



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201736364 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106103351

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D403/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

(30)優先權：2016/02/01 美國

62/289,390

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：波伊德 艾利斯塔 約翰 BOYD, ALISTAIR JOHN (GB)；泰歐佛 亞歷山大
TELFORD, ALEXANDER (GB)

(74)代理人：陳長文

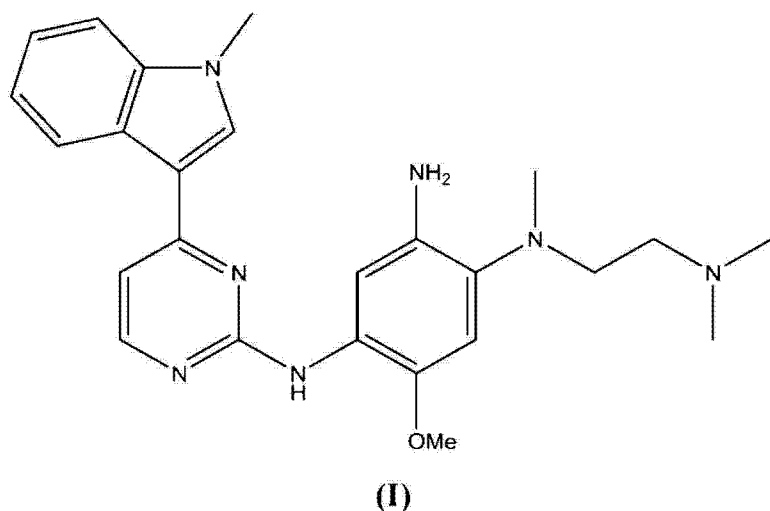
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 74 頁

(54)名稱

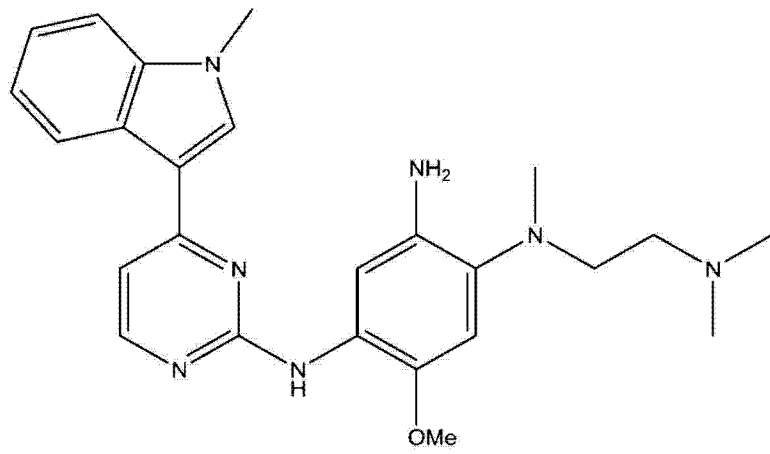
製備奧希替尼 (OSIMERTINIB, AZD9291) 或其鹽及「AZD9291 苯胺」或其鹽的改良方法
IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF OSIMERTINIB (AZD9291) OR A SALT
THEREOF, AND “AZD9291 ANILINE” OR A SALT THEREOF

(57)摘要

本發明提供一種製備式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽的改良化學方法，該式(I)化合物適用
作例如製備奧希替尼(osimertinib)(AZD9291)中的晚期化學中間物。

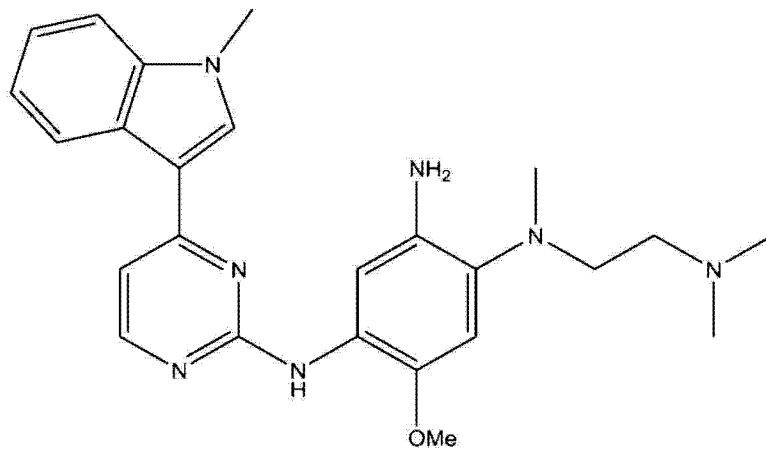


An improved chemical process for the manufacture of the compound of Formula(I), which is useful, for example, as a late-stage chemical intermediate in the production of osimertinib (AZD9291) and pharmaceutically acceptable salts thereof.



(I)

特徵化學式：



(I)



201736364

申請日: 106/01/26

【發明摘要】

IPC分類: **C07D 403/04** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

【中文發明名稱】

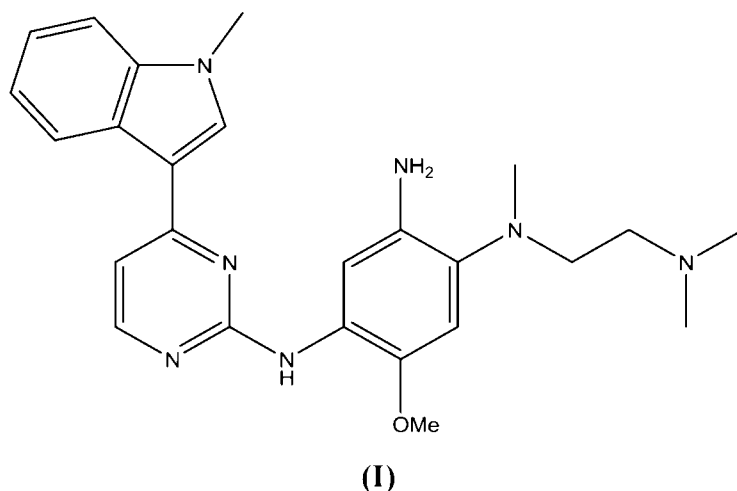
製備奧希替尼 (OSIMERTINIB, AZD9291) 或其鹽及「AZD9291 苯胺」或其鹽的改良方法

【英文發明名稱】

IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF
OSIMERTINIB (AZD9291) OR A SALT THEREOF, AND “AZD9291
ANILINE” OR A SALT THEREOF

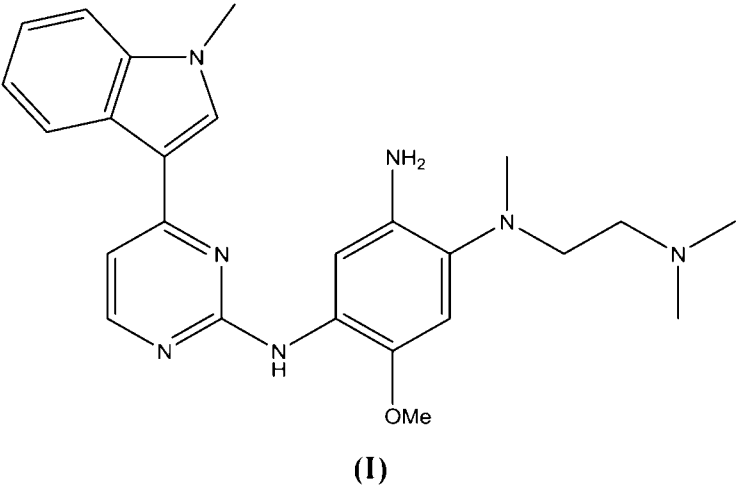
【中文】

本發明提供一種製備式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽的改良化學方法，該式(I)化合物適用作例如製備奧希替尼(osimertinib)(AZD9291)中的晚期化學中間物。



【英文】

An improved chemical process for the manufacture of the compound of Formula (I), which is useful, for example, as a late-stage chemical intermediate in the production of osimertinib (AZD9291) and pharmaceutically acceptable salts thereof.



