



등록특허 10-2749892



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월07일  
(11) 등록번호 10-2749892  
(24) 등록일자 2024년12월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/04* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 403/04* (2013.01)  
*A61K 31/506* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7025038
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월31일  
심사청구일자 2022년01월24일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월30일
- (65) 공개번호 10-2018-0101610
- (43) 공개일자 2018년09월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/052050
- (87) 국제공개번호 WO 2017/134051  
국제공개일자 2017년08월10일
- (30) 우선권주장  
62/289,390 2016년02월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020140030089 A\*  
US04070401 A  
WO2015195228 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스케이-151 85 쇠더탈제  
(72) 발명자  
보이드, 알리스테어, 존  
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메클스필드 차터  
웨이 아스트라제네카  
텔포드, 알렉산더  
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메클스필드 차터  
웨이 아스트라제네카  
(74) 대리인  
장덕순, 류현경

전체 청구항 수 : 총 19 항

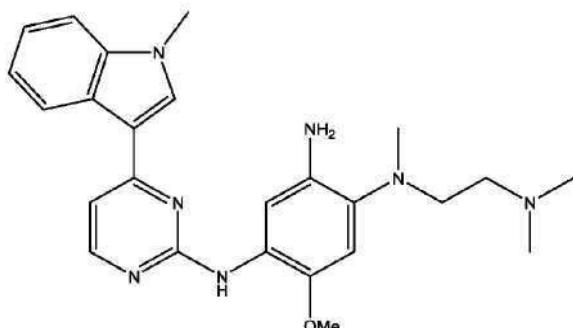
심사관 : 정승두

(54) 발명의 명칭 오시머티닙(AZD9291) 또는 이의 염, 및 "AZD9291 아닐린" 또는 이의 염의 개선된 제조 방법

**(57) 요 약**

예를 들어, 오시머티닙(AZD9291) 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 생산에서의 후기-단계 화학 중간체로서 유용한, 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 개선된 화학적 방법.

[화학식 I]



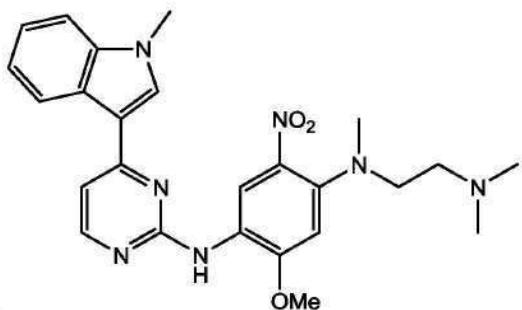
## 명세서

### 청구범위

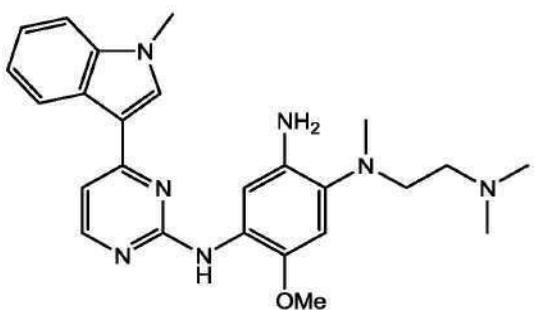
#### 청구항 1

a) 화학식 III의 AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서, 수소와 반응시켜 화학식 I의 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[화학식 III]



[화학식 I]



(여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행됨);

b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 화학식 II의 AZD9291을 형성하는 단계:

[화학식 II]



; 및

c) 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계

를 포함하는, AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법.

#### 청구항 2

제1항에 청구된 바와 같은 방법 중 단계 a)를 포함하는, AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 제조 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 산은 카르복실산, 세론산 및 무기산으로부터 선택된 산을 포함하는, 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 카르복실산은 ( $C_{1-7}$ -히드로카르빌)COOH, 포름산, 트리클로로아세트산 및 트리플루오로아세트산으로부터 선택된 산을 포함하는, 방법.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 세론산은 메탄세론산, 벤젠세론산 및 *p*-톨루엔세론산으로부터 선택된 산을 포함하는, 방법.

### 청구항 6

제3항에 있어서, 무기산은 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하는, 방법.

### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 1.0 몰 당량의 산이 사용되는, 방법.

### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산이 사용되는, 방법.

### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 1.5 몰 당량의 산이 사용되는, 방법.

### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 팔라듐(0)-기재 촉매를 포함하는, 방법.

### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하는, 방법.

### 청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 백금(0)-기재 촉매를 포함하는, 방법.

### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유하는, 방법.

### 청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 수-흔화성 용매는 알코올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 세록시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 수-흔화성 용매는 메탄올, 이소-프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 세록시드, 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 III의 AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염의 반응이 물의 존재 하에 수행되는, 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드인, 방법.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 클로라이드인, 방법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 3-클로로프로판오일 클로라이드인, 방법.

**청구항 20**

삭제

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

오시머티닙(osimertinib)(*"AZD9291"*이라고도 공지됨)은 특정 유형의 암, 특히 특정 유형의 비-소세포 폐암(NSCLC)을 위해서 임상 개발 중인 화합물이다. 그것은 유리 염기의 형태로 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 메실레이트 염 등으로서 사용될 수 있다. 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하기 위한 개선된 화학적 방법에 관한 것이다.

[0002]

[화학식 I]



[0003]

**배경 기술**

[0004]

화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 오시머티닙의 제조 및 오시머티닙의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조에서 후기-단계 중간체로서 유용하다. 화학식 I의 화합물을 본 명세서에서 "*AZD9291 아닐린*"으로 지칭되고, 또한 하기 화학명에 의해서 공지될 수 있다:  $N^1$ -(2-디메틸아미노에틸)-5-메톡시- $N^1$ -메틸- $N^4$ -[4-(1-메틸인돌-3-일)페리미딘-2-일]벤젠-1,2,4-트리아민.

[0005]

오시머티닙(*"AZD9291"*이라고도 공지됨)의 화학 구조는 하기 화학식 II로서 도시된다:

[0006]

[화학식 II]



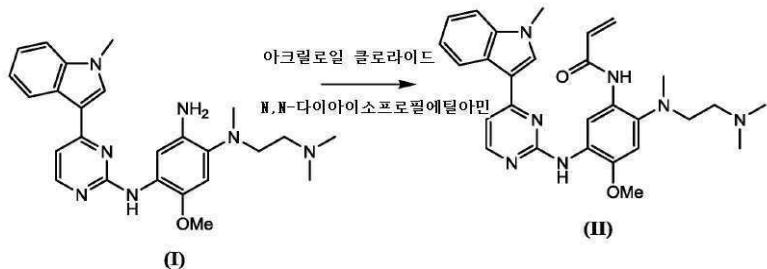
[0007]

국제 특허 공개 제WO2013/014448호에는 AZD9291 및 AZD9291의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되어 있다. 그것에는 또한 AZD9291이 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 바람직하게는 적합한 염기(예를 들어 트리알킬아민

염기)의 존재 하에서 AZD9291 아닐린과 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체(예를 들어 아크릴로일 클로라이드)의 반응에 의해서 수득될 수 있다고 개시되어 있다:

