



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년11월30일  
 (11) 등록번호 10-1803499  
 (24) 등록일자 2017년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 495/04 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
 C07D 417/12 (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
 C07D 495/04 (2013.01)  
 C07D 403/12 (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2015-0189343  
 (22) 출원일자 2015년12월30일  
 심사청구일자 2015년12월30일  
 (65) 공개번호 10-2016-0082479  
 (43) 공개일자 2016년07월08일  
 (30) 우선권주장  
 1020140192918 2014년12월30일 대한민국(KR)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020110139653 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**한미약품 주식회사**  
 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214  
 (72) 발명자  
**백종욱**  
 서울특별시 동작구 사당로13길 31, 104동 1901호  
 (사당동, 두산위브 트레지움)  
**정재혁**  
 서울특별시 동작구 장승배기로4길 9, 121동 604호  
 (상도동, 상도 더샵 아파트)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**리엔목특허법인**

전체 청구항 수 : 총 20 항

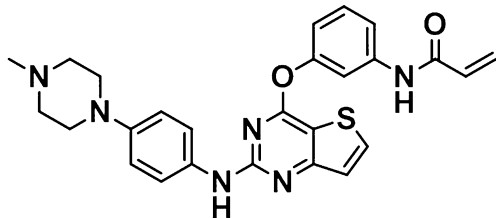
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **싸이에노피리미딘 화합물의 신규 제조방법 및 이에 사용되는 중간체**

**(57) 요약**

본 발명은 타이로신 카이네이즈(tyrosine kinase), 특히 변이성 상피세포 성장인자 수용체(mutant epidermal growth factor receptor) 타이로신 카이네이즈를 선택적으로 억제하는 활성을 갖는 하기 화학식 1의 싸이에노피리미딘 유도체의 신규한 제조방법 및 이에 사용되는 신규한 중간체에 관한 것이다.

[화학식 1]



(52) CPC특허분류

**C07D 417/12** (2013.01)

(72) 발명자

**김호석**

전라북도 전주시 완산구 삼천천변1길 46, 106동  
1302호 (삼천동1가, 흥건삼천1차아파트)

**하태희**

경기도 화성시 동탄문화센터로 38, 413동 2101호  
(반송동, 솔빛마을서해그랑블아파트)

**서귀현**

경기도 수원시 권선구 동수원로145번길 24, 225동  
502호 (권선동, 수원아이파크시티2단지)

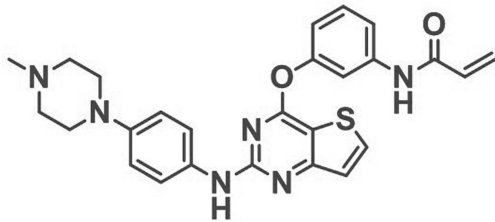
명세서

청구범위

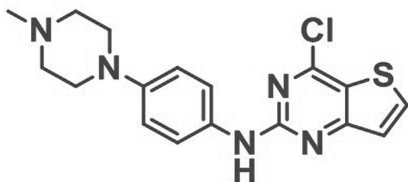
청구항 1

- a. 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 염소화제와 반응시켜 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및
- b. 상기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 8의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기와 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

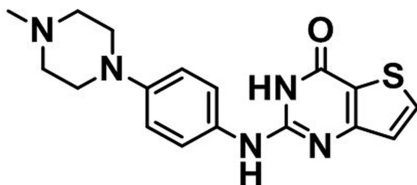
[화학식 1]



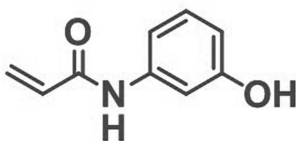
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 8]

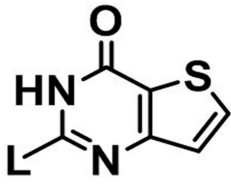


청구항 2

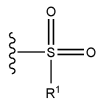
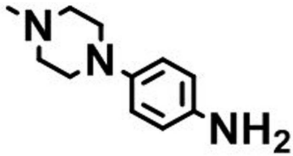
제1항에 있어서, 상기 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기의 단계로 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법:

- c. 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 9의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 유기산과 반응시키는 단계:

[화학식 4]



[화학식 9]



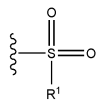
상기 식에서, L은 또는 할로젠이고, 여기서 R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 단계 c의 유기산이 아세트산, 트리플로오로아세트산 및 이의 혼합용액으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 4**

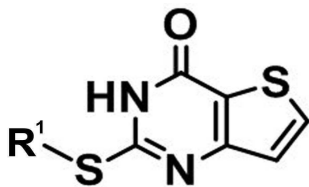
제2항 또는 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 L



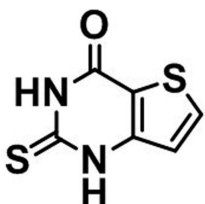
이 인 경우, 하기 단계로 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법:

- d. 화학식 7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알킬화제 및 염기와 반응시켜 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및
- e. 상기 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 산화제와 반응시키는 단계:

[화학식 6]



[화학식 7]



상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 상기 단계 d의 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 상기 단계 d의 반응이 아세트니트릴, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 2-부탄올, 이소프로판올 및 이들과 물의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 상기 단계 d의 알킬화제가 R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> 또는 R<sup>1</sup>-O-S(O)<sub>2</sub>-O-R<sup>1</sup>이고, 상기 R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이며, R<sup>2</sup>는 할로젠인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 단계 d의 알킬화제가 다이메틸설페이트, 메틸아이오다이드, 에틸아이오다이드, 벤질브로마이드, 벤질클로라이드 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 9**

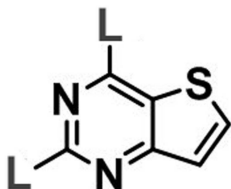
제4항에 있어서, 상기 단계 e의 산화제가 과산화수소수, 메타클로로퍼옥시벤조산, 퍼옥시아세트산, 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트, 옥손 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 10**

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 L이 할로젠인 경우, 하기 단계로 수득되는 것을 특징으로 하는, 방법:

f. 화합물 5의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 염기의 존재하에 가수분해시키는 단계:

[화학식 5]



상기 식에서, L은 할로젠이다.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 단계 f의 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는