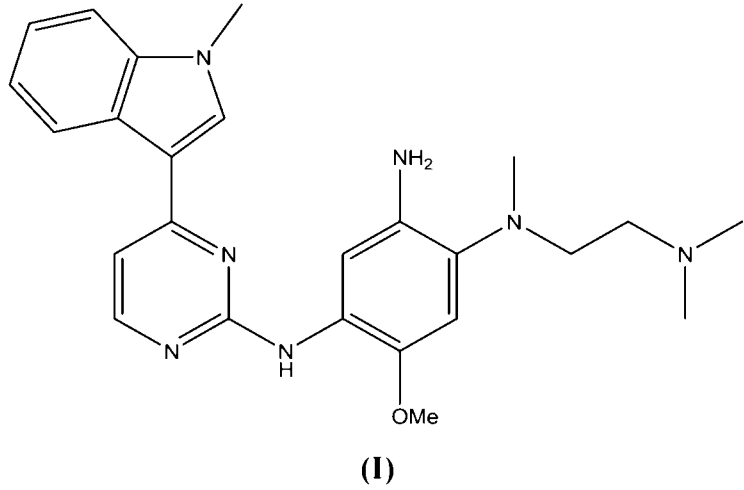
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備奧希替尼（OSIMERTINIB，AZD9291）或其鹽及「AZD9291 苯胺」或其鹽的改良方法

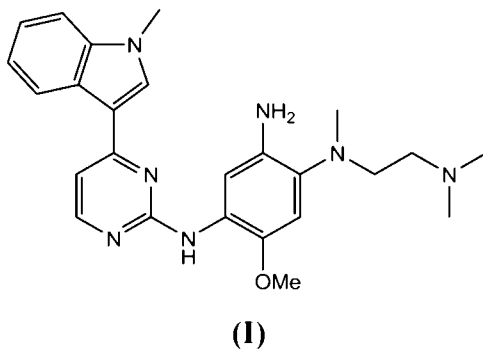
【英文發明名稱】

IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF OSIMERTINIB (AZD9291) OR A SALT THEREOF, AND “AZD9291 ANILINE” OR A SALT THEREOF

【技術領域】

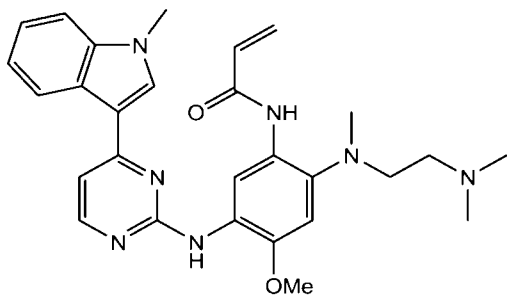
【先前技術】

奧希替尼(Osimertinib)(亦稱為「**AZD9291**」)為關於某些類型之癌症、尤其某些類型之非小細胞肺癌(NSCLC)的臨床開發中的化合物。其可以游離鹼或醫藥學上可接受之鹽(諸如甲磺酸鹽)形式使用。本發明係關於一種用於製備式(I)化合物或其鹽之改良化學方法。



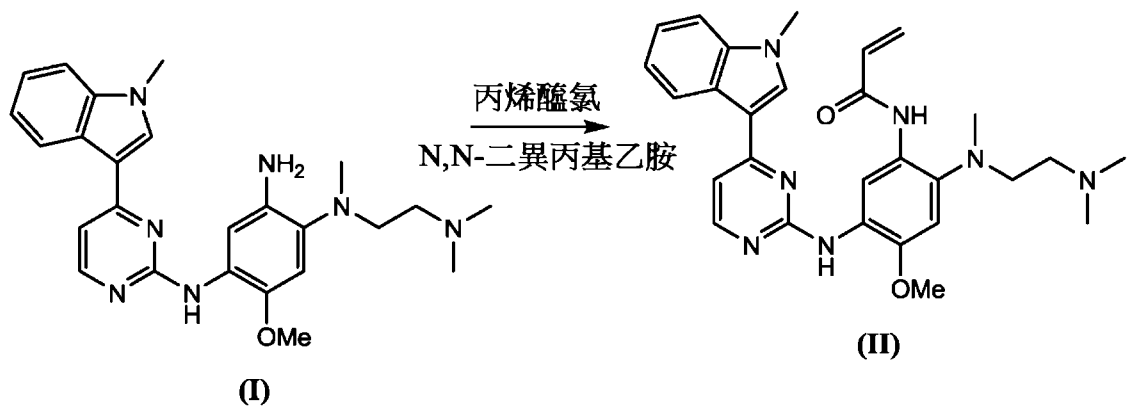
式(I)化合物或其鹽適用作製備奧希替尼中及製備奧希替尼之醫藥學上可接受之鹽中的晚期中間物。式(I)化合物在本文中稱為「AZD9291 苯胺」且亦可稱為如下化學名稱： N^1 -(2-二甲基胺基乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺。