[0009]

[반응식 1]



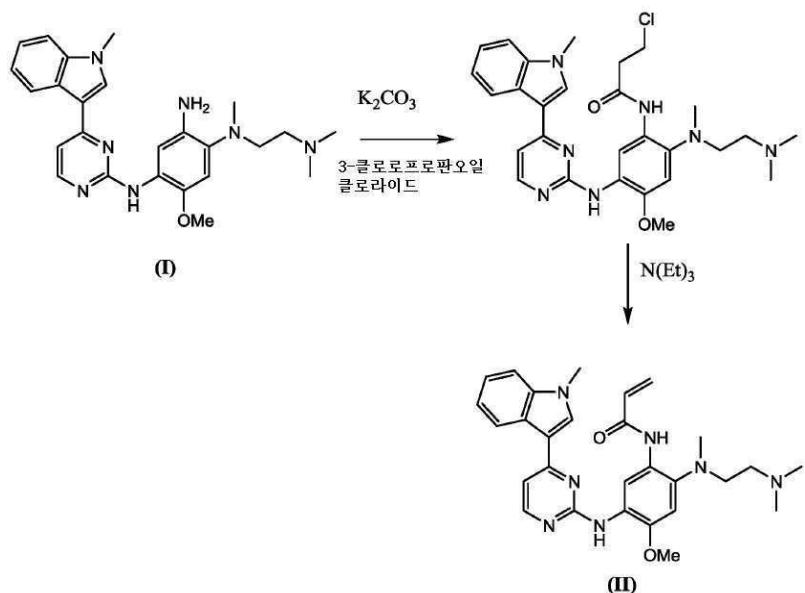
[0010]

[0011]

국제 특허 공개 제WO2013/014448호에는 또한 3-클로로프로판오일 클로라이드와의 반응에 의해서 AZD9291 아닐린으로부터 AZD9291이 수득될 수 있다고 개시되어 있다. 일례에서 수산화나트륨이 염기로서 사용된다. 또 다른 예에서, 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이 AZD9291을 제공하기 위해서 탄산칼륨 및 트리에틸아민이 염기로서 사용된다:

[0012]

[반응식 2]



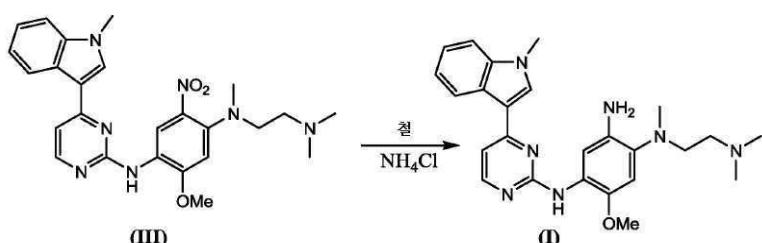
[0013]

[0014]

국제 특허 공개 제WO2013/014448호에는 또한 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화학식 III의 화합물로부터 AZD9291 아닐린의 제조 방법이 기술되어 있다.

[0015]

[반응식 3]



[0016]

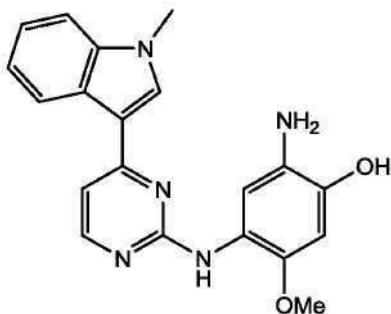
[0017]

화학식 III의 화합물은 본 명세서에서 "AZD9291 니트로디아민"으로 지칭되고, 또한 하기 화학명에 의해서 공지될 수 있다:  $N^1-[2-(\text{디메틸아미노})\text{에틸}]-5-\text{메톡시}-N^1-\text{메틸}-N^4-[4-(1-\text{메틸인돌-3-일})\text{피리미딘-2-일}]-2-\text{니트로벤젠}-1,4-\text{디아민}$ .

[0018] 국제 특허 제WO2013/014448호에 기술된 방법(상기 반응식 3에 나타냄)은 철을 환원제로서 사용한다. 당업자는 철계 잔류물, 예컨대 산화철이 반응 혼합물 중에 존재할 것이고, 이러한 잔류물이 예를 들어 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 임의의 제조의 일부로서, 특히 큰 규모에서 실무상 제거하기에 곤란할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 상업적인-규모 제조 동안 상당한 양의 철 잔류물을 제거하기 위해서 추가 가공 단계가 필요할 수 있다.

[0019] 대안적으로, 본 발명자들은 AZD9291 아닐린이 탄소-상-팔라듐 촉매 또는 탄소-상-백금 촉매의 존재 하에서의 AZD9291 니트로디아민의 수소화에 의한 AZD9291 니트로디아민의 환원에 의해서 제조될 수 있다는 것을 발견하였다. 그러나, 탄소-상-백금 촉매를 선택할 경우, 본 발명자들은 놀랍게도 AZD9291 니트로디아민의 AZD9291 아닐린으로의 수소화 동안 고질적인 불순물이 형성될 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 고질적인 불순물의 구조를 확인하였으며 이의 화학 구조는 하기 화학식 IV와 같이 표시된다:

[0020] [화학식 IV]



[0021]

[0022] 화학식 IV의 화합물은 본 명세서에서 "AZD9291 아닐린 히드록시"로서 지칭되며, 또한 하기 화학명에 의해서 공지될 수 있다: [2-아미노-5-메톡시-4-(4-(1-메틸인돌-3-일)파리미딘-2-일아미노)페놀]. 본 발명자들은 또한 AZD9291 아닐린 히드록시는 AZD9291 아닐린의 합성 동안 추가 분해 생성물의 형성으로 이어질 수 있다는 것을 발견하였다. 종합하면, 이를 원치않는 불순물은 제거하기 곤란할 수 있고, 그들 중 하나 이상은 어둡게 변색된다. 철저한 공정 화학 조사는 본 발명자들의 하류 가공 동안 불순물의 제거를 허용하는 조건을 궁극적으로 밝혀냈으나, 모든 가능한 경우에, 명백하게는 이러한 불순물의 초기 형성을 회피/최소화하는 것이 바람직할 것이다.

[0023]

약제학적 생성물 및 후기-단계 약제학적 중간체는 적합한 안전한 수준으로 제어되는 것이 필요하다는 것을 인식 할 것이다. 모든 약제학적 생성물을 위해서, 미리 정의된 고품질의 물질을 신뢰할 수 있게 전달하기에 충분하게 견고하고, 개선된 제조 방법을 확립하는 것이 중요하다. 동시에, 방법은 세계적인 요구를 충족시키기에 충분한 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 제공하기 위해서 큰 규모 제조에 적합할 필요가 있다.

