(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0002363
(43) 공개일자 2025년01월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 309/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036946
(22) 출원일자(국제) 2023년04월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년11월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/059132
(87) 국제공개번호 WO 2023/194531
국제공개일자 2023년10월12일
(30) 우선권주장
63/362,622 2022년04월07일 미국(US)

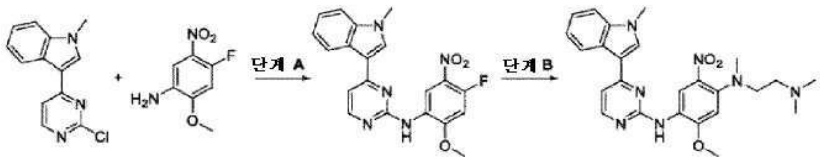
(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
멀렌, 알렉산더 키른
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
포졸리, 알레산드로
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지셔 케임브리지 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
(74) 대리인
장덕순, 류현경

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **개선된 오시머티닙 제조 방법**

(57) 요 약

본 명세서는 개선된 오시머티닙 제조 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 309/04 (2013.01)

명 세 서

청구범위

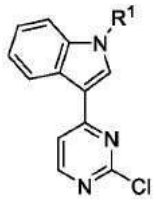
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법으로서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응을 포함하되, 상기 반응은 산 및 벤조니트릴의 존재하에 수행되는, 방법:

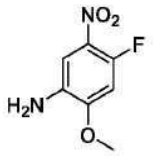
[화학식 I]



[화학식 II]



[화학식 III]



[상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 반응은 0.02 내지 0.3 몰당량의 상기 산, 예컨대, 0.05 내지 0.15 몰당량의 상기 산을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 산은 설폰산인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 산은 메탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 p-톨루엔설폰산인, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 산은 메탄설폰산인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응은 60 내지 130℃, 예컨대, 90 내지 110℃ 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응은 3 내지 10 상대 부피의 벤조니트릴, 예컨대, 4 내지 6 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행되는, 방법.

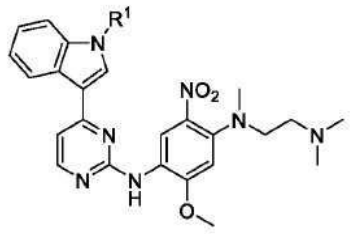
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응은 1.0 내지 1.5 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 9

하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법으로서:

[화학식 IV]

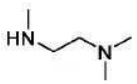


(i) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계; 및

(ii) 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 벤조니트릴의 존재하에 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계

를 포함하는, 방법:

[화학식 V]



[상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 염기의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 2.0 내지 2.5 몰당량의 염기를 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 염기는 1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데스-7-엔(DBU), 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(TMG), 1,5-디아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 7-메틸-1,5,7-트리아자바이사이클로(4.4.0)데스-5-엔(MTBD) 또는 트리아자바이사이클로데센(TBD)인, 방법.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 염기는 DBU인, 방법.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 플루오라이드 스캐빈저의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 1.8 내지 2.2 몰당량의 상기 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 40 내지 100℃, 예컨대, 70 내지 90℃ 범위의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (i) 및 단계 (ii)는 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 단리시키지 않고 단계 (i)의 상기 벤조니트릴로부터 순차적으로 수행되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸인, 방법.

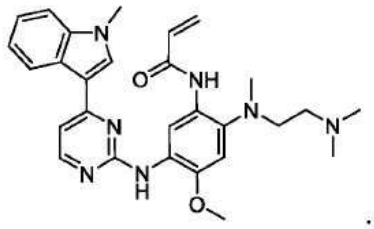
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 명세서는 개선된 오시머티닙 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