奧希替尼(亦稱為「**AZD9291**」)之化學結構如下以式(II)展示：



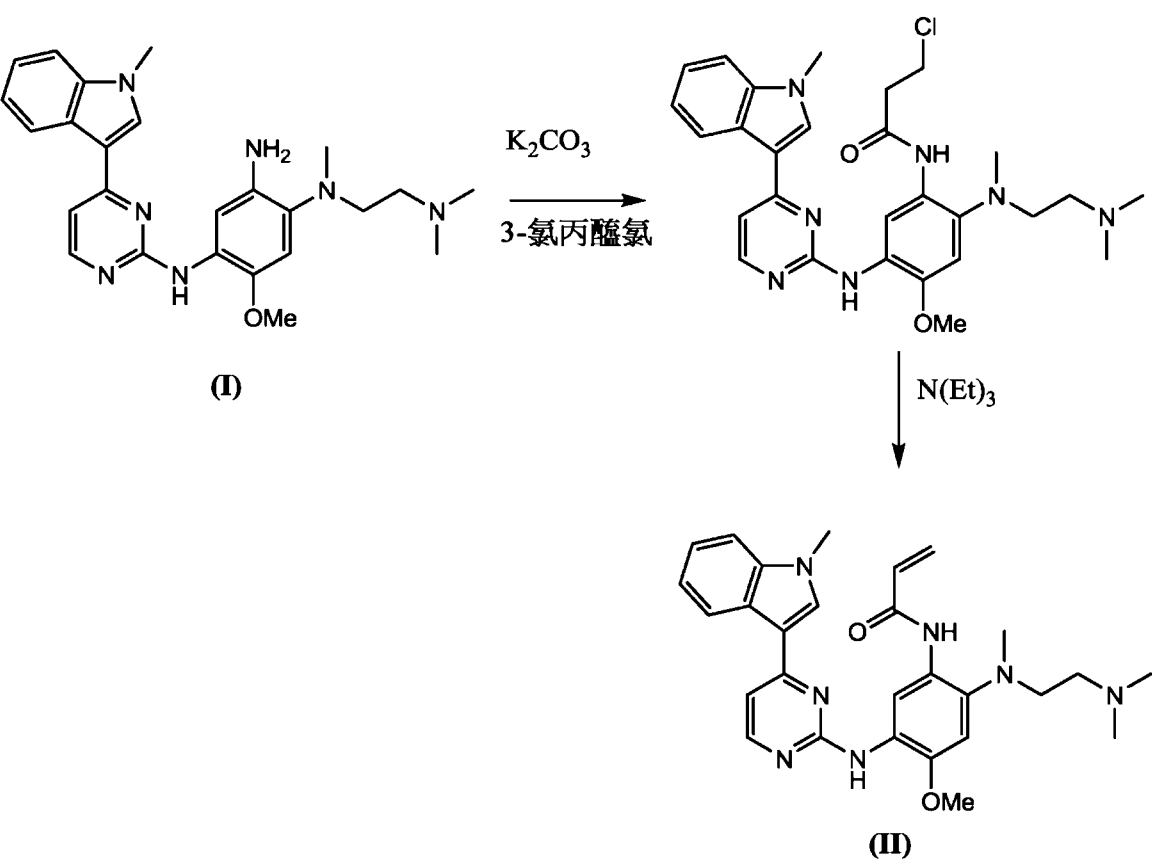
(II)

國際專利公開案第WO2013/014448號揭示AZD9291及AZD9291之醫藥學上可接受之鹽。亦揭示AZD9291可藉由AZD9291苯胺與經活化丙烯酸衍生物或前驅物(例如丙烯醯氯)較佳在適合鹼(例如三烷基胺鹼)存在下反應獲得，如以下流程1中所示：



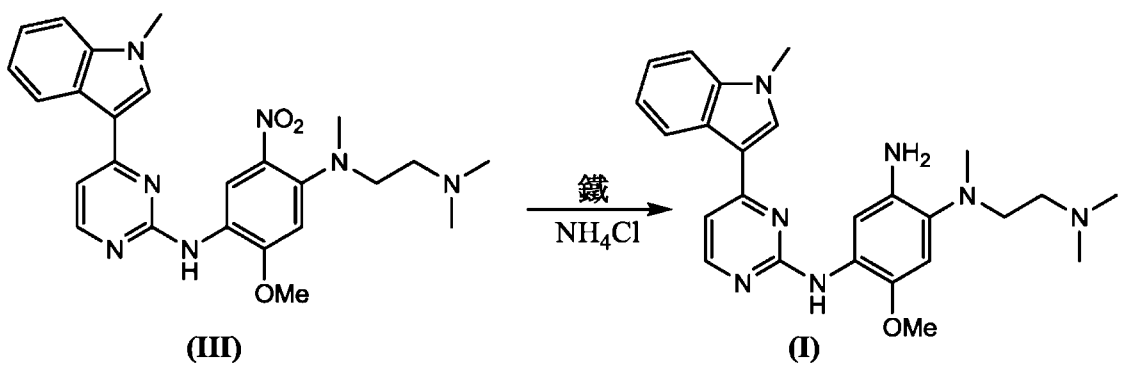
流程1

WO2013/014448亦揭示AZD9291可由AZD9291苯胺藉由與3-氯丙醯氯反應獲得。在一個實例中，使用氫氧化鈉作為鹼。在另一實例中，如以下流程2中所示，使用碳酸鉀及三乙胺作為鹼以得到AZD9291：



流程2

WO2013/014448亦描述一種由式(III)化合物製備AZD9291苯胺之方法，如以下流程3中所示。



流程3

式(III)化合物在本文中稱為「AZD9291硝基二胺」且亦可稱為如下化學名稱：*N*¹-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-甲氧基-*N*¹-甲基-*N*⁴-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘓啶-2-基]-2-硝基苯-1,4-二胺。

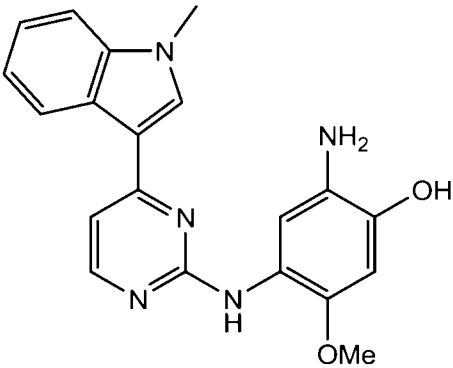
WO2013/014448中所述之方法(展示於以上流程3中)使用鐵作為還原

劑。熟習此項技術者應瞭解，基於鐵之殘餘物(諸如氧化鐵)將存在於反應混合物中，且此類殘餘物可能實際上難以移除，尤其在大規模時，例如任何AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)製備之一部分時。在商業規模製備期間可能需要額外處理步驟來移除大量鐵殘餘物。

【發明內容】

【實施方式】

或者，現已發現AZD9291苯胺可藉由在鈀/碳催化劑或鉑/碳催化劑存在下氫化AZD9291硝基二胺而使AZD9291硝基二胺還原來製備。然而，在選擇鉑/碳催化劑之情況下，吾人意外地發現在使AZD9291硝基二胺氫化為AZD9291苯胺期間可形成一種麻煩雜質。吾人鑑別出該麻煩雜質之結構且其化學結構展示為下式(IV)：



(IV) 。

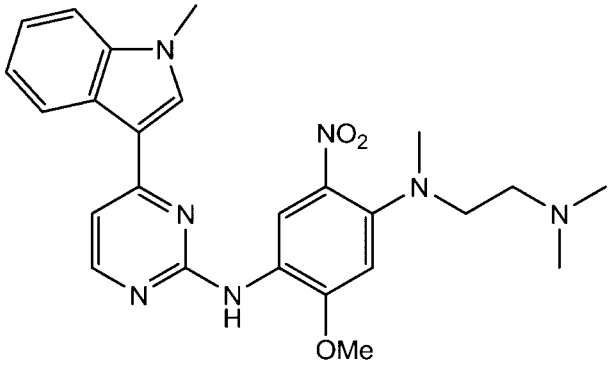
式(IV)化合物在本文中稱為「AZD9291苯胺羥基」且亦可稱為如下化學名稱：[2-胺基-5-甲氧基-4-(4-(1-甲基吡咯-3-基)嘧啶-2-基胺基)酚]。吾人亦發現在AZD9291苯胺合成期間AZD9291苯胺羥基可形成其他降解產物。總體而言，此等非所需雜質可能難以移除且其中一或多者為深色的。儘管澈底處理化學法研究已最終揭示在吾等下游處理期間可移除雜質的條件，但顯然，較佳地，如若可能，應避免此類雜質之初始形成/使其達最少。

