(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0022882
(43) 공개일자 2023년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7045213
(22) 출원일자(국제) 2021년06월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/065694
(87) 국제공개번호 WO 2021/250197
국제공개일자 2021년12월16일
(30) 우선권주장
20179279.3 2020년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사익손 아베
스웨덴, 21532 말뫼, 힐리에 블러바드 34
(72) 발명자
비요르크룬드 울프
스웨덴, 에스-753 09 웁살라, 트래드가르드스가탄 7에이
(74) 대리인
특허법인한얼

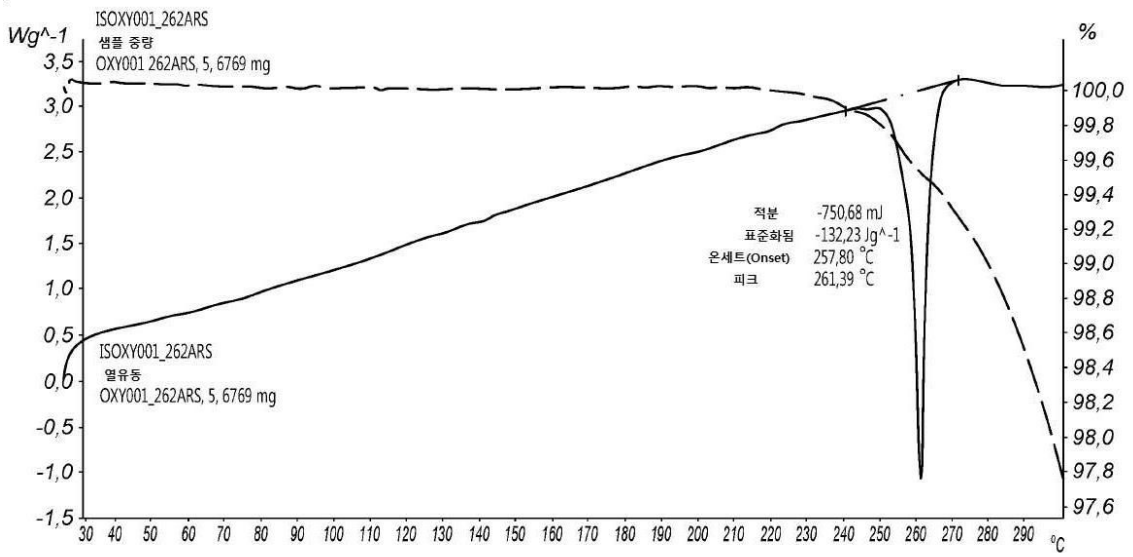
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **라벡시모드의 결정성 형태를 제조하는 방법**

(57) 요 약

본 발명은 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린을 제조하는 공정에 관한 것이며, 여기서 상기 공정은 대규모 합성에 적합하다.

대 표 도



(30) 우선권주장
20179239.7 2020년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
20179277.7 2020년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
20180706.2 2020년06월18일
유럽특허청(EPO)(EP)

명 세 서

청구범위

청구항 1

9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린 (라벡시모드(Rabeximod)) 또는 이의 염을 제조하기 위한 방법으로서, 여기서 상기 방법이:

- 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린의 용액 또는 현탁액을 인돌 N-H를 탈양성자화(deprotonizing)시키기에 충분히 강력한 수성 염기 및 임의로 촉매의 존재하에서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염과 반응시켜 라벡시모드 또는 이의 염을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 촉매가 존재하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염이 유기 용매에 용해되고

2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염이 유기 용매에 용해되는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 염기가 NaOH인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 1몰 당량의 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린이 적어도 2 용적의 수성 염기로 탈양성자화되고 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 및 수성 염기가 선명한 용액이 형성될 때까지 적합한 온도에서 혼합되는, 방법.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 적합한 양의 촉매가 격렬한 교반하에 가해지고 10 내지 60분 동안 적합한 온도에서 혼합되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염이 수성 염기 중 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린에 가해지고 적어도 1시간 동안 적합한 온도에서 혼합되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 라벡시모드가 정제되고 결정성 유리 염기로서 단리되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이:

- 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이:

- 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 제9항의 선행 단계 및 제10항의 선행 단계를 포함하는, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 산성 조건이 유기 산인, 방법.

청구항 13

제9항 또는 제12항에 있어서, 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 및 5-클로로이사틴 둘 다가 반응 전에 산에 용해되는, 방법.

청구항 14

제9항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 승온이 환류 온도인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제11항 및 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방법에 의해 수득가능한 라벡시모드의 결정성 유리 염기(crystalline free base).

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린(라벡시모드(Rabeximod))를 제조하는 공정에 관한 것이고, 여기서 상기 공정은 대규모 합성에 적합하다. 공정 매개변수는 안정하고, 공정은 GMP에 적합하다.

배 경 기 술

[0002] 화합물 라벡시모드는 후에 제EP1756111B1호로서 승인된, 유럽 특허원 공보 제EP1756111A1호에 기술되어 있다. 화합물 E로서 라벡시모드의 제조는 GMP에 사용될 수 있고 규모 확장될 수 있는 공정을 개발하는 공정에 대한 어떠한 설명없이 소-규모 공정으로서 제EP1756111A1호에 구체적으로 기술되어 있다. 라벡시모드는 소-규모 실험실 공정에서 58% 수율로 제조되었지만, 규모 확장을 위한 매개변수는 개시되어 있지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 발명의 목적은 안정한 공정 매개변수를 사용하고, GMP 생산에 적합한, 양호한 수율로 대규모 합성하기에 적합한 공정을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

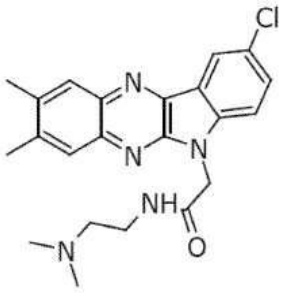
[0004] **발명의 요약**

[0005] 본 발명은 라벡시모드로 또한 알려진 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린을 제조하기 위한 신규한 공정에 관한 것이고, 이러한 공정은 대규모 및/또는 산업적 규모, 예를 들면, 10 kg 이상으로 규모 확장될 수 있다. 공정은 또한 보다 작은 규모, 예를 들면, 200 g 내지 10 kg을 위해 사용될 수 있다.

[0006] 본 발명의 추가의 목적 및 장점은 다음의 설명, 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

[0007] **발명의 설명**

[0008] INN 하에 '라벡시모드'로서 알려진 화합물은 IUPAC 명칭 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린을 가지며 다음의 분자 구조를 갖는다:



[0009] .

[0010] 명세서 전체에서, 용어 "라벡시모드(Rabeximod), 라벡시모드(rabeximod)", 또는 "9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린"은 상호교환적으로 사용되며 달리 나타내거나 주어진 환경 하에서 암시되지 않는 한, 임의의 고체 형태 또는 액체 형태의 화합물을 의미한다.