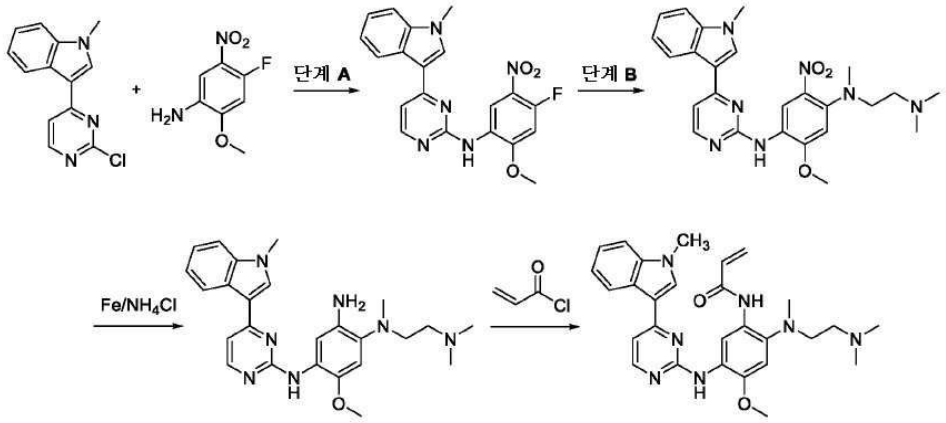
[0002] 오시머티닙(AZD9291)은 3세대 EGFR 티로신 키나제 저해제(TKI, Tyrosine Kinase Inhibitor)이다. 오시머티닙은 내용이 참조에 의해 포함된 WO 2013/014448에 개시되어 있다. 오시머티닙은 다음의 화학 구조를 갖는다:



[0003]

[0004] 오시머티닙 메실레이트는 비소세포폐암(NSCLC, non-small cell lung cancer)에 대한 승인된 치료제이며, TAGRISSO™라고도 알려져 있다.

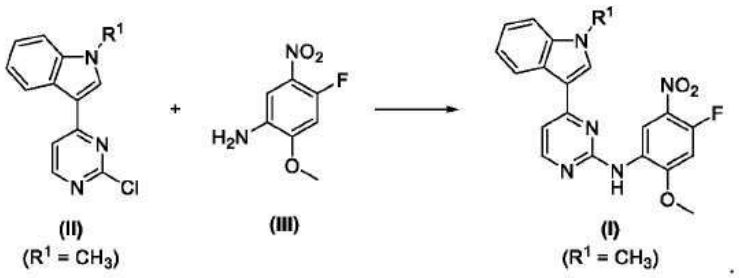
[0005] WO 2013/014448에는 다음 오시머티닙의 합성이 개시되어 있다:



[0006]

[0007] 이러한 합성 방법은 화학식 II의 화합물 및 화학식 III의 화합물로부터 화학식 I의 화합물(식 중, R^1 = CH_3임)을 제조하는 단계(본 명세서의 단계 A)를 포함한다. WO 2013/014448에는 이 단계에서 p-톨루엔설폰산 및 2-펜탄올을 85℃에서 3시간 동안 사용하는 것이 개시되어 있다. CN109134435에는 이 단계를 위한 대체 용매로서 아세토니트릴(MeCN)이 개시되어 있고, 이 반응은 12시간 동안 85℃까지 가열된다:

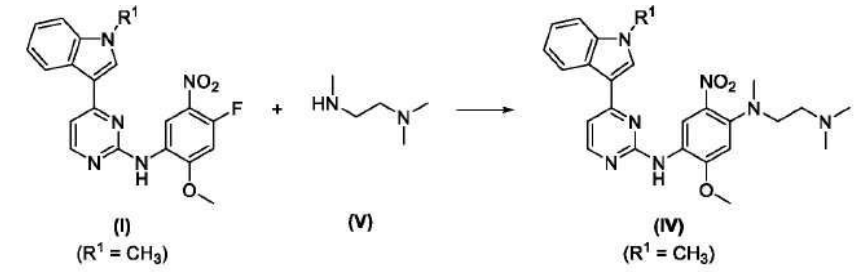
[0008] **단계 A**



[0009]