應瞭解，醫藥產品及晚期醫藥中間物中雜質水準需要控制在適當安全水準。對於所有醫藥產品，建立足夠穩固及精良以可靠傳遞預先指定高品質之材料的製造方法很重要。同時，該方法需要適合於大規模製備以便提供足夠AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)而滿足全世界需求。

吾人已意外發現一種製備AZD9291 苯胺(或其鹽)之改良方法。該改良方法產生改良的AZD9291 苯胺雜質分佈，其中根據吾等分析，似乎完全不形成雜質AZD9291 苯胺羥基。AZD9291 苯胺羥基之不存在又降低其他降解產物形成之可能性。藉由該改良方法製備的AZD9291 苯胺可進一步處理以得到AZD9291或AZD9291之醫藥學上可接受之鹽，例如AZD9291甲磺酸鹽。此改良方法可能降低批次失敗之風險，提高反應產率，因此提高AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)之總產率。此可提供成本及/或時間益處，因為較少批次之材料可能需要再處理或廢棄。

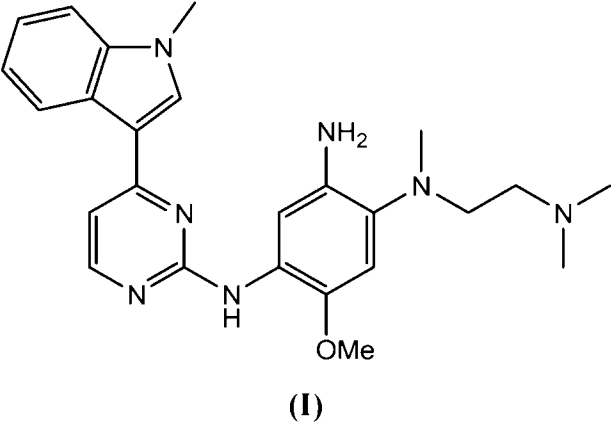
因此，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 使式(III)之AZD9291硝基二胺或其鹽



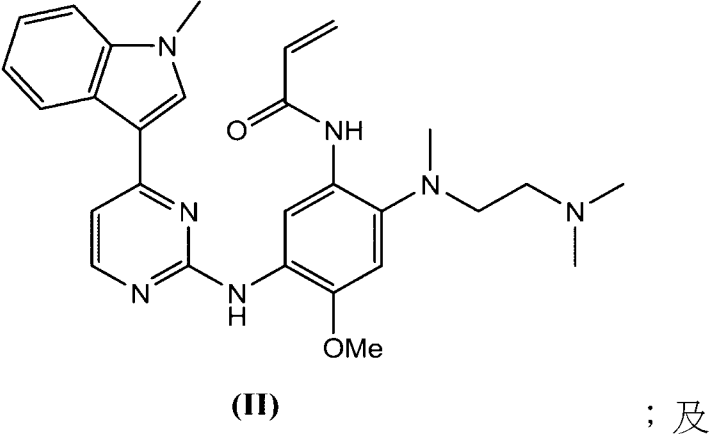
(III)

與氫在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸存在下反應，形成式(I)之AZD9291 苯胺或其鹽



其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與經活化丙烯酸衍生物或前驅物反應，且必要時用鹼處理，形成式(II)之AZD9291：



c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在一個實施例中，AZD9291之醫藥學上可接受之鹽為甲磺酸鹽。

熟習此項技術者可瞭解，在水存在下(或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下)，向方法添加酸以製備AZD9291苯胺預期會促成雜質(諸如AZD9291苯胺羥基)之形成，因為存在水(其可充當反應物)及存在酸(其可充當水解之催化劑)。然而，意外地，針對此類預期，吾人已發現向方法添加酸以製備AZD9291苯胺實際上使得產生顯著較低水準之水解產物(AZD9291苯胺羥基)。實際上，在下文所述之實例中，AZD9291苯胺羥

基不可使用吾等標準分析方法偵測。

因此，應瞭解，本發明方法產生顯著製造優勢，例如：(1)由於改良之雜質分佈，批次失敗之風險較低；(2)傳遞足夠純度之AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)以用於醫藥用途的下游處理較簡單；(3)可能提高反應製備AZD9291苯胺及因此AZD9291之產率；及(4)具有簡化方法以製備AZD9291苯胺自身的機會。

步驟a)

應瞭解，可在活性碳上提供基於鈀(0)之催化劑及基於鉑(0)之催化劑。應瞭解，反應混合物中存在之催化劑之量在本文中一般以催化劑中存在之鉑及/或鈀金屬之莫耳量形式引述，而非所存在催化劑之總重量(其可例如包括濕氣及任何載體(諸如活性碳)等)，且在提及「莫耳當量」時，催化劑之量係相對於反應中所用之AZD9291硝基二胺之量。因此，以鉑及/或鈀之量的形式引述所存在催化劑之量考慮催化劑之貴金屬含量的變化，其可由於諸如貴金屬負載、活性碳載體之量及催化劑之水含量的原因而變化。

適當地，催化劑為基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.001莫耳當量之鈀(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.005莫耳當量之鈀(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.0001莫

耳當量之鉑(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.0002莫耳當量之鉑(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.001莫耳當量之鉑(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑在活性炭上。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑包含基於鈀(0)之催化劑。

在一個實施例中，除鈀(0)以外，基於鈀(0)之催化劑含有一或多種其他金屬。

在另一實施例中，基於鈀(0)之催化劑中的金屬主要為鈀(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑為基於鈀(0)之催化劑。

在一個實施例中，基於鈀(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0)。

在另一實施例中，基於鈀(0)之催化劑含有至少0.001莫耳當量之鈀(0)。

在另一實施例中，基於鈀(0)之催化劑含有至少0.005莫耳當量之鈀(0)。

在另一實施例中，基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑包含基於鉑(0)之催化劑。

在另一實施例中，除鉑(0)以外，基於鉑(0)之催化劑含有一或多種其

他金屬。

在另一實施例中，基於鉑(0)之催化劑中的金屬主要為鉑(0)。

在一個實施例中，基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑為基於鉑(0)之催化劑。

在一個實施例中，基於鉑(0)之催化劑含有至少0.0001莫耳當量之鉑(0)。

在另一實施例中，基於鉑(0)之催化劑含有至少0.0002莫耳當量之鉑(0)。

在另一實施例中，基於鉑(0)之催化劑含有至少0.001莫耳當量之鉑(0)。

在另一實施例中，基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0)。

在一個態樣中，一或多種其他過渡金屬可與鉑及/或鈀一起存在於催化劑中，諸如鈳，例如至少1:1質量比(例如1:2)之鉑與鈳之混合物。在此態樣中，認為催化劑中所存在之鉑(0)或鈀(0)為主要負責催化反應之金屬。

在一個實施例中：

活性碳上基於鈀(0)之催化劑含有至少0.0001莫耳當量之鈀(0)；

活性碳上基於鉑(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鉑(0)；或

活性碳上基於(鉑(0)及鈳)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鉑(0)，其中催化劑中鉑(0)與鈳之質量比為1:2。

