（8.37 g，84.5%）。

将 **10**（8.26 g，25.00 mmol）、**8**（8.03 g，25.00 mmol，山东轩德医药科技有限公司）、异丙醇（65 mL）加至 500 mL 反应瓶中，升至 85 ℃回流反应 20 h。反应液降至室温，过滤。滤饼转移至 250 mL 反应瓶中，加入丙酮（30 mL）和水（10 mL），升至 50 ～ 60 ℃溶清，用 5%氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10，固体析出，过滤。滤饼用水（100 mL×2）洗涤，于 60 ℃减压干燥，得类白色有关物质 C（10.91 g，80.5%）。mp 157.7 ～ 158.6 ℃。纯度 97.87%（HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，有关物质 C 相对于 **1** 的相对保留时间为 0.69）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.15（s, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.71（d, *J*=6.5 Hz, 1H）, 7.60（d, *J*=7.5 Hz, 1H）, 7.50 ～ 7.54（m, 1H）, 7.46（s, 1H）, 7.39 ～ 7.42（m, 1H）, 6.76（s, 1H）, 4.53（t, *J*=6.0 Hz, 1H）, 3.09 ～ 3.12（m, 1H）, 3.05 ～ 3.08（m, 2H）, 2.63 ～ 2.70（m, 3H）, 1.97（s, 3H）, 1.51 ～ 1.60（m, 4H）, 1.24（d, *J*=7.0 Hz, 6H）, 1.09（d, *J*=5.0 Hz, 3H）, 1.01（d, *J*=7.0 Hz, 3H）；MS（*m*/*z*）: 542.24［M+H］$^+$。

5-氯-N^2-［2-异丙氧基-5-甲基-4-（哌啶-4-基）-苯基］-N^4-［2-（丙基磺酰基）苯基］-2,4-嘧啶二胺（有关物质 D）

将乙酸乙酯（30 mL）、无水碳酸钾（6.90 g，50.00 mmol）、**2**（2.50 g，20.00 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，室温滴加 1-溴丙烷（2.46 g，20.00 mmol），滴毕，升至 80 ℃回流反应 8 h。反应液降至室温，滴加 2,4,5-三氯嘧啶（3.50 g，19.00 mmol），滴毕，升至 80 ℃回流 14 h。反应液降至室温，过滤，滤液加水（200 mL），静置分层，有机相减压浓缩至干，得类白色固体 **11**（5.67 g，80.7%）。

将 30%过氧化氢（8.50 g，75.00 mmol）、冰乙酸（4.50 g，75.00 mmol）、98%硫酸（0.30 g，3.00 mmol）加至 250 mL 反应瓶中，室温搅拌 1 h。滴加 **11**（4.71 g，15.00 mmol）的四氢呋喃（10 mL）溶液，滴毕，室温反应 2 h 后，升至 50 ～ 60 ℃反应 5 h。反应液降至室温，缓慢滴加 10%亚硫酸钠

水溶液至淀粉碘化钾试纸检测不变蓝，用10%氢氧化钠水溶液调至pH 9～10，加水(25 mL)，降至0～5 ℃搅拌析晶1 h。过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后转移至250 mL反应瓶中，加入四氢呋喃(10 mL)，升至50～60 ℃溶清，加水(15 mL)，降至0～5 ℃搅拌析晶1 h。过滤，滤饼于60 ℃减压干燥，得白色固体**12**(4.29 g，82.6%)。

将**12**(4.13 g，12.50 mmol)、8(4.02 g，12.50 mmol)和异丙醇(40 mL)加至250 mL反应瓶中，升至85 ℃回流反应20 h。反应液降至室温，过滤，滤饼转移至250 mL反应瓶，加入丙酮(30 mL)和水(10 mL)，升至50～60 ℃溶清，用5%氢氧化钠水溶液调至pH 9～10。过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后于60 ℃减压干燥，得类白色有关物质D(4.90 g，70.2%)。纯度98.81%(HPLC *归一化法*：条件同有关物质A，有关物质D相对于1的相对保留时间为0.93)。mp 123.8～124.5 ℃。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.47(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.84(dd, *J*=6.8、6.4 Hz, 1H), 7.60(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.34(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.83(s, 1H), 4.53～4.56(m, 1H), 3.48(t, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.05(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.62～2.72(m, 1H), 2.57(t, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.13(s, 3H), 1.61(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.51～1.57(m, 2H), 1.47(dd, *J*=7.2、7.6 Hz, 2H), 1.23(d, *J*=4.0 Hz, 6H), 1.11(t, *J*=7.2 Hz, 3H)；MS(*m/z*): 558.24[M+H]$^+$。

