

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502081

(P2018-502081A)

(43) 公表日 平成30年1月25日 (2018.1.25)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)  
**C O 7 D 495/04 (2006.01)** C O 7 D 495/04 1 O 5 Z 4 C O 7 I  
 C O 7 D 495/04 C S P

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2017-533393 (P2017-533393)	(71) 出願人	516132149
(86) (22) 出願日	平成27年12月30日 (2015.12.30)		ハンミ ファーマシューティカルズ カン
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月20日 (2017.6.20)		パニー リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/KR2015/014491		大韓民国 445-958 キョンギ-ド
(87) 国際公開番号	W02016/108623		ファソン-シ パルタン-ミョン ムハ
(87) 国際公開日	平成28年7月7日 (2016.7.7)		-ロ 214
(31) 優先権主張番号	10-2014-0192918	(74) 代理人	100079049
(32) 優先日	平成26年12月30日 (2014.12.30)		弁理士 中島 淳
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(74) 代理人	100084995
			弁理士 加藤 和詳
		(72) 発明者	ベク、 ジョン オク
			大韓民国 07004 ソウル、 ドンジ
			ャク-グ、 サダン-ロ 13-ギル、
			31、 104-901

最終頁に続く

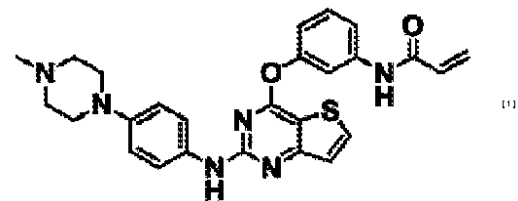
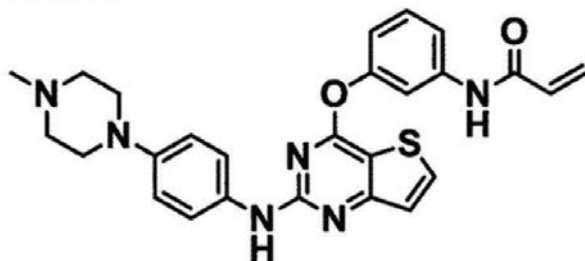
(54) 【発明の名称】 チエノピリミジン化合物の新規製造方法、及びそれに使用される中間体

## (57) 【要約】

チロシンキナーゼ、特に、変異性上皮細胞成長因子受容体チロシンキナーゼを選択的に抑制する活性を有する下記化学式 1 のチエノピリミジン誘導体の新規製造方法、及びそれに使用される新規中間体に関する：

【化 1】

化学式 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

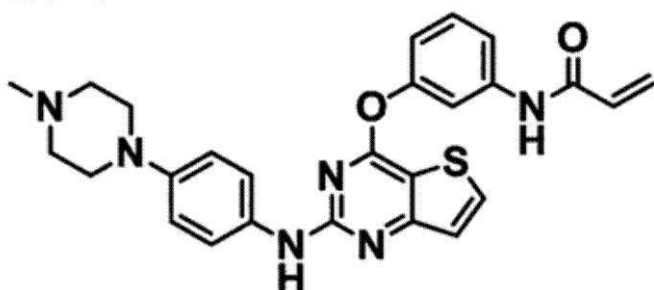
a. 化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、塩素化剤と反応させ、化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階と、

b. 前記化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 8 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び塩基と反応させる段階と、を含む、化学式 1 の化合物を製造する方法：

## 【化 1】

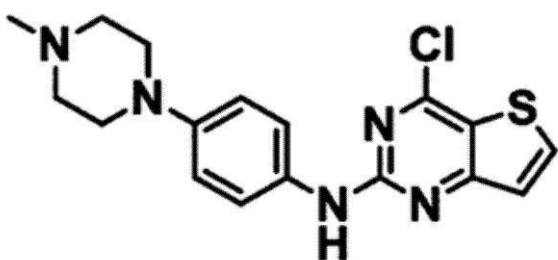
化学式 1

10



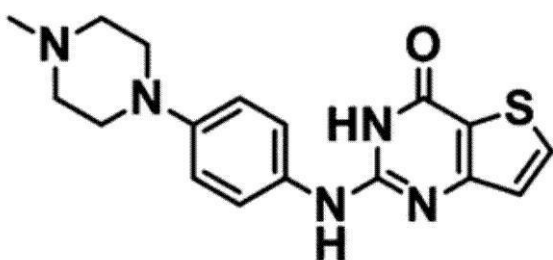
化学式 2

20



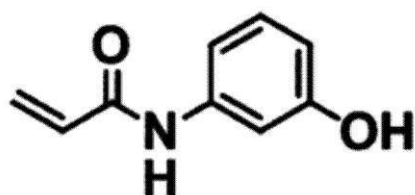
化学式 3

30



化学式 8

40



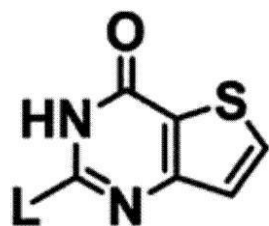
。

## 【請求項 2】

前記化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、下記の段階によって得られることを特徴とする請求項 1 に記載の方法：

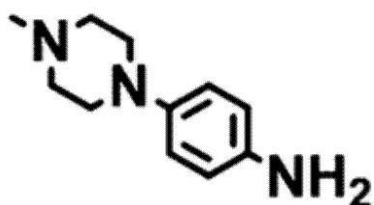
c. 化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 9 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び有機酸と反応させる段階：

【化 2】  
化学式 4



10

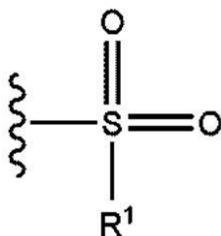
化学式 9



前記化学式で、L は、

20

【化 3】



またはハロゲンであり、ここで  $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

30

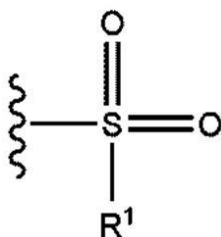
【請求項 3】

前記段階 (c) の有機酸が、酢酸、トリフルオロ酢酸及びその混合溶液によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩において、L が

【化 4】



40

である場合、下記段階によって得られることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のうちいずれか 1 項に記載の方法：

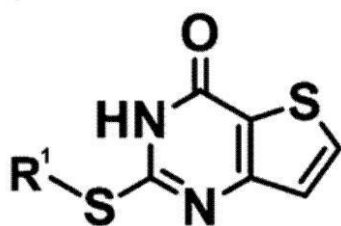
d. 化学式 7 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をアルキル化剤及び塩基と反応させ、化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階と、

e. 前記化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を酸化剤と反応させる段階：

50

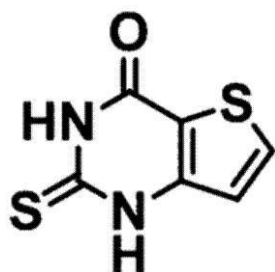
【化 5】

化学式 6



10

化学式 7



20

前記化学式で、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

【請求項 5】

前記段階 (d) の塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びその混合物によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記段階 (d) の反応が、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-ブタノール、イソプロパノール、及びそれらと水との混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で遂行されることを特徴とする請求項 4 または 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記段階 (d) のアルキル化剤が、 $R^1 - R^2$  または  $R^1 - O - S(O)_2 - O - R^1$  であり、前記  $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルであり、 $R^2$  は、ハロゲンであることを特徴とする請求項 4 ないし 6 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記段階 (d) のアルキル化剤が、硫酸ジメチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化ベンジル、塩化ベンジル及びその混合物によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記段階 (e) の酸化剤が、過酸化水素水、メタクロロペルオキシベンゾ酸、ペルオキシ酢酸、マグネシウムモノペルオキシフタレート、オキシソン及びその混合溶媒によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 4 ないし 8 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

40

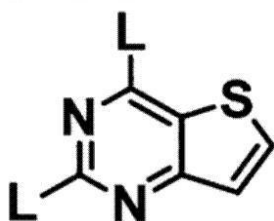
【請求項 10】

前記化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩において、 $L$  がハロゲンである場合、下記段階によって得られることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のうちいずれか 1 項に記載の方法：

f. 化学式 5 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、塩基の存在下で加水分解させる段階：

【化 6】

化学式 5



10

前記化学式で、L は、ハロゲンである。

【請求項 11】

前記段階 (f) の塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びその混合物によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記段階 (f) の反応が、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-ブタノール、イソプロパノール、及びそれらと水との混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で行われることを特徴とする請求項 10 または 11 に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記 L は、塩素であることを特徴とする請求項 10 ないし 12 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記段階 (a) が、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、N'-N'-ジメチルホルムアミド、N'-N'-ジメチルアセトアミド及びその混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で遂行されることを特徴とする請求項 1 ないし 13 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記段階 (a) の塩素化剤が、塩化ホスホリル ( $\text{POCl}_3$ )、三塩化リン ( $\text{PCl}_3$ )、五塩化リン ( $\text{PCl}_5$ )、ホスゲン ( $\text{COCl}_2$ )、ジホスゲン ( $\text{ClCO}_2\text{CCl}_3$ )、トリホスゲン ( $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{CCl}_3$ )、塩素 ( $\text{Cl}_2$ )、塩化オキサリル ( $(\text{COCl})_2$ )、塩化チオニル ( $\text{SOCl}_2$ )、塩化スルフリル ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 及びその混合物によって構成された群から選択されたことを特徴とする請求項 1 ないし 14 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記段階 (b) の塩基が、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及びその混合物によって構成された群から選択されることを特徴とする請求項 1 ないし 15 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記段階 (b) の反応が、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、N'-N'-ジメチルホルムアミド、N'-N'-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド及びその混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で行われることを特徴とする請求項 1 ないし 16 のうちいずれか 1 項に記載の方法。