[0024]

본 발명자들은 놀랍게도 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)의 개선된 제조 방법을 발견하였다. 개선된 방법은 AZD9291 아닐린의 개선된 불순물 프로파일을 생성하고, 여기서 불순물 AZD9291 아닐린 히드록시는 본 발명자들의 검정에 따르면, 형성되는 것으로는 전혀 보이지 않는다. 결국, AZD9291 아닐린 히드록시의 부재는 추가 분해 생성물의 형성 가능성을 감소시킨다. 개선된 방법에 의해서 제조된 AZD9291 아닐린을 추가로 가공하여 AZD9291 또는 AZD9291의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 AZD9291 메실레이트를 제공할 수 있다. 이와 같은 개선된 방법은 배치 실패 위험을 감소시키고, 반응 수율을 증가시키고, 결과로서 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 전체 수율을 증가시킬 가능성을 갖는다. 이것은 비용 및/또는 시간 이익을 제공할 수 있는데, 이는 더 적은 배치의 물질이 재가공 또는 폐기될 필요가 있기 때문이다.

### 발명의 내용

[0025]

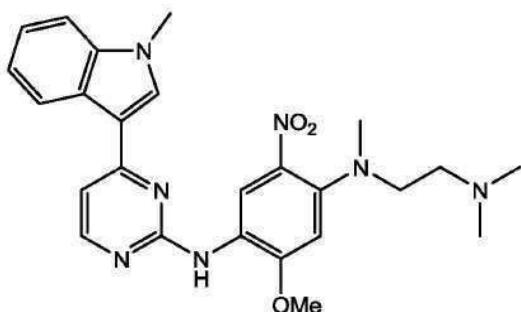
따라서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0026]

a) 화학식 III의 AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서, 수소와 반응시켜 화학식 I의 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하는 단계:

[0027]

[화학식 III]

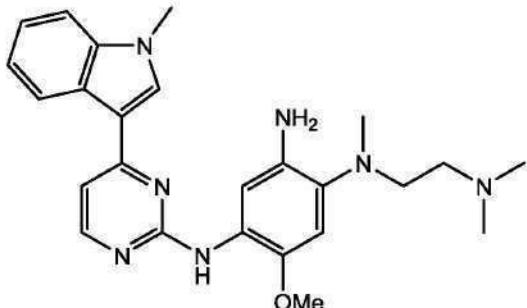


[0028]

pH

[0029]

[화학식 I]



[0030]

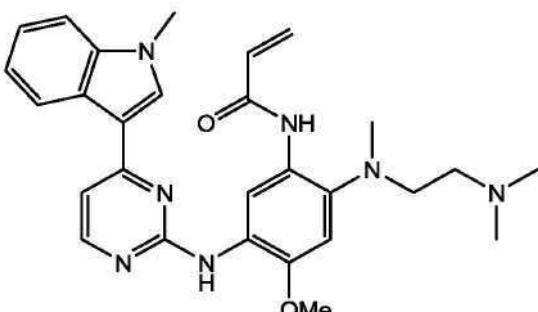
(여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행됨);

[0032]

b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 화학식 II의 AZD9291을 형성하는 단계:

[0033]

[화학식 II]



(II)

[0034]

; 및

[0035]

c) 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0036]

일 구현예에서, AZD9291의 약제학적으로 허용 가능한 염은 메실레이트 염이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037]

당업자는 물의 존재 하에서(또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서) AZD9291 아닐린의 제조 방법에 산을 첨가하는 것이 물(이것은 반응물로서 작용할 수 있음)의 존재 및 산(이것은 가수분해를 위한 촉매로서 작용할 수 있음)의 존재로 인해서, 불순물, 예컨대 AZD9291 아닐린 히드록시의 형성을 선호한다고 예견될 것을 인식할 수 있다. 그러나, 놀랍게도, 이러한 예견에 반하여, 본 발명자들은 AZD9291 아닐린의 제조 방법에 산을 첨가하는 것이 생성될 가수분해 생성물(AZD9291 아닐린 히드록시)의 수준을 실제로 상당히 낮춘다는 것을 발견하였다. 실제로, 하기에 기술된 실시예에서, AZD9291 아닐린 히드록시는 본 발명자들의 표준 분석 방법을 사용하여 검출되지 않는다.

[0038] 따라서, 본 개시내용의 방법은 예를 들어, 하기의 상당한 제조상 이점을 초래하는 것으로 인식될 것이다: (1) 개선된 불순물 프로파일로 인한 배치 실패의 보다 낮은 위험도; (2) 약제학적 용도를 위한 충분한 순도의 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 전달하기 위한 보다 단순한 하류 가공; (3) AZD9291 아닐린 및 결과적으로 ZD9291을 제조하기 위한 반응의 수율을 증가시킬 가능성; 및 (4) AZD9291 아닐린의 제조 방법 자체를 단순화할 기회.

[0039] 단계 a)

[0040] 팔라듐(0)-기재 촉매 및 백금(0)-기재 촉매는 활성탄 상에 제공될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 반응 혼합물 중에 존재하는 촉매의 양은 일반적으로 존재하는 촉매의 총 중량(이것은 예를 들어, 수분 및 임의의 지지체, 예컨대 활성탄 등을 포함할 수 있음)이 아니라 촉매(들) 중에 존재하는 백금 및/또는 팔라듐 금속의 물량으로서 명세서에서 인용되고, "몰 당량"이 언급되는 경우, 촉매의 양은 반응에서 사용되는 AZD9291 니트로디아민의 양에 상대적인 것이라는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 백금 및/또는 팔라듐의 양으로서 존재하는 촉매의 양을 인용하는 것은 촉매의 귀금속 함량을 고려하고, 이것은 귀금속 적재, 활성탄 지지체의 양 및 촉매의 물 함량과 같은 이유로 인해서 달라질 수 있다.

[0041] 적합하게는, 촉매는 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매이다.

[0042] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0043] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.001 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0044] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0045] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0046] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0002 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0047] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0048] 일 구현예에서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 활성탄 상에 존재한다.

[0049] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 팔라듐(0)-기재 촉매를 포함한다.

[0050] 일 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매는 팔라듐(0)에 더하여 1종 이상의 추가 금속을 함유한다.

[0051] 추가 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매 중의 금속은 우세하게는 팔라듐(0)이다.

[0052] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 팔라듐(0)-기재 촉매이다.

[0053] 일 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0054] 또 다른 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.001 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0055] 또 다른 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0056] 추가 구현예에서, 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유한다.

[0057] 일 구현예에서 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 백금(0)-기재 촉매를 포함한다.

[0058] 또 다른 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매는 백금(0)에 더하여 1종 이상의 추가 금속을 함유한다.

[0059] 또 다른 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매 중의 금속은 대부분 백금(0)이다.

[0060] 일 구현예에서, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매는 백금(0)-기재 촉매이다.

[0061] 일 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0062] 또 다른 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0002 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0063] 또 다른 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0064] 추가 구현예에서, 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

[0065] 일 양태에서, 1종 이상의 추가 전이 금속, 예컨대 바나듐, 예를 들어 적어도 1:1 질량비, 예를 들어 1:2의 백금과 바나듐의 혼합물이 백금 및/또는 팔라듐과 함께 촉매 중에 존재할 수 있다. 본 양태에서, 촉매 중에 존재하

는 백금(0) 또는 팔라듐(0)은 반응의 촉매작용을 우세하게 담당하는 금속인 것으로 여겨진다.