[0010] 단계 A 이후에, WO 2013/014448에는 화학식 I의 화합물(식 중, R^1 = CH_3임)을 단리시키고, 진공 건조시키는 것이 개시되어 있다. WO 2013/014448에는 그 다음 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올의 존재하에 140℃에서 1시간 동안 화학식 V의 화합물(*N,N′,N′*-트리메틸-에탄-1,2-디아민)과의 반응에 의해서 화학식 I의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 전환시키는 것(본 명세서의 단계 B)이 개시되어 있다:

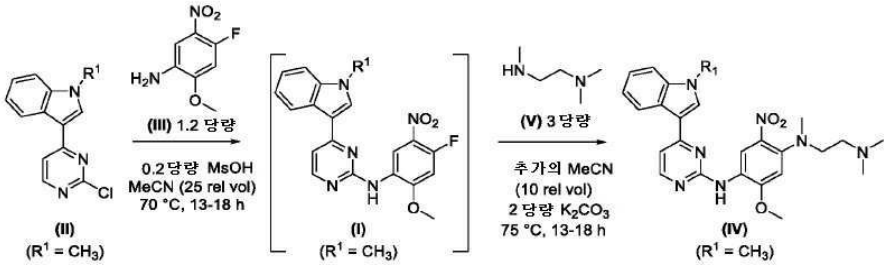
[0011] **단계 B**



[0012]

[0013] WO 2013/014448에 개시된 합성 경로가 신뢰할 수 있는 오시머티닙의 제조 방법을 제공하지만, 환경 영향을 최소화하고 제품 비용을 줄이기 위해서 대규모 제조 공정의 경제성을 개선시키는 것이 바람직하다.

[0014] 이를 위해서, 단계 A와 단계 B를 조합하는 새로운 단축 공정(telescoped process)을 개발하였다:

[0015] 

[0016] 이러한 새로운 단축 공정은 화학식 I의 화합물을 단리시킬 필요성을 없애주어, EGFR TKI, 예컨대, 오시머티닙의 제조의 전체 경제성을 개선시킨다. 그러나, 이러한 방법의 하나의 단점은 높은 상대 부피의 아세토니트릴(MeCN)이 필요하였다는 것이었다. 위에 언급된 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 형성하기 위한 첫 번째 반응은 25 상대 부피의 아세토니트릴이 필요하였고, 화학식 IV의 화합물을 형성하기 위한 제2 반응을 위해서 추가 10 상대 부피의 아세토니트릴이 첨가되었다. 두 번째 반응의 종결 시, 반응 혼합물을 추가의 15 상대 부피의 아세토니트릴로 희석하고, 고온 여과로 정제시켜 무기물을 제거하고, 추가 2 상대 부피의 아세토니트릴로 세척하였다. 따라서, 총 52 상대 부피의 아세토니트릴이 필요하였다. 더 적은 양의 아세토니트릴을 사용하면, 고온 여과 전에 화학식 IV의 화합물이 결정화되는 것이 관찰되었다. 이러한 화학식 IV의 화합물의 제어되지 않은 결정화는 단리된 물질의 순도에 해로웠다. 더욱이, 이러한 제어되지 않은 결정화는 여과에 의해서 반응의 종결 시에 존재하는 임의의 무기 고체로부터 화학식 IV의 화합물을 단리시키는 것을 더욱 어렵게 만들었다.

[0017] 따라서 EGFR TKI, 예컨대, 오시머티닙의 제조의 일부로서 화학식 IV의 화합물의 더욱 개선된 합성 방법이 필요하다.