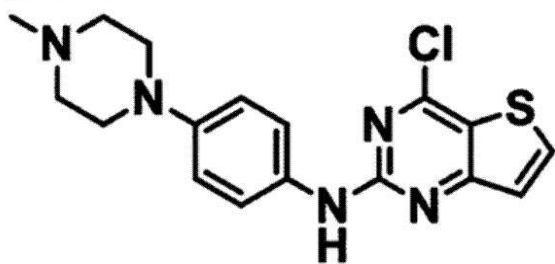
40

【請求項 18】

化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 7】

化学式 2



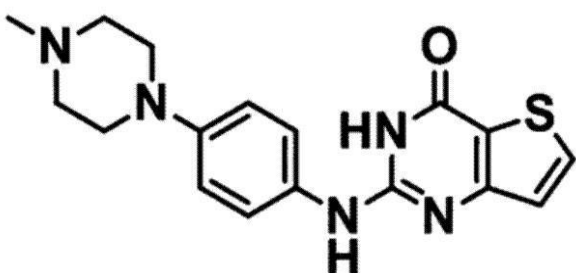
10

【請求項 19】

化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 8】

化学式 3



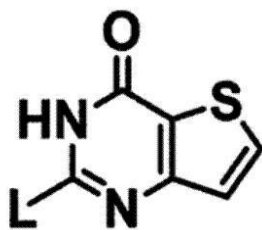
20

【請求項 20】

化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 9】

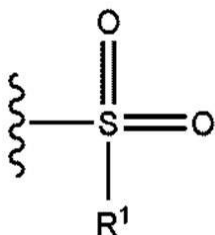
化学式 4



30

前記式で L は、

【化 10】



40

であり、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキルまたはベンジルである。

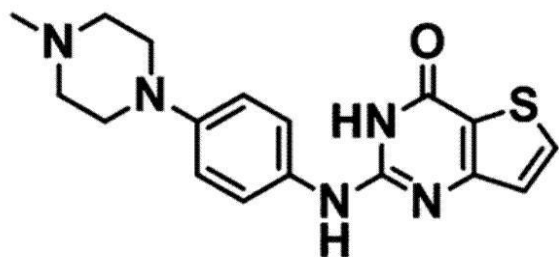
【請求項 21】

化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 9 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び有機酸と反応させる段階を含む、化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を製造する方法：

50

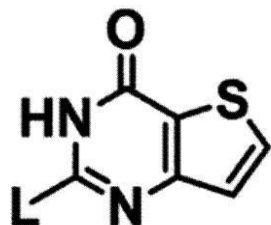
【化 1 1】

化学式 3



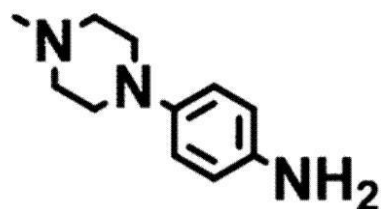
10

化学式 4



化学式 9

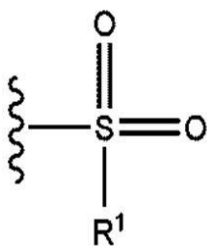
20



前記化学式で、L は、

【化 1 2】

30



またはハロゲンであり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、チロシンキナーゼ (tyrosine kinase)、特に、変異性上皮細胞成長因子受容体 (mutant epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼを選択的に抑制する活性を有するチエノピリミジン化合物の新規製造方法、及びそれに使用される新規中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

米国特許第 8,957,065 号及び国際公開公報第 WO 2011/162515 号には、変異性上皮細胞成長因子受容体チロシンキナーゼを選択的に抑制する活性を有する下

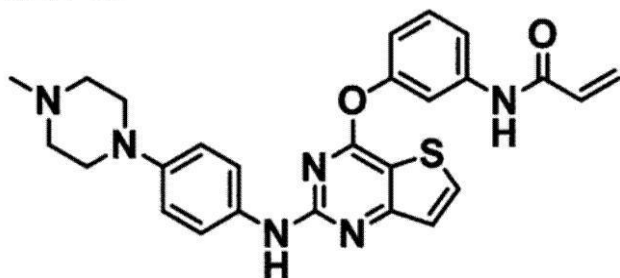
50

記化学式 1 のチエノピリミジン化合物が開示されている。

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】

化学式 1



10

【 0 0 0 4 】

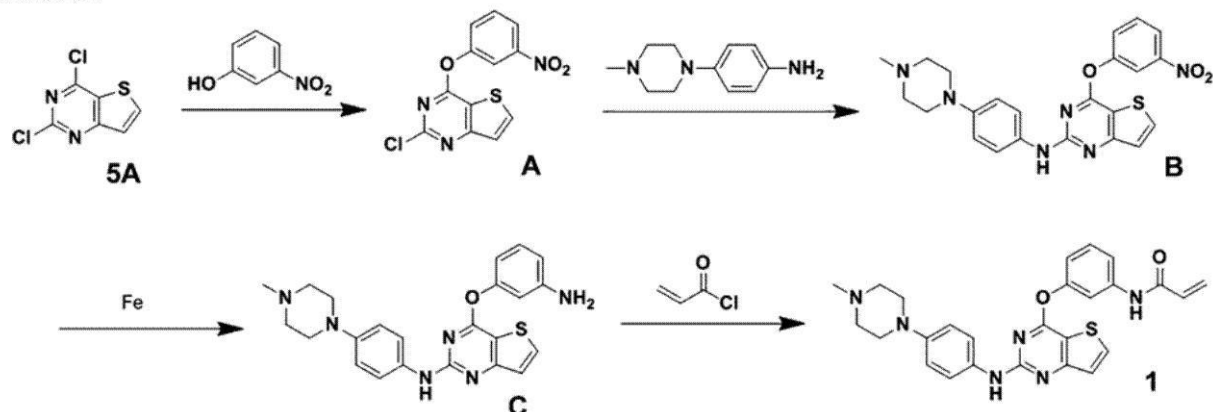
また、前記文献は、化学式 1 の化合物を製造する方法を開示している。具体的には、下記反応式 1 のように、化学式 5 A の 2 , 4 - ジクロロチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジンを、3 - ニトロフェノールと反応させて化学式 A の化合物を製造し、化学式 A の化合物を、4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) アニリンと反応させて化学式 B の化合物を製造した後、化学式 B の化合物のニトロ基を還元させて化学式 C の化合物を製造し、化学式 C の化合物を塩化アクリロイルと反応させ、化学式 1 の化合物を製造する。

【 0 0 0 5 】

20

【 化 2 】

反応式 1



30

【 0 0 0 6 】

しかし、前記反応式 1 の経路を介した合成法は、製法上、次のような問題点がある。化学式 B の化合物を得る段階で生成される不純物を除去するために、カラムクロマトグラフィ精製法を利用したが、それは、工業的生産に適さず、収率も低いという問題点がある。化学式 B の化合物のニトロ基を還元させるために、鉄を過量で使用しなければならず、得られた化学式 C の化合物を、扱い難い塩化アクリロイルと反応させる過程を必要とする。また、化学式 C の化合物、及び化学式 1 の化合物は、いずれも工業的生産に適用し難いカラムクロマトグラフィ法によって精製しなければならない困難さがある。

40

【 0 0 0 7 】

それにより、本発明者らは、容易であって選択的反応性を高めることができる、選択的チロシンキナーゼ活性抑制剤の新規製造方法を開発することにより、本発明を完成した。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 8 、 9 5 7 、 0 6 5 号

【 特許文献 2 】 国際公開公報第 W O 2 0 1 1 / 1 6 2 5 1 5 号

【 発明の概要 】

50



【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、チエノピリミジン化合物を効率的であって高収率及び高純度で製造する方法を提供することである。