[0066] 일 구현예에서:

활성탄 상의 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하거나;

활성탄 상의 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 백금(0)을 함유하거나; 또는

활성탄 상의 (백금(0) 및 바나듐)-기재 촉매(여기서 촉매 중의 백금(0) 대 바나듐의 질량비는 1:2임)는 적어도 0.0005 몰 당량의 백금(0)을 함유한다.

적합하게는, AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 형성하기 위한 AZD9291 닉트로디아민(또는 이의 염)의 반응은 산의 존재 하에서 수행된다.

적합한 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 브론스테드산, 예를 들어, 카르복실산, 설폰산 및 무기산이다.

[0072] 일 구현예에서, 산은 브론스테드산이다.

[0073] 일 구현예에서, 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 브론스테드산이다.

[0074] 일 구현예에서, 산은 카르복실산, 설폰산 및 무기산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0075] 일 구현예에서, 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 카르복실산, 설폰산 및 무기산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0076] 일 구현예에서, 산은 카르복실산을 포함한다.

[0077] 일 구현예에서, 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 카르복실산을 포함한다.

[0078] 일 구현예에서, 산은 설폰산을 포함한다.

[0079] 일 구현예에서, 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 설폰산을 포함한다.

[0080] 또 다른 구현예에서, 산은 무기산을 포함한다.

[0081] 또 다른 구현예에서, 산은 물 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물과 흔화성이고/흔화성이거나 그 혼합물 중에 가용성인 무기산을 포함한다.

[0082] 일 구현예에서, 카르복실산은 ( $C_{1-7}$ 히드로카르빌)COOH, 포름산, 트리클로로아세트산 및 트리플루오로아세트산으로부터 선택된 산을 포함한다. ( $C_3$ 히드로카르빌)-COOH의 예는 *n*-부탄산이다. ( $C_6$ 히드로카르빌)COOH의 예는 벤조산이다.

[0083] 또 다른 구현예에서, 카르복실산은 아세트산 및 트리플루오로아세트산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0084] 또 다른 구현예에서, 설폰산은 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 *p*-톨루엔설폰산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0085] 또 다른 구현예에서, 설폰산은 메탄설폰산 및 벤젠설폰산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0086] 또 다른 구현예에서, 무기산은 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0087] 또 다른 구현예에서, 산은 ( $C_{1-7}$ 히드로카르빌)COOH, 포름산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0088] 또 다른 구현예에서, 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함한다.

[0089] 일 구현예에서, 산은 ( $C_{1-7}$ 히드로카르빌)COOH를 포함한다.

[0090] 일 구현예에서, 산은 아세트산을 포함한다.

- [0091] 일 구현예에서, 산은 포름산을 포함한다.
- [0092] 일 구현예에서, 산은 트리클로로아세트산을 포함한다.
- [0093] 일 구현예에서, 산은 트리플루오로아세트산을 포함한다.
- [0094] 일 구현예에서, 산은 메탄설폰산을 포함한다.
- [0095] 일 구현예에서, 산은 벤젠설폰산을 포함한다.
- [0096] 일 구현예에서, 산은 *p*-톨루엔설폰산을 포함한다.
- [0097] 일 구현예에서, 산은 염화수소산을 포함한다.
- [0098] 일 구현예에서, 산은 황산을 포함한다.
- [0099] 일 구현예에서, 산은 인산을 포함한다.
- [0100] 일 구현예에서, 산은 ( $C_{1-7}$ 하이드로카르빌)COOH이다.
- [0101] 일 구현예에서, 산은 아세트산이다.
- [0102] 일 구현예에서, 산은 포름산이다.
- [0103] 일 구현예에서, 산은 트리클로로아세트산이다.
- [0104] 일 구현예에서, 산은 트리플루오로아세트산이다.
- [0105] 일 구현예에서, 산은 메탄설폰산이다.
- [0106] 일 구현예에서, 산은 벤젠설폰산이다.
- [0107] 일 구현예에서, 산은 *p*-톨루엔설폰산이다.
- [0108] 일 구현예에서, 산은 염화수소산이다.
- [0109] 일 구현예에서, 산은 황산이다.
- [0110] 일 구현예에서, 산은 인산이다.
- [0111] 추가 양태에서, 적어도 1.0 몰 당량의 산이 사용된다. 일 구현예에서, 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산이 사용된다. 또 다른 구현예에서, 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산이 사용된다. 추가 구현예에서, 1.6 몰 당량의 산이 사용된다. 편리하게는 1.5 몰 당량의 산이 사용된다. 첨가된 산의 양(몰 당량)은 AZD9291 니트로디아민에 상대적인 것이라는 것이 이해되어야 한다.
- [0112] 적합하게는, AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 형성하기 위한 AZD9291 니트로디아민(또는 이의 염)의 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행된다. "반응이 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행된다"라고 언급되는 경우, 상기 물의 일부 또는 전부가 반응에서 사용되는 산으로부터 기원할 수 있거나 기원하지 않을 수 있다는 이해되어야 한다(사용되는 산이 일부 물을 함유하는 경우 - 예를 들어, 염화수소산).
- [0113] 일 구현예에서, 반응은 물의 존재 하에서 수행된다.
- [0114] 일 구현예에서, 반응은 수중에서 수행된다.
- [0115] 또 다른 구현예에서, 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행된다.
- [0116] 추가 구현예에서, 수-혼화성 용매는 알코올, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 설폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다.
- [0117] 구현예에서, 수-혼화성 용매는 알코올, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 설폭시드 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다.
- [0118] 또 다른 구현예에서, 수-혼화성 용매는 ( $C_{1-6}$ 알킬)-OH, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 설폭시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다.

- [0119] ( $C_3$ 알킬)-OH의 예는 이소프로판올이다. ( $C_6$ 알킬)-OH의 예는 시클로펜탄올이다.
- [0120] 추가 구현예에서, 수-흔화성 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및  $N$ -메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 수-흔화성 용매는 메탄올, 에탄올,  $n$ -프로판올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및  $N$ -메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다. 추가 구현예에서, 수-흔화성 용매는 메탄올, 이소-프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및  $N$ -메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된다.
- [0121] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 ( $C_{1-6}$ 알킬)-OH를 포함한다.
- [0122] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 메탄올을 포함한다.
- [0123] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 에탄올을 포함한다.
- [0124] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 프로판올을 포함한다.
- [0125] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는  $n$ -프로판올을 포함한다.
- [0126] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 이소프로판올을 포함한다.
- [0127] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 테트라히드로푸란을 포함한다.
- [0128] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 아세토니트릴을 포함한다.
- [0129] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸 셀록시드를 포함한다.
- [0130] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸포름아미드를 포함한다.
- [0131] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸아세트아미드를 포함한다.
- [0132] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는  $N$ -메틸피롤리딘-2-온을 포함한다.
- [0133] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 ( $C_{1-6}$ 알킬)-OH이다.
- [0134] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 메탄올이다.
- [0135] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 에탄올이다.
- [0136] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 프로판올이다.
- [0137] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는  $n$ -프로판올이다.
- [0138] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 이소프로판올이다.
- [0139] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 테트라히드로푸란이다.
- [0140] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 아세토니트릴이다.
- [0141] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸 셀록시드이다.
- [0142] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸포름아미드이다.
- [0143] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는 디메틸아세트아미드이다.
- [0144] 일 구현예에서, 수-흔화성 용매는  $N$ -메틸피롤리딘-2-온이다.
- [0145] 추가로 적합한 조건은 본 명세서에 실시예에 기술된 바와 같다.
- [0146] 물과 수-흔화성 용매의 혼합물은 그 혼합물이 1종을 초과하는 수-흔화성 용매를 함유할 수 있다는 것을 의미하도록 해석될 것이라고 이해될 것이다.
- [0147] 일 구현예에서, 물과 수-흔화성 용매의 혼합물은 본 명세서에 정의된 바와 같되, 단 수-흔화성 용매는 케톤 용매, 예컨대 아세톤을 포함하지 않는다.
- [0148] 본 명세서에 기술된 바와 같이 수소와의 반응은 바람직하게는 0.2 bar 초과, 예를 들어 0.2 내지 10 bar의 압력에서 수행된다. 따라서 일 구현예에서 수소와의 반응은 0.2 bar 초과의 압력에서 수행된다. 추가 구현예에서 수