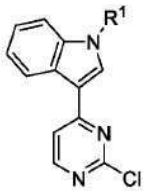
발명의 내용

[0018] 본 명세서의 일 양태에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법이 제공되며, 이 방법은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응을 포함하되, 이 반응은 산 및 벤조니트릴의 존재하에 수행된다:

[0019] [화학식 I]

[0020] 

[0021] [화학식 II]

[0022] 

[0023] [화학식 III]

[0024] 

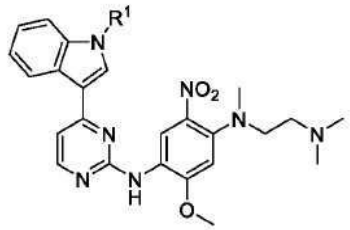
[0025] [상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

[0026] 본 명세서의 또 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법이 제공되며, 이 방법은

[0027] (i) 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 산 및 벤조니트릴의 존재하에 반응시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계; 및

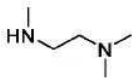
[0028] (ii) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 벤조니트릴의 존재하에 반응시키는 것을 포함하는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계를 포함한다:

[0029] [화학식 IV]



[0030]

[0031] [화학식 V]



[0032]

[0033] [상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

[0034] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 용매로서 벤조니트릴을 사용하면 화학식 I의 화합물을 단리시킬 필요 없이 화학식 IV의 화합물을 제조하는 데 적합한 조 반응 혼합물이 얻어진다. 이러한 단계 A 및 단계 B의 단축 순서는 환경 영향을 줄이고 EGFR TKI, 예컨대, 오시머티닙의 제조에 대한 전반적인 제품 비용을 개선한다.

[0035] 또한, 용매로서 벤조니트릴을 사용함으로써, 아세토니트릴에 비해 더 적은 상대 부피의 용매를 사용함으로써 이러한 순서를 단축시킬 수 있다. 이는 벤조니트릴을 사용했을 때, 아세토니트릴을 사용하여 가능했던 것보다 훨씬 더 높은 농도로 용액에 화학식 IV의 화합물이 남아 있었기 때문이다.

[0036] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 DBU의 존재하에 수행된다. 이는 반응의 종결 시에 고체 불순물을 제거하여 화학식 IV의 화합물을 형성하기 위한 고온 여과에 대한 필요성을 피하는 추가적인 이점이 있다. 결과적으로, 특수 고온 여과 장비에 대한 필요성을 피하고 제조 시간을 줄일 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**몰당량**"(또는 "당량")은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염에 대한 몰당량을 지칭한다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**상대 부피**"(또는 "rel vol")는 킬로그램 단위의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 충전량에 대한 필요한 리터 단위의 용매의 부피를 의미한다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**MsOH**"는 메탄설폰산을 지칭하고, "**MeCN**"은 아세토니트릴을 지칭한다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "**C_{1-3} 알킬**"은 1, 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 및 분지쇄형 포화 탄화수소 라디칼 둘 다를 지칭한다. C_{1-3} 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필 및 i-프로필이다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**단축**"은 첫 번째 반응의 생성물을 단리시키지 않고 두 반응을 순차적으로 수행하는 공정을 지칭한다. 본 명세서에서, 대괄호는 물질이 이 순서에서 다음 반응을 거치기 전에 단리되지 않음을 나타내는 데 사용된다.

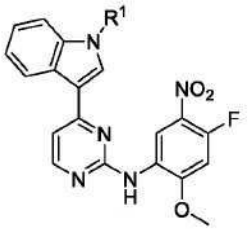
[0042] 단위, 접두어 및 기호는 이의 국제 단위 체계(SI, International System of Unit)에서 허용되는 형태로 표시된

다. 수치 범위는 그 범위를 한정하는 수치를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

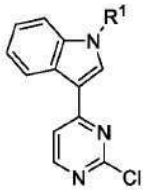
[0043] 위에서 언급된 바와 같이, 본 명세서는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화학식 II의 화합물의 또는 이의 염과 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응을 포함하되, 이 반응은 산 및 벤조니트릴의 존재하에 수행된다:

[0044] [화학식 I]



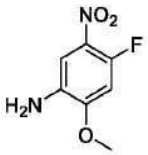
[0045]

[0046] [화학식 II]



[0047]

[0048] [화학식 III]



[0049]

[0050] [상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

[0051] R^1이 메틸인 경우, 화학식 I의 화합물의 유리 염기는 화학명 *N*-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로페닐)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-2-피리미딘아민으로 알려져 있다. 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 *N*-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로페닐)-4-(1-메틸-1*H*-인돌-3-일)-2-피리미딘아민이다.