는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 상기 단계 f의 반응이 테트라히드로퓨란, 다이옥산, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 2-부탄올, 이소프로판올 및 이들과 물의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 상기 L은 염소(chlorine)인 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 14**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 a가 아세토니트릴, 다이클로로메탄, 클로로포름, 다이옥산, N'N'-다이메틸포름아미드, N'N'-다이메틸아세트아미드 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 15**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 a의 염소화제가 포스포러스옥시클로라이드( $\text{POCl}_3$ ), 포스포러스트라이클로라이드( $\text{PCl}_3$ ), 포스포러스펜타클로라이드( $\text{PCl}_5$ ), 포스젠( $\text{COCl}_2$ ), 다이포스젠( $\text{Cl}_3\text{CO}_2\text{CCl}_3$ ), 트라이포스젠( $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{CCl}_3$ ), 염소( $\text{Cl}_2$ ), 옥살릴클로라이드( $(\text{COCl})_2$ ), 싸이오닐클로라이드( $\text{SOCl}_2$ ), 설프릴클로라이드( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 b의 염기가 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.

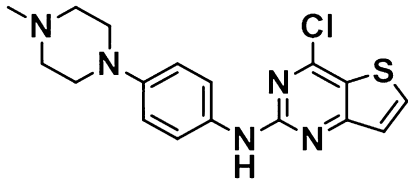
**청구항 17**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 b의 반응이 아세토니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 아이소프로필아세테이트, N'N'-다이메틸포름아미드, N'N'-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행되는 것을 특징으로 하는, 방법.

**청구항 18**

화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

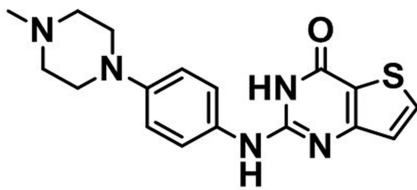
[화학식 2]



청구항 19

화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 3]



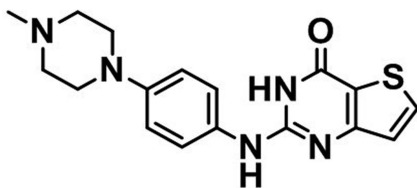
청구항 20

삭제

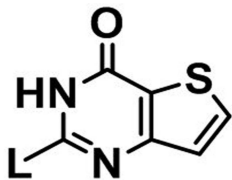
청구항 21

화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 9의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 유기산과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법:

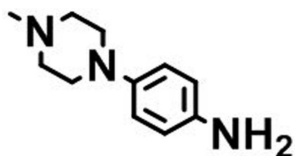
[화학식 3]

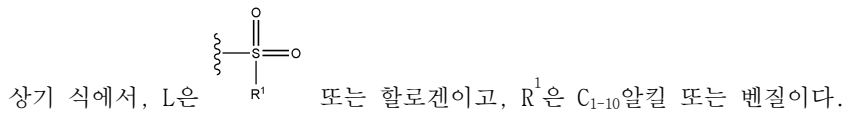


[화학식 4]



[화학식 9]





**발명의 설명**

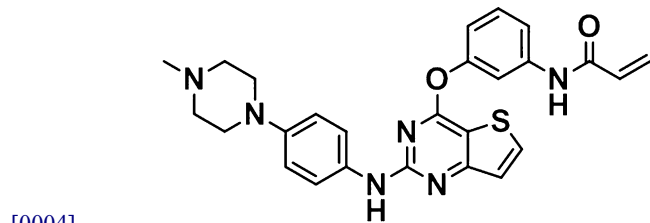
**기술 분야**

[0001] 본 발명은 타이로신 카이네이즈(tyrosine kinase), 특히 변이성 상피세포 성장인자 수용체(mutant epidermal growth factor receptor) 타이로신 카이네이즈를 선택적으로 억제하는 활성을 갖는 싸이에노피리미딘 화합물의 신규 제조방법 및 이에 사용되는 신규한 중간체에 관한 것이다.

**배경 기술**

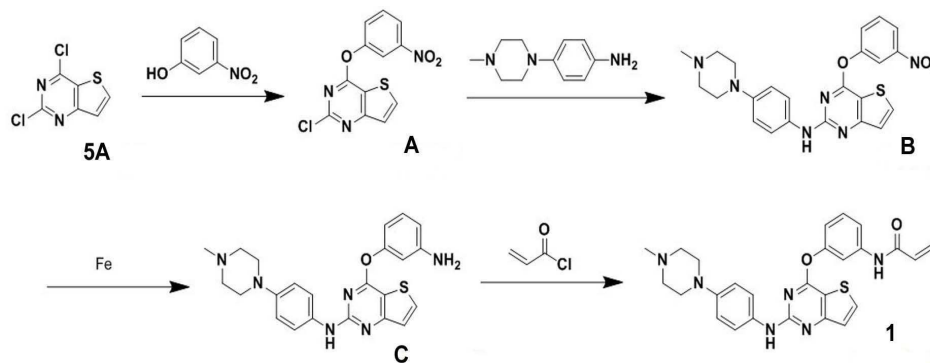
[0002] 미국특허 제8,957,065호 및 국제공개공보 제 WO 2011/162515 호에는 변이성 상피세포 성장인자 수용체 타이로신 카이네이즈를 선택적으로 억제하는 활성을 갖는 하기 화학식 1의 싸이에노피리미딘 화합물이 개시되어 있다.

[0003] [화학식 1]



[0005] 또한, 상기 문헌은 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 구체적으로, 하기 반응식 1과 같이 화학식 5A의 2,4-디클로로싸이에노[3,2-d]피리미딘을 3-나이트로페놀과 반응시켜 화학식 A의 화합물을 제조하고, 화학식 A의 화합물을 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린과 반응시켜 화학식 B의 화합물을 제조한 뒤, 화학식 B의 화합물의 니트로기를 환원시켜 화학식 C의 화합물을 제조하고, 화학식 C의 화합물을 아크릴로일 클로라이드와 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조한다.