適當地，AZD9291硝基二胺(或其鹽)反應形成AZD9291苯胺(或其鹽)之反應在酸存在下進行。

適合酸為布朗斯特酸(Bronsted acid)(例如羧酸、磺酸)及無機酸，其

可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在一個實施例中，酸為布朗斯特酸。

在一個實施例中，酸為布朗斯特酸，其可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在一個實施例中，酸包含選自羧酸、磺酸及無機酸的酸。

在一個實施例中，酸包含選自羧酸、磺酸及無機酸的酸，其可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在一個實施例中，酸包含羧酸。

在一個實施例中，酸包含羧酸，其可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在一個實施例中，酸包含磺酸。

在一個實施例中，酸包含磺酸，其可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在另一實施例中，酸包含無機酸。

在另一實施例中，酸包含無機酸，其可與水或水與水可混溶之溶劑的混合物混溶及/或可溶於其中。

在一個實施例中，羧酸包含選自(C₁₋₇烷基)COOH、甲酸、三氯乙酸及三氯乙酸的酸。(C₃烷基)-COOH之一實例為正丁酸。(C₆烷基)COOH之一實例為苯甲酸。

在另一實施例中，羧酸包含選自乙酸及三氯乙酸之酸。

在另一實施例中，磺酸包含選自甲烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸之酸。

在另一實施例中，磺酸包含選自甲烷磺酸及苯磺酸之酸。

在另一實施例中，無機酸包含選自鹽酸、硫酸及磷酸之酸。

在另一實施例中，酸包含選自(C₁₋₇烷基)COOH、甲酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸的酸。

在另一實施例中，酸包含選自乙酸、三氯乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸的酸。

在一個實施例中，酸包含(C₁₋₇烷基)COOH。

在一個實施例中，酸包含乙酸。

在一個實施例中，酸包含甲酸。

在一個實施例中，酸包含三氯乙酸。

在一個實施例中，酸包含三氟乙酸。

在一個實施例中，酸包含甲烷磺酸。

在一個實施例中，酸包含苯磺酸。

在一個實施例中，酸包含對甲苯磺酸。

在一個實施例中，酸包含鹽酸。

在一個實施例中，酸包含硫酸。

在一個實施例中，酸包含磷酸

在一個實施例中，酸為(C₁₋₇烷基)COOH。

在一個實施例中，酸為乙酸。

在一個實施例中，酸為甲酸。

在一個實施例中，酸為三氯乙酸。

在一個實施例中，酸為三氟乙酸。

在一個實施例中，酸為甲烷磺酸。

在一個實施例中，酸為苯磺酸。

在一個實施例中，酸為對甲苯磺酸。

在一個實施例中，酸為鹽酸。

在一個實施例中，酸為硫酸。

在一個實施例中，酸為磷酸。

在另一態樣中，使用至少1.0莫耳當量之酸。在一個實施例中，使用1.0-2.0莫耳當量之酸。在另一實施例中，使用1.4-1.6莫耳當量之酸。在另一實施例中，使用1.6莫耳當量之酸。宜使用1.5莫耳當量之酸。應瞭解，所添加酸之量(莫耳當量)係相對於AZD9291硝基二胺之量。

適當地，AZD9291硝基二胺(或其鹽)形成AZD9291苯胺(或其鹽)之反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行。在陳述「反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行」時，應瞭解該水中之一些、全部可來源於反應中所用之酸或該水均不來源於該酸(若所用酸含有一些水，例如鹽酸)。

在一個實施例中，反應在水存在下進行。

在一個實施例中，反應在水中進行。

在另一實施例中，反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行。

在其他實施例中，水可混溶之溶劑係選自醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砒、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

在一實施例中，水可混溶之溶劑係選自醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砒及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

在另一實施例中，水可混溶之溶劑係選自(C₁₋₆烷基)-OH、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砒、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-

酮。

(C₃烷基)-OH之一實例為異丙醇。(C₅烷基)-OH之一實例為環戊醇。

在另一實施例中，水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。在另一實施例中，水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。在另一實施例中，水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含(C₁₋₆烷基)-OH。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含甲醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含乙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含正丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含異丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含四氫呋喃。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含乙腈。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含二甲亞砜。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含二甲基甲醯胺。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含二甲基乙醯胺。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑包含*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為(C₁₋₆烷基)-OH。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為甲醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為乙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為正丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為異丙醇。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為四氫呋喃。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為乙腈。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為二甲亞砜。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為二甲基甲醯胺。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為二甲基乙醯胺。

在一個實施例中，水可混溶之溶劑為*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

其他適合條件描述於本文之實施例中。

應瞭解，水與水可混溶之溶劑的混合物應視為意謂混合物可含有超過一種水可混溶之溶劑。

在一個實施例中，水與水可混溶之溶劑的混合物如本文所定義，其限制條件為水可混溶之溶劑不包含酮溶劑，諸如丙酮。

如本文所述之與氫之反應較佳在>0.2巴(例如0.2-10巴)之壓力下進行。因此，在一個實施例中，與氫之反應在大於0.2巴之壓力下進行。在另一實施例中，與氫之反應在0.2至10巴範圍內之壓力下進行。在另一實施例中，與氫之反應在2.5至3.5巴(諸如3巴)之壓力下進行。

如本文所述之與氫之反應較佳在>0.2巴(例如0.2-10巴)之壓力下進行。因此，在一個實施例中，與氫之反應在大於0.2巴之壓力下進行。在另一實施例中，與氫之反應在0.2至10巴範圍內之壓力下進行。在另一實施例中，與氫之反應在1.5至2.5巴(諸如2巴)之壓力下進行。

如本文所述之與氫之反應較佳在>0°C(例如0-70°C)之溫度下進行。因

此，在一個實施例中，與氫之反應在大於0℃之溫度下進行。在另一實施例中，與氫之反應在0至70℃範圍內之溫度下進行。在另一實施例中，與氫之反應在40至60℃範圍內(諸如45至55℃，諸如50℃)之溫度下進行。

步驟b)

適合的「經活化丙烯酸衍生物或前驅物」之特定實例為丙烯醯基鹵化物或3-鹵基丙醯基類似物，其中鹵化物為氯化物或溴化物，且其中鹵基為氯或溴。可傳遞所要丙烯醯基官能基之替代性經活化丙烯酸衍生物或前驅物為此項技術中已知。此類替代物可包括例如丙烯醯基鹵化物或3-鹵基丙醯基鹵化物之變體，其中使用替代性離去基替代鹵化物。其他方法可使用例如丙烯酸，但採用如下條件，其中丙烯醯基鹵化物在反應混合物中當場形成。類似地，3-氯丙酸或丙烯酸可與醯胺偶合劑一起使用。使羧酸與胺基偶合之方法為此項技術中熟知。

因此，在一個實施例中，經活化丙烯酸衍生物或前驅物係選自丙烯醯基鹵化物及3-鹵基丙醯基鹵化物(其中鹵化物及鹵基各自獨立地選自氯及溴)；或選自3-氯丙酸及丙烯酸，其中使用醯胺偶合條件。