[0011] 제1의 양태에서, 본 발명은 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린(라벡시모드) 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정에 관한 것이고, 이러한 공정은 대규모 생산/합성에 적합하며, 여기서 공정은:

[0012] - 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린의 용액 또는 현탁액(suspension)을 인돌 N-H를 탈양성자화(deprotonizing)하기에 충분히 강력한 수성 염기 및 임의로 촉매의 존재하에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염과 반응시켜 라벡시모드 또는 이의 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[0013] 일 구현예에서, 촉매가 존재한다. 존재하는 경우, 촉매는 전형적으로 알칼리성 할로겐-기반 촉매, 예컨대, KI(요오드화칼륨)이다.

[0014] 추가의 구현예에서, 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염은 유기 용매에 용해된다. 전형적으로, 이러한 용매는 수-혼화성 유기 용매(water-miscible organic solvent), 예를 들면, 극성 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 극성의 반양성자성 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 사이클릭 에테르, 예컨대, THF이다. 대표적인 구현예는 임의로 물과 혼합된, 아세토니트릴, 이소프로필아세테이트, 에틸아세테이트, THF 및 톨루엔 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0015] 여전히 추가의 구현예에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸) 아세트아미드 또는 이의 염은 유기 용매, 예를 들면, 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 극성의 수-혼화성 유기 용매에 용해된다. 전형적으로, 예를 들면, 극성의 비양성자성 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 사이클릭 에테르, 예컨대, THF.

[0016] 공정 동안, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드는 유리 염기 또는 염으로서 사용될 수 있다. 추가의 구현예에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드는 염이고, 바람직하게는 하이드로클로라이드 염이다. 다른 구현예에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드는 유리 염기로서 사용된다.

[0017] 상술한 바와 같이, 공정은 수성 염기의 사용을 포함하고, 전형적으로 수성 염기는 알칼리성 기반 염기, 예를 들면, 수성 KOH 또는 NaOH를 포함한다. 바람직하게는, 염기는 수성 NaOH, 예를 들면, 50% NaOH 수용액이다.

[0018] 추가의 구현예에서, 반응은 불활성 가스, 예컨대, 질소 가스 또는 아르곤 가스 하에서, 대기 압하에 일어난다. 바람직하게는, 불활성 가스는 질소 가스이다.

[0019] 여전히 추가의 구현예에서, 약 1 몰 당량의 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린은 적어도 약 2 용적의 수성 염기로 탈양성자화된다. 전형적으로, 약 8 당량(9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린과 관련하여)의 수성 염기가 사용된다. 바람직하게는, 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 및 수성 염기를 적합한 온도, 예를 들면, 약 50 내지 65℃에서, 선명한 용액이 형성될 때까지, 예를 들면, 약 1시간 이상까지 혼합한다. 용매, 예를 들면, THF가 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 모두를, 수율이 증가할때까지 용해시키는 것이 바람직하다.

[0020] 바람직하게는, 촉매가 존재한다. 구현예에서, 적합한 양의 촉매를 격렬한 교반 하에 가하고 약 10 내지 60분 동안 적합한 온도, 예를 들면, 50 내지 65℃에서 혼합한다. 촉매의 적합한 양은 촉매 효과를 수행하기에 충분하여야 하고 약 0.5 내지 1.5 몰 당량일 수 있다. 예를 들면, KI는 전형적으로 약 0.7 내지 0.9 몰 당량의 양으로

사용된다.

[0021] 여전히 추가의 구현예에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수성 염기의 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린의 용액, 예를 들면, THF 용액에 가하고 적어도 약 1시간 동안, 예를 들면, 약 2시간 동안, 적합한 온도, 예를 들면, 약 50 내지 65℃에서 혼합한다. 바람직하게는, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드를 약 1 내지 3 몰 당량, 예를 들면, 약 2 몰 당량의 양으로 가한다.

[0022] 라벡시모드 화합물은 공지된 기술에 따라, 또는 이후에 본원 및/또는 실험 단락에 기술된 바와 같이 정제할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 라벡시모드는 유리 염기, 예를 들면, 결정성 유리 염기(crystalline free base)로서 정제 및 단리된다.

[0023] 추가의 양태에서, 본 발명은 라벡시모드의 결정성 유리 염기에 관한 것이다. 바람직하게는, 라벡시모드의 결정성 유리 염기는 융점이 259 내지 261℃이다. 라벡시모드의 결정성 유리 염기는 또한 도 1 및 2에 나타낸 XRPD 회절분석법, DSC 및 X-선에 의해 확인된다. 라벡시모드의 결정성 유리 염기는 HPLC에 의해 측정된 바와 같이, 98% 이상의 고 순도로 단리되므로 추가의 구현예에서 라벡시모드의 결정성 유리 염기는 순도가 98% 이상인 단리된 유리 염기이다.

[0024] 결정성 라벡시모드 유리 염기 화합물은 자가면역 질환(autoimmune disease), 예를 들면, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 및/또는 다발 경화증(multiple sclerosis)의 치료를 위한 고체 경구 투여량 조성물로 추가로 가공하기에 적합하다.

[0025] 추가의 구현예에서, 본 공정은:

[0026] - 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에서 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계를 포함한다.

[0027] 여전히 추가의 구현예에서 본 공정은:

[0028] - 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염과 반응시키는 선행 단계를 포함한다.

[0029] 바람직하게는, 라벡시모드를 제조하기 위한 본 발명의 공정은:

[0030] - 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에서 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 수득하는 단계, 및

[0031] - 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계 둘 다를 포함한다.

[0032] 여전히 추가의 양태에서, 본 발명은 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린을 제조하기 위한 공정에 관한 것이고, 이러한 공정은 대규모 생산/합성에 적합하고, 여기서 공정은:

[0033] - 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에서 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린을 수득하는 단계를 포함한다.

[0034] 후술된 구현예는 독립적으로 라벡시모드 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정 및 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정 둘 다를 위한 구현예이다.

[0035] 추가의 구현예에서, 산성 조건은 유기 산, 예를 들면, C2-C5 카복실산, 전형적으로 아세트산이다.

[0036] 여전히 추가의 구현예에서, 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 및 5-클로로이사틴은 반응 전에 산에 둘 다 용해된다.

[0037] 추가의 구현예에서, 산은 과량, 예를 들면, 적어도 2 용적, 예를 들면, 적어도 4 용적이다. 전형적으로, 산은 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민에 대해 적어도 4 용적 과량 및 5-클로로이사틴에 대해 적어도 10 용적 과량이다.

[0038] 여전히 추가의 구현예에서, 승온은 환류 온도이다.

[0039] 추가의 구현예에서, 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 또는 이의 염은 5-클로로이사틴과 5-클로로이사틴과 반응 전에 산 속에 용해되고 또는 5-클로로이사틴 또는 이의 염은 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민과의 반응 전에 산 속에 용해된다.