[0052] R^1이 메틸인 경우, 화학식 II의 화합물의 유리 염기는 화학명 3-(2-클로로-4-피리미딘일)-1-메틸-1*H*-인돌(AZD9291 클로로피리미딘)으로 알려져 있다. 실시형태에서, 화학식 II의 화합물은 3-(2-클로로-4-피리미딘일)-1-메틸-1*H*-인돌이다. 화학식 II의 화합물은 명칭 3-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-1H-인돌이라고도 알려져 있을 수 있다.

[0053] 화학식 III의 화합물의 유리 염기는 화학명 4-플루오로-2-메톡시-5-니트로아닐린(AZD9291 니트로아닐린)으로 알려져 있다. 실시형태에서, 화학식 III의 화합물은 4-플루오로-2-메톡시-5-니트로아닐린이다.

[0054] 적합한 산은 브론스테드 산, 예를 들어, 카르복실산, 설폰산 및 광산이다.

[0055] 실시형태에서, 산은 설폰산, 카르복실산 및 광산으로부터 선택된다.

[0056] 실시형태에서, 산은 설폰산이다. 추가 실시형태에서, 설폰산은 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산으로부터 선택된다.

[0057] 실시형태에서, 산은 메탄설폰산이다.

[0058] 실시형태에서, 산은 카르복실산이다. 추가 실시형태에서, 카르복실산은 (C_{1-7}하이드로카르빌)COOH, 포름산, 트리

클로로아세트산 및 트리플루오로아세트산으로부터 선택된다. (C_3하이드로카르빌)-COOH의 예는 *n*-부탄산이다. (C_6하이드로카르빌)COOH의 예는 벤조산이다. 추가 실시형태에서, 카르복실산은 아세트산 및 트리플루오로아세트산으로부터 선택된다.

[0059] 실시형태에서, 산은 광산이다. 추가 실시형태에서, 광산은 염화수소산, 황산 및 인산으로부터 선택된다.

[0060] 실시형태에서, 적어도 0.02 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.02~1 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.02~0.30 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.04 내지 0.30 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.02 내지 0.15 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.04 내지 0.15 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.06 내지 0.15 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.04 내지 0.12 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.06 내지 0.12 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 약 0.1 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.1 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 약 0.075 몰당량의 산이 사용된다. 추가 실시형태에서, 0.075 몰당량의 산이 사용된다. 산의 양(몰당량)은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 양에 상대적이라는 것을 이해해야 한다.

[0061] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 60℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 60 내지 130℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 80 내지 130℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 60 내지 120℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 80 내지 120℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 90 내지 110℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 100 내지 110℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 100℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 100℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 105℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 105℃의 온도에서 수행된다.

[0062] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 60 내지 130℃ 범위의 온도에서 최대 24시간 동안 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 80 내지 120℃ 범위의 온도에서 3 내지 5시간 동안 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 90 내지 110℃ 범위의 온도에서 3 내지 5시간 동안 수행된다.

[0063] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 4 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 4 내지 10 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 4 내지 6 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 5 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 5 상대 부피의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다.

[0064] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 1 몰당 적어도 1 L의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 1 몰당 1 내지 2.5 L의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 1 몰당 1 내지 1.5 L의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 1 몰당 약 1.2 L의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염 1 몰당 1.2 L의 벤조니트릴을 사용하여 수행된다.

[0065] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 50 mmol의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 적어도 80 mmol의 화학식 II의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다.

[0066] 실시형태에서, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 1.0 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.0 내지 1.5 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.0 내지 1.3 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.0 내지 1.2 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.05 내지 1.2 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.05 내지 1.15 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 1.1 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 1.1 몰당량의 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 양(몰당량)은 화학식 II의 화합물

또는 이의 염의 양에 상대적이라는 것을 이해해야 한다.