[0006] [반응식 1]



[0008] 그러나, 상기 반응식 1의 경로를 통한 합성법은 제법상 다음과 같은 문제점이 있다. 화학식 B의 화합물을 수득하는 단계에서 생성되는 불순물을 제거하기 위해 컬럼 크로마토그래피 정제법을 이용하였으나, 이는 공업적 생산에 부적합하고 수율도 낮은 문제점이 있다. 화학식 B의 화합물의 니트로기를 환원시키기 위해 철을 과량으로 사용해야 하고, 수득한 화학식 C의 화합물을 취급하기 곤란한 아크릴로일 클로라이드와 반응시키는 과정이 필요하다. 또한, 화학식 C의 화합물 및 화학식 1의 화합물 모두 공업적 생산에 적용하기 곤란한 컬럼 크로마토그래피법으로 정제해야 하는 어려움이 있다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 용이하고 선택적 반응성을 높일 수 있는, 선택적 타이로신 카이네이즈 활성 억제제의 신규

한 제조방법을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0010] (특허문헌 0001) 미국특허 제8,957,065호
- (특허문헌 0002) 국제공개공보 제 WO 2011/162515 호

**발명의 내용**

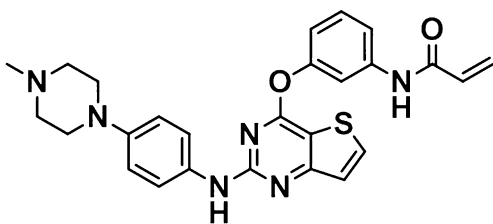
**해결하려는 과제**

- [0011] 본 발명의 목적은 싸이에노피리미딘 화합물을 효율적이고 고수율 및 고순도로 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 다른 목적은 상기 싸이에노피리미딘 화합물의 제조방법에 사용되는 중간체를 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 중간체의 제조방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

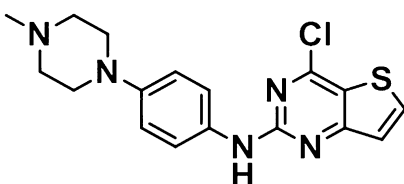
- [0014] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 a. 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 염소화제와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시켜 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및 b. 상기 화학식 2의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 8의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0015] [화학식 1]



[0016]

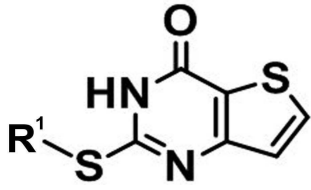
[0017] [화학식 2]



[0018]



[0034] [화학식 6]

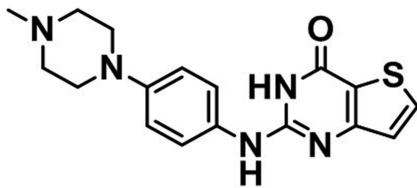


[0035]

[0036] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

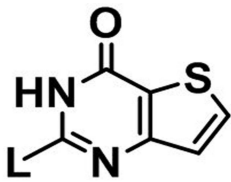
[0037] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 9의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 유기산과, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다:

[0038] [화학식 3]



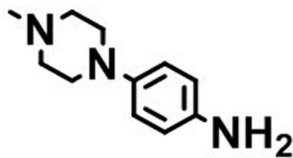
[0039]

[0040] [화학식 4]

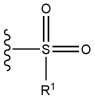


[0041]

[0042] [화학식 9]



[0043]

[0044] 상기 식에서, L은  또는 할로젠이고, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

**발명의 효과**

[0045] 본 발명의 방법에 따라, 변이성 상피세포 성장인자 수용체 타이로신 카이네이즈에 의해 유발된 암의 치료 약제로서 유용한 화학식 1의 화합물을 종래 기술보다 간편하며 효율적으로 공업적 대량생산할 수 있게 되었다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0046] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

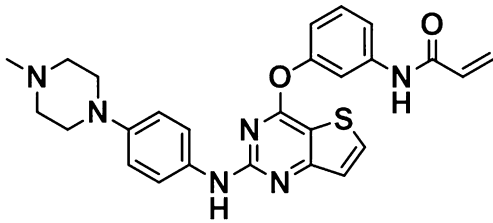
[0047] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 플루오린(fluorine), 염소, 브로민(bromine) 및 요오드, 바람직하게는 염소, 브로민 및 요오드, 더욱 바람직하게는 염소이다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 직쇄형 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미하며, 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 등이 있다.

[0049] 본 명세서에서 케토형(keto form)으로 표기된 화학식 3, 화학식 4, 화학식 6 또는 화학식 7의 화합물의 구조는 엔올형(enol form)으로도 표기할 수 있다.

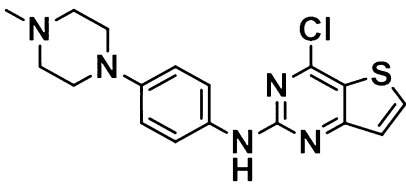
[0050] 본 발명은 a. 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 염소화제와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시켜 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계; 및 b. 상기 화학식 2의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 8의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

[0051] [화학식 1]



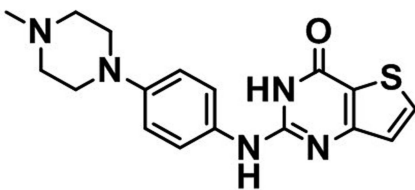
[0052]

[0053] [화학식 2]



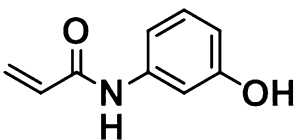
[0054]

[0055] [화학식 3]



[0056]

[0057] [화학식 8]



[0058]

[0059] **화학식 3의 화합물을 출발물질로 하는 화학식 2의 화합물의 제조**

[0060] 본 발명은 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유기용매의 존재하에 염소화제와 반응시켜 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득하는 단계 a를 제공한다.

[0061] 상기 화학식 2의 화합물의 제조공정의 반응에서 사용되는 유기용매가 아세트니트릴, 다이클로로메탄, 클로로포름, 다이옥산, N,N'-다이메틸포름아미드, N,N'-다이메틸아세트아미드 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 유기용매는 아세트니트릴일 수 있다. 이때, 사용되는 유기용매의 양은 화학식 3의 화합물 1 g에 대하여 1 내지 10 mL, 구체적으로 2 내지 7 mL, 더욱 구체적으로 3

내지 5 mL일 수 있다.