因此，在一個實施例中，經活化丙烯酸衍生物或前驅物係選自丙烯醯基鹵化物及3-鹵基丙醯基鹵化物(其中鹵化物及鹵基各自獨立地選自氯及溴)；或選自3-氯丙酸及丙烯酸，其中使用醯胺偶合劑。

因此，在一個實施例中經活化丙烯酸衍生物或前驅物係選自丙烯醯基鹵化物及3-鹵基丙醯基鹵化物，其中鹵化物及鹵基各自獨立地選自氯及溴。

在一個實施例中，經活化丙烯酸衍生物或前驅物為丙烯醯氯或3-氯丙醯氯。

在一個實施例中，經活化丙烯酸衍生物或前驅物為丙烯醯氯。

在另一實施例中，經活化丙烯酸衍生物或前驅物為3-氯丙醯氯。

在一個態樣中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與經活化丙烯酸衍生物或前驅物之反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)。在一個實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與經活化丙烯酸衍生物或前驅物之反應，且用鹼處理，形成AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)。在一個態樣中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與丙烯醯基鹵化物或3-鹵基丙醯基類似物(其中鹵化物為氯化物或溴化物，且其中鹵基為氯或溴)之反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)。在一個實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與丙烯醯基鹵化物或3-鹵基丙醯基鹵化物(其中鹵化物為氯化物或溴化物，且其中鹵基為氯或溴)之反應且用鹼處理，形成AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)。在另一實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯之反應，且用鹼處理，形成AZD9291 (或其醫藥學上可接受之鹽)。在另一實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與經活化丙烯酸衍生物或前驅物之反應。在一個實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與丙烯醯基鹵化物或3-鹵基丙醯基鹵化物之反應，(其中鹵化物為氯化物或溴化物，且其中鹵基為氯或溴)。在另一實施例中，提供所得AZD9291苯胺(或其鹽)與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯之反應。熟習此項技術者應瞭解，視所用經活化丙烯酸衍生物或前驅物的類型而定，可能需要或可能無需用鹼處理以形成AZD9291。熟習此項技術者應瞭解，若需要用鹼處理，則鹼可與其他反應物同時(例如與AZD9291苯胺(或其鹽)及經活化丙烯酸衍生物或前驅物同時)或在反應工序之不同點添加至

反應混合物中。

步驟c)

醫藥學上可接受之適合鹽為酸加成鹽，諸如使用無機酸或有機酸形成之酸加成鹽。在一個實施例中，酸加成鹽可使用選自鹽酸、氫溴酸、硫酸及磷酸之無機酸形成。在另一實施例中，酸加成鹽可使用選自以下之有機酸形成：三氟乙酸、檸檬酸、順丁烯二酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、反丁烯二酸、丁二酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。在一個實施例中，醫藥學上可接受之鹽為甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自羧酸、磺酸及無機酸之酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：(C₁₋₇烷基)COOH、甲酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水

與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.0-2.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.6莫耳當量之酸(其

中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有至少0.0001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1莫耳當量之酸存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反

應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

d) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有至少0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有至少0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1莫耳當量之酸存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

e) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

f) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必

要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鈀(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包

含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.0-2.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進

行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接

受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.0-2.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷

酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形

成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自(C₁₋₆烷基)-OH、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自(C₁₋₆烷基)-OH、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有至少0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有至少0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)

含有0.005莫耳當量之鈀(0)或基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下

進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有至少0.0001莫耳當量之鉑(0))存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改

良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改

良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞碲及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鈹(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鈹(0)之催化劑存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫在基於鈹(0)之催化劑(其中基於鈹(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈹(0))存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在

下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改

良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺或其鹽與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選

自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

(b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

(b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；

(b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改

良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)之催化劑(其中基於鈮(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈮(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；

(b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在本發明之另一態樣中，提供一種製備AZD9291或其甲磺酸鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)之催化劑(其中基於鈮(0)之催化劑含有0.005莫耳當量之鈮(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；

(b) 使所得AZD9291苯胺與丙烯醯氯或3-氯丙醯氯反應，且必要時用鹼處理，形成AZD9291；及

c) 視情況形成甲磺酸鹽。

在以上態樣中，應瞭解，所用反應物之莫耳當量相對於所用AZD9291硝基二胺之莫耳量引述，亦即假定默認使用1.0莫耳當量之AZD9291硝基二胺。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自羧酸、磺酸及無機酸之酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：(C₁₋₇烷基)COOH、甲酸、三氯乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在

下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯

胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，其中水可混溶之溶劑係選自(C₁₋₆烷基)-OH、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.0-2.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈮(0)及/或鉑(0)之催化劑及1.6莫耳當量之酸(其中酸包含

選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0))存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有至少0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良

方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑含有至少0.005莫耳當量之鈀(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有至少0.0001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有至少0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鉑(0)之催化劑(其中基於鉑(0)之催化劑含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳

當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺之改良方法，

其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反

應在水存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙

酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑係選自醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)或基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑係選自(C₁₋₆烷基)-OH、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)或基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反

應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)或基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑係選自甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自

甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞碲及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞碲及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞碲及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良

方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含選自以下之酸：乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、苯磺酸、鹽酸、硫酸及磷酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在至少1.0莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砷及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳

當量之鉑(0))存在下且在1.5莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜或*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在本發明之另一態樣中，提供一種形成AZD9291苯胺或其鹽之改良方法，其包含：

a) 在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑(其中基於鈀(0)之催化劑(若存在)含有0.005莫耳當量之鈀(0)且基於鉑(0)之催化劑(若存在)含有0.001莫耳當量之鉑(0))存在下且在1.4-1.6莫耳當量之酸(其中酸包含甲烷磺酸)存在下，使AZD9291硝基二胺或其鹽與氫反應，形成AZD9291苯胺或其鹽，其中反應在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下進行，該水可混溶之溶劑選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砜及*N*-甲基吡咯啉-2-酮；及

b) 視情況過濾所得混合物。

在以上態樣中，應瞭解，所用反應物之莫耳當量相對於所用 AZD9291 硝基二胺之莫耳量引述，亦即假定默認使用 1.0 莫耳當量之 AZD9291 硝基二胺。

本發明之另一態樣提供化合物 AZD9291 或其醫藥學上可接受之鹽，其藉由如上文所描述之方法步驟 a) 至 c) 製備。

本發明之另一態樣提供化合物 AZD9291 苯胺或其鹽，其藉由本文所揭示之任何態樣或實施例或申請專利範圍中所述之方法步驟 a) 製備。

本發明之另一態樣提供一種製備 AZD9291 苯胺或其鹽之方法，其包含本文所揭示之任何態樣、實施例或申請專利範圍中所述之方法的步驟 a)。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含藉由本文所揭示之任何態樣、實施例或申請專利範圍中所述之方法步驟 a) 至 c) 製備的化合物 AZD9291 或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣提供一種醫藥組合物，其包含藉由本文所揭示之任何態樣、實施例或申請專利範圍中所述之方法步驟 a) 至 c) 製備的化合物 AZD9291 或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑。