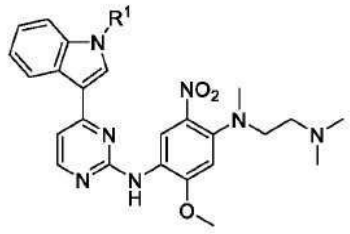
[0067] 실시형태에서, R^1이 C_{1-3} 알킬, 예컨대, 메틸인, 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염의 반응이 제공된다.

[0068] 본 명세서의 또 다른 양태에 따르면, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염의 제조 방법이 제공되며, 이 방법은

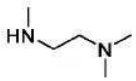
[0069] (i) 화학식 II의 화합물 또는 이의 염과 화학식 III의 화합물 또는 이의 염을 산 및 벤조니트릴의 존재하에 반응시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계; 및

[0070] (ii) 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 벤조니트릴의 존재하에 반응시키는 것을 포함하는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 단계를 포함한다:

[0071] [화학식 IV]

[0072] 

[0073] [화학식 V]

[0074] 

[0075] [상기 식 중, R^1은 C_{1-3} 알킬 또는 시클로프로필임].

[0076] 실시형태에서, 단계 (i)은 위에서 언급한 실시형태 중 임의의 것에 기재된 바와 같다.

[0077] R^1이 메틸인 경우, 화학식 IV의 화합물의 유리 염기는 화학명 *N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-메톡시-*N*-메틸-*N'*-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-피리미딘일]-2-니트로-1,4-벤젠디아민 (AZD9291 니트로디아민)으로 알려져 있다. 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물은 *N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-메톡시-*N*-메틸-*N'*-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-피리미딘일]-2-니트로-1,4-벤젠디아민이다. R^1이 메틸인 경우, 화학식 IV의 화합물은 명칭 N^1-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-메톡시-N^1-메틸-N^4-(4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)-2-니트로벤젠-1,4-디아민이라고도 알려져 있을 수 있다.

[0078] 화학식 V의 화합물의 유리 염기는 화학명 *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민(TriMEDA)이라고 알려져 있다. 실시형태에서, 화학식 V의 화합물은 *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민이다. 화학식 V의 화합물은 명칭 N^1,N^1,N^2-트리메틸에탄-1,2-디아민이라고도 알려져 있을 수 있다.

[0079] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 염기의 존재하에 수행된다. 적합한 염기는 브론스테드 염기, 예를 들어, 유기 염기 또는 무기 염기이다.

[0080] 실시형태에서, 염기는 아미딘 염기 또는 구아니딘 염기이다.

[0081] 실시형태에서, 염기는 1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데스-7-엔(DBU), 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘(TMG), 1,5-디아자바이사이클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 7-메틸-1,5,7-트리아자바이사이클로(4.4.0)데스-5-엔(MTBD) 또는 트리아자바이사이클로데센(TBD)이다. 추가 실시형태에서, 염기는 DBU이다.

[0082] 실시형태에서, 염기는 탄산칼륨(K_2CO_3), 중탄산칼륨($KHCO_3$), 탄산나트륨(Na_2CO_3), 중탄산나트륨($NaHCO_3$), 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 수산화리튬(LiOH), 수산화세슘(CsOH), 수산화칼슘($Ca(OH)_2$), 탄산칼슘($CaCO_3$),

수산화바륨($Ba(OH)_2$) 및 탄산세슘(Cs_2CO_3)으로부터 선택된다.

[0083] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 2 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 적어도 2.2 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.0 내지 2.5 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.0 내지 2.4 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.2 내지 2.5 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.2 내지 2.4 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 2.3 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.3 몰당량의 염기를 사용하여 수행된다. 염기의 양(몰당량)은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 양에 상대적이라는 것을 이해해야 한다.

[0084] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 플루오라이드 스캐빈저의 존재하에 수행된다. 추가 실시형태에서, 플루오라이드 스캐빈저는 칼슘염이다. 추가 실시형태에서, 플루오라이드 스캐빈저는 수산화칼슘($Ca(OH)_2$), 탄산칼슘($CaCO_3$), 프로피온산칼슘($Ca(C_2H_5COO)_2$), 아세트산칼슘($(Ca(OAc)_2$), 시트르산칼슘, 글루콘산칼슘 및 염화칼슘($CaCl_2$)으로부터 선택된다.