[0062] 상기 반응에서 사용될 수 있는 염소화제는 포스포러스옥시클로라이드( $\text{POCl}_3$ ), 포스포러스트라이클로라이드( $\text{PCl}_3$ ), 포스포러스펜타클로라이드( $\text{PCl}_5$ ), 포스젠( $\text{COCl}_2$ ), 다이포스젠( $\text{ClCO}_2\text{CCl}_3$ ), 트라이포스젠( $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{CCl}_3$ ), 염소( $\text{Cl}_2$ ), 옥살릴클로라이드( $(\text{COCl})_2$ ), 싸이오닐클로라이드( $\text{SOCl}_2$ ), 설프릴클로라이드( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 및 이의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 염소화제는 포스포러스옥시클로라이드( $\text{POCl}_3$ )일 수 있다. 상기 염소화제의 사용량은 화학식 3의 화합물 1.0 몰 당량에 대하여 1.0 내지 5.0 몰 당량, 구체적으로는 2.0 내지 4.0 몰 당량일 수 있다.

[0063] 상기 포스포러스옥시클로라이드는 상기 서술한 유기용매와 혼합하여 반응용액에 첨가할 수 있다. 상기 혼합용매는 아세토니트릴 및 포스포러스옥시클로라이드를 부피비로 10:1 내지 1:1, 구체적으로는 5:1 내지 3:1의 비율로 혼합하여 사용할 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 반응을 위해 아세토니트릴 용매에 화학식 3의 화합물을 먼저 용해시킨 뒤, 아세토니트릴 및 포스포러스옥시클로라이드가 부피비로 1:1 내지 2:1의 비율로 혼합된 혼합용매를 첨가할 수 있다.

[0064] 상기 반응은 50°C 내지 100°C, 구체적으로는 60°C 내지 90°C, 더욱 구체적으로는 70°C 내지 80°C의 온도에서, 10분 내지 10시간, 구체적으로는 0.5시간 내지 5시간, 더욱 구체적으로 1시간 내지 2시간 동안 교반하면서 수행될 수 있다.

[0065] 상기 화학식 2의 화합물은, 유기용매와 반응시킨 반응용액에 5°C 내지 25°C, 구체적으로 10°C 내지 20°C의 온도에서 수산화나트륨 수용액을 첨가하여, 화학식 2의 화합물을 침전시켜 고상의 형태로 수득할 수 있다.

[0066] 또한, 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물 제조공정은, 상기 단계에서 수득한 화학식 2의 화합물을 다시 유기용매에 용해시킨 뒤, 감압 증류 후 유기용매 또는 수산화성 유기용매 중에서 결정화하여 순도를 높이는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0067] 상기 화학식 2의 화합물의 순도를 높이는 단계에서, 화학식 2의 화합물을 용해하기 위해 사용되는 유기용매가 다이클로로메탄, 클로로포름, 에틸아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 유기용매는 다이클로로메탄 및 메탄올의 혼합용매일 수 있고, 이때 이들 용매의 혼합 비율은 부피비로 1:1 내지 5:1, 구체적으로는 1:1 내지 2:1일 수 있다. 상기 혼합용매를 이용한 반응은 10°C 내지 50°C, 구체적으로 15°C 내지 40°C, 더욱 구체적으로 20°C 내지 30°C의 온도에서, 1 내지 10시간, 구체적으로는 1 내지 5시간, 더욱 구체적으로 1 내지 2시간 동안 교반함으로써 수행될 수 있다.

[0068] 상기 화학식 2의 화합물의 순도를 높이는 단계에서, 감압 증류 후 결정화하여 순도를 높이기 위해 사용되는 유기용매 또는 수산화성 유기용매가 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 및 이들과 물의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면 상기 유기용매는 아세톤 및 물의 혼합용매일 수 있다. 이때, 상기 혼합용매의 혼합 비율은 부피비로 아세톤 및 물이 10:1 내지 1:1, 구체적으로는 6:1 내지 3:1일 수 있다. 상기 혼합용매를 이용한 결정화는 10°C 내지 50°C, 구체적으로는 15°C 내지 40°C, 더욱 구체적으로는 20°C 내지 30°C의 온도에서, 1 내지 10시간, 구체적으로는 1 내지 5시간, 더욱 구체적으로는 1 내지 2시간 동안 교반함으로써 수행될 수 있다.

[0069] **화학식 2의 화합물을 출발물질로 하는 화학식 1의 화합물의 제조**

[0070] 본 발명은 화학식 2의 화합물(상기 서술된 바와 같이 수득됨) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 8의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기와, 바람직하게 유기용매의 존재하에 반응시켜 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계 b를 제공한다.

[0071] 화학식 1의 화합물의 제조공정에서, 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응하는 화학식 8의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 2의 화합물 1 몰 당량에 대하여 1.0 내지 2.0 몰 당량, 구체적으로는 1.1 내지 1.5 몰 당량, 더욱 구체적으로는 1.2 내지 1.3 몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

[0072] 상기 화학식 1의 화합물의 제조공정은 유기용매 하에서 수행될 수 있다. 상기 유기용매는 아세토니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 아이소프로필아세테이트, N'N'-다이메틸포름아미드, N'N'-다이메틸아세트아미드, 다이메틸설폭사이드 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택

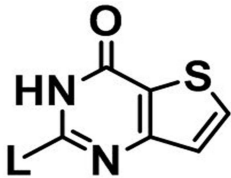
된 것일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 유기용매는 아세트니트릴일 수 있다. 사용되는 유기용매의 양은 화학식 2의 화합물 1 g에 대하여 5 내지 20 mL, 구체적으로 7 내지 15 mL, 더욱 구체적으로는 8 내지 12 mL일 수 있다. 상기 반응은 용매의 환류온도에서 1 내지 10시간, 구체적으로 3 내지 8시간, 더욱 구체적으로 5 내지 7시간 동안 수행될 수 있다.

[0073] 또한, 상기 반응에 사용되는 염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨 및 이의 혼합물일 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 염기는 탄산칼륨 또는 탄산나트륨일 수 있다. 반응에 사용되는 염기의 양은 화학식 2의 화합물 1 몰 당량에 대하여 1.0 내지 5.0 몰 당량, 구체적으로는 2.5 내지 3.5 몰 당량의 양으로 사용될 수 있고, 본 발명의 일 구체예에 의하면 3.0 몰 당량일 수 있다.

[0074] 상기 화학식 1의 화합물은, 화학식 8의 화합물과 반응한 반응용액을 30℃ 이하, 구체적으로 30℃ 내지 20℃의 온도에서 물을 첨가하여, 화학식 1의 화합물을 침전시켜 고상의 형태로 수득할 수 있다. 상기 첨가되는 물의 양은 화학식 2의 화합물 1 g에 대하여 10 내지 30 mL, 구체적으로 15 내지 25 mL일 수 있다.