5-氯-N^4-[2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)-苯基]-N^2-[2-(异丙基磺酰基)苯基]-2,4-嘧啶二胺(有关物质E)

将2,4,5-三氯嘧啶(18.30 g，0.1 mol)和四氢呋喃(90 mL)加至500 mL反应瓶中，搅拌滴加10%氢氧化钠水溶液(150 mL)，室温反应3 h。反应液用37%盐酸水溶液调至pH 4～6，减压浓缩，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩至干，得类白色固体**13**(14.00 g，84.9%)。

将**13**(13.20 g，80.00 mmol)、2-(异丙硫基)苯胺(参考文献[5]自制，13.38 g，80.00 mmol)、乙腈(60 mL)、37%盐酸(15 mL)加至250 mL反应瓶中，升至90 ℃回流反应20 h。反应液降至室温，减压浓缩，过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后于60 ℃减压干燥，得到类白色固体14(20.05 g)，直接转移至250 mL反应瓶中，加入三氯氧磷(80 mL)，升至85～90 ℃反应18 h。反应液降至室温，减压浓缩，用饱和碳酸钠水溶液调至pH 7，用二氯甲烷(100 mL×2)萃取，静置分层；有机相经无水硫酸钠干燥后，过滤，滤液减压浓缩至干，得类白色固体**15**(19.78 g，92.9%)。

将30%过氧化氢(17.00 g，150.00 mmol)、冰乙酸(9.00 g，150.00 mmol)、98%硫酸(0.58 g，6 mmol)加至500 mL反应瓶中，室温搅拌1 h。滴加**15**(15.71 g，50.00 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液，滴毕，室温反应2 h，再升至50～60 ℃继续反应5 h。反应液降至室温，用10%亚硫酸钠水溶液调至淀粉碘化钾试纸检测不变蓝，用10%氢氧化钠水溶液调至pH 9～10，加入水(50 mL)，降至0～5 ℃搅拌析晶1 h。过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后转移至250 mL反应瓶中，加入四氢呋喃(20 mL)，升至50～60 ℃溶清，加入水(30 mL)，降至0～5 ℃搅拌析晶1 h。过滤，滤饼于60 ℃减压干燥，得白色固体**16**(14.45 g，83.5%)。

将**16**(13.85g，40.00 mmol)、**8**(12.85g，40.00 mmol)、异丙醇(100 mL)加至500 mL反应瓶中，升至85 ℃回流反应20 h。降至室温，过滤，滤饼转移至250 mL反应瓶中，加入丙酮(60 mL)和水(20 mL)，升至50～60 ℃溶清，用5%氢氧化钠水溶液调至pH 9～10。过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后于60 ℃减压干燥，得类白色有关物质E(18.43 g，82.6%)。mp 163.4～165.1 ℃。纯度99.23%(HPLC *归一化法*：条件同有关物质A，有关物质E相对于**1**的相对保留时间为1.23)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.38(t, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.75(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.22(t, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 4.56～4.59(m, 1H), 3.39～3.42(m,

1H), 3.04(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.75(t, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.61(t, *J*=10.5 Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 1.57 ～ 1.63(m, 2H), 1.52 ～ 1.55(m, 2H), 1.28(d, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.16(d, *J*=7.0 Hz, 6H)；MS(*m/z*): 558.23[M+H]$^+$。

2-[[5-氯-4-[[2-(异丙基磺酰基)苯基]氨基]-嘧啶-2-基]氨基]-4-甲基-5-(哌啶-4-基)苯酚(有关物质 F)

将 **8**(8.03 g，25.00 mmol)、48%氢溴酸水溶液(50 mL)、冰乙酸(150 mL)加至 500 mL 反应瓶中，升至 80 ～ 90 ℃反应 20 h。反应液降至室温，减压浓缩至一半体积，于 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 1 h，过滤。滤饼用正庚烷(50 mL×2)洗涤后，转移至 250 mL 反应瓶中，加入乙醇(45 mL)，升至 80 ℃回流溶清，降至 0 ～ 5 ℃搅拌析晶 1 h。过滤，得到黄色固体 **17**(6.14 g，66.7%)。