[0085] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 2 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 적어도 2.2 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.0 내지 2.5 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.0 내지 2.4 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.2 내지 2.5 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.2 내지 2.4 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 2.3 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 2.3 몰당량의 플루오라이드 스캐빈저를 사용하여 수행된다. 플루오라이드 스캐빈저의 양(몰당량)은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 양에 상대적이라는 것을 이해해야 한다.

[0086] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 1 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 적어도 1.3 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 1.3 내지 3 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 1.5 내지 2.5 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 1.5 내지 2.2 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 1.8 내지 2.5 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 1.8 내지 2.2 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 약 2 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 실시형태에서, 반응은 2 몰당량의 화학식 V의 화합물 또는 이의 염을 사용하여 수행된다. 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 양(몰당량)은 화학식 II의 화합물 또는 이의 염의 양에 상대적이라는 것을 이해해야 한다.

[0087] 실시형태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응은 적어도 40℃, 예컨대, 적어도 60℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 40 내지 100℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 60 내지 100℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 60 내지 90℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 70 내지 100℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 70 내지 90℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 70 내지 85℃ 범위의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 70℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 70℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 80℃의 온도에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 반응은 약 80℃의 온도에서 수행된다.

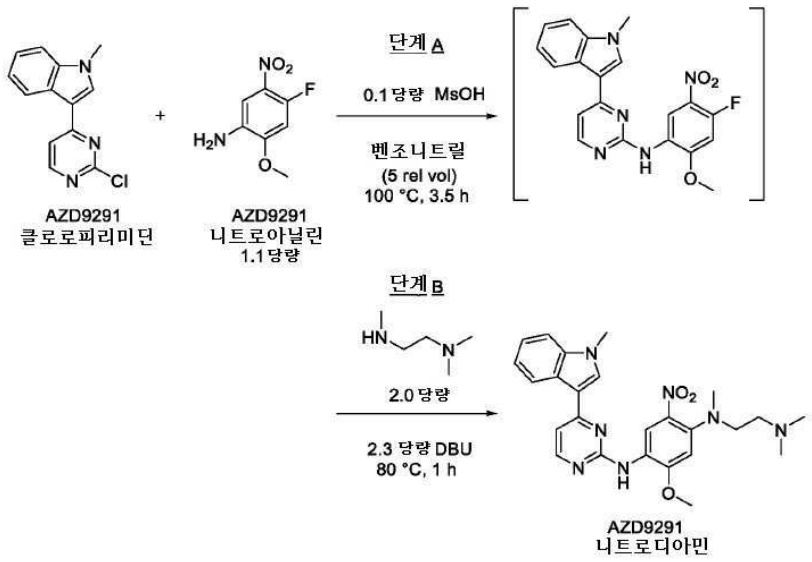
[0088] 실시형태에서, R^1이 C_{1-3} 알킬, 예컨대, 메틸인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 염과 화학식 V의 화합물 또는 이의 염의 반응이 제공된다.

[0089] 실시형태에서, 단계 (i) 및 단계 (ii)는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 단리시키지 않고 단계 (i)의 벤조니트릴로부터 순차적으로 수행된다. 추가 실시형태에서, 단계 (ii)는 추가의 벤조니트릴을 첨가하지 않고 수행된다.

[0090] 실시형태에서, 단계 (i) 및 단계 (ii)는 단축된다(telescoped).