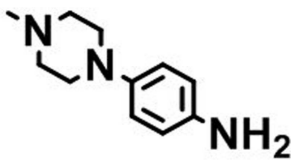
[0075] 상기 제조공정(및 또한 전체공정으로부터 독립적으로)에서, 상기 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은, 하기 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 화학식 9의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 유기산과, 바람직하게 유기용매의 존재하에서 반응시키는 단계 c에 의해 수득될 수 있다:

[0076] [화학식 4]





[0077]

[0078] [화학식 9]

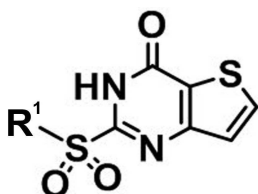


[0079]

[0080] 상기 식에서 L은  또는 할로젠이고, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

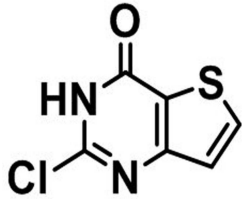
[0081] 상기 화학식 4의 화합물에서, L은 이탈기(leaving group)로서  또는 할로젠일 수 있고, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이고, 할로젠은 브로민, 염소 또는 요오드일 수 있다. 구체적으로, L은 메탄설포닐(여기서 R<sup>1</sup>은 메틸이다) 또는 염소일 수 있다. 더욱 구체적인 일 구체예에서 L은 염소이다. 구체적으로, 상기 화학식 4의 화합물은 하기 화학식 4A의 화합물 또는 하기 화학식 4B의 화합물일 수 있다:

[0082] [화학식 4A]



[0083]

[0084] [화학식 4B]



[0085]  
 [0086] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다. 구체적인 실시예에서, R<sup>1</sup>은 메틸이다.

[0087] 상기 화학식 3의 화합물 제조공정에서, 화학식 4의 화합물과 반응하는 화학식 9의 화합물은 화학식 4의 화합물 1.0 몰 당량에 대하여 1.0 내지 2.0 몰 당량, 구체적으로 1.2 내지 1.5몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

[0088] 또한, 상기 반응에 사용되는 유기산은 아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 이의 혼합물일 수 있으며, 화학식 4의 화합물 1.0 몰 당량에 대하여 2.0 내지 5.0 몰 당량, 구체적으로 2.5 내지 3.0몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

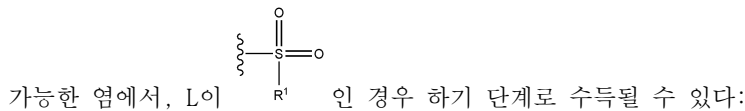
[0089] 상기 반응은 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 2-부탄올, 이소프로판올 및 이들의 혼합물로서 이루어진 군으로부터 선택된 용매 하에서 수행될 수 있고, 반응 조건은 60℃ 내지 100℃, 구체적으로 80℃에서, 3 내지 20시간, 구체적으로 6 내지 18시간 동안 가열환류함으로써 수행될 수 있다.

[0090] 상기 반응 혼합물은 두 가지 방법에 의해 화학식 3의 화합물을 획득할 수 있다.

[0091] 첫 번째 방법은 추출법으로서 반응온도를 상온으로 냉각한 후 탄산수소나트륨을 사용하여 중화하고, 다이클로로메탄을 이용하여 추출한 다음 감압증류하고, 에틸아세테이트를 사용하여 결정화하여 고상의 형태로 획득하는 것이다.

[0092] 두 번째 방법은 결정화법으로서 반응 종결 후 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민 등의 염기를 첨가하여 중화한 후 10℃ 내지 30℃로 냉각하여 고상의 형태로 획득하는 것이다.

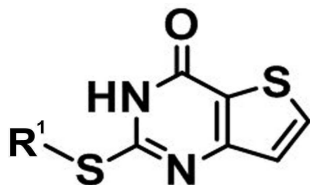
[0093] 상기 제조공정(및 또한 전체공정으로부터 독립적으로)에서, 상기 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용



[0094] d. 화학식 7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알킬화제 및 염기와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시켜 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 획득하는 단계; 및

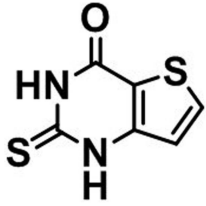
[0095] e. 상기 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 산화제와, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시키는 단계:

[0096] [화학식 6]



[0097]

[0098] [화학식 7]



[0099]

[0100] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다. 구체적인 일 구체예에 의하면, R<sup>1</sup>은 메틸이다.

[0101] 상기 단계 d에서, 화학식 7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 알킬화제 및 염기와, 바람직하게 유기용매의 존재하에 반응시켜 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 수득한다. 상기 화학식 7의 화합물은 대한민국 특허출원 제2014-0131943호에 기재된 방법에 의해 제조되거나, 상업적으로 이용가능하다.

[0102] 상기 단계 d의 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 화학식 7의 화합물의 1.0 몰 당량에 대하여 1.5 내지 3.0 몰 당량, 구체적으로 2.0 내지 2.5 몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

[0103] 또한, 상기 단계 d의 반응은 아세트니트릴, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 2-부탄올, 이소프로판올 및 이들과 물의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행될 수 있으며, 구체적으로 물과 에탄올이 1:9 내지 9:1, 더욱 구체적으로 1:1의 부피비로 혼합된 혼합 용매 하에서 수행될 수 있다. 사용되는 유기용매의 양은 화학식 7의 화합물 1 g에 대하여 5 내지 20 mL, 구체적으로 8 내지 15 mL일 수 있다.

[0104] 또한, 알킬화 반응에 사용되는 알킬화제는 R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup> 또는 R<sup>1</sup>-O-S(O)<sub>2</sub>-O-R<sup>1</sup>일 수 있으며, 여기서 R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이고, R<sup>2</sup>는 할로젠이다. 상기 알킬화제의 구체적인 예로는 다이메틸설페이트, 메틸아이오다이드, 에틸아이오다이드, 벤질브로마이드, 벤질클로라이드, 다이알킬설페이트 및 이들의 혼합물을 들 수 있으며, 더욱 구체적으로 다이메틸설페이트 단독, 또는 메틸아이오다이드와 다이메틸설페이트의 혼합물이 사용될 수 있다. 상기 알킬화제는 1.0 몰 내지 1.4 몰의 양으로 사용될 수 있다.