【0010】

本発明の他の目的は、前記チエノピリミジン化合物の製造方法に使用される中間体を提供することである。

【0011】

本発明のさらに他の目的は、前記中間体の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

10

【0012】

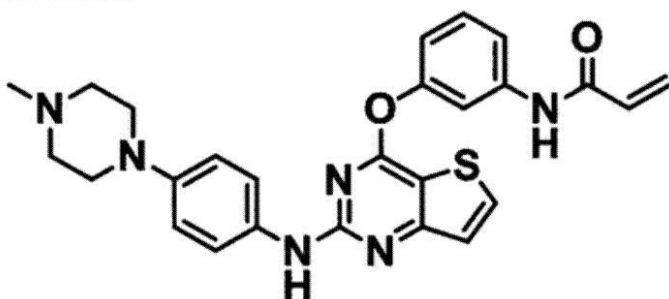
前記目的を達成するために、本発明は、a．化学式3の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、塩素化剤と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させ、化学式2の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階と、b．前記化学式2の化合物、または薬学的に許容可能な塩を、化学式8の化合物、または薬学的に許容可能な塩、及び塩基と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させる段階と、を含む、化学式1の化合物を製造する方法を提供する：

【0013】

【化3】

化学式1

20

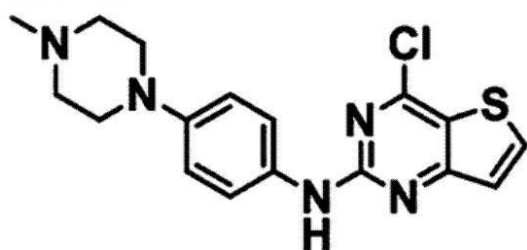


【0014】

【化4】

30

化学式2

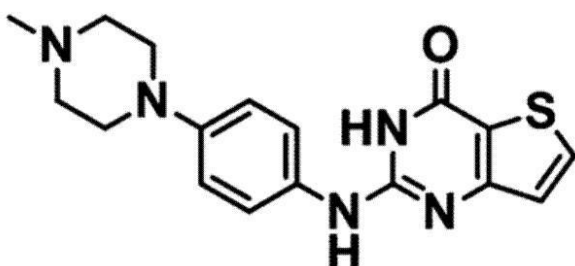


【0015】

【化5】

40

化学式3

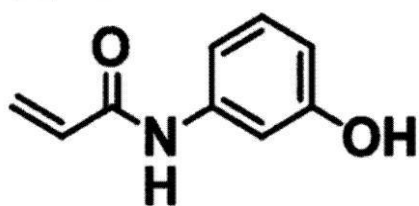


【0016】

50

【化 6】

化学式 8



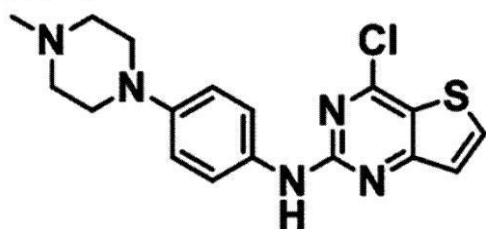
【 0 0 1 7 】

前記他の目的を達成するために、本発明は、化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 0 0 1 8 】

【化 7】

化学式 2



20

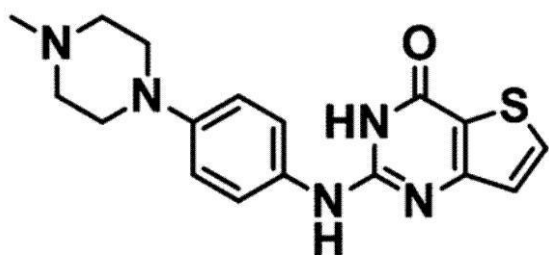
【 0 0 1 9 】

また、前記他の目的を達成するために、本発明は、化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 0 0 2 0 】

【化 8】

化学式 3



30

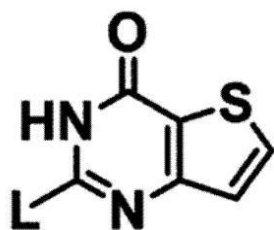
【 0 0 2 1 】

また、前記他の目的を達成するために、本発明は、化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 0 0 2 2 】

【化 9】

化学式 4



40

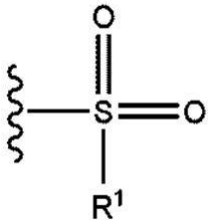
【 0 0 2 3 】

前記化学式で L は、ハロゲンまたは

50

【 0 0 2 4 】

【 化 1 0 】

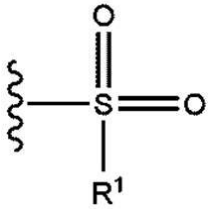


【 0 0 2 5 】

であり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。さらに具体的には、 $L$  は

【 0 0 2 6 】

【 化 1 1 】



【 0 0 2 7 】

である。

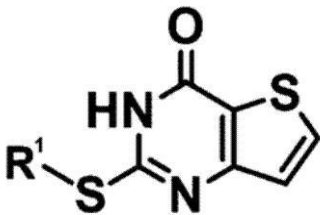
【 0 0 2 8 】

また、前記他の目的を達成するために、本発明は、化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 0 0 2 9 】

【 化 1 2 】

化学式 6



【 0 0 3 0 】

前記化学式で、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

【 0 0 3 1 】

前記さらに他の目的を達成するために、本発明は、化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 9 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び有機酸と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させる段階を含む、化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を製造する方法を提供する：

【 0 0 3 2 】

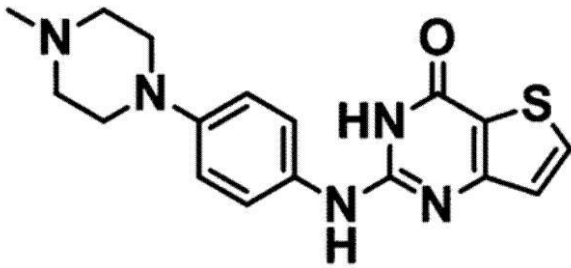
20

30

40

【化 1 3】

化学式 3

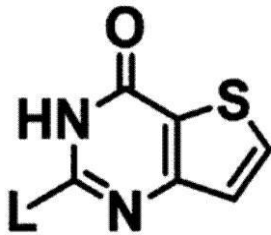


10

【 0 0 3 3】

【化 1 4】

化学式 4

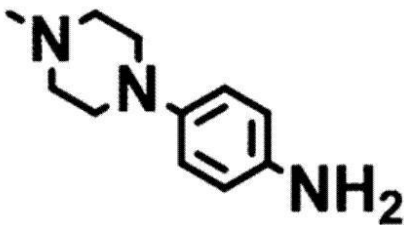


20

【 0 0 3 4】

【化 1 5】

化学式 9



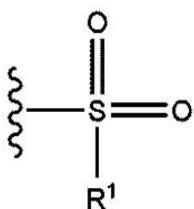
30

【 0 0 3 5】

前記化学式で、Lは、

【 0 0 3 6】

【化 1 6】



40

【 0 0 3 7】

またはハロゲンであり、 $R^1$ は、 $C_{1-10}$ のアルキルまたはベンジルである。

【発明の効果】

【 0 0 3 8】

本発明の方法により、変異性上皮細胞成長因子受容体チロシンキナーゼによって誘発された癌の治療薬剤として有用な化学式 1 の化合物を、従来技術より簡便であって効率的に工業的に量産することができる。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 3 9 】

以下、本発明について詳細に説明する。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用された用語「ハロゲン」は、フルオリン (fluorine)、塩素、ブロミン (bromine) 及びヨード、望ましくは、塩素、ブロミン及びヨード、さらに望ましくは、塩素である。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用された用語「アルキル」は、他の言及がなければ、直鎖状または分枝状の炭化水素残基を意味し、例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどがある。

【 0 0 4 2 】

本明細書において、ケト型 (keto form) と表記された化学式 3、化学式 4、化学式 6 または化学式 7 の化合物の構造は、エノール型 (enol form) とともに表記される。

【 0 0 4 3 】

本発明は、a．化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、塩素化剤と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させ、化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階と、b．前記化学式 2 の化合物、または薬学的に許容可能な塩を、化学式 8 の化合物、または薬学的に許容可能な塩、及び塩基と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させる段階と、を含む、化学式 1 の化合物を製造する方法を提供する：

【 0 0 4 4 】

【 化 1 7 】

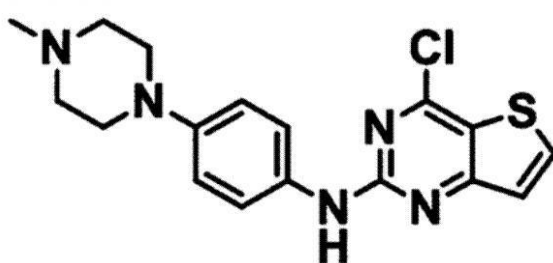
化学式 1



【 0 0 4 5 】

【 化 1 8 】

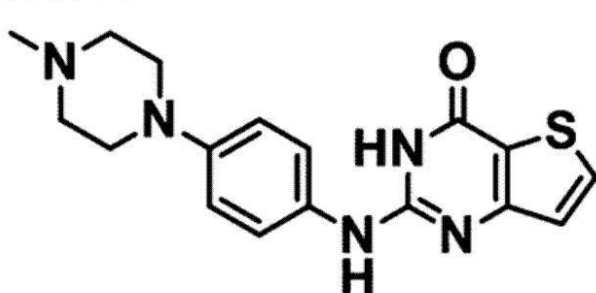
化学式 2



【 0 0 4 6 】

【 化 1 9 】

化学式 3



10

20

30

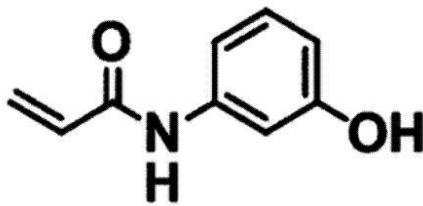
40

50

【 0 0 4 7 】

【 化 2 0 】

化学式 8



【 0 0 4 8 】

化学式 3 の化合物を出発物質とする化学式 2 の化合物の製造

本発明は、化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、有機溶媒の存在下で塩素化剤と反応させ、化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階 (a) を提供する。