[0040] 여전히 추가의 구현예에서, 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 약 1 내지 3 몰 당량, 예를 들면, 약 1 내지 2 몰

당량, 예컨대, 약 1.1 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0041] 추가의 구현예에서, 5-클로로이사틴은 약 1 내지 3 몰 당량, 예를 들면, 약 1 내지 2, 예컨대, 약 1 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0042] 여전히 추가의 구현예에서, 용해된 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 환류 온도하에서 용해된 5-클로로이사틴에 가해진다. 전형적으로, 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 5-클로로이사틴에 적어도 약 2시간, 예를 들면, 2 내지 4시간 동안, 환류 온도 하에서 가해진다.

[0043] 추가의 구현예에서, 산은 반응 혼합물로부터 증발되고 추가의 산이 증발 동안 유사한 속도에서 가해진다. 전형적으로, 반응 혼합물은, 증발 후에, 환류 온도에서 적어도 약 1시간, 예를 들면, 약 2시간 동안 교반된다.

[0044] 여전히 추가의 구현예에서, 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린은 정제되어 유리 염기로서 단리된다.

[0045] 추가의 양태에서, 본 발명은 고체, 예를 들면, 결정성 유리 염기로서 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린에 관한 것이다.

[0046] 추가의 양태에서, 본 발명은 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정에 관한 것이고, 이러한 공정은 대규모 생산/합성에 적합하고, 여기서 공정은:

[0047] - 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[0048] 하기 기술된 구현예는 독립적으로 라벡시모드 또는 이의 염을 제조하는 공정 및 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 제조하는 공정 둘 다에 대한 구현예이다.

[0049] 구현예에서, 클로로아세틸 클로라이드는 유기 용매, 예를 들면, 유기 에스테르, 예를 들면, C4 내지 C6 에스테르, 예를 들면, 에틸 아세테이트 속에 용해된다.

[0050] 추가의 구현예에서, N,N-디메틸에틸렌 디아민은 유기 용매, 예를 들면, 유기 에스테르, 예를 들면, C4 내지 C6 에스테르, 예를 들면, 에틸 아세테이트 속에 용해된다.

[0051] 여전히 추가의 구현예에서, 클로로아세틸 클로라이드 및 N,N-디메틸에틸렌 디아민은 둘 다 반응 전에 용해된다.

[0052] 추가의 구현예에서, 용액 속의 N,N-디메틸에틸렌 디아민은 용액 속의 클로로아세틸 클로라이드에 용액 속의 온도를 약 30℃ 이하로 유지시키는 속도에서 가해진다.

[0053] 여전히 추가의 구현예에서, N,N-디메틸에틸렌 디아민 또는 이의 염은 클로로아세틸 클로라이드와의 반응 전에 용매에 용해되고 5 클로로아세틸 클로라이드 또는 이의 염은 N,N-디메틸에틸렌 디아민과의 반응 전에 용매에 용해된다.

[0054] 추가의 구현예에서, 용매는 클로로아세틸 클로라이드와 관련하여 과량으로, 예를 들면, 적어도 약 2 용적, 예를 들면, 적어도 약 4 용적이다.

[0055] 여전히 추가의 구현예에서, 용매는 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 관련하여, 예를 들면, 당량 비에서, 당량 또는 용적 과량이다.

[0056] 추가의 구현예에서, 클로로아세틸 클로라이드는 약 1 내지 3, 예를 들면, 약 1 내지 2, 예컨대, 약 1 몰 당량(molar equivalent)의 양으로 가해진다.

[0057] 여전히 추가의 구현예에서, N,N-디메틸에틸렌 디아민은 약 1 내지 3, 예를 들면, 약 1 내지 2, 예컨대, 약 1 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0058] 추가의 구현예에서, 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염은 정제되고 이의 염, 예를 들면, HCl 염으로서 단리된다.

[0059] 바람직한 구현예에서, 본원에 기술된 공정을 사용하여 수득된 라벡시모드는 조 반응 생성물을 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 극성 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 극성 비양성자성의 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 사이클릭 에테르, 전형적으로 테트라하이드로푸란, 물, 및 산, 예를 들면, 하이드로 할로게니드(hydro halogenid), 전형적으로 HCl 혼합물 속에 용해시키고, 여과하고 35℃ 초과, 바람직하게는 약 50℃로 가열하고, pH를 수성 염기, 전형적으로 NaOH를 가함으로써 적어도 9, 전형적으로 10 내지 12의 범위 내 값으로 조절하고,

18 내지 25℃의 온도로 냉각시키고, 물로 희석시키고 적어도 10시간, 전형적으로 적어도 12시간 동안 교반하고, 전형적으로 20 내지 25℃에서 여과하고, 전형적으로 필터 상에서 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 사이클릭 에테르, 전형적으로 테트라하이드로푸란과 물 혼합물로 세척하여, 정제된 라벡시모드 결정성 유리 염기를 제공하는 연속 단계에 의해 정제된다. 경우에 따라, 약제학적으로 허용되는 염이 라벡시모드의 결정성 유리 염기의 용액으로부터 제조될 수 있다.

[0060] 특수한 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은, 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린(라벡시모드) 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정이 제공되고, 상기 공정은:

[0061] a) 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에서 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 수득하는 단계;

[0062] b) 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 단계;

[0063] c) 단계 a)에서 수득된 바와 같은 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린의 용액 또는 현탁액을 인돌 N-H를 탈양성자화하기에 충분히 강력한 수성 염기 및 임의로 촉매의 존재하에서, 단계 b)에서 수득한 바와 같은 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염과 반응시켜, 라벡시모드 또는 이의 염을 수득하는 단계; 및

[0064] d) 단계 c)에서 수득된 바와 같은 라벡시모드 또는 이의 염을 하나 이상의 정제 단계, 바람직하게는 본원에서 앞서 정의된 바와 같은 정제 과정에 적용시키는 단계를 포함한다.

[0065] 당해 분야의 숙련가에게 명백해질 바와 같이, 본 개시내용을 기반으로, 상기 공정에서 단계 a) 및 b)는 독립적으로 및 임의의 차수로 또는 순서로, 예를 들면, 동시에 수행될 수 있다(및 전형적으로 수행된다).

[0066] 본 발명의 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 공정 중 어느 하나에 의해 수득가능한 라벡시모드 화합물에 관한 것이다.

[0067] 공정의 추가의 구현예는 본원의 실험 단락에 기술되어 있으며, 각각의 개개 공정 뿐만 아니라 각각의 출발 물질은 구현예의 부분을 형성할 수 있는 구현예를 구성한다.

[0068] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "및/또는"은 대안 뿐만 아니라 개별적으로 대안들 각각 둘 다를 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 표현 "xxx 및/또는 yyy"는 "xxx 및 yyy"; "xxx"; 또는 "yyy"를 의미하고, 모든 3개의 대안은 개개 구현예에 속한다.