将 **17**(5.52 g，15.00 mmol)、**4**(5.19 g，15.00 mmol)、异丙醇(45 mL)加至 250 mL 反应瓶中，升至 85 ℃回流反应 20 h。反应液降至室温，过滤，滤饼转移至 250 mL 反应瓶中，加入丙酮(20 mL)和水(7 mL)，升至 50 ～ 60 ℃溶清，用 5%氢氧化钠水溶液调至 pH 8 ～ 9。过滤，滤饼用水(50 mL×2)洗涤后于 60 ℃减压干燥，得类白色有关物质 F(5.87g，75.8%)。mp 145.5 ～ 146.4 ℃。纯度 95.86%(HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，有关物质 F 相对于 **1** 的相对保留时间为 0.75)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.52(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.30(s, 2H), 8.24(s, 1H), 7.82 ～ 7.84(m, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(d, *J*=10.5 Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 3.44 ～ 3.48(m, 1H), 3.04 ～ 3.40(m, 5H), 2.15(s, 3H), 1.83(d, *J*=13.5 Hz, 2H), 1.69 ～ 1.72(m, 2H), 1.17(d, *J*=6.5 Hz, 6H)；MS(*m/z*): 516.18[M+H]$^+$。

4-[4-[4-[[5-氯-4-[[2-(异丙基磺酰基)苯基]-氨基]嘧啶-2-基]氨基]-5-异丙氧基-2-甲基苯基]-哌啶-1-基]戊-2-酮(有关物质 G)

将 **4**(34.62 g，0.10 mol)、**8**(32.13 g，0.10 mol)、异丙醇(280 mL)加至 1 000 mL 反应瓶中，升至 85 ℃回流 20 h。反应液降至室温，过滤，滤饼转移至 500 mL 反应瓶中，加入丙酮(150 mL)和水(50 mL)，升至 50 ～ 60 ℃溶清，用 5%氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10。过滤，滤饼用水(100 mL×2)洗涤后于 60 ℃减压干燥，得类白色粉末状粗品 **1**(48.27 g，86.5%)。

将 **1**(45.00 g，80.00 mmol)和乙醇(240 mL)加至 500 mL 反应瓶中，升至 80 ℃回流，降至室温。过滤，滤饼于 60 ℃减压干燥，得白色固体 **1**(37.80 g，84.6%)。mp 175.6 ～ 175.8 ℃(文献[14]：174.0 ℃)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.46(d, *J*=12.0 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.83(dd, 1H, *J*=6.4、6.8 Hz), 7.59(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.33(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 4.52 ～ 4.55(m, 1H), 3.46 ～ 3.48(m, 1H), 3.04(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.61 ～ 2.71(m, 1H), 2.56(t, *J*=12.0 Hz, 2H), 2.12(s, 1H), 1.60(d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.50 ～ 1.56(m, 2H), 1.22(d, *J*=4.0 Hz, 6H), 1.16(d, *J*=8.0 Hz, 6H)；MS(*m/z*): 558.24[M+H]$^+$。

将 **1**(5.58 g，10.00 mmol)、3-戊烯-2-酮[1.68 g，20.00 mmol，萨恩化学技术(上海)有限公司]、氢氧化钠(1.20 g，30.00 mmol)和四氢呋喃(50 mL)加至 100 mL 反应瓶中，升至 65 ℃回流反应 18 h。反应液降至室温，减压浓缩至干，经硅胶柱色谱[洗脱剂：二氯甲烷和甲醇(体积比 5 ∶ 1)]分离纯化，得类白色有关物质 G(3.52 g，54.8%)。mp 126.3 ～ 127.2 ℃。纯度 95.65%(HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，有关物质 G 相对于 **1** 的相对保留时间为 1.18)。^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.30 ～ 9.60(s, 1H), 8.47(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.85(t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.62 ～ 7.83(m, 1H), 7.52(s, 1H), 7.35(t, *J*=7.7 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 4.55 ～ 4.58(m, 1H), 3.44 ～ 3.47(m, 1H), 3.14 ～ 3.33(m, 1H), 2.82(d, *J*=11.0 Hz, 2H), 2.37 ～ 2.66(m, 5H), 2.12(s, 6H), 1.58 ～ 1.68(m, 4H), 1.22(t, *J*=6.0 Hz, 6H), 1.16(d, *J*=6.8 Hz, 6H), 0.97(d, *J*=6.6 Hz, 3H)；MS(*m/z*): 642.29[M+H]$^+$。

5-氯-N^2-[4-[1-[5-氯-4-[[2-(异丙基磺酰基)-苯基]胺基]嘧啶-2-基]哌啶-4-基]-2-异丙氧基-5-甲基苯基]-N^4-[2-(异丙基磺酰基)苯基]-2,4-嘧啶二胺（有关物质 H）