소화의 반응은 0.2 내지 10 bar 범위의 압력에서 수행된다. 추가 구현예에서 수소화의 반응은 2.5 내지 3.5 bar, 예컨대 3 bar의 압력에서 수행된다.

[0149] 본 명세서에 기술된 바와 같이 수소화의 반응은 바람직하게는 0.2 barg 초과, 예를 들어 0.2 내지 10 barg의 압력에서 수행된다. 따라서 일 구현예에서 수소화의 반응은 0.2 barg 초과의 압력에서 수행된다. 추가 구현예에서 수소화의 반응은 0.2 내지 10 barg 범위의 압력에서 수행된다. 추가 구현예에서 수소화의 반응은 1.5 내지 2.5 barg, 예컨대 2 barg의 압력에서 수행된다.

[0150] 본 명세서에 기술된 바와 같이 수소화의 반응은 바람직하게는 0°C 초과, 예를 들어 0 내지 70°C의 온도에서 수행된다. 따라서, 일 구현예에서 수소화의 반응은 0°C 초과의 온도에서 수행된다. 추가 구현예에서 수소화의 반응은 0 내지 70°C 범위의 온도에서 수행된다. 추가 구현예에서 수소화의 반응은 40 내지 60°C, 예컨대 45 내지 55°C 범위의 온도, 예컨대 50°C에서 수행된다.

#### 단계 b)

[0152] 적합한 "활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체"의 특별한 예는 아크릴로일 할라이드 또는 3-할로프로판오일 유사체이고, 여기서 할라이드는 클로라이드 또는 브로마이드이고, 여기서 할로는 클로로 또는 브로모이다. 요구되는 아크릴로일 작용성을 전달할 수 있는, 대안적인 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 이러한 대안은 예를 들어, 아크릴로일 할라이드 또는 3-할로프로판오일 할라이드의 변이형을 포함할 수 있고, 여기서 대안적인 이탈기가 할라이드 대신에 사용된다. 다른 방법은 예를 들어, 아크릴산을 사용할 수 있지만, 아크릴로일 할라이드가 반응 혼합물 중에서 동일계(in-situ)에서 형성되는 조건을 사용한다. 유사하게, 3-클로로프로판산 또는 아크릴산이 아미드 커플링제와 함께 사용될 수 있다. 카르복실산을 아미노기에 커플링시키는 방법은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다.

[0153] 따라서, 일 구현예에서 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 할라이드 및 3-할로프로판오일 할라이드(여기서 할라이드 및 할로는 각각 독립적으로 클로로 및 브로모로부터 선택됨)로부터 선택되거나; 3-클로로프로판산 및 아크릴산으로부터 선택되고, 여기서 아미드 커플링 조건이 사용된다.

[0154] 따라서, 일 구현예에서 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 할라이드 및 3-할로프로판오일 할라이드(여기서 할라이드 및 할로는 각각 독립적으로 클로로 및 브로모로부터 선택됨)로부터 선택되거나; 3-클로로프로판산 및 아크릴산으로부터 선택되고, 여기서 아미드 커플링제가 사용된다.

[0155] 따라서, 일 구현예에서 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 할라이드 및 3-할로프로판오일 할라이드로부터 선택되고, 여기서 할라이드 및 할로는 각각 독립적으로 클로로 및 브로모로부터 선택된다.

[0156] 일 구현예에서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드이다.

[0157] 일 구현예에서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 아크릴로일 클로라이드이다.

[0158] 또 다른 구현예에서, 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체는 3-클로로프로판오일 클로라이드이다.

[0159] 일 양태에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 형성하는 것이 제공된다. 일 구현예에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체와 반응시키고, 염기로 처리하여 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 형성하는 것이 제공된다. 일 양태에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 아크릴로일 할라이드 또는 3-할로프로판오일 유사체(여기서 할라이드는 클로라이드 또는 브로마이드이고, 여기서 할로는 클로로 또는 브로모임)와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 형성하는 것이 제공된다. 일 구현예에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 아크릴로일 할라이드 또는 3-할로프로판오일 할라이드(여기서 할라이드는 클로라이드 또는 브로마이드이고, 여기서 할로는 클로로 또는 브로모임)와 반응시키고, 염기로 처리하여 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 형성하는 것이 제공된다. 추가 구현예에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)을 아크릴로일 클로라이드와 반응시키고, 염기로 처리하여 AZD9291(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)을 형성하는 것이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)과 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체의 반응이 제공된다. 일 구현예에서, 생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)과 아크릴로일 할라이드 또는 3-할로프로판오일 할라이드(여기서 할라이드는 클로라이드 또는 브로마이드이고, 여기서 할로는 클로로 또는 브로모임)의 반응이 제공된다. 추가 구현예에서,

생성된 AZD9291 아닐린(또는 이의 염)과 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드의 반응이 제공된다. 당업자는 사용된 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체의 종류에 따라서, AZD9291을 형성하기 위해서 염기에 의한 처리가 필요할 수 있거나 필요하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 염기에 의한 처리가 요구되는 경우, 그 염기는 다른 반응물과 동시에, 예를 들어, AZD9291 아닐린(또는 이의 염) 및 활성화된 아크릴산 유도체 또는 전구체와 동시에, 또는 반응 순서에서 상이한 시기에 반응 혼합물에 첨가될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0160] 단계 c)

[0161] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가 염, 예컨대 무기 산 또는 유기 산을 사용하여 형성된 산 부가 염이다. 일 구현예에서, 산 부가 염은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 무기 산을 사용하여 형성될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 산 부가 염은 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 옥살산, 아세트산, 포름산, 벤조산, 푸마르산, 석신산, 타르타르산, 락트산, 피루브산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 *p*-톨루엔설폰산으로부터 선택된 유기산을 사용하여 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 허용 가능한 염은 메실레이트 염이다.