[0069] 상기 구현예는, 구현예가 본 발명의 특정 양태 또는 양태들에 관한 것임이 명시되지 않는 한, 본원에 기술된 양태(예를 들면, '라벡시모드의 결정성 유리 염기' 및/또는 '라벡시모드를 제조하기 위한 대규모 합성에 적합한 공정') 중 어느 하나 뿐만 아니라 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나를 지칭하는 것임을 알 수 있다.

[0070] 본원에 인용된 모든 참고문헌, 예를 들면, 공보, 특허원 및 특허는 각각의 참고문헌이 참고로 포함되는 것으로 개별적으로 및 구체적으로 나타내고 본원에 이의 전체가 설정된 경우와 동일한 정도까지 참고로 본원에 포함된다.

[0071] 모든 제목 및 소제목은 단지 편의를 위해 본원에서 사용되며 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 고려되지 않아야 한다.

[0072] 이의 모든 가능한 변형의 상술한 요소의 어떠한 조합도 본원에 달리 나타내거나 문맥으로 달리 명확하게 모순되지 않는 한, 본 발명에 포함된다.

[0073] 본 발명을 기술하는 문맥에서 사용된 바와 같은 단수형 용어("a" 및 "an" 및 "the") 및 유사한 참고는 본원에서 달리 나타내거나 문맥이 명확하게 부정하지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포함하는 것으로 고려되어야 한다.

[0074] 본원의 값의 범위의 인용은 본원에 달리 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 지칭하는 단축된 방법으로서 제공하는 것으로 의도되며, 각각의 별개의 값은 이것이 본원에 개별적으로 인용된 경우와 같이 명세서 내에 포함된다.

[0075] 달리 기술되지 않는 한, 본원에 제공된 모든 정확한 값은 상응하는 대략적인 값을 대표한다(예컨대, 특수한 인자 또는 측정과 관련하여 제공된 모든 정확한 예시적인 값은 또한 적절하게는, "약"으로 변형된, 상응하는 대략

적인 척도를 제공하는 것으로 고려될 수 있다).

[0076] 본원에 기술된 모든 방법은 본원에 달리 나타내거나 문맥에 의해 달리 명확하게 모순되지 않는 한, 어떠한 적합한 순서로도 수행될 수 있다.

[0077] 본원에 제공된 임의의 및 모든 실시예, 또는 예시적인 언어(예컨대, "예를 들면(such as)")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 명확하게 하기 위해 의도되며 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 영역을 제한하지 않는다. 어떠한 성분도 명확하게 기술되지 않는 한, 본 발명의 실시에 필수적임을 나타내는 것으로 고려될 수 있는 명세서 내 언어는 없다.

[0078] 본원의 특허 문서의 인용 및 혼입은 단지 편의상 수행되며 이러한 특허 문서의 유효성, 특허성 및/또는 시행가능성의 어떠한 측면도 반영하지 않는다.

[0079] 성분 또는 성분들을 참고로 용어, 예를 들면, 포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포괄하는(including)" 또는 "함유하는(containing)"은 달리 기술되거나 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 이러한 특수한 성분 또는 성분들 "로 이루어진", "로 필수적으로 이루어진', 또는 "이를 실질적으로 포함하는" 본 발명의 유사한 양태 또는 구현예를 뒷받침하는 것으로 의도된다(예컨대, 특수한 성분을 포함하는 것으로서 본원에 기술된 조성물은 또한 달리 기술되거나 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 이러한 성분으로 이루어진 조성물을 또한 기술하는 것으로 이해될 수 있다).

[0080] 본 발명은 적용가능한 법에 의해 허용된 최대 정도까지 본원에 나타낸 양태 또는 청구범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다.

[0081] 본 발명은 그러나 보호 영역을 제한하는 것으로 고려되지 않아야 하는 다음의 실시예에 의해 추가로 나타낸다. 앞서의 설명 및 다음의 실시예에 개시된 특징은 별개 및 이의 임의의 조합 둘 다로, 이의 다양한 형태로 본 발명을 실현시키기 위한 물질일 수 있다.

[0082] **발명의 열거된 구현예**

[0083] 1. 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린 (라벡시모드) 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정으로서, 여기서 공정은:

[0084] - 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린의 용액 또는 현탁액을 인돌 N-H를 탈양성자화하기에 충분히 강력한 수성 염기 및 임의로, 촉매의 존재하에 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염과 반응시켜 라벡시모드 또는 이의 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[0085] 2. 구현예 1의 공정으로서, 여기서 촉매가 존재한다.

[0086] 3. 구현예 1 및 2 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염은 유기 용매에 용해된다.

[0087] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염은 유기 용매에 용해된다.

[0088] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드는 염이다.

[0089] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 수성 염기는 NaOH이다.

[0090] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 반응은 불활성 가스 하에서 발생한다.

[0091] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 1몰 당량의 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린은 적어도 2 용적의 수성 염기로 탈양성자화된다.

[0092] 9. 구현예 8의 공정으로서, 여기서 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 및 수성 염기는 선명한 용액이 형성될 때까지 적합한 온도에서 혼합된다.

[0093] 10. 구현예 2 내지 9 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 적합한 양의 촉매가 격렬한 교반 하에 가해지고 10 내지 60분 동안 적합한 온도에서 혼합된다.

[0094] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염이 수성 염기 중 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린에 가해지고 적어도 1시간 동안 적합한

온도에서 혼합된다.

[0095] 12. 구현예 11의 공정으로서, 여기서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드는 1 내지 3의 양으로 가해진다.

[0096] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 라벡시모드는 정제되고 유리 염기로서 단리된다.

[0097] 14. 구현예 13의 공정으로서, 여기서 라벡시모드는 정제되고 결정성 유리 염기로서 단리된다.

[0098] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 공정은:

[0099] - 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에서 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계를 포함한다.

[0100] 16. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 공정은:

[0101] - 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 선행 단계를 포함한다.

[0102] 17. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 공정은 구현예 15의 선행 단계 및 구현예 16의 선행 단계를 포함한다.

[0103] 18. 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린을 제조하기 위한 공정으로서, 여기서 공정은:

[0104] - 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민의 용액 또는 현탁액을 5-클로로이사틴과 산성 조건 하에 환류까지의 승온에서 반응시켜 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린을 수득하는 단계를 포함한다.

[0105] 19. 구현예 15 또는 18의 공정으로서, 여기서 산성 조건은 유기 산이다.

[0106] 20. 구현예 15, 18 및 19 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 및 5-클로로이사틴은 둘 다 반응 전에 산 속에 용해된다.

[0107] 21. 구현예 15 및 구현예 18 내지 20 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 산은 과량으로 존재한다.

[0108] 22. 구현예 15 또는 21의 공정으로서, 여기서 산은 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민에 대해 적어도 4 용적 과량이고 5-클로로이사틴에 대해 적어도 10 용적 과량이다.

[0109] 23. 구현예 15 및 구현예 18 내지 22 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 승온은 환류 온도이다.

[0110] 24. 구현예 15 및 구현예 18 내지 23 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 또는 이의 염은 5-클로로이사틴과의 반응 전에 산 속에 용해되고 5-클로로이사틴 또는 이의 염은 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민과의 반응하기 전에 산 속에 용해된다.