【 0 0 4 9 】

前記化学式 2 の化合物の製造工程の反応で使用する有機溶媒が、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、N'-N'-ジメチルホルムアミド、N'-N'-ジメチルアセトアミド及びその混合溶媒によって構成された群から選択されたものでもある。本発明の一具体例によれば、前記有機溶媒は、アセトニトリルでもある。このとき、使用される有機溶媒の量は、化学式 3 の化合物 1 g に対して、1 ないし 10 mL、具体的には、2 ないし 7 mL、さらに具体的には、3 ないし 5 mL でもある。

【 0 0 5 0 】

前記反応で使用する塩素化剤は、塩化ホスホリル ( $\text{POCl}_3$ )、三塩化リン ( $\text{PCl}_3$ )、五塩化リン ( $\text{PCl}_5$ )、ホスゲン ( $\text{COCl}_2$ )、ジホスゲン ( $\text{ClCO}_2\text{CCl}_3$ )、トリホスゲン ( $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{CCl}_3$ )、塩素 ( $\text{Cl}_2$ )、塩化オキサリル ( $(\text{COCl})_2$ )、塩化チオニル ( $\text{SOCl}_2$ )、塩化スルフリル ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 及びその混合物によって構成された群から選択されたものでもある。本発明の一具体例によれば、前記塩素化剤は、塩化ホスホリル ( $\text{POCl}_3$ ) でもある。前記塩素化剤の使用量は、化学式 3 の化合物 1.0 モル当量に対して、1.0 ないし 5.0 モル当量、具体的には、2.0 ないし 4.0 モル当量でもある。

【 0 0 5 1 】

前記塩化ホスホリルは、前述の有機溶媒と混合して反応溶液に添加することができる。前記混合溶媒は、アセトニトリル及び塩化ホスホリルを、体積比で 10 : 1 ないし 1 : 1、具体的には、5 : 1 ないし 3 : 1 の比率で混合して使用することができる。本発明の一具体例によれば、前記反応のために、アセトニトリル溶媒に、化学式 3 の化合物をまず溶解させた後、アセトニトリル及び塩化ホスホリルが、体積比で 1 : 1 ないし 2 : 1 の比率で混合された混合溶媒を添加することができる。

【 0 0 5 2 】

前記反応は、50 ないし 100、具体的には、60 ないし 90、さらに具体的には、70 ないし 80 の温度で、10 分ないし 10 時間、具体的には、0.5 時間ないし 5 時間、さらに具体的には、1 時間ないし 2 時間攪拌しながら遂行される。

【 0 0 5 3 】

前記化学式 2 の化合物は、有機溶媒と反応させた反応溶液に、5 ないし 25、具体的には、10 ないし 20 の温度で水酸化ナトリウム水溶液を添加し、化学式 2 の化合物を沈澱させ、固相の形態で得ることができる。

【 0 0 5 4 】

また、本発明による化学式 2 の化合物製造工程は、前記段階で得られた化学式 2 の化合物を、さらに有機溶媒に溶解させた後、減圧蒸溜後、有機溶媒または水混化性有機溶媒中で結晶化し、純度を高める段階をさらに含んでもよい。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

50

前記化学式 2 の化合物の純度を高める段階において、化学式 2 の化合物を溶解させるために使用される有機溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びその混合溶媒によって構成された群から選択されたものでもある。本発明の一具体例によれば、前記有機溶媒は、ジクロロメタン及びメタノールの混合溶媒でもあり、このとき、それら溶媒の混合の比率は、体積比で 1 : 1 ないし 5 : 1、具体的には、1 : 1 ないし 2 : 1 でもある。前記混合溶媒を利用した反応は、10 ないし 50、具体的には、15 ないし 40、さらに具体的には、20 ないし 30 の温度で、1 ないし 10 時間、具体的には、1 ないし 5 時間、さらに具体的には、1 ないし 2 時間撪拌することによって行われる。

#### 【0056】

前記化学式 2 の化合物の純度を高める段階において、減圧蒸溜後に結晶化し、純度を高めるために使用される有機溶媒または水混化性有機溶媒が、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びそれらと水との混合溶媒によって構成された群から選択されたものでもある。本発明の一具体例によれば、前記有機溶媒は、アセトン及び水の混合溶媒でもある。このとき、前記混合溶媒の混合の比率は、体積比でアセトン及び水が 10 : 1 ないし 1 : 1、具体的には、6 : 1 ないし 3 : 1 でもある。前記混合溶媒を利用した結晶化は、10 ないし 50、具体的には、15 ないし 40、さらに具体的には、20 ないし 30 の温度で、1 ないし 10 時間、具体的には、1 ないし 5 時間、さらに具体的には、1 ないし 2 時間撪拌することによって行われる。

#### 【0057】

##### 化学式 2 の化合物を出発物質とする化学式 1 の化合物の製造

本発明は、化学式 2 の化合物（前述のところのように得られる）、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 8 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び塩基と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させ、化学式 1 の化合物を得る段階（b）を提供する。

#### 【0058】

化学式 1 の化合物の製造工程で、化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と反応する化学式 8 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、化学式 2 の化合物 1 モル当量に対して 1.0 ないし 2.0 モル当量、具体的には、1.1 ないし 1.5 モル当量、さらに具体的には、1.2 ないし 1.3 モル当量の量で使用される。

#### 【0059】

前記化学式 1 の化合物の製造工程は、有機溶媒下で遂行される。前記有機溶媒は、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、N'N'-ジメチルホルムアミド、N'N'-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド及びその混合溶媒によって構成された群から選択されたものでもある。本発明の一具体例によれば、前記有機溶媒は、アセトニトリルでもある。使用される有機溶媒の量は、化学式 2 の化合物 1 g に対して、5 ないし 20 mL、具体的には、7 ないし 15 mL、さらに具体的には、8 ないし 12 mL でもある。前記反応は、溶媒の還流温度で 1 ないし 10 時間、具体的には、3 ないし 8 時間、さらに具体的には、5 ないし 7 時間行われる。

#### 【0060】

また、前記反応に使用される塩基は、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及びその混合物でもある。本発明の一具体例によれば、前記塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムでもある。反応に使用される塩基の量は、化学式 2 の化合物 1 モル当量に対して 1.0 ないし 5.0 モル当量、具体的には、2.5 ないし 3.5 モル当量の量で使用され、本発明の一具体例によれば、3.0 モル当量でもある。

#### 【0061】

前記化学式 1 の化合物は、化学式 8 の化合物と反応した反応溶液を 30 以下、具体的には、30 ないし 20 の温度で水を添加し、化学式 1 の化合物を沈澱させ、固相の形

10

20

30

40

50

態で得ることができる。前記添加される水の量は、化学式 2 の化合物 1 g に対して、10 ないし 30 mL、具体的には、15 ないし 25 mL でもある。

【0062】

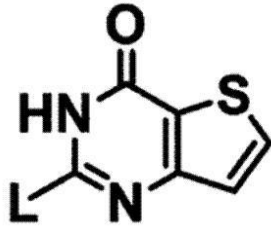
前記製造工程（さらに、全体工程から独立して）で、前記化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、下記化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 9 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び有機酸と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させる段階（c）によって得られる：

【0063】

【化 2 1】

化学式 4

10

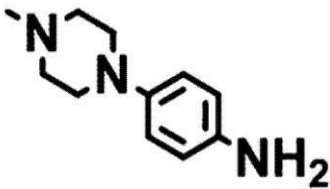


【0064】

【化 2 2】

化学式 9

20



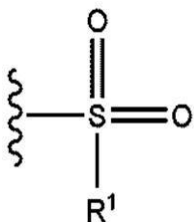
【0065】

前記式で L は、

【0066】

【化 2 3】

30



【0067】

またはハロゲンであり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

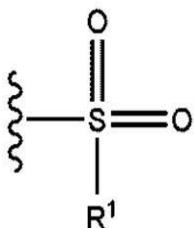
【0068】

前記化学式 4 の化合物において、L は、離脱基 (leaving group) であり、

40

【0069】

【化 2 4】



【0070】

50

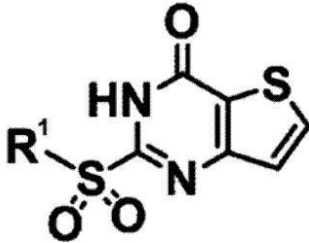


またはハロゲンでもあり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルであり、該ハロゲンは、プロミン、塩素またはヨードでもある。具体的には、 $L$  は、メタンスルホニル（ここで、 $R^1$  は、メチルである）または塩素でもある。さらに具体的な一具現例において  $L$  は、塩素である。具体的には、前記化学式 4 の化合物は、下記化学式 4 A の化合物または下記化学式 4 B の化合物でもある：