[0162] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0163] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 카르복실산, 설폰산 및 무기산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0164] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0165] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0166] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0167] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 (*C<sub>1-7</sub>*히드로카르빌)COOH, 포름산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0168] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0169] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0170] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0171] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0172] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0173] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0174] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0175] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어

도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0176] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0177] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0178] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0179] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0180] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0181] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0182] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0183] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0184] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0185] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0186] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0187] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0188] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0189] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0190] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0191] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0192] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0193] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0194] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된

제조 방법이 제공된다:

[0195] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0196] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0197] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0198] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0199] d) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 적어도 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 적어도 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0200] e) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0201] f) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0202] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0203] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0204] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0205] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0206] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0207] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0208] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0209] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0210] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0211] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재

하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0212] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0213] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0214] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0215] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0216] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0217] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0218] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0219] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0220] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0221] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0222] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0223] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0224] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0225] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0226] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0227] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0228] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0229] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0230] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

- [0231] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0232] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0233] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0234] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0235] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0236] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0237] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0238] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0239] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0240] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0241] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0242] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0243] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0244] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0245] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0246] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0247] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0248] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0249] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

- [0250] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0254] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0258] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0262] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0266] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

- [0270] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0274] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0278] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 알코올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0282] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 ( $C_{1-6}$  알킬)-OH, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;
- b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0286] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 ( $C_{1-6}$  알킬)-OH, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드

드 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0288] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0289] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0290] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0291] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0292] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0293] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0294] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0295] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0296] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0297] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0298] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0299] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0300] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0301] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0302] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0303] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0304] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0305] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0306] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된

제조 방법이 제공된다:

[0307] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설휠산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0308] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0309] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0310] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0311] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0312] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0313] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0314] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0315] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0316] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0317] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0318] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0319] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0320] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0321] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0322] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0323] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

- [0324] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0325] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0326] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0327] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;
- [0328] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0329] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0330] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0331] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하거나, 또는 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;
- [0332] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0333] c) 이의 약제학적 허용 가능한 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0334] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0335] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0336] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0337] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0338] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0339] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0340] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0341] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0342] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이

제공된다:

- [0343] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
  - [0344] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
  - [0345] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0346] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0347] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
  - [0348] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
  - [0349] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0350] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0351] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
  - [0352] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
  - [0353] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0354] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0355] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
  - [0356] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
  - [0357] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0358] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0359] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
  - [0360] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
  - [0361] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

- [0362] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0363] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0364] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0365] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0366] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0367] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;
- [0368] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0369] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0370] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0371] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0372] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0373] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0374] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0375] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0376] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0377] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0378] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0379] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0380] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응

시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0381] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0382] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0383] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-흔화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0384] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응 시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0385] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0386] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0387] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0388] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응 시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0389] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0390] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0391] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0392] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응 시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0393] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0394] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0395] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0396] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응 시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0397] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0398] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0399] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)-기재 촉매를 포함하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

- [0400] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0401] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0402] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0403] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0404] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0405] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0406] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0407] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0408] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0409] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0410] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0411] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0412] b) 생성된 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0413] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0414] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0415] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0416] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및
- [0417] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.
- [0418] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:
- [0419] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당

량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0420] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0421] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0422] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0423] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0424] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0425] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0426] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0427] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0428] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0429] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0430] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0431] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0432] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0433] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

[0434] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 또는 이의 메실레이트 염의 개선된 제조 방법이 제공된다:

[0435] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0436] b) 생성된 AZD9291 아닐린을 아크릴로일 클로라이드 또는 3-클로로프로판오일 클로라이드와 반응시키고, 필요한 경우, 염기로 처리하여 AZD9291을 형성하는 단계; 및

[0437] c) 메실레이트 염을 선택적으로 형성하는 단계.

- [0438] 상기 양태에서 사용된 반응물의 몰 당량은 사용된 AZD9291 니트로디아민의 몰 양에 상대적인 양이고, 즉, 1.0 몰 당량의 AZD9291 니트로디아민이 기본적으로 사용될 것이라고 가정된다.
- [0439] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물을의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0441] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 카르복실산, 살포산 및 무기산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0444] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 ( $C_{1-7}$ -히드로카르빌)COOH, 포름산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, *p*-톨루엔설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0447] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0450] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0453] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

및

[0456] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0457] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0458] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되고, 여기서 수-혼화성 용매는 ( $C_{1-6}$ 알킬)-OH, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 *N*-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택되는 단계;

[0459] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0460] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0461] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.0 내지 2.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0462] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0463] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0464] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0465] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0466] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0467] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매 및 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0468] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0469] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0470] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을, 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0471] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0472] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공

된다:

[0473] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0474] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0475] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0476] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0477] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0478] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0479] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.0005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0480] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0481] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0482] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 적어도 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0483] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0484] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0485] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0486] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0487] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0488] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0489] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0490] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0491] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.0001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0492] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0493] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0494] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 적어도 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0495] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0496] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0497] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0498] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0499] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0500] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 백금(0)-기재 촉매는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서, 또는 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

[0501] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0502] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

[0503] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;

[0504] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

[0505] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

- [0506] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0507] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0508] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0509] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- [0510] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0511] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0512] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및
- [0513] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0514] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0515] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설휠산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0516] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0517] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0518] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설휠산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0519] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0520] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0521] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설휠산, 벤젠설휠산, 염화수소

산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물의 존재 하에서 수행되는 단계; 및

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)-기재 촉매 또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 알코올, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, (C<sub>1-6</sub>알킬)-OH, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸페롤리딘-2-온으로부터 선택된 수

-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물파, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물파, 메탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물파, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물파, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 살포시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;

b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:

- [0551] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0552] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0553] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0554] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0555] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0556] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0557] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 적어도 1.0 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0558] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0559] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0560] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.5 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0561] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0562] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0563] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설폰산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-혼화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0564] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.