[0111] 25. 구현예 15 및 구현예 18 내지 24 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 1 내지 3 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0112] 26. 구현예 15 및 구현예 18 내지 25 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 5-클로로이사틴은 1 내지 3 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0113] 27. 구현예 15 및 구현예 23 내지 26 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 용해된 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 용해된 5-클로로이사틴에 환류 온도 하에서 가해진다.

[0114] 28. 구현예 15 또는 27의 공정으로서, 여기서 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민은 5-클로로이사틴에 적어도 2시간에 걸쳐 환류 온도하에서 가해진다.

[0115] 29. 구현예 15 및 구현예 27 및 28 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 산은 반응 혼합물로부터 증발되고 추가의 산이 증발 동안 유사한 속도에서 가해진다.

[0116] 30. 구현예 15 또는 29의 공정으로서, 여기서 반응 혼합물은, 증발 후 환류 온도에서 적어도 1시간 동안 교반된다.

[0117] 31. 구현예 15 및 구현예 18 내지 30 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 9-클로로-2,3-디메틸-6H-인돌로[2,3-b] 퀴녹살린은 정제되고 유리 염기로서 단리된다.

[0118] 32. 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 제조하기 위한 공정으로서, 여기서 공정은:

[0119] - 클로로아세틸 클로라이드의 용액 또는 현탁액을 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응시켜 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염을 수득하는 단계를 포함한다.

[0120] 33. 구현예 16 또는 32의 공정으로서, 여기서 클로로아세틸 클로라이드는 유기 용매에 용해된다.

[0121] 34. 구현예 16 및 구현예 32 및 33 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 N,N-디메틸에틸렌 디아민은 유기 용매에 용해된다.

[0122] 35. 구현예 16 및 구현예 32 내지 34 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 클로로아세틸 클로라이드 및 N,N-디메틸에틸렌 디아민 둘 다는 반응 전에 용해된다.

[0123] 36. 구현예 16 및 구현예 32 내지 34 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 용액 속의 N,N-디메틸에틸렌 디아민은 용액 속의 클로로아세틸 클로라이드에 용액 속의 온도가 30℃ 이하로 유지되도록 하는 속도에서 가해진다.

[0124] 37. 구현예 16 및 구현예 32 내지 36 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 N,N-디메틸에틸렌 디아민 또는 이의 염은 클로로아세틸 클로라이드와 반응하기 전에 용매에 용해되고 5 클로로아세틸 클로라이드 또는 이의 염은 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 반응하기 전에 용매에 용해된다.

[0125] 38. 구현예 16 및 구현예 32 내지 37 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 용매는 클로로아세틸 클로라이드와 관련하여, 예를 들면, 과량으로, 예를 들면, 적어도 약 2 용적으로 존재한다.

[0126] 39. 구현예 16 및 구현예 32 내지 38 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 용매는 N,N-디메틸에틸렌 디아민과 관련하여, 예를 들면, 당량 비에서 당량 또는 몰 과량으로 존재한다.

[0127] 40. 구현예 16 및 구현예 32 내지 39 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 클로로아세틸 클로라이드는 1 내지 3 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0128] 41. 구현예 16 및 구현예 32 내지 40 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 N,N-디메틸에틸렌 디아민은 1 내지 3 몰 당량의 양으로 가해진다.

[0129] 42. 구현예 16 및 구현예 32 내지 41 중 어느 하나의 공정으로서, 여기서 2-클로로-N-(2-디메틸아미노에틸)아세트아미드 또는 이의 염은 정제되고 이의 염으로서 단리된다.

[0130] 43. 융점이 259 내지 261℃인 라벡시모드의 결정성 유리 염기.

[0131] 44. 구현예 1 내지 17, 19 내지 31 및 33 내지 42 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 공정에 의해 수득가능한 라벡시모드의 결정성 유리 염기.

도면의 간단한 설명

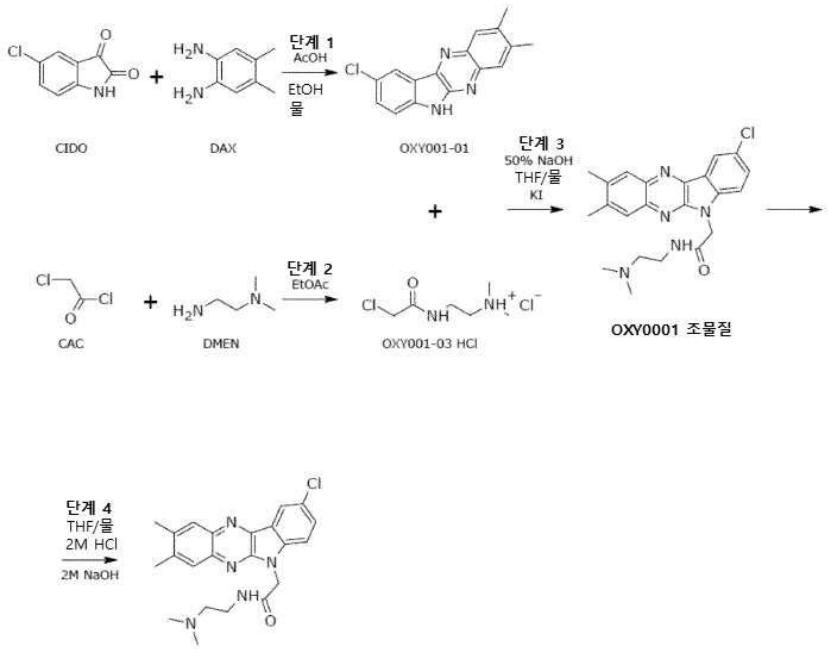
[0132] 도 1은 라벡시모드의 시차주사열량분석법(Differential scanning calometry; DSC) 온도기록도 및 열 중량 분석(Thermal gravimetric analysis; TGA) 곡선을 나타낸다.