[0091] **실시예**

[0092] **실시예 1: *N*-[2-(디메틸아미노)에틸]-5-메톡시-*N*-메틸-*N'*-[4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-2-피리미딘일]-2-니트로-1,4-벤젠디아민(AZD9291 니트로디아민)의 단축 합성**



[0093]

[0094] 단계 A

[0095] 60℃에서 벤조니트릴(125 mL, 5.0 rel vol) 중 3-(2-클로로-4-피리미딘일)-1-메틸-1*H*-인돌(AZD9291 클로로피리미딘, 25.00 g, 1.00 mol 당량) 및 4-플루오로-2-메톡시-5-니트로아닐린(AZD9291 니트로아닐린, 21.00 g, 1.10 mol 당량)의 교반되는 혼합물에 메탄 설폰산(0.99 g, 0.1 mol 당량)을 넣었다. 생성된 혼합물을 3.5 내지 4시간 동안 100℃까지 가열시켰다. 그 다음 반응 혼합물을 40℃까지 냉각시켰다.

[0096] 단계 B

[0097] 그 다음 45℃ 미만의 온도를 유지시키면서 반응 혼합물에 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU, 37.8 g, 37.1 ml, 2.30 mol 당량)을 넣었다. 그 다음 45℃ 미만의 온도를 유지시키면서 반응 혼합물에 *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민(TriMEDA, 21.0 g, 26.3 mL, 2.0 mol 당량)을 넣었다. 그 다음 반응 혼합물을 1시간 동안 80℃까지 가열시킨 후 70℃까지 냉각시키고, AZD9291 니트로디아민 시드를 넣었다. 그 다음 혼합물을 1시간 동안 70℃에서 유지시킨 후, 11시간에 걸쳐서 0.1℃/분의 속도로 5℃까지 냉각시켰다. 이소프로판올로 2회 세척(125 mL, 그 다음 75 mL)하면서 진공 여과로 고체 물질을 단리시켰다. 고체 물질을 50℃에서 진공하에 건조시켜 표제 화합물(42.1 g, 86.3%)을 제공하였다; ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3, 27℃): 9.55, 8.38, 8.37, 8.26, 8.16, 8.15, 7.52, 7.40, 7.38, 7.32, 7.31, 7.30, 7.30, 7.29, 7.27, 7.26, 7.26, 7.18, 7.17, 6.66, 3.97, 3.93, 3.29, 3.28, 3.26, 2.90, 2.58, 2.57, 2.55, 2.26, 1.80. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl3, 27℃): 161.50, 158.97, 157.61, 151.98, 142.66, 137.79, 133.66, 132.76, 125.48, 122.93, 122.06, 121.03, 120.41, 116.02, 113.40, 109.85, 107.90, 101.38, 56.78, 55.76, 53.90, 45.61, 40.93, 33.16. $[M+H]^{+}$: 476.32.

[0098] AZD9291 니트로디아민 시드는 벤조니트릴 중에서 AZD9291 니트로디아민(WO 2013/014448에 따라서 제조)을 재결정화시킴으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, AZD9291 니트로디아민을 70℃에서 최소량의 벤조니트릴에 용해시킨 후, 11시간에 걸쳐서 0.1℃/분의 속도로 5℃까지 냉각시켰다.

[0099] 예시적 실시형태의 상기 설명은 당업자가 본 명세서를 특정 용도의 요구사항에 최적으로 적합화될 수 있도록 본 명세서를 이의 다수의 형태로 용이하게 적합화하고 적용할 수 있도록 당업자에게 본 출원인의 명세서, 이의 원리, 및 이의 실제적인 적용을 알리기 위한 것일 뿐이다. 이러한 설명 및 이의 특정 예는 본 명세서의 실시형태를 나타내지만 단지 예시 목적을 위한 것이다. 따라서, 본 명세서는 본 명세서에 기재된 예시적 실시형태에 제한되지 않으며, 다양하게 변형될 수 있다. 또한, 명확함의 이유로 개별적인 실시형태의 맥락으로 설명된 본 명세서의 다양한 특징이 또한 단일한 실시형태를 형성하도록 조합될 수 있음이 인지되어야 한다. 반대로, 간략함의 이유로 단일 실시형태의 맥락으로 설명된 본 명세서의 다양한 특징이 또한 이의 하위-조합을 형성하도록 조

합될 수 있다.