- [0565] 본 개시내용의 추가 양태에서, 하기 단계를 포함하는 AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 개선된 형성 방법이 제공된다:
- [0566] a) AZD9291 니트로디아민 또는 이의 염을 팔라듐(0)- 및/또는 백금(0)-기재 촉매의 존재 하에서, 그리고 1.4 내지 1.6 몰 당량의 산의 존재 하에서 수소와 반응시켜, AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 형성하고, 여기서 팔라듐(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.005 몰 당량의 팔라듐(0)을 함유하고, 백금(0)-기재 촉매(존재하는 경우)는 0.001 몰 당량의 백금(0)을 함유하고, 여기서 산은 메탄설휠산을 포함하고, 여기서 반응은 물과, 메탄올, 이소프로판올, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디메틸 셀록시드 및 N-메틸피롤리딘-2-온으로부터 선택된 수-흔화성 용매의 혼합물의 존재 하에서 수행되는 단계;
- [0567] b) 생성된 혼합물을 선택적으로 여과하는 단계.
- [0568] 상기 양태에서 사용된 반응물의 몰 당량은 사용된 AZD9291 니트로디아민의 양에 상대적인 양이고, 즉, 1.0 몰 당량의 AZD9291 니트로디아민이 기본적으로 사용될 것이라고 가정된다.
- [0569] 본 개시내용의 추가 양태는 상기 본 명세서에 기술된 바와 같은 방법 단계 a) 내지 c)에 의해서 제조된 화합물 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0570] 본 개시내용의 추가 양태는 본 명세서에 개시된 임의의 양태, 또는 구현예, 또는 청구범위에 기술된 바와 같은 방법 단계 a)에 의해서 제조된 화합물 AZD9291 아닐린 또는 이의 염을 제공한다.
- [0571] 본 개시내용의 또 다른 양태는 본 명세서에 개시된 임의의 양태, 구현예 또는 청구범위에 기술된 방법 단계 a)를 포함하는, AZD9291 아닐린 또는 이의 염의 제조 방법을 제공한다.
- [0572] 본 개시내용의 추가 양태는 본 명세서에 개시된 임의의 양태, 구현예 또는 청구범위에 기술된 바와 같은 방법 단계 a) 내지 c)에 의해서 제조된 화합물 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0573] 본 개시내용의 또 다른 양태는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 부형제와 관련하여 본 명세서에 개시된 임의의 양태, 구현예 또는 청구범위에 기술된 바와 같은 방법 단계 a) 내지 c)에 의해서 제조된 화합물 AZD9291 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0574] 따라서 본 개시내용의 추가 양태는 본 개시 내용의 임의의 양태, 구현예 또는 청구범위에 의해서 기술된 방법에 의해서 수득 가능한 생성물을 제공한다.
- [0575] 본 개시내용의 또 다른 양태는 본 개시 내용의 임의의 양태, 구현예 또는 청구범위에 의해서 기술된 방법에 의해서 수득된 생성물을 제공한다.
- [0576] 본 명세서에 개시된 하나 이상의 양태, 구현예 및 청구범위는 그 맥락이 주어진 조합이 명확히 적절하지 않고/ 이해되지 않을 것이라고 의미하는 경우를 제외하고는, 함께 조합되어 모든 조합의 추가 양태, 구현예 및 청구범위를 제공할 수 있다.
- [0577] 약어
- [0578] Barg 대기압을 초과하는, bar 단위의 압력
- [0579] Psig 파운드/제곱인치 게이지
- [0580] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해서 추가로 예시된다.
- [0581] 실시예 1
- [0582] AZD9291 니트로디아민(10.0 g), 5% 활성탄 상의 백금(0.001 몰 당량, 50% 물 습식, 0.2 g, 0.02 상대 중량), 메탄설휠산(3.23 g, 1.6 몰 당량) 및 물(100 mL, 10 상대 부피)을 밀봉된 오토클레이브에서 혼합하였다. 헤드스페이스를 5회 사이클의 질소 가압에 의해서 비활성화시켰다. 혼합물을 50°C까지 가온시키고, 헤드스페이스를 수소로의 3회 사이클의 가압에 의해서 퍼징시켰다. 수소 기체를 투입하여 2 barg의 헤드스페이스 압력을 유지하면서 혼합물을 4시간 동안 50°C에서 교반하였다. 용기를 질소 퍼지 사이클에 의해서 비활성화시키고, 혼합물을 여과하여 촉매 입자를 제거하였다. 투명한 여과액을 물(19 mL, 1.8 mol eq) 중에서 2-메틸테트라히드로푸란(60 mL, 6 상대 부피) 및 2 M 수산화나트륨 용액과 혼합하였다. 혼합 기간 후, 혼합물을 정착시키고, 하부 수성 층을 폐기하였다. 유기 층을 물(80 mL, 8 상대 부피)로 1회 세척하고, 이어서 2-메틸테트라히드로푸란(80 mL, 8

상대 부피)으로 희석하였다. 2-메틸테트라히드로푸란 중의 생성물 용액을 감압 하에서 50°C에서 60 mL의 잔류 부피까지 증발시켰다. AZD9291 아닐린(시드)을 첨가하고, 혼합물을 0°C까지 4시간 동안 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 수집된 고체를 2-메틸테트라히드로푸란(20 mL, 2 상대 부피)으로 세척하여 진공 하에서의 건조 후 회백색 분말로서 AZD9291 아닐린(7.0 g, 75% 수율)을 산출하였다. UPLC에 의해서 어떤 검출 가능한 수준의 AZD9291 아닐린 히드록시도 생성된 AZD9291 아닐린 중에서 검출되지 않았다.

#### UPLC 방법

장치	: UV 검출기가 장착된 초고성능 액체 크로마토그래피. 시스템은 선형 구배를 전달할 수 있어야 함.		
컬럼	: UPLC BEH 폐닐 1.7 $\mu$ m, 2.1 x 100mm, 또는 등가물		
상 A	: 물 중의 0.06% v/v 트리플루오로아세트산		
상 B	: 아세토니트릴 중의 0.06% v/v 트리플루오로아세트산		
구배 프로파일 <sup>1</sup>	시간	상 A	상 B
	(분)		
	0.0	90	10
	13	85	15
	20	30	70
	22	90	10
유량	: 0.6 mL min <sup>-1</sup>		
주입 부피	: 1 $\mu$ L		
컬럼 온도	: 45°C		
샘플 온도	: 5°C		
파장	: 245 nm		
샘플 농도	: 1.0 mg/mL (대략)		
희석제	: 40/60/0.1 v/v MeCN/물/트리플루오로아세트산		

[0583]

#### 실시예 2

[0584]

하기에 AZD9291 아닐린의 일반적인 합성이 예시되어 있으며, 여기서 수성 산, 촉매 및 용매계는 다양하였다. 표 1은 적용되는 경우 사용되는 변수 및 양의 아이덴티티를 상술한다. 표 2는 하기에 기술된 방법에 따라서 합성된 AZD9291 아닐린의 HPLC 분석으로부터의 결과를 제공한다.

[0586]

#### AZD9291 아닐린의 일반적인 합성

[0587]

바이오티지 엔데버(Biotage Endeavor) 유리 라이너에, AZD9291 니트로디아민(290 내지 310 mg), 촉매(다양한 형태, 다양한 양), 용매(10 상대 부피, 3.0 mL) 및 산(다양한 형태, 1.5 몰 당량). 라이너를 엔데버 수소화 블록에 넣고, 블록을 밀폐시켰다. 매니폴드를 질소로 페징하였다. 용기를 질소 페지로 3회 페징하였다(4 barg까지, 교반하지 않음). 매니폴드를 수소로 페징하였다. 프로그램을 하기 지시에 따라서 시작하였다:

- 50°C까지 가열
- 300 rpm에서 10분 동안 교반.
- 수소를 44 psig의 전체 헤드스페이스 압력까지 충전하여, 44 psig의 총 수소 분압을 제공함.
- 1000 rpm에서 교반하고, 수소 압력을 유지하고, 흡수를 모니터링함.

[0589]

반응을 수소 하에서 3 내지 4시간 후에 중단하였다. 블록을 대기압에 개방하였다. 반응 혼합물 0.45- $\mu$ m 친수성 주사기 필터(밀리포어(Millipore) LHM)를 통해서 여과하여, 촉매 잔류물을 제거하였다. 여과액을 HPLC 분석을 위해서 샘플링하였다(75:25:0.1(v/v) MeCN/물/트리플루오로아세트산 1.5 mL 중의 1방울).