도 2는 라벡시모드의 X-선 분말 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

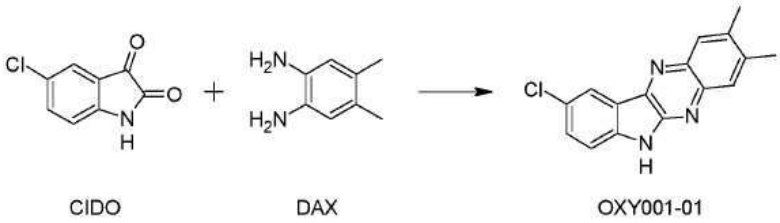
[0133] **실시예**

[0134] 라벡시모드를 제조하기 위한 현재의 공정은 하기 반응식에 나타낸 바와 같고 이후 아래에 상세히 기술된 바와 같은 수개의 공정 단계를 포함한다:



[0135]

[0136] OXY001-01 중간체의 제조 공정



[0137]

[0138] **출발 물질:** 5-클로로이사틴(CIDO) 및 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민(DAX)

[0139] [표 1]

요구된 원료 물질 및 양 단계 1의 개관

항목 설명	MW	Mol	요구된 양	Eq.
5-클로로이사틴(CIDO)	181.58	66.1	12.0 kg	1.0
4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 (DAX)	136.19	72.7	9.9 kg	1.1[a]
아세트산, AcOH	-	-	282 L	23.5[c]
에탄올, EtOH	-	-	150 L	12.5[c]
수돗물	-	-	50	4.2[c]

a) mol//mol 의 CIDO; b) kg/kg 의 CIDO; c) L/kg 의 CIDO

[0140]

[0141] [표 2]

원료 물질 상세 내용 단계 1

항목 설명	매개변수	방법	명세
5-클로로이사틴(CIDO)	외관	가시적	오렌지색 내지 갈색 분말
	ID	NMR	구조에 따름
	순도	GC	≥ 95%
	사용 시험	HPLC	≥ 80%
4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민(DAX)	외관	가시적	회백색 내지 갈색 분말
	ID	NMR	구조에 따름
	순도	GC	≥ 95%
	사용 시험	HPLC	≥ 80%
아세트산, AcOH	외관	-	CoA 로부터의 무색 액체
	ID	NMR/FITR	참고에 따름
	순도	-	CoA 로부터 ≥ 99%
에탄올, EtOH	외관	가시적	무색 액체
	ID	NMR/FITR	참고에 따름
	순도	GC	> 99.5%

[0142]

[0143] **수득되는 생성물(중간체):** OXY001-01

[0144] **배치(batch) 크기:** 13.03 kg의 OXY001-01

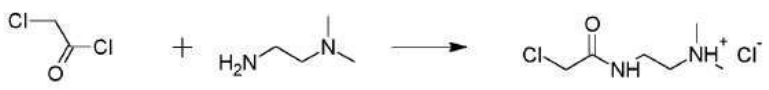
[0145] **공정 설명:** 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민(1.1 당량)을 아세트산(4.7 용적)에 반응기(반응기는 질소 하에 대기압에서 작동시켰다) 속에서 가하고 3시간 동안 중간 속도에서 +20 내지 +25℃에서 투명한 암갈색 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 아세트산 용액 중 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 용액을 중간 공급 용기에 이전시켰다. 5-클로로이사틴(1.0 당량)을 아세트산(14.3 용적)에 반응기 속에서 가하고 교반하는 동안 반응기의 자켓(jacket) 온도를 대략 +150℃로 조절하여 용매의 활성적인 환류를 위한 환류 온도를 달성하였다. 환류 온도가 도달하면 아세트산 중 4,5-디메틸-1,2-페닐렌디아민 용액을 2 내지 3시간에 걸쳐 서서히 가하고 이 동안 반응 혼합물로부터 아세트산(4.7 용적)을 증류시켰다. 아세트산의 새로운 부위(4.7 용적)를 반응기에 증유(4.7 용적)이 발생하는 것과 동일한 속도에서 가하였다. 증류 후, 반응 혼합물을 환류 온도에서 적어도 다른 2시간 동안 교반하였다. 반응기 속의 내용물의 예측된 외관은 암황색에서 오렌지색 슬러리이었다. 반응 혼합물을 +65 내지 +70℃로 냉각시키고 필터 매질로서 폴리에스테르 필터 크로쓰(Polyester filter cloth)(27 μm) 또는 유사한 것을 사용하는 Nutsche 필터를 사용하여 여과하였다. 필터 케이크를 신선한 에탄올(3 x 4.2 용적)로 3회 및 물(1 x 4.2 용적)로 1회 세척하였다. 세척 후 필터 케이크를 +40 내지 +45℃에서 12시간 동안 건조시키고 추가로 진공 트레이 속에서 12시간 동안 +40℃에서 건조시켜 황색 내지 오렌지/갈색 고체를 수득하였다. 공정 중 대조군 샘플을 취하고 건조시 손실(loss on drying; LOD)에 대해 분석하였다. LOD가 >2%(w/w)인 경우, 진공 트레이 건조기 단계를 반복하였다.

[0146] **이론적 수율:** 18.62 kg

[0147] **수율:** 70±5% (13.03±0.96kg)

[0148] **최대 용적:** 216 L

[0149] **제조 공정 OXY001-03 HCl 중간체**



CAC DMEN OXY001-03 HCl

[0150]

[0151] **출발 물질:** 클로로아세틸 클로라이드(CAC) 및 N,N-디메틸에틸렌 디아민 (DMEN)

[0152] [표 3]

요구된 원료 물질 및 양 단계 2의 개관

항목 설명	MW	Mol	요구된 양	Eq.
N,N-디메틸에틸렌 디아민 (DMEN)	88.15	124.8	11.0 kg	1.0
클로로아세틸 클로라이드 (CAC)	112.94	128.5	14.5 kg	1.03[a]
에틸 아세테이트, EtOAc	-	-	341 L	31[c]

a) mol//mol 의 DMEN; b) kg/kg 의 DMEN; c) L/kg 의 DMEN

[0153]

[0154] [표 4]

원료 물질 상세 내용 단계 2

항목 설명	매개변수	방법	명세
N,N-디메틸에틸렌 디아민(DMEN)	외관	가시적	선명한 무색 내지 황색 액체
	ID	NMR	참고에 따름
	순도	GC	≥ 95%
클로로아세틸 클로라이드(CAC)	ID	-	CoA 로부터의 정확한 생성물
	순도	-	CoA 로부터 ≥ 95%
에틸 아세테이트, EtOAc	외관	-	무색 액체
	ID	NMR 또는 FTIR	참고에 따름
	순도	-	CoA 로부터 ≥ 99%

[0155]

[0156] **수득되는 생성물(중간체):** OXY001-03 HCl

[0157] **배치 크기:** 22.6 kg의 OXY001-03 HCl

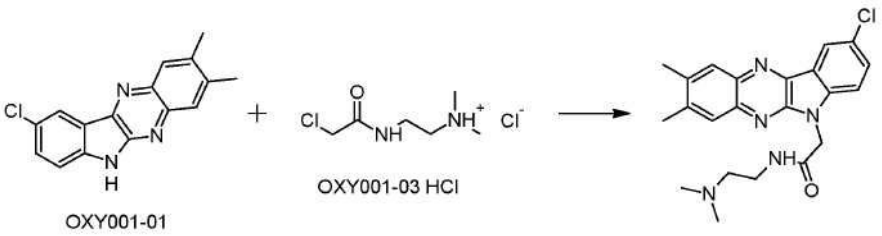
[0158] **공정 설명:** 클로로아세틸 클로라이드(1.03 당량)를 에틸 아세테이트(15 용적) 속에 반응기 내에서(반응기는 질소 하에 대기압에서 작동시켰다) +20℃에서 용해하였다. 용액을 교반하고 +10℃로 냉각시켰다. 온도가 +10 내지 +25℃에 도달하는 경우 에틸 아세테이트(1.0 용적) 중 N,N-디메틸에틸렌 디아민(1.00 당량) 용액을 반응기에 서서히 및 내부 온도가 +25℃를 초과하지 않는 속도에서 1 내지 2시간에 걸쳐 충전시켰다. 슬러리를 5 내지 30분 동안 +20 내지 +25℃에서 교반하고 필터 매질로서 폴리아미드 필터 클로쓰(25 μm) 또는 유사한 것을 사용하는 Nutch 필터를 사용하여 여과하였다. 생성물을 필터 상에서 에틸 아세테이트(3 x 5 용적)로 세척하고 필터 상에서 적어도 16시간 동안 및 추가로 진공 트레이 건조기 속에서 12시간 동안 +40℃에서 건조시켜 회백색 내지 베이지색 고체를 수득하였다.