因此，本發明之另一態樣提供一種產物，其可藉由本發明之任何態樣、實施例或申請專利範圍所述之方法獲得。

本發明之另一態樣提供一種產物，其藉由本發明之任何態樣、實施例或申請專利範圍所述之方法獲得。

除非上下文意指既定組合明顯不適當/行不通，否則本文所揭示之一

或多個態樣、實施例及申請專利範圍可組合在一起以提供所有組合形式的其他態樣、實施例及申請專利範圍。

縮寫

Barg 高於大氣壓之壓力，單位為巴

Psig 每平方吋規格之磅數

本發明藉由以下實例進一步說明。

實例1

將AZD9291硝基二胺(10.0 g)、5%鉑/活性碳(0.001莫耳當量，50%濕潤水，0.2 g，0.02相對重量)、甲烷磺酸(3.23 g，1.6莫耳當量)及水(100 mL，10個相對體積)在密封高壓釜中混合。藉由5個循環之氮氣加壓使頂空惰性化。使混合物升溫至50℃，且藉由3個循環之氮氣加壓吹洗頂空。在50℃下攪拌混合物4小時，給與氮以維持2巴之頂空壓力。藉由氮氣吹掃循環使容器惰性化，且過濾混合物以移除催化劑粒子。將透明濾過物與2-甲基四氫呋喃(60 mL，6個相對體積)及2 M氫氧化鈉水溶液(19 mL，1.8 mol eq)混合。混合一段時間後，混合物沈降且丟棄下部水層。用水洗滌有機層一次(80 mL，8個相對體積)，隨後用2-甲基四氫呋喃(80 mL，8個相對體積)稀釋。在50℃下在減壓下蒸餾產物於2-甲基四氫呋喃中之溶液至60 mL之殘餘體積。添加AZD9291苯胺(晶種)，且經4小時冷卻混合物至0℃。過濾所得漿液，且用2-甲基四氫呋喃(20 mL，2個相對體積)洗滌所收集之固體，在真空下乾燥後得到呈灰白色粉末狀之AZD9291苯胺(7.0 g，75%產率)。藉由UPLC在所得AZD9291苯胺中未能偵測到可偵測水準之AZD9291苯胺羥基。

UPLC方法

裝備：裝配有UV偵測器之超效液體層析。該系統應能夠傳遞線性梯度。

管柱：UPLC BEH Phenyl 1.7 μm，2.1×100 mm，或等效物

相A	:	0.06 v/v%三氟乙酸之水溶液		
相B	:	0.06 v/v%三氟乙酸之乙腈溶液		
梯度概況 ¹	:	時間(分鐘)	相A	相B
		0.0	90	10
		13	85	15
		20	30	70
		22	90	10
流速	:	0.6 mL min ⁻¹		
注射體積	:	1 μL		
柱溫	:	45°C		
樣品溫度	:	5°C		
波長	:	245 nm		
樣品濃度	:	1.0 mg/mL (約)		
稀釋劑	:	40/60/0.1 v/v MeCN/水/三氟乙酸		

實例2

下文說明AZD9291苯胺之通用合成，其中酸水溶液、催化劑及溶劑系統變化。表1詳述此等變數之身分及適用時之用量。表2提供根據下文詳述之方法合成的AZD9291苯胺的HPLC分析的結果。

AZD9291苯胺之通用合成

向Biotage Endeavor玻璃內襯中添加AZD9291硝基二胺(290至310 mg)、催化劑(可變類型，可變量)、溶劑(10個相對體積，3.0 mL)及酸(可變類型，1.5莫耳當量)。將內襯置於Endeavor氫化模塊中且將模塊密封。用氮氣吹掃歧管。用氮氣吹掃容器三次(至4巴，不攪拌)。用氫吹掃歧管。開始程式，按照說明進行如下操作：

- 加熱至50°C

- 在300 rpm下攪拌10分鐘。
- 饋入氫直至44 psig之總頂空壓力，得到44 psi之總氫分壓。
- 在1000 rpm下攪拌，維持氫壓力，監測吸收。

在氫下3至4小時後終止反應。將模塊對氛圍開放。經由0.45微米親水性針筒過濾器(Millipore LHM)過濾反應混合物以移除催化劑殘餘物。對濾液取樣以進行HPLC分析(1滴於1.5 mL 75:25:0.1 (v/v/v) MeCN/水/三氟乙酸中之溶液)。

HPLC方法

裝備	:	裝配有UV偵測器之液體層析。該系統應能夠傳遞線性梯度。			
管柱	:	30 × 4.6 mm XBridge BEH C18 1.7 μm (Waters)或等效物			
梯度概況 ¹	:	時間(分鐘)	水比率	乙腈比率	乙酸銨 (%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
資料收集時間	:	6.2分鐘			
總操作時間	:	8.5分鐘，包括平衡			
流速	:	2.0 mL min ⁻¹			
注射體積	:	5 μL			
柱溫	:	40°C			
波長	:	225 nm			

實驗	酸	溶劑	催化劑-金屬類型	催化劑(製造商詳情)	所添加之催化劑之量(莫耳當量) ^{1,2}	至吸收結束之時間(小時)
A	甲烷磺酸	水	鉑/鈳	CF1082 BV/W (1% Pt + 2% V/C) (Evonik)	0.001 ³	1.5
B	甲烷磺酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.4
C	甲烷磺酸	水	鈀	類型490 (10% Pd/C) (Johnson Matthey)	0.005	3.3

實驗	酸	溶劑	催化劑-金屬類型	催化劑(製造商詳情)	所添加之催化劑之量(莫耳當量) ^{1,2}	至吸收結束之時間(小時)
D	甲烷磺酸	水	鈦	類型97 (5% Ru/C) (Johnson Matthey)	0.005	無反應或極低反應
E	甲烷磺酸	水	銻	類型592 (5% Rh/C) (Johnson Matthey)	0.005	1.3
F	甲烷磺酸	80:20 v/v 甲醇/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	0.7
G	甲烷磺酸	80:20 v/v 異丙醇/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	0.4
H	甲烷磺酸	80:20 v/v 四氫呋喃/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
J	甲烷磺酸	80:20 v/v 丙酮/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
K	甲烷磺酸	80:20 v/v 乙腈/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.1
L ⁵	甲烷磺酸	80:20 v/v 二甲亞碸/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	>4
M	甲烷磺酸	80:20 v/v N-甲基吡咯啉酮/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.0
N	乙酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.3
P	三氟乙酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.0
Q	苯磺酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.0
R	鹽酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	2.6
S	硫酸 ⁴	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.6
T	磷酸	水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.001	1.8
U ⁵	甲烷	80:20 v/v	鉑	類型18 (5% Pt/C)	0.0025	未記錄

實驗	酸	溶劑	催化劑-金屬類型	催化劑(製造商詳情)	所添加之催化劑之量(莫耳當量) ^{1, 2}	至吸收結束之時間(小時)
	磺酸	二甲亞砷/水		(Johnson Matthey)		
V	三氟乙酸	80:20 v/v 四氫呋喃/水	鉑	類型18 (5% Pt/C) (Johnson Matthey)	0.0005	見腳註 ⁶
W	硫酸 ⁴	80:20 v/v N-甲基吡咯啉酮/水	鈀	類型490 (10% Pd/C) (Johnson Matthey)	0.01	未記錄
X	乙酸	80:20 v/v 乙腈/水	鈀	類型490 (10% Pd/C) (Johnson Matthey)	0.005	未記錄