将 **1**（5.58 g，10.00 mmol）、**4**（5.19 g，15.00 mmol）、37%盐酸（20 mL）、四氢呋喃（50 mL）加至 250 mL 反应瓶中，升至 90 ℃回流 18 h 过夜。反应液降至 50 ～ 60 ℃，过滤，滤液减压浓缩至干，得黄色固体（18.52g），转移至 250 mL 反应瓶中，加入丙酮（15 mL）和水（5 mL），升至 50 ～ 60 ℃溶清，用 5%氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10。过滤，滤饼用二氯甲烷（35 mL）溶解后，经硅胶柱色谱（条件同有关物质 G）分离纯化，得类白色粉末状有关物质 H（1.49 g，17.2%）。mp 198.7 ～ 200.6 ℃。纯度 99.49%（HPLC 归一化法：条件同有关物质 A，有关物质 H 相对于 **1** 的相对保留时间为 1.81）。^{1}H NMR（500 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.56（d, *J*=9.0 Hz, 1H）, 8.47（d, *J*=9.0 Hz, 1H）, 8.24（d, *J*=13.5 Hz, 1H）, 8.04（s, 1H）, 7.83 ～ 7.85（m, 1H）, 7.79（s, 1H）, 7.64（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.35（d, *J*=7.5 Hz, 2H）, 6.83（s, 2H）, 5.21（s, 1H）, 4.72（d, *J*=11.0 Hz, 1H）, 4.56（s, 1H）, 3.93（d, *J*=5.5 Hz, 1H）, 3.29 ～ 3.44（s, 3H）, 3.01（s, 2H）, 1.64（s, 2H）, 1.24（s, 18H）, 0.85（d, *J*=7.0 Hz, 4H）；MS（*m*/*z*）: 867.27[M+H]$^+$。

参考文献：

[1] FDA. Highlights of prescribing information [EB/OL]. [2022-12-12]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755s000lbl. pdf.

[2] MARSILJE T H, PEI W, CHEN B, *et al*. Synthesis, structure-activity relationships, and *in vivo* efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N^2-[2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)-phenyl]-N^4-[2-(isopropylsulfonyl)-phenyl]pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials [J]. *J Med Chem*, 2013, **56**(14): 5675-5690.

[3] 葛丹丹, 宫 平. 色瑞替尼[J]. 中国药物化学杂志, 2014, **24**(5): 420.

[4] 甘宗捷, 余 瑜. 色瑞替尼合成路线图解[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(4): 601-604.

[5] 董岩岩. 一种2,5-二氯-*N*-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺的制备方法: 中国, 106854182B [P]. 2020-02-07.

[6] 宋金峰, 唐文生, 何训贵, 等. 制备色瑞替尼的新中间体及其制备方法: 中国, 104447515B [P]. 2017-06-16.

[7] 诺华股份有限公司. 5-氯-N^2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-哌啶-4-基-苯基)-N^4-[2-(丙烷-2-磺酰基)-苯基]-嘧啶-2,4-二胺的结晶形式: 中国, 103282359A [P]. 2013-09-04.

[8] 陈庆财, 李晓昕, 孙 敏, 等. 一种塞瑞替尼的制备方法: 中国, 111410649B [P]. 2022-09-02.

[9] GRAY N, ZHANG T H, KWIATKOWSKI N, *et al*. Inhibitors of cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) and uses thereof: WO, 2018098361 [P]. 2018-05-31.

[10] SOUJANYA V, VIJAY B, CHIDANANDA S R, *et al*. Forced degradation of Ceritinib under stress conditions: structural interpretation of novel degradants using HR-MS/MS and NMR [J]. *Mater Today*, 2020, **33**(5): 2067-2076.

[11] 冯亚兵, 史科慧, 朱文峰. 色瑞替尼中间体及其制备方法: 中国, 107602483B [P]. 2020-04-03.

[12] 黎兴术, 姚 晗, 安佰娇, 等. 一种新型亚磺酰基苯胺基的嘧啶衍生物及其在制备抗肿瘤药物中的应用: 中国, 113501808A [P]. 2021-10-15.

[13] SIDDIQUI-JAIN A, WARNER S, DHRUV H. Aminopyrimidinylaminobenzonitrile derivatives as NEK2 inhibitors: WO, 2021155185 [P]. 2021-08-05.

[14] Novartis Pharmaceuticals, Co. Ltd. Antineoplastics/tyrosine kinase inhibitor Seritinib tablets [EB/OL]. [2022-12-12]. https://www. info. pmda. go. jp/go/interview/1/300242_4291044F1022_1_ZYK_1F. pdf.