【0071】

【化25】

化学式 4 A

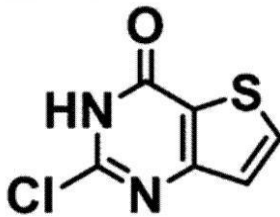


10

【0072】

【化26】

化学式 4 B



20

【0073】

前記化学式で、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。具体的な実施例において、 $R^1$  は、メチルである。

【0074】

前記化学式 3 の化合物製造工程において、化学式 4 の化合物と反応する化学式 9 の化合物は、化学式 4 の化合物 1 . 0 モル当量に対して 1 . 0 ないし 2 . 0 モル当量、具体的には、1 . 2 ないし 1 . 5 モル当量の量で使用される。

30

【0075】

また、前記反応に使用される有機酸は、酢酸、トリフルオロ酢酸またはその混合物でもあり、化学式 4 の化合物 1 . 0 モル当量に対して 2 . 0 ないし 5 . 0 モル当量、具体的には、2 . 5 ないし 3 . 0 モル当量の量で使用される。

【0076】

前記反応は、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ブタノール、2 - ブタノール、イソプロパノール及びそれらの混合溶媒からなる群から選択された溶媒下で行われ、反応条件は、60 ないし 100 、具体的には、80 で、3 ないし 20 時間、具体的には、6 ないし 18 時間加熱還流することによって行われる。

40

【0077】

前記反応混合物は、2 つの方法によって、化学式 3 の化合物を得ることができる。

【0078】

第 1 の方法は、抽出法として反応温度を常温に冷却させた後、炭酸水素ナトリウムを使用して中和させ、ジクロロメタンを利用して抽出した後、減圧蒸溜し、酢酸エチルを使用して結晶化させ、固相の形態で得るのである。

【0079】

第 2 の方法は、結晶化剤として、反応終結後、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミンなどの塩基を添加して中和させた後、10 ないし 30 に冷却させて固相の形態で得るのである。

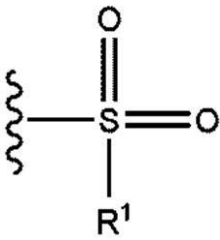
50

【 0 0 8 0 】

前記製造工程（さらに全体工程から独立して）において、前記化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩において、L が

【 0 0 8 1 】

【化 2 7】



10

【 0 0 8 2 】

である場合、下記段階によって得られる：

d．化学式 7 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩をアルキルファゼ及び塩基と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させ、化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る段階と、

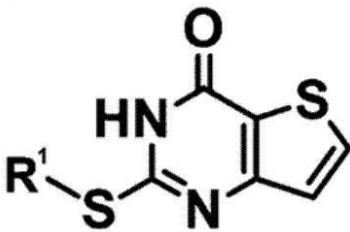
e．前記化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を酸化剤と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させる段階：

【 0 0 8 3 】

20

【化 2 8】

化学式 6

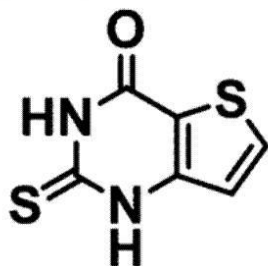


【 0 0 8 4 】

30

【化 2 9】

化学式 7



40

【 0 0 8 5 】

前記化学式で、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキルまたはベンジルである。具体的な一具体例によれば、R<sup>1</sup> は、メチルである。

【 0 0 8 6 】

前記段階（d）において、化学式 7 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、アルキル化剤及び塩基と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させ、化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を得る。前記化学式 7 の化合物は、大韓民国特許出願第 2014 - 0131943 号に記載された方法によって製造されるか、あるいは商業的に

50

利用可能である。

【0087】

前記段階(d)の塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはそれらの混合物でもあり、化学式7の化合物の1.0モル当量に対して1.5ないし3.0モル当量、具体的には、2.0ないし2.5モル当量の量で使用される。

【0088】

また、前記段階(d)の反応は、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ブタノール、2-ブタノール、イソプロパノール、及びそれらと水との混合溶媒からなる群から選択された有機溶媒下で行われ、具体的には、水とエタノールとが1:9ないし9:1、さらに具体的には、1:1の体積比で混合された混合溶媒下で行われる。使用される有機溶媒の量は、化学式7の化合物1gに対して、5ないし20mL、具体的には、8ないし15mLでもある。

10

【0089】

また、アルキル化反応に使用されるアルキル化剤は、 $R^1 - R^2$ または $R^1 - O - S(O)_2 - O - R^1$ でもあり、ここで、 $R^1$ は、 $C_{1-10}$ のアルキルまたはベンジルであり、 $R^2$ は、ハロゲンである。前記アルキル化剤の具体的な例としては、硫酸ジメチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化ベンジル、塩化ベンジル、硫酸ジアルキル、及びそれらの混合物を挙げることができ、さらに具体的には、硫酸ジメチル単独、またはヨウ化メチルと硫酸ジメチルとの混合物が使用される。前記アルキル化剤は1.0モルないし1.4モルの量で使用される。

20

【0090】

前記段階(d)の反応は、15ないし30、具体的には、常温で、2ないし6時間、具体的には、3ないし4時間行われ、有機溶媒を減圧蒸溜して濃塩酸を使用してpHを2.0ないし2.5に調節した後、反応溶液を5ないし10に冷却させて濾過し、化学式6の化合物を得ることができる。

【0091】

前記段階(e)で、化学式6の化合物を酸化剤と反応させ、化学式4の化合物を得る。

【0092】

前記段階(e)の酸化剤は、過酸化水素水、メタクロロペルオキシベンゾ酸、ペルオキシ酢酸、マグネシウムモノペルオキシフタレート及びペルオキシ硫酸カリウム(例えば、オキソン)からなる群から選択され、具体的には、メタクロロペルオキシベンゾ酸でもある。

30

【0093】

前記酸化剤として、メタクロロペルオキシベンゾ酸(mCPBA)は、化学式6の化合物1モル当量に対して2.0ないし5.0モル当量、具体的には、2.5ないし3.0モル当量の量で使用される。

【0094】

前記段階(e)の反応は、ジクロロメタン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、ジエチルエーテル及びその混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で行われ、具体的には、酢酸メチル下または酢酸エチル下で行われる。前記段階(e)で使用される有機溶媒の量は、化学式6の化合物1gに対して、5ないし15mL、具体的には、7ないし10mLでもある。反応は、15ないし30、具体的には、常温で、2ないし6時間、具体的には、3ないし4時間行われ、反応液の固体生成物を濾過して化学式4の化合物を得ることができる。

40

【0095】

前記製造工程(さらに全体工程から独立して)において、前記化学式4の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩において、Lがハロゲンである場合、下記段階によって得られる：

【0096】

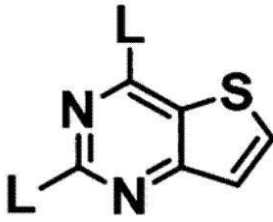
50

f. 化学式 5 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、塩基の存在下で加水分解させる段階：

【 0 0 9 7 】

【 化 3 0 】

化学式 5



10

【 0 0 9 8 】

前記化学式で、L は、ハロゲンである。

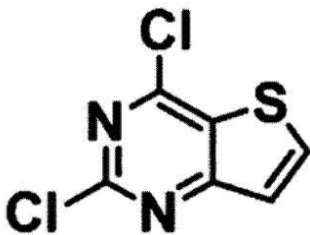
【 0 0 9 9 】

具体的には、前記化学式 5 の化合物は、下記化学式 5 A の化合物でもある：

【 0 1 0 0 】

【 化 3 1 】

化学式 5 A



20

【 0 1 0 1 】

前記加水分解段階において、塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、またはそれらの混合物でもあり、化学式 5 の化合物 1 . 0 モル当量に対して 1 . 5 ないし 3 . 0 モル当量、具体的には、2 . 0 ないし 2 . 5 モル当量の量で使用される。

【 0 1 0 2 】

前記反応は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ブタノール、2 - ブタノール、イソプロパノール、及びそれらと水との混合溶媒によって構成された群から選択された有機溶媒下で行われ、具体的には、水とそれらとの体積比が 1 : 9 ないし 9 : 1、具体的には、5 : 1 ないし 3 : 1 でもある。前記有機溶媒の量は、化学式 5 の化合物 1 g に対して、5 ないし 15 mL でもある。反応は、20 ないし 80 、具体的には、30 ないし 60 の温度で、3 ないし 5 時間行われ、反応温度を常温に冷却した後、反応液に 1 . 5 ないし 2 . 0 当量の酢酸を滴加して pH を 4 ないし 6 に調整し、固相の形態で得ることができる。