[0105] 상기 단계 d의 반응은 15°C 내지 30°C, 구체적으로 상온에서, 2 내지 6시간 동안, 구체적으로 3 내지 4시간 동안 수행될 수 있으며, 유기용매를 감압증류하고 진한 염산을 사용하여 pH를 2.0 내지 2.5로 조절한 후, 반응용액을 5°C 내지 10°C로 냉각하고 여과하여 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다.

[0106] 상기 단계 e에서, 화학식 6의 화합물을 산화제와 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득한다.

[0107] 상기 단계 e의 산화제는 과산화수소수, 메타클로로퍼옥시벤조산, 퍼옥시아세트산, 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 및 포타슘 모노퍼설페이트(예를 들어, 옥손)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 구체적으로 메타클로로퍼옥시벤조산일 수 있다.

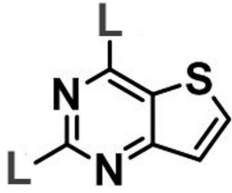
[0108] 상기 산화제로서 메타클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)은 화학식 6의 화합물 1 몰 당량에 대하여 2.0 내지 5.0 몰 당량, 구체적으로 2.5 내지 3.0 몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

[0109] 상기 단계 e의 반응은 다이클로로메탄, 아세트니트릴, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 메틸아세테이트, 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 디에틸에테르 및 이의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행될 수 있고, 구체적으로는 메틸아세테이트 또는 에틸아세테이트 하에서 수행될 수 있다. 상기 단계 e에서 사용되는 유기용매의 양은 화학식 6의 화합물 1 g에 대하여 5 내지 15 mL, 구체적으로 7 내지 10 mL일 수 있다. 반응은 15°C 내지 30°C, 구체적으로 상온에서, 2 내지 6시간 동안, 구체적으로 3 내지 4시간 동안 수행될 수 있으며, 반응액의 고체 생성물을 여과하여 화학식 4의 화합물을 수득할 수 있다.

[0110] 상기 제조공정(및 또한 전체공정으로부터 독립적으로)에서, 상기 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서, L이 할로젠인 경우 하기 단계로 수득될 수 있다:

[0111] f. 화합물 5의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 염기의 존재하에 가수분해시키는 단계:

[0112] [화학식 5]

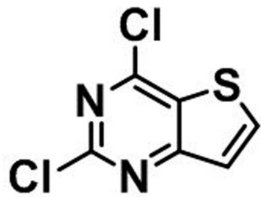


[0113]

[0114] 상기 식에서, L은 할로겐이다.

[0115] 구체적으로, 상기 화학식 5의 화합물은 하기 화학식 5A의 화합물일 수 있다:

[0116] [화학식 5A]



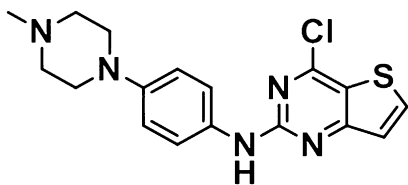
[0117]

[0118] 상기 가수분해 단계에서 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 화학식 5의 화합물 1.0 몰 당량에 대하여 1.5 내지 3.0 몰 당량, 구체적으로 2.0 내지 2.5 몰 당량의 양으로 사용될 수 있다.

[0119] 상기 반응은 테트라히드로퓨란, 다이옥산, 아세트니트릴, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 2-부탄올, 이소프로판올 및 이들과 물의 혼합용매로 구성된 군으로부터 선택된 유기용매 하에서 수행될 수 있으며, 구체적으로 물과 이들의 부피 비가 1:9 내지 9:1, 구체적으로 5:1 내지 3:1일 수 있다. 상기 유기용매의 양은 화학식 5의 화합물 1 g에 대하여 5 내지 15 mL일 수 있다. 반응은 20°C 내지 80°C, 구체적으로 30°C 내지 60°C의 온도에서, 3 내지 5시간 동안 수행될 수 있으며, 반응 온도를 상온으로 냉각한 후 반응액에 1.5 내지 2.0 당량의 아세트산을 적가하여 pH를 4 내지 6으로 조정하여 고상의 형태로 수득할 수 있다.

[0120] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 하기 화학식 2의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

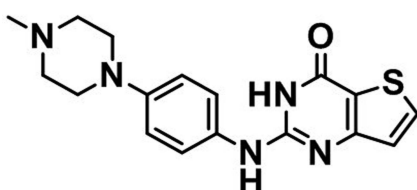
[0121] [화학식 2]



[0122]

[0123] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 하기 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0124] [화학식 3]

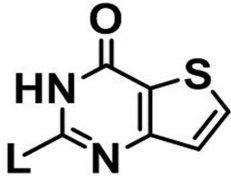


[0125]

[0126] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 하기 화학식 4의 화합물 또는 이

의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0127] [화학식 4]



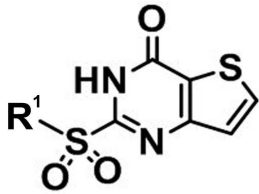
[0128]



[0129] 상기 식에서 L은 또는 할로젠이고, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

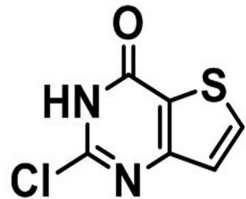
[0130] 본 발명의 일 구체예에 의하면, 상기 화학식 4의 화합물은 화학식 4A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 화학식 4B 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 화합물일 수 있다:

[0131] [화학식 4A]



[0132]

[0133] [화학식 4B]

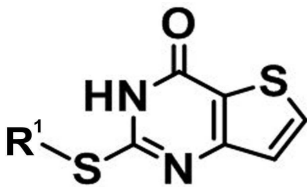


[0134]

[0135] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

[0136] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 하기 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0137] [화학식 6]

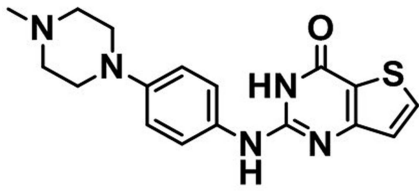


[0138]

[0139] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

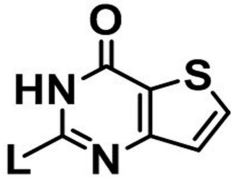
[0140] 또한, 본 발명은 화학식 4의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 9의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 유기산과, 바람직하게는 유기용매의 존재하에 반응시켜 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 3의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다:

[0141] [화학식 3]



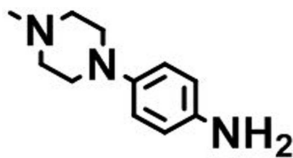
[0142]

[0143] [화학식 4]

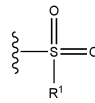


[0144]

[0145] [화학식 9]



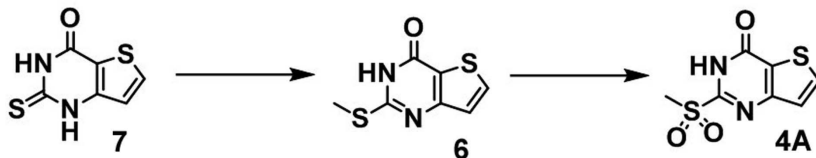
[0146]

[0147] 상기 식에서, L은  또는 할로젠이고, R<sup>1</sup>은 C<sub>1-10</sub>알킬 또는 벤질이다.

[0148] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명이 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0149] I. N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아미노)싸이예노[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)의 제조-(1)

[0150] 실시예 1. 2-(메틸술포닐)싸이예노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4A)의 제조



[0151]

[0152] 1.1. 2-(메틸싸이오)싸이예노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 6)의 제조

[0153] 2-싸이옥소-2,3-다이하이드로싸이예노[3,2-d]피리미딘-4(1H)-온(화학식 7) 90 g(0.49 mol)을 에탄올 900 mL에 용해시킨 다음, 물 900 mL에 수산화나트륨 58.6 g을 용해시킨 수용액을 첨가하고, 반응용액의 온도를 25℃로 유지하면서 다이메틸설페이트 32 mL를 첨가하여 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상기 반응용액의 온도를 5℃로 유지하면서 12 N 염산 수용액으로 pH를 2로 조절하고, 이를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물 500 mL로 세척한 뒤, 훈풍 건조하여 표제 화합물인 2-(메틸싸이오)싸이예노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 6) 93 g(수율: 96%)을 수득하였다.

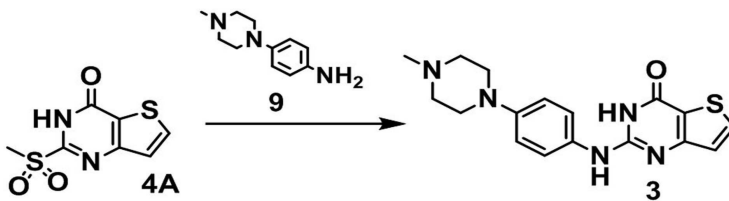
[0154]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.77(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.29(s, 1H), 3.42(s, 1H), 2.51(s, 3H)

[0155] 1.2. 2-(메탄술포닐)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4A)의 제조

[0156] 상기 실시예 1.1에서 수득한 2-(메틸싸이오)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 6) 90 g(0.45 mol)을 에틸아세테이트 1.80 l에 용해시킨 다음, 4°C에서 메타클로로퍼옥시벤조산 315 g을 첨가하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응온도를 25°C로 승온시켜 12시간 동안 교반한 뒤, 생성된 고체를 여과하여 표제 화합물인 2-(메탄술포닐)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4A) 84 g(수율: 81%)을 수득하였다.

[0157]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39(d, 1H), 7.61(d, 1H), 3.45(s, 3H)

[0158] 실시예 2. 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3)의 제조



[0159]

[0160] 2.1. 추출법에 의한 제조

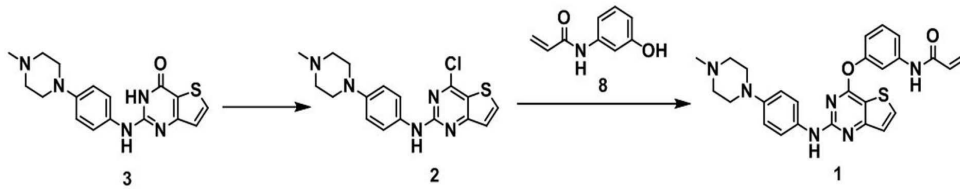
[0161] 상기 실시예 1.2에서 수득한 2-(메탄술포닐)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4A) 10 g을 아세트니트릴 500 mL에 용해시킨 다음, 25°C에서 트리플루오로아세트산 10 mL 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(화학식 9) 9 g을 가하여 가열 환류하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상기 반응용액을 상온에서 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화하고, 여기에 다이클로로메탄 250 mL를 가하여 추출하고 감압증류하였다. 얻어진 잔사에 에틸아세테이트 10 mL을 가한 후, 생성된 고체를 여과 및 혼풍 건조하여 표제 화합물인 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3) 12 g(수율: 81%)을 수득하였다.

[0162]  $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  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)

[0163] 2.2. 결정화법에 의한 제조

[0164] 상기 실시예 1.2에서 수득한 2-(메탄술포닐)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4A) 50 g을 아세트니트릴 500 mL에 용해시킨 다음, 25°C에서 트리플루오로아세트산 50 mL 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(화학식 9) 45 g을 가하여 가열 환류하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상기 반응용액을 상온에서 포화탄산수소나트륨 수용액으로 중화하였다. 이때, 생성된 고체를 여과하고 물 500 mL로 세척한 뒤, 혼풍 건조하여 표제 화합물인 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3) 70 g(수율: 94%)을 수득하였다.

[0165] 실시예 3. N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)의 제조



[0166]

[0167] **3.1. 4-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)사이애노[3,2-d]피리미딘-2**

[0168] **-아민(화학식 2)의 제조**

[0169] 상기 실시예 2에서 수득한 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)사이애노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3) 150 g(0.44 mol)을 아세트니트릴 600 mL에 용해시킨 다음, 반응온도를 75℃까지 상온하고, 여기에 포스포러스옥시클로라이드(POCl<sub>3</sub>) 124 mL를 아세트니트릴 150 mL에 희석시킨 용액을 가한 뒤, 75℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응온도를 25℃로 냉각시키고, 0℃ 내지 4℃의 냉각수 1.5 l를 반응용액에 서서히 첨가하였다. 그 후, 반응온도를 20℃ 이하로 유지하면서, 상기 반응용액에 물 750 mL에 수산화나트륨 263 g을 용해시킨 수용액을 첨가한 뒤, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 1.5 l의 물로 세척한 후, 50℃에서 건조하여 화학식 2의 화합물의 1차 조생성물 180 g(수율: 114%)을 수득하였다.