表1：所用酸、溶劑及催化劑之身分及如實例2中所說明合成 AZD9291 苯胺中所用之酸及催化劑的量。

¹ 相對於 AZD9291 硝基二胺

² 所添加催化劑之量係指添加至反應混合物中之貴金屬之量而非催化劑之量。

³ 相對於催化劑中之鉑之量的催化劑饋入量。

⁴ 對於使用硫酸之反應，饋入量為 0.75 mol eq，由於硫酸為雙質子的且第二 pKa (2) 之酸性足以與第一 pKa 具有相同作用。

⁵ 以較高催化劑負載 (0.0025 mol eq，相對於 0.001 mol eq) 重複反應 L (參見反應 U)，以獲得完全轉化。

⁶ 此實驗比預期慢得多，因此在同時操作以進行至反應 V 的反應 N、P、Q、R、S 及 T 完成且取樣以用於 HPLC 分析後，將較多催化劑 (16 mg，0.003 mol eq) 添加至反應 V 中，且再開始反應。在相同條件下再經 60 分鐘後獲取來自反應 V 之樣品，此時反應完成。

	HPLC分析面積% ¹		
實驗	AZD9291苯胺	AZD9291硝基二胺	AZD9291苯胺羥基
A	98.67	ND	ND
B	98.47	ND	ND
C	98.54	ND	0.16
D ²	無資料	無資料	無資料
E	97.37	ND	0.76
F	98.99	ND	ND
G	99.17	ND	ND
H	99.23	ND	ND
J ³	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

表2：根據實例2合成之AZD9291苯胺的HPLC分析

¹ ND= 未偵測。方法之估算偵測極限為< 0.1 面積%

² 此實驗未觀測到反應或觀測到極慢反應。未收集到HPLC資料。

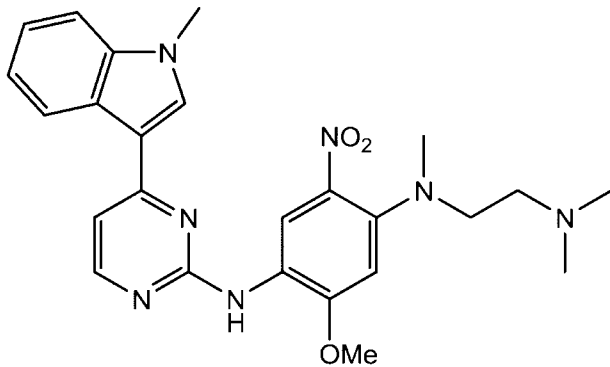
³ 在此實驗中未觀測到可偵測水準之AZD9291 苯胺羥基，然而，由於反應混合物中存在丙酮，故觀測到其他雜質。所有其他雜質之水準經測定為2.91 面積%。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

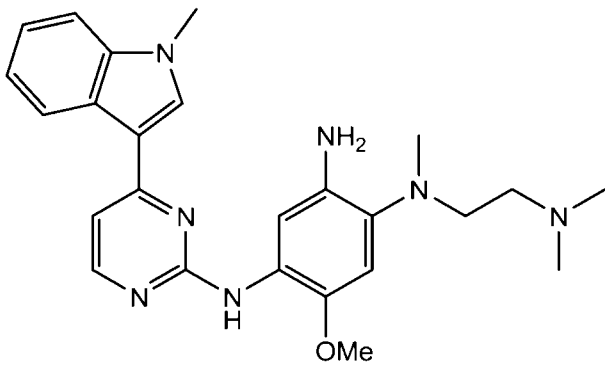
一種製備AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其包含：

a) 使式(III)之AZD9291硝基二胺或其鹽



(III)

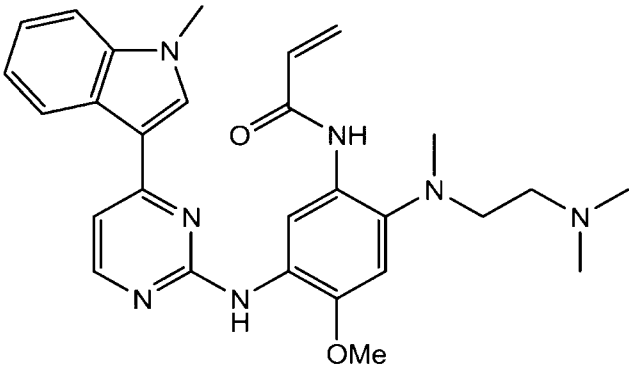
與氫在基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑存在下且在酸存在下反應，
形成式(I)之AZD9291苯胺或其鹽



(I)

其中該反應在水存在下或在水與水可混溶之溶劑的混合物存在下
進行；

b) 使該所得AZD9291苯胺或其鹽與經活化之丙烯酸衍生物或前驅物
反應，且必要時用鹼處理，形成式(II)之AZD9291：



(II) ; 及

c) 視情況形成其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

一種製備AZD9291苯胺或其鹽之方法，其包含如請求項1之方法的步驟a)。

【第3項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該酸包含選自以下之酸：羧酸、磺酸及無機酸。

【第4項】

如請求項3之方法，其中該羧酸包含選自(C₁₋₇烷基)COOH、甲酸、三氯乙酸及三氟乙酸之酸。

【第5項】

如請求項3之方法，其中該磺酸包含選自甲烷磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸之酸。

【第6項】

如請求項3之方法，其中該無機酸包含選自鹽酸、硫酸及磷酸之酸。

【第7項】

如前述請求項中任一項之方法，其中使用至少1.0莫耳當量之酸。

【第8項】

如前述請求項中任一項之方法，其中使用1.0-2.0莫耳當量之酸。

【第9項】

如前述請求項中任一項之方法，其中使用1.5莫耳當量之酸。

【第10項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑包含基於鈀(0)之催化劑。

【第11項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.0005莫耳當量之鈀(0)。

【第12項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑包含基於鉑(0)之催化劑。

【第13項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該基於鈀(0)及/或鉑(0)之催化劑含有至少0.0001莫耳當量之鉑(0)。

【第14項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該水可混溶之溶劑係選自醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砢、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

【第15項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該水可混溶之溶劑係選自甲醇、異丙醇、四氫呋喃、乙腈、二甲亞砢及*N*-甲基吡咯啉-2-酮。

【第16項】

如請求項1至13之方法，其中該反應在水中進行。

【第17項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該經活化丙烯酸衍生物或前驅物為丙烯醯氯或3-氯丙醯氯。

【第18項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該經活化丙烯酸衍生物或前驅物為丙烯醯氯。

【第19項】

如請求項1至17中任一項之方法。其中該經活化丙烯酸衍生物或前驅物為3-氯丙醯氯。

【第20項】

一種醫藥組合物，其包含藉由前述請求項中任一項之方法步驟a)至c)製備的化合物AZD9291或其醫藥學上可接受之鹽。