30

【 0 1 0 3 】

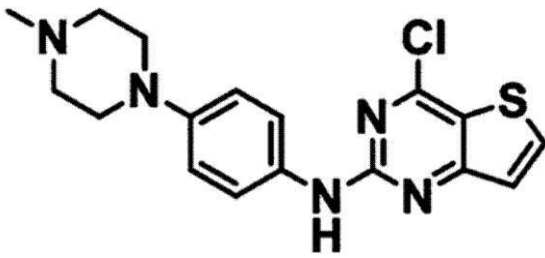
また、本発明は、前記化学式 1 の化合物を製造するための中間体として有用な下記化学式 2 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

40

【 0 1 0 4 】

【化 3 2】

化学式 2



【0105】

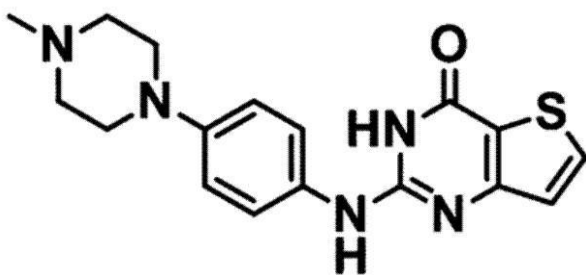
10

また、本発明は、前記化学式 1 の化合物を製造するための中間体として有用な下記化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【0106】

【化 3 3】

化学式 3



20

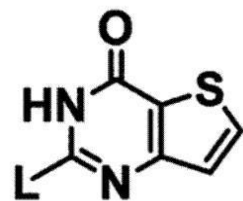
【0107】

また、本発明は、前記化学式 1 の化合物を製造するための中間体として有用な下記化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【0108】

【化 3 4】

化学式 4



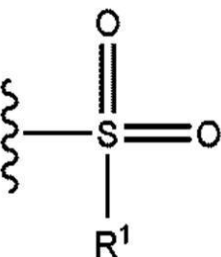
30

【0109】

前記式で L は、

【0110】

【化 3 5】



40

【0111】

またはハロゲンであり、 $R^1$  は、 $C_{1-10}$  のアルキルまたはベンジルである。

【0112】

本発明の一具体例によれば、前記化学式 4 の化合物は、化学式 4 A、またはその薬学的

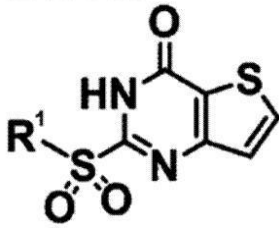
50

に許容可能な塩、または化学式 4 B、またはその薬学的に許容可能な塩の化合物でもある：

【 0 1 1 3 】

【 化 3 6 】

化学式 4A

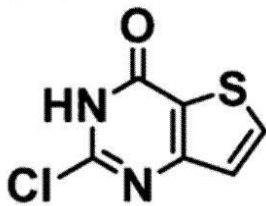


10

【 0 1 1 4 】

【 化 3 7 】

化学式 4B



20

【 0 1 1 5 】

前記化学式で、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキルまたはベンジルである。

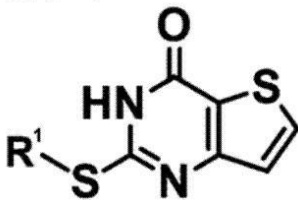
【 0 1 1 6 】

さらに、本発明は、前記化学式 1 の化合物を製造するための中間体として有用な下記化学式 6 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 0 1 1 7 】

【 化 3 8 】

化学式 6



30

【 0 1 1 8 】

前記化学式で、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキルまたはベンジルである。

【 0 1 1 9 】

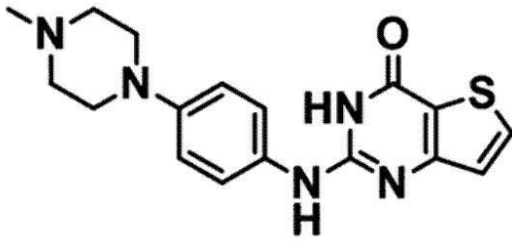
また、本発明は、化学式 4 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、化学式 9 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、及び有機酸と、望ましくは、有機溶媒の存在下で反応させて得る段階を含む、化学式 3 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を製造する方法を提供する：

40

【 0 1 2 0 】

【化 3 9】

化学式 3

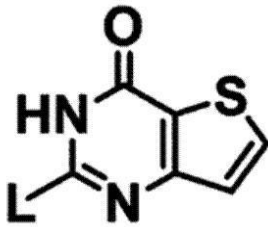


【 0 1 2 1】

10

【化 4 0】

化学式 4

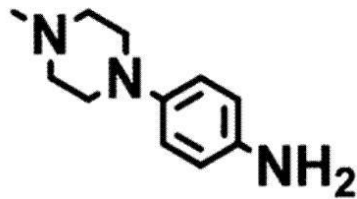


【 0 1 2 2】

20

【化 4 1】

化学式 9



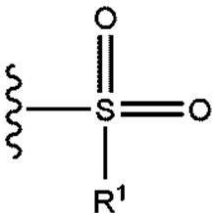
【 0 1 2 3】

前記化学式で、L は、

30

【 0 1 2 4】

【化 4 2】



【 0 1 2 5】

またはハロゲンであり、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> のアルキルまたはベンジルである。

40

【実施例】

【 0 1 2 6】

以下、本発明について、実施例によって詳細に説明する。ただし、下記実施例は、本発明を例示するためのものであるのみ、本発明は、それらによって制限されるものではない。

【 0 1 2 7】

< I > N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) の製造 - ( 1 )

【 0 1 2 8】

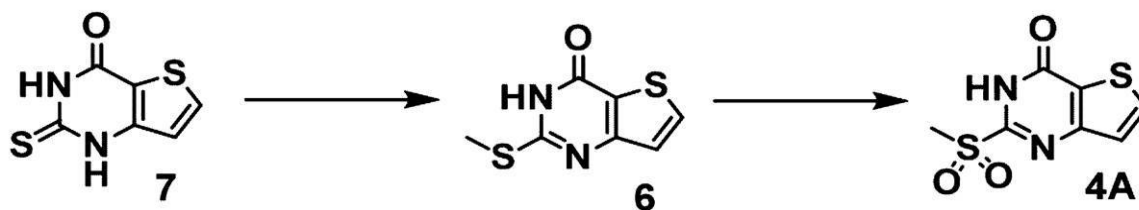
50

## &lt; 実施例 1 &gt;

2 - (メチルスルホニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 4A)の製造

【0129】

【化43】



10

【0130】

## &lt; 1.1 &gt;

2 - (メチルチオ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 6)の製造

【0131】

2 - チオオキソ-2, 3 - ジヒドロチエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(1H)-オン(化学式 7) 90 g (0.49 mol) をエタノール 900 mL に溶解させた後、水 900 mL に水酸化ナトリウム 58.6 g を溶解させた水溶液を添加し、反応溶液の温度を 25 に維持しながら、硫酸ジメチル 32 mL を添加して 1 時間撹拌した。反応終了後、前記反応溶液の温度を 5 に維持しながら、12 N 塩酸水溶液で pH を 2 に調節し、それを室温で 2 時間撹拌した。生成された固体を濾過し、水 500 mL で洗浄した後、薫風乾燥させ、表題化合物である 2 - (メチルチオ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 6) 93 g (収率: 96%) を得た。

20

【0132】

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 12.77 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、3.42 (s, 1H)、2.51 (s, 3H)

【0133】

## &lt; 1.2 &gt;

2 - (メタンスルホニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 4A)の製造

30

【0134】

前記実施例 1.1 で得られた 2 - (メチルチオ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 6) 90 g (0.45 mol) を酢酸エチル 1.80 に溶解させた後、4 でメタクロロペルオキシベンゾ酸 315 g を添加して 3 時間撹拌した。反応終了後、反応温度を 25 に昇温させて 12 時間撹拌した後、生成された固体を濾過し、表題化合物である 2 - (メタンスルホニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 4A) 84 g (収率: 81%) を得た。

【0135】

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz、DMSO- $d_6$ ) 8.39 (d, 1H)、7.61 (d, 1H)、3.45 (s, 3H)

40

【0136】

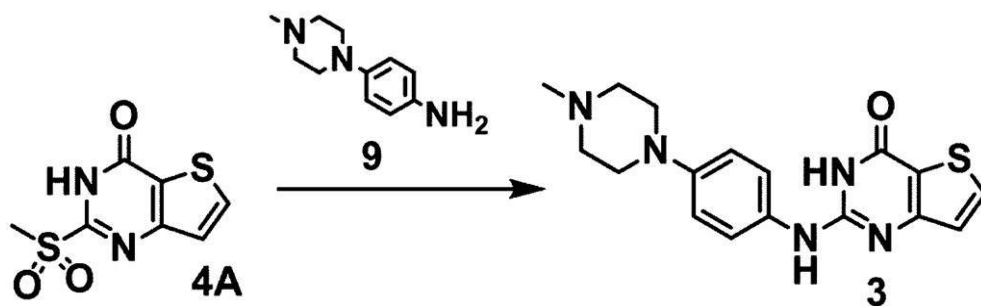
## &lt; 実施例 2 &gt;