[0170] 상기 1차 조생성물 180 g을 다이클로로메탄 및 메탄올을 3:2의 부피비로 혼합한 혼합용매 3.0 l에 용해한 뒤, 25℃에서 1시간 교반하였다. 그 후, 상기 교반물을 규조토 여과로 이물질을 제거하고 감압증류한 잔여물에 아세톤 및 물을 8:2의 부피비로 혼합한 혼합용매 1.5 l를 첨가하고, 이를 25℃에서 2시간 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 50℃에서 건조하여 노란색 고상의 표제 화합물인 4-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)사이애노[3,2-d]피리미딘-2-아민(화학식 2) 125 g(수율: 79%)을 수득하였다.

[0171] 융점: 179℃ 내지 181℃

[0172] MS 스펙트럼: m/z=360.11(M+1)

[0173] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.74(s, 1H), 8.36(dd, 1H), 7.61(d, 2H), 7.38(dd, 1H), 6.92(d, 2H), 3.06(m, 4H), 2.46(m, 4H), 2.21(s, 3H)

[0174] **3.2. N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)사이애노[2,3-d]피리미딘**

[0175] **-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)의 제조**

[0176] 상기 실시예 3.1에서 수득한 4-클로로-N-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)사이애노[3,2-d]피리미딘-2-아민(화학식 2) 100 g(0.28 mol) 및 N-(3-하이드록시)아크릴아미드(화학식 8) 54.5 g(0.33 mol)을, 탄산칼륨 115.2 g(0.83 mol)을 물 150 mL에 용해시키고 아세트니트릴 900 mL를 첨가한 용액에 가하여 가열 환류하면서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 반응온도를 30℃ 이하로 냉각시키고, 물 2.0 l를 첨가하여 15℃ 내지 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 아세트니트릴 및 물이 1:2의 부피비로 혼합된 혼합용매 300 mL로 세척한 뒤, 이를 건조하여 화학식 1의 표제 화합물인 N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)사이애노[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1) 113 g(수율: 84%)을 수득하였다.

[0177] 융점: 203℃ 내지 205℃

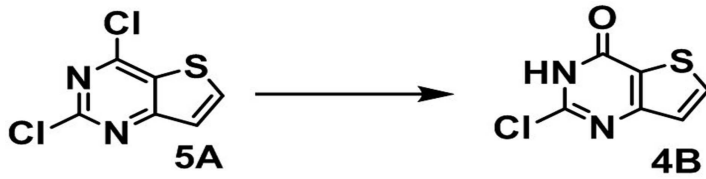
[0178] MS 스펙트럼: m/z=487.19(M+1)

[0179] <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.49-7.41(m, 3H), 7.32(d, 1H), 7.07(dd, 1H), 6.71(d, 2H), 6.42(dd, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.78(dd, 1H), 2.99(t, 4H), 2.43(t, 4H), 2.21(s, 3H)

[0180] **II. N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)사이애노[2,3-d]피리미딘-**

[0181] 4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)의 제조-(2)

[0182] 실시예 4. 2-(클로로)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4B)의 제조

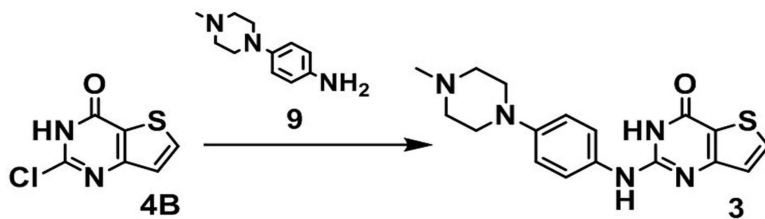


[0183]

[0184] 2,4-다이클로로티에노[3,2-d]피리미딘(화학식 5A) 150 g(0.73 mol)을 테트라히드로퓨란 및 물을 4:1의 부피비로 혼합한 혼합용매 1.2 ℓ에 용해시킨 다음, 여기에 물 300 mL에 수산화나트륨 70 g을 용해시킨 수용액을 첨가하였다. 상기 반응용액을 40℃로 가온한 뒤, 4시간 동안 교반하였다. 이후, 이를 35℃ 이하로 냉각시킨 후, 아세트산 83.6 mL를 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물 1.5 ℓ로 세척한 뒤, 건조하여 표제 화합물인 2-(클로로)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4B) 120 g(수율: 89%)을 수득하였다.

[0185] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.53(brs, 1H), 8.24(d, 1H), 7.38(d, 1H)

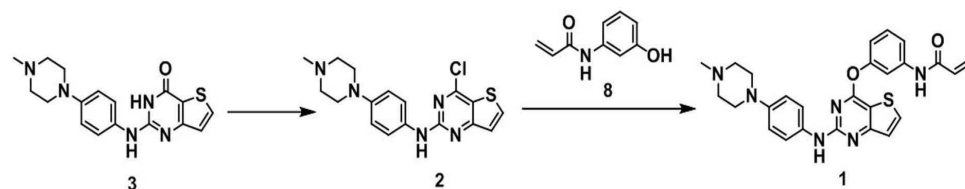
[0186] 실시예 5. 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3)의 제조



[0187]

[0188] 상기 실시예 4에서 수득한 2-(클로로)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 4B) 100 g을 에탄올 1 ℓ에 용해시킨 다음, 25℃에서 아세트산 92 mL 및 4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린(화학식 9) 102 g(0.53 mol)을 가하여 가열 환류하면서 6시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상기 반응용액을 70℃에서 트리에틸아민 300 mL를 천천히 적가하였다. 이를 30℃로 냉각하고, 여과하여 얻어진 잔사를 에탄올 1 ℓ로 세척한 뒤, 70℃에서 혼풍 건조하여 표제 화합물인 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3) 127 g(수율: 70%)을 수득하였다.

[0189] 실시예 6. N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)의 제조



[0190]

[0191] 상기 실시예 5에서 수득한 2-((4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[3,2-d]피리미딘-4(3H)-온(화학식 3)의 화합물을 이용하여 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 N-(3-(2-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)싸이에노[2,3-d]피리미딘-4-일옥시)페닐)아크릴아미드(화학식 1)를 제조하였다.