[0159] **이론적 수율:** 25.09 kg

[0160] **수율:** 90±5% (22.6±1.25 kg)

[0161] **최대 용적:** 202 L

[0162] **제조 공정 OXY001 조물질(crude)**



[0163]

[0164] **출발 물질:** OXY001-01 및 OXY001-03 HCl

[0165] [표 5]

요구된 원료 물질 및 양 단계 3의 개관

항목 설명	MW	Mol	요구된 양	Eq.
OXY001-01	281.74	46.3	13.0 kg	1.0
OXY001-03 HCl	201.09	92.5	18.6 kg	2.0[a]
50% NaOH 수용액	40.00	370.1	29.6 kg	8.0[a]
요오드화칼륨, KI	166.00	37.5	6.2 kg	0.81[a]
테트라하이드로푸란, THF	-	-	705 L	54.2[c]
수돗물	-	-	395 L	30.4[c]

a) mol//mol 의 OXY001-01; b) kg/kg 의 OXY001-01; c) L/kg 의 OXY001-01

[0166]

[0167] [표 6]

원료/중간 물질 상세 내용 단계 3

항목 설명	매개변수	방법	명세
OXY001-01	외관	가시적	황색 내지 오렌지색/갈색 고체
	ID	NMR	구조에 따름
	순도	HPLC	≥ 80%
	사용 시험	HPLC	≥ 98%의 OXY001
OXY001-03 HCl	외관	가시적	백색 내지 회백색 고체
	ID	NMR	구조에 따름
	잔류 EtOAc	NMR	보고됨
	순도	GC	≥ 90%
50% NaOH 수용액	외관	가시적	무색 액체
	ID	pH at 25 °C	12-14
	검정	-	CoA 로부터 > 31 w/w%
요오드화칼륨, KI	외관	가시적	무색 내지 백색 고체
	ID	EP	따름
	적정에 의한 검정	-	CoA 로부터 ≥ 95%
테트라하이드로푸란, THF	외관	가시적	무색 액체
	ID	NMR	참고에 따름
	순도	GC	≥ 99%

[0168]

[0169] **수득되는 생성물:** OXY001 조물질(조 물질 라벡시모드)

[0170] **배치 크기:** 11.38 kg의 OXY001 조 물질

[0171] **공정 설명:** OXY001-01(1.0 당량)을 테트라하이드로푸란(15.4 용적) 및 50% NaOH 수용액(OXY001-01과 관련하여 8.0 당량) 속에 반응기 내에서(반응기는 질소 하에 주위압에서 작동시켰다) 용해시키고 +55 내지 +60℃에서 대략 1시간 동안 선명한 암적색 용액이 형성될 때까지 혼합하였다. 요오드화칼륨(0.81 당량)을 격렬한 교반 하에 가하고 10 내지 30분 동안 +55 내지 +60℃에서 혼합하였다. OXY001-03 HCl(2.0 당량)을 용액에 가하고 적어도 2시간 동안 +55 내지 +60℃에서 혼합하였다. 반응의 완료 후, 혼합물을 물(15.4 용적)로 퀀칭시키고 테트라하이드로푸란을 감압하에 증발시켜 제거하였다(15.4 용적). 슬러리를 +20 내지 +25℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하고 필터 매질로서 폴리아미드 필터 천(filter cloth)(25 μm) 또는 유사한 것을 사용하는 Nutch 필터로 여과하였다. 수득되는 케이크를 물(3 x 5 용적)로 여액의 pH가 8 내지 7이 될 때까지 3회 세척하고 필터 상에서 +40 내지 +45℃에서 적어도 12시간 동안 공기 흡인에 의해 및 추가로 진공 트레이 건조기 속에서 12시간 동안 +40℃에서 건조시켰다. 이후에 수득되는 물질을 테트라하이드로푸란(25 용적) 속에 +45 내지 +50℃에서 적어도 1시간 동안 현탁시켰다. OXY001 조물질을 필터 매질로서 폴리아미드 필터 클로쓰(25 μm) 또는 유사한 것을 사용하는 Nutch 필터로 여과함으로써 단리하고 필터 상에서 테트라하이드로푸란(2 x 7 용적)으로 2회 세척하였다. 수득되는 케이크를 필터 상에서 +40 내지 +45℃에서 적어도 12시간 동안 및 추가로 진공 트레이 건조기 속에서 12시간 동안 +40℃에서 건조시켰다.

[0172] **이론적 수율:** 18.96 kg

[0173] **수율:** 60±5% (11.38±0.95 kg)

[0174] **최대 용적:** 500 L

[0175] **조 물질 라벡시모드의 정제:**

[0176] OXY001 조물질(1.0 당량)을 테트라하이드로푸란(10 용적), 물(3 용적), 및 2M HCl(1.4 용적)의 혼합물 속에 용해하였다. 용액을 깨끗하게 여과하고 +50℃로 가열하였다. 혼합물의 pH를 2M NaOH(1.3 용적)을 가하여 10 내지 12로 조절하였다. 형성된 슬러리를 +20 내지 +25℃로 냉각시키고 물(12 용적)로 희석시켰다.

[0177] 적어도 12시간 동안 교반한 후, 슬러리를 +20 내지 +25℃에서 여과하고 필터 상에서 테트라하이드로푸란:물(5:2)의 혼합물(2x3 용적)로 세척하였다. 라벡시모드는 분자량이 409.92 g/mol이고 융점이 259 내지 261℃인 결정성 유리 염기로서 단리된다.

[0178] 제2상 및 제1상 임상 연구에 사용된 배치의 배치 방출 결과는 표 7에 제공된다.

[0179] 순도는 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 98% 이상이다.