2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(化学式 3)の製造

【0137】



## 【化 4 4】



【 0 1 3 8 】

10

&lt; 2 . 1 &gt;

抽出法による製造

【 0 1 3 9 】

前記実施例 1 . 2 で得られた 2 - (メタンスルホニル)チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オン (化学式 4 A) 10 g をアセトニトリル 500 mL に溶解させた後、25 でトリフルオロ酢酸 10 mL 及び 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (化学式 9) 9 g を加え、加熱還流しながら 1 時間攪拌した。反応終了後、前記反応溶液を常温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、そこにジクロロメタン 250 mL を加えて抽出し、減圧蒸溜した。得られた残渣に酢酸エチル 10 mL を加えた後、生成された固体を濾過及び薫風乾燥させ、表題化合物である 2 - ( (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オン (化学式 3) 12 g (収率: 81%) を得た。

20

【 0 1 4 0 】

$^1\text{H}$  - NMR (300 MHz、DMSO -  $d_6$ ) 10.89 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.44 (s, 2H)、7.11 (s, 1H)、6.91 (m, 2H)、3.09 (m, 4H)、2.46 (m, 6H)、2.24 (s, 3H)

【 0 1 4 1 】

&lt; 2 . 2 &gt;

結晶化剤による製造

30

【 0 1 4 2 】

前記実施例 1 . 2 で得られた 2 - (メタンスルホニル)チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オン (化学式 4 A) 50 g をアセトニトリル 500 mL に溶解させた後、25 でトリフルオロ酢酸 50 mL 及び 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (化学式 9) 45 g を加え、加熱還流しながら 1 時間攪拌した。反応終了後、前記反応溶液を常温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。このとき、生成された固体を濾過して水 500 mL で洗浄した後、薫風乾燥させ、表題化合物である 2 - ( (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オン (化学式 3) 70 g (収率: 94%) を得た。

【 0 1 4 3 】

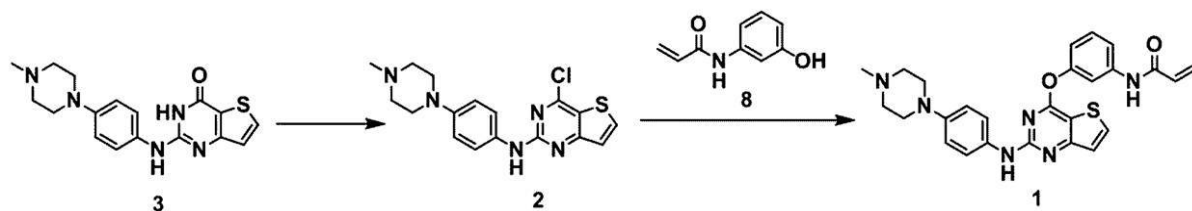
40

&lt; 実施例 3 &gt;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド (化学式 1) の製造

【 0 1 4 4 】

## 【化 4 5】



## 【 0 1 4 5 】

&lt; 3 . 1 &gt;

4 - クロロ - N - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 化学式 2 ) の製造

10

## 【 0 1 4 6 】

前記実施例 2 で得られた 2 - ( ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 3 ) 1 5 0 g ( 0 . 4 4 m o l ) をアセトニトリル 6 0 0 m L に溶解させた後、反応温度を 7 5 °C まで昇温し、そこに塩化ホスホリル ( P O C l <sub>3</sub> ) 1 2 4 m L をアセトニトリル 1 5 0 m L に希釈させた溶液を加えた後、7 5 °C で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応温度を 2 5 °C に冷却させ、0 °C ないし 4 °C の冷却水 1 . 5 l を反応溶液に徐々に添加した。その後、反応温度を 2 0 °C 以下に維持しながら、前記反応溶液に、水 7 5 0 m L に水酸化ナトリウム 2 6 3 g を溶解させた水溶液を添加した後、2 5 °C で 1 時間撹拌した。生成された固体を濾過し、1 . 5 l の水で洗浄した後、5 0 °C で乾燥させ、化学式 2 の化合物の一次粗生成物 1 8 0 g ( 収率 : 1 1 4 % ) を得た。

20

## 【 0 1 4 7 】

前記一次粗生成物 1 8 0 g を、ジクロロメタン及びメタノールを 3 : 2 の体積比で混合した混合溶媒 3 . 0 l に溶解させた後、2 5 °C から 1 時間撹拌した。その後、前記撹拌物を珪藻土濾過で異物を除去し、減圧蒸留した残余物に、アセトン及び水を 8 : 2 の体積比で混合した混合溶媒 1 . 5 を添加し、それを 2 5 °C で 2 時間撹拌した。生成された固体を濾過し、5 0 °C で乾燥させ、黄色い固相の表題化合物である 4 - クロロ - N - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 化学式 2 ) 1 2 5 g ( 収率 : 7 9 % ) を得た。

30

## 【 0 1 4 8 】

融点 : 1 7 9 °C ないし 1 8 1 °C

M S スペクトル : m / z = 3 6 0 . 1 1 ( M + 1 )

<sup>1</sup> H - NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 9 . 7 4 ( s , 1 H ) 、 8 . 3 6 ( d d , 1 H ) 、 7 . 6 1 ( d , 2 H ) 、 7 . 3 8 ( d d , 1 H ) 、 6 . 9 2 ( d , 2 H ) 、 3 . 0 6 ( m , 4 H ) 、 2 . 4 6 ( m , 4 H ) 、 2 . 2 1 ( s , 3 H )

## 【 0 1 4 9 】

&lt; 3 . 2 &gt;

N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) の製造

40

## 【 0 1 5 0 】

前記実施例 3 . 1 で得られた 4 - クロロ - N - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - アミン ( 化学式 2 ) 1 0 0 g ( 0 . 2 8 m o l ) 及び N - ( 3 - ヒドロキシ ) アクリルアミド ( 化学式 8 ) 5 4 . 5 g ( 0 . 3 3 m o l ) を、炭酸カリウム 1 1 5 . 2 g ( 0 . 8 3 m o l ) を水 1 5 0 m L に溶解させてアセトニトリル 9 0 0 m L を添加した溶液に加え、加熱還流しながら 6 時間撹拌した。反応終了後、反応温度を 3 0 °C 以下に冷却させ、水 2 . 0 を添加し、1 5 °C ないし 2 0 °C で 1 5 時間撹拌した。生成された固体を濾過し、アセトニトリル及び水が 1 : 2 の体積比で混合された混合溶媒 3 0 0 m L で洗浄した後、それを乾燥させ、化学式 1 の表題化

50

合物である N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) 1.13 g ( 収率 : 84 % ) を得た。

【 0151 】

融点 : 203 ないし 205

MS スペクトル :  $m/z = 487.19$  (  $M + 1$  )

$^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz、DMSO -  $d_6$  ) 10.37 ( s , 1 H )、9.24 ( s , 1 H )、8.27 ( d , 1 H )、7.71 ( d , 1 H )、7.64 ( d , 1 H )、7.49 - 7.41 ( m , 3 H )、7.32 ( d , 1 H )、7.07 ( dd , 1 H )、6.71 ( d , 2 H )、6.42 ( dd , 1 H )、6.28 ( dd , 1 H )、5.78 ( d d , 1 H )、2.99 ( t , 4 H )、2.43 ( t , 4 H )、2.21 ( s , 3 H )

10

【 0152 】

< II >

N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) の製造 - ( 2 )

【 0153 】

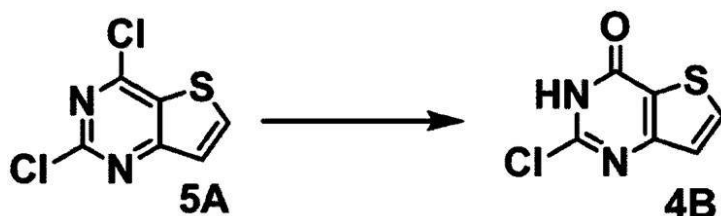
< 実施例 4 >

2 - ( クロロ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 4 B ) の製造

20

【 0154 】

【 化 46 】



【 0155 】

2,4 - ジクロロチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン ( 化学式 5 A ) 150 g ( 0.73 mol ) を、テトラヒドロフラン及び水を 4 : 1 の体積比で混合した混合溶媒 1.2 に溶解させた後、そこに水 300 mL に水酸化ナトリウム 70 g を溶解させた水溶液を添加した。前記反応溶液を 40 に加温した後、4 時間攪拌した。その後、それを 35 以下に冷却させた後、酢酸 83.6 mL を添加して 2 時間攪拌した。生成された固体を濾過し、水 1.5 L で洗浄した後、乾燥させ、表題化合物である 2 - ( クロロ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 4 B ) 120 g ( 収率 : 89 % ) を得た。