HPLC 방법

장치	: UV 검출기가 장치된 액체 크로마토그래피. 시스템은 선형 구배를 전달할 수 있어야 함.			
컬럼	: 30 x 4.6 mm 엑스브릿지(XBridge) BEH C18 1.7 $\mu\text{m}$ (워터스(Waters)), 또는 등가물			
구배 프로파일 <sup>1</sup>	: 시간 물 아세토니트 암모늄아세테이 (분) 비 릴 비 트(%w/v)			
	0.0	95	5	0.01
	5.2	10	90	0.01
	5.7	10	90	0.01
	5.8	95	5	0.01
데이터 수집 시간	: 6.2분			
전체 실시 기간	: 평형을 포함하여 8.5분			
유량	: 2.0 mL min <sup>-1</sup>			
주입 부피	: 5 $\mu\text{L}$			
컬럼 온도	: 40°C			
파장	: 225 nm			

[0593]

실험	산	용매	촉매- 금속 유형	촉매 (제조사 상세 사항)	첨가된 촉매의 양(몰 당량) <sup>1, 2</sup>	흡수 종료까지 의 시간(시 간)
A	메탄설폰산	물	백금/ 바나듐	CF1082 BV/W (1% Pt + 2% V/C) (에보니크(Ev onik))	0.001 <sup>3</sup>	1.5
B	메탄설폰산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이(Johns on Matthey))	0.001	1.4
C	메탄설폰산	물	팔리듐	유형 490 (10% Pd/C) (존슨 메테이)	0.005	3.3
D	메탄설폰산	물	루테늄	유형 97 (5% Ru/C) (존슨 메테이)	0.005	반응이 일어나지 않거나 매우 느린 반응
E	메탄설폰산	물	로듐	유형 592 (5% Rh/C) (존슨 메테이)	0.005	1.3
F	메탄설폰산	80:20 v/v 메탄올 / 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	0.7
G	메탄설폰산	80:20 v/v 이소프로판 올 / 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	0.4

[0594]

실험	산	용매	촉매- 금속 유형	촉매 (제조사 상세 사항)	첨가된 촉매의 양(몰 당량) <sup>1, 2</sup>	흡수 종료까지 의 시간(시 간)
H	메탄설폰산	80:20 v/v 테트라히드 로푸란/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.0
J	메탄설폰산	80:20 v/v 아세톤/물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.0
K	메탄설폰산	80:20 v/v 아세토니트 릴/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.1
L <sup>5</sup>	메탄설폰산	80:20 v/v 디메틸 설폐시드/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	>4
M	메탄설폰산	80:20 v/v N- 메틸페놀리 디논/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	2.0
N	아세트산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.3
P	트리플루오로 아세트산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.0

[0595]

실험	산	용매	촉매- 금속 유형	촉매 (제조사 상세 사항)	첨가된 촉매의 양(몰 당량) <sup>1, 2</sup>	흡수 종료까지 의 시간(시 간)
Q	벤젠설폰산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	2.0
R	염화수소산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	2.6
S	황산 <sup>4</sup>	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.6
T	인산	물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.001	1.8
U <sup>5</sup>	메탄설폰산	80:20 v/v 디메틸 설폭시드/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.0025	기록하지 않음
V	트리플루오로 아세트산	80:20 v/v 테트라히드 로푸란/ 물	백금	유형 18 (5% Pt/C) (존슨 메테이)	0.0005	각주 참조 <sup>6</sup>
W	황산 <sup>4</sup>	80:20 v/v N- 메틸피롤리 디논/ 물	팔라듐	유형 490 (10% Pd/C) (존슨 메테이)	0.01	기록하지 않음

[0596]

실험	산	용매	촉매- 금속 유형	촉매 (제조사 상세 사항)	첨가된 촉매의 양(몰 당량) <sup>1, 2</sup>	흡수 종료까지 의 시간(시 간)
X	아세트산	80:20 v/v 아세토니트 릴/ 물	팔라듐	유형 490 (10% Pd/C) (준순 메테이)	0.005	기록하지 않음

표 1: 실시예 2에 예시된 바와 같은 AZD9291 아닐린의 합성에서 사용된 산, 용매 및 촉매의 아이덴티티, 및 사용된 산 및 촉매의 양

<sup>1</sup> AZD9291 니트로디아민에 대한 상대적인 값

<sup>2</sup> 첨가된 촉매의 양은 촉매의 양이 아니라 반응 혼합물에 첨가된 규금속의 양임.

<sup>3</sup> 촉매 중의 백금의 양에 대한 상대적인 촉매 충전량.

<sup>4</sup> 황산을 사용한 반응의 경우, 충전량은 0.75 mol eq였는데, 그 이유는 황산은 이양자성이어서, 제2 pKa(2)가 첫 번째 것과 동일한 효과를 갖기에 충분히 산성이기 때문임.

<sup>5</sup> 완전한 전환을 얻기 위해서, 반응 L을 더 높은 촉매 적재량(0.0025 mol eq, 대 0.001 mol eq)으로 반복하였음(반응 U 참고).

<sup>6</sup> 이 실험은 예상한 것보다 훨씬 더 느렸고, 따라서 반응 V와 동시에 실시된 반응 N, P, Q, R, S 및 T 이후에 완결되었고, HPLC 분석을 위해서 샘플링하였고, 더 많은 촉매(16 mg, 0.003 mol eq)를 반응 V에 첨가하고, 반응을 재시작하였음. 동일한 조건 하에서 추가 60분 후에 반응 V로부터의 샘플을 취하고, 그 후 반응을 완결시켰음.

실험	HPLC 분석-면적 % <sup>1</sup>		
	AZD9291 아닐린	AZD9291 니트로디아민	AZD9291 아닐린 히드록시
A	98.67	ND	ND
B	98.47	ND	ND
C	98.54	ND	0.16
D <sup>2</sup>	데이터 없음	데이터 없음	데이터 없음
E	97.37	ND	0.76
F	98.99	ND	ND
G	99.17	ND	ND
H	99.23	ND	ND
J <sup>3</sup>	96.36	ND	ND
K	98.73	0.43	ND
L	78.10	20.59	ND
M	98.89	ND	ND
N	99.00	ND	ND
P	98.94	ND	ND
Q	99.14	ND	ND
R	99.21	ND	ND
S	98.91	ND	ND
T	98.98	ND	ND
U	98.67	ND	ND
V	98.93	ND	ND
W	96.68	ND	0.10
X	94.00	4.93	ND

표 2: 실시예 2에 따라서 합성된 바와 같은 AZD9291 아닐린의 HPLC 분석

<sup>1</sup>ND=검출되지 않음. 방법의 예측된 검출 한계는 0.1 면적% 이하임<sup>2</sup>반응이 일어나지 않거나 매우 느린 반응이 본 실험에 대해서 관찰되었음.

HPLC 데이터 수집되지 않음.

<sup>3</sup>AZD9291 아닐린 히드록시의 어떤 검출 가능한 수준도 본 실험에서 관찰되지

않았지만, 반응 혼합물 중의 아세톤의 존재로 인해서 다른 불순물이 관찰되었음.

총 다른 불순물의 수준은 2.91 면적%였음.