[0180] [표 7]

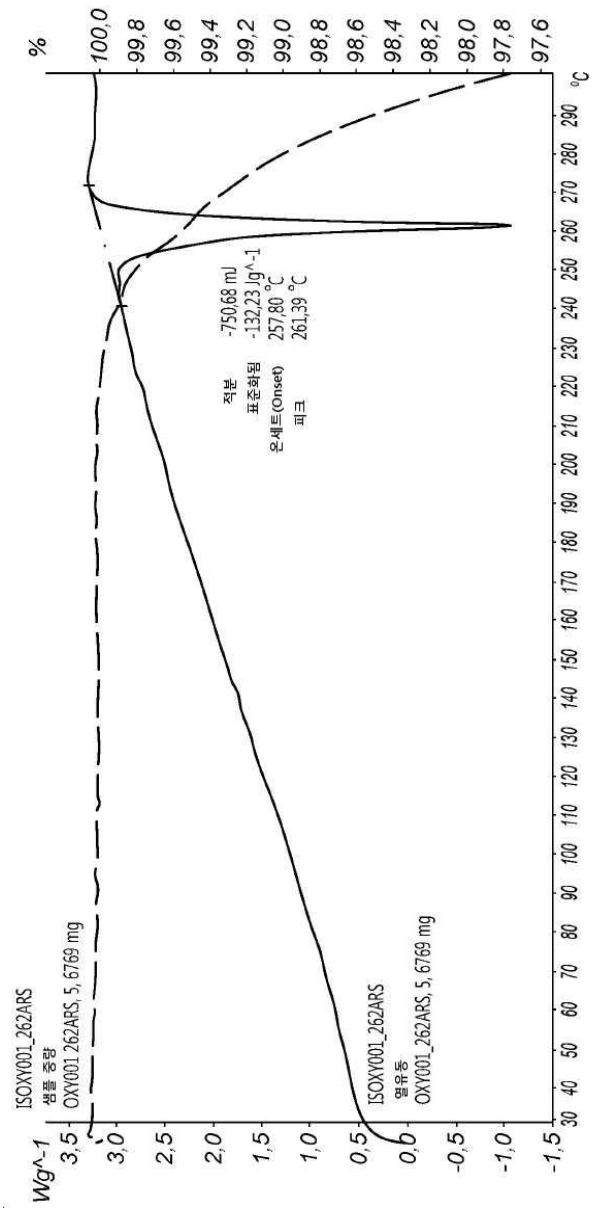
제 1 상 및 제 2 상 임상 연구에서 사용된 라백시모드 약물 물질 배치의 배치 방출 결과

배치 크기(kg)		7.1	6
Use		제 2 상 임상	비임상, 안정성, 제 1 상 임상
시험	허용 기준		
외관	황색 분말	황색 분말	따름
확인 (IR)	참고 스펙트럼에 따름	참고 스펙트럼에 따름	따름
크로마토그래피 순도 (HPLC)	≥ 98 영역 -%	99.7%	99.8 영역 -%
잔류 용매(GC) - 테트라하이드로푸란	≤ 720 ppm	492 ppm	< 720 ppm
중금속	≤ 10 ppm	≤ 10 ppm	< 10 ppm
미생물학적 품질 - 전체 플레이트 카운트(count) - 이. 콜라이(E. coli)	≤ 10^2 CFU/g 1 g 에서 부재	< 5 CFU/g 음성	< 10 CFU/g 음성
검정(력정)	95 – 105 w/w%	99.3%	99.0 w/w%
방출된 물질 - 최대 불순물 - 불순물의 수 > 0.05 영역 -% - 불순물의 합 > 0.1%	≤ 1.0 (영역%) 보고됨 ≤ 2.0 (영역 %)	0.05 1 (RRT 0.82) 0	0.1 영역 -% 3 0.1 영역 -%
잔류 OXY001-03 (GC)	≤ 0.2 (% w/w)	< 0.03%	시험되지 않음
검정 (HPLC)	95 – 105 (% w/w)	99.9%	99.3 %
수분 함량(KF)	보고됨 (% w/w)	0.1%	0.1 w/w%
건조시 손실	보고됨 (% w/w)	< 0.1%	0.1 w/w%
설페이트화된 애쉬(Sulphated Ash)	보고됨 (% w/w)	< 0.1%	0.1 w/w%

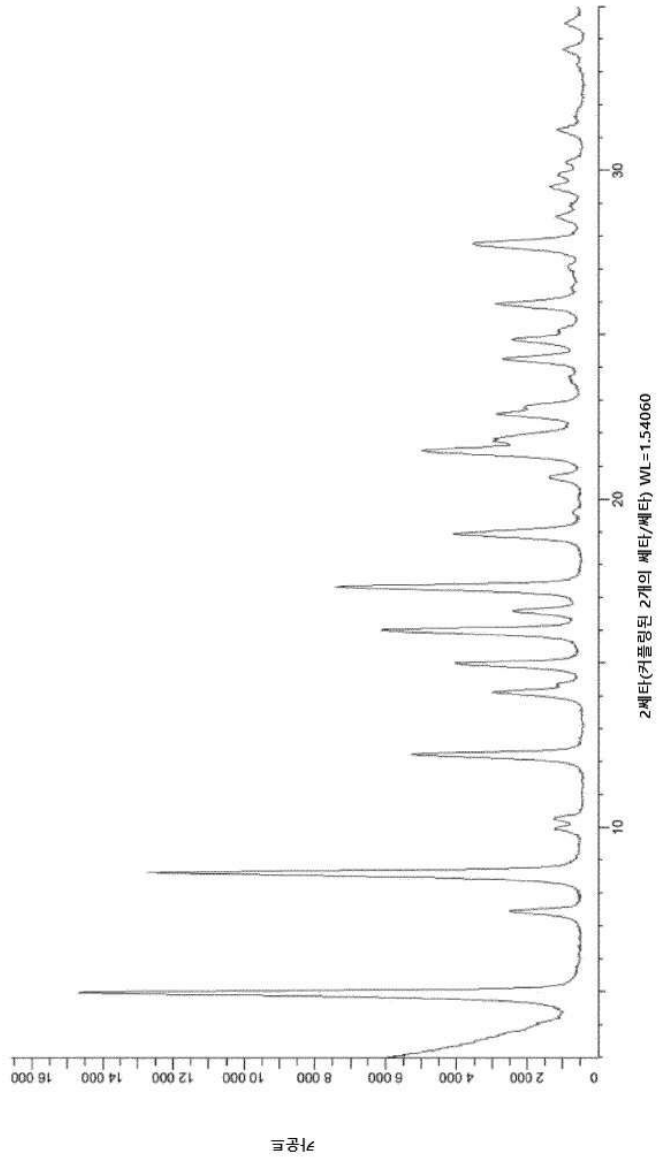
[0181]

도면

도면1


ISOXY001_262ARS
샘플 중량
OXY001 262ARS, 5, 6769 mg
적분 -750,68 mJ
표준화됨 -132,23 J/g^-1
온세트(Onset) 257,80 °C
피크 261,39 °C
ISOXY001_262ARS
열유동
OXY001_262ARS, 5, 6769 mg
Wg^-1
%
°C

도면2


2세타(커플링된 2개의 세타/세타) WL=1.54060
0
2 000
4 000
6 000
8 000
10 000
12 000
14 000
16 000
10
20
30
카운트