30

【 0156 】

$^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz、DMSO -  $d_6$  ) 13.53 ( br s , 1 H )、8.24 ( d , 1 H )、7.38 ( d , 1 H )

【 0157 】

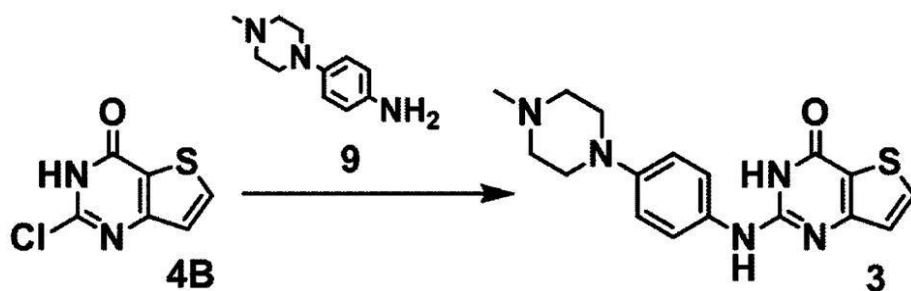
40

< 実施例 5 >

2 - ( ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 3 ) の製造

【 0158 】

## 【化 4 7】



## 【 0 1 5 9 】

10

前記実施例 4 で得られた 2 - ( クロロ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 4 B ) 1 0 0 g をエタノール 1 に溶解させた後、25 で、酢酸 9 2 m L 及び 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) アニリン ( 化学式 9 ) 1 0 2 g ( 0 . 5 3 m o l ) を加え、加熱還流しながら 6 時間攪拌した。反応終了後、前記反応溶液を、70 でトリエチルアミン 3 0 0 m L を徐々に滴加した。それを 3 0 に冷却し、濾過して得られた残渣をエタノール 1 l で洗浄した後、70 で薫風乾燥させ、表題化合物である 2 - ( ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 3 ) 1 2 7 g ( 収率 : 7 0 % ) を得た。

## 【 0 1 6 0 】

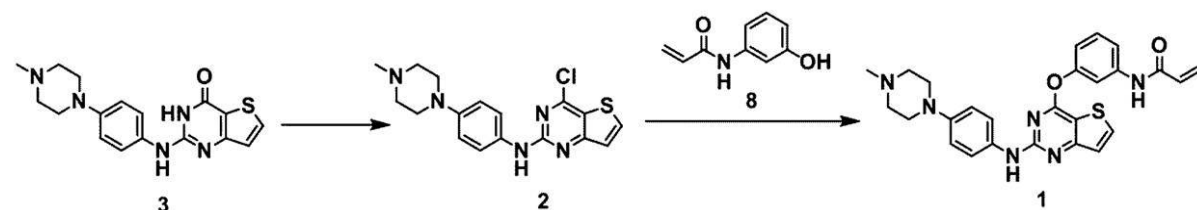
20

< 実施例 6 >

N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) の製造

## 【 0 1 6 1 】

## 【化 4 8】



30

## 【 0 1 6 2 】

前記実施例 5 で得られた 2 - ( ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) チエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 化学式 3 ) の化合物を利用して、前記実施例 3 と同一方法で、N - ( 3 - ( 2 - ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニルアミノ ) チエノ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) アクリルアミド ( 化学式 1 ) を製造した。

【 国際調査報告 】

PCT/KR2015/014491

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCB511078HMY	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. <b>PCT/KR2015/014491</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>30 December 2015 (30.12.2015)</b>	(Earliest) Priority Date ( <i>day/month/year</i> ) 30 December 2014 (30.12.2014)
Applicant <b>HANMI PHARM. CO., LTD.</b>		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/KR2015/014491**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 8  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claim 8 refers to a claim which is not drafted in accordance with the third sentence of PCT Rule 6.4(a).
  
3. ☒ Claims Nos.: 6-7, 9, 12-17  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

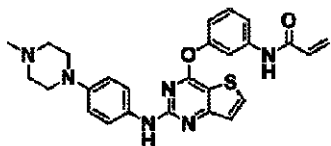
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/KR2015/014491****Box No. IV** Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides a novel method for preparing a thienopyrimidine compound of Formula 1, which is a selective inhibitor of tyrosine kinase activity, in particular, of mutant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, and novel intermediates used in the method.

[Formula 1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/KR2015/014491**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>C07D 403/12(2006.01)i, C07D 417/12(2006.01)i, C07D 495/04(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 403/12; A61K 31/4439; C07D 495/04; A61K 31/535; A61P 35/00; A61K 31/519; C07D 417/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, CAPlus, CASreact), Google & Keywords: tyrosine kinase, inhibitor, mutant epidermal growth factor, cancer, thienopyrimidine		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2011-0139653 A (HANMI HOLDINGS CO., LTD.) 29 December 2011 See abstract; claims 5-6; paragraphs [0325]-[0348]; example 1.	1-3, 18-19, 21
Y	PHOUJDAR, MANISHA S. et al., 'Microwave-based synthesis of novel thienopyrimidine bioisosteres of gefitinib', Tetrahedron Letters, 2008, Vol. 49, pp. 1269-1273 See page 1269, left column, lines 1-12; page 1271, Scheme 1.	1-3, 18-19, 21
X	ENDO, YUSUKE et al., 'Discovery and SAR study of 2-(4-pyridylamino)thieno[3,2-d]pyrimidin-4(3H)-ones as soluble and highly potent PDE7 inhibitors', Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015, Vol. 25, pp. 649-653 (Published online 06 December 2014) See page 649, left column, lines 1-14; Scheme 1.	20
A	US 6245759 B1 (BILODEAU, MARK T. et al.) 12 June 2001 See abstract; claims 1-3; column 11, line 36 - column 13, line 20.	1-5, 10-11, 18-21
A	US 2012-0065233 A1 (GREGOR, VLAD EDWARD et al.) 15 March 2012 See claims 1-34; paragraphs [0255]-[0320].	1-5, 10-11, 18-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 June 2016 (15.06.2016)		Date of mailing of the international search report <b>16 June 2016 (16.06.2016)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KIM, Dong Seok Telephone No. +82-42-481-5405



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2015/014491**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR 10-2011-0139653 A	29/12/2011	AU 2011-269989 A1	29/12/2011
		AU 2011-269989 B2	11/12/2014
		CA 2803056 A1	29/12/2011
		CN 102947316 A	27/02/2013
		CN 105061438 A	18/11/2015
		EP 2585470 A2	01/05/2013
		EP 2975042 A1	20/01/2016
		JP 2013-529630 A	22/07/2013
		JP 2014-159473 A	04/09/2014
		JP 5834347 B2	16/12/2015
		JP 5852173 B2	03/02/2016
		KR 10-1589114 B1	29/01/2016
		TW 201204364 A	01/02/2012
		TW 201443059 A	16/11/2014
		US 2013-0116213 A1	09/05/2013
		US 2015-0045324 A1	12/02/2015
		US 8957065 B2	17/02/2015
		WO 2011-162515 A2	29/12/2011
		WO 2011-162515 A3	03/05/2012
US 6245759 B1	12/06/2001	AU 3617900 A	28/09/2000
		CA 2366644 A1	14/09/2000
		EP 1161433 A1	12/12/2001
		EP 1161433 A4	08/05/2002
		JP 2002-539126 A	19/11/2002
		US 6544988 B1	08/04/2003
		WO 00-53605 A1	14/09/2000
US 2012-0065233 A1	15/03/2012	US 2015-038536 A1	05/02/2015
		US 8822500 B2	02/09/2014
		US 9273055 B2	01/03/2016
		WO 2012-037155 A2	22/03/2012
		WO 2012-037155 A3	10/05/2012

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

(72)発明者 チョン、 ジェ ヒョク

大韓民国 0 6 9 6 6 ソウル、 ドンジャク グ、 チャンスンベギ ロ 4 ギル、 9、  
1 2 1 - 6 0 4

(72)発明者 キム、 ホ ソク

大韓民国 5 5 0 8 7 チョルラブク ド、 チョンジュ シ、 ワンサン グ、 サムチョンチ  
ョンビョン 1 ギル、 4 6、 1 0 6 - 1 3 0 2

(72)発明者 ハ、 テ ヒ

大韓民国 1 8 4 4 3 ギョンギ ド、 ファソン シ、 ドンタンムンファソンテオ ロ、 3  
8、 4 1 3 - 2 1 0 1

(72)発明者 ソ、 キ ヒョン

大韓民国 1 6 6 6 3 ギョンギ ド、 スウォン シ、 グォンソン グ、 ドンスウォン ロ  
1 4 5 ビョン ギル、 2 4、 2 2 5 - 5 0 2

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 FF10 HH01 HH05 HH08  
HH11 HH19 JJ08 KK11 KK14 LL01 LL07