(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월21일
(11) 등록번호 10-2811333
(24) 등록일자 2025년05월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/80 (2006.01) *A61K 31/37* (2006.01)
B01J 27/055 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 311/80 (2013.01)
A61K 31/37 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7027643
(22) 출원일자(국제) 2019년02월27일
심사청구일자 2022년02월24일
(85) 번역문제출일자 2020년09월24일
(65) 공개번호 10-2021-0053259
(43) 공개일자 2021년05월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/019817
(87) 국제공개번호 WO 2019/168972
국제공개일자 2019년09월06일
(30) 우선권주장
62/635,893 2018년02월27일 미국(US)
62/765,125 2018년08월17일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020150036224 A
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 28 항

(73) 특허권자
아마젠티스 에스에이
스위스 로잔 이피에프엘 이노베이션 파크 바티먼트 씨 (우: 1015)
(72) 발명자
슈크랑크, 볼프강
오스트리아 1220 비엔나 오버펠트가쎄 23
이안니쿠로스, 조지
미국 29505 사우스캐롤라이나 플로렌스 브리가돈 레인 1864
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

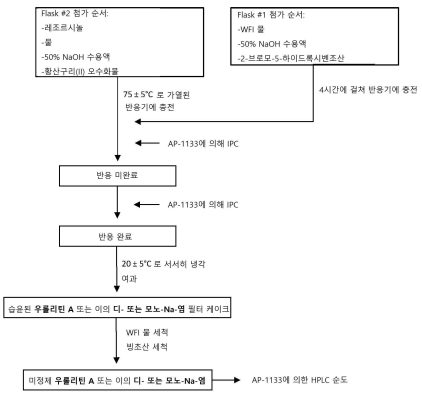
심사관 : 홍미라

(54) 발명의 명칭 **우롤리틴 A의 공정 규모 합성**

(57) 요 약

우롤리틴 A의 염을 제조하는 방법, 및 또한 우롤리틴 A가 개시된다. 상기 방법은 우롤리틴 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 대규모 제조에 유리하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
B01J 27/055 (2013.01)
(72) 발명자
트로피모브, 알렉산더
미국 29505 사우스캐롤라이나 플로렌스 파크우드 드라이브 1321
샨, 지싱
미국 12205 뉴욕 올버니 케네디 드라이브 30
고스, 크리스토퍼
미국 29501 사우스캐롤라이나 플로렌스 파크뷰 서클 311

(56) 선행기술조사문헌
WO2017036993 A1*
WO2015100213 A2
US20160326131 A1
WO2017135286 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

우롤리틴 A(urolithin A)의 염을 제조하는 방법으로서, 알칼리성 수용액 중에서 구리 함유 촉매, 2-브로모-5-하이드록시벤조산, 및 레조르시놀을 배합함으로써, 상기 우롤리틴 A의 염을 형성하는 것을 포함하고;

상기 구리 함유 촉매가 $CuSO_4$ 오수화물이고; 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비가 3.8:1 내지 4.2:1이고; 상기 알칼리성 수용액이 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비가 4.2:1 내지 4.6:1인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 구리 함유 촉매의 양이 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만 0.01 몰당량 이하인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비가 4.0:1인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비가 4.4:1인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 우롤리틴 A의 염이 우롤리틴 A 모노소듐 염인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 우롤리틴 A의 염이 우롤리틴 A 디소듐 염인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 알칼리성 수용액이 60℃ 내지 90℃ 범위의 온도로 가열되는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 알칼리성 수용액이 70℃ 내지 80℃ 범위의 온도로 가열되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 알칼리성 수용액이 75℃의 온도로 가열되는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 우롤리틴 A의 염을 분리시켜, 우롤리틴 A의 분리된 염을 제공하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 우롤리틴 A의 분리된 염이 여과에 의해 분리되는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 우롤리틴 A의 분리된 염이 1 ppm 미만의 구리를 함유하는 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 브뢴스테드 산(Bronsted acid) 및 우롤리틴 A의 분리된 염을 배합하여 슬러리를 제공하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 브뢴스테드 산이 카복실산인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 카복실산이 아세트산인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 카복실산이 빙초산인 방법.

청구항 17

제10항에 있어서, 우롤리틴 A의 분리된 염이 우롤리틴 A 모노소듐 염인 방법.

청구항 18

제10항에 있어서, 우롤리틴 A의 분리된 염이 우롤리틴 A 디소듐 염인 방법.

청구항 19

제10항에 있어서, 우롤리틴의 분리된 염이 적어도 95 중량% 순수한 것인 방법.

청구항 20

제13항에 있어서, 슬러리가 100℃ 내지 130℃ 범위의 온도로 가열되는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 슬러리가 110℃ 내지 120℃ 범위의 온도로 가열되는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 슬러리가 115℃의 온도로 가열되는 방법.

청구항 23

제13항에 있어서, 슬러리가 10℃ 내지 30℃ 범위의 온도로 유지되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 슬러리가 15℃ 내지 25℃ 범위의 온도로 유지되는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 슬러리가 20℃의 온도로 유지되는 방법.

청구항 26

제13항에 있어서, 슬러리로부터 우롤리틴 A를 분리시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 우롤리틴 A가 여과에 의해 분리되는 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 분리된 우롤리틴 A가 적어도 99 중량% 순수한 것인 방법.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2018년 2월 27일자 출원된 미국 가특허 출원 제62/635,893호 및 2018년 8월 17일자 출원된 미국 가특허 출원 제62/765,125의 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

[0004] 최근 몇년 동안, 우롤리틴(urolithin)은 수많은 인체 건강상의 이점을 제공하는 것으로 나타났다. 류(Ryu) 등의 연구는 우롤리틴 A(UA)가 미토콘드리아 및 근육 기능을 향상시킴을 보여주었다(Nature Medicine (2016) 22, pages 879-888). 이 연구는 미토파지(mitophagy)의 UA 활성화가 나이가 들어감에 따라 기능 장애 미토콘드리아의 축적을 방지하고, 결과적으로 수명을 연장함을 추가로 입증하였다.

[0005] 우롤리틴의 치료적 가능성에 비추어 볼 때, 우롤리틴 A를 제조하기 위한 안전하고 경제적이며 신뢰할 수 있고 확장 가능한 합성 접근법이 필요하다. 멀티-킬로(multi-kilo) 및 멀티-톤(multi-ton) 양의 우롤리틴 A의 신뢰할 수 있는 공급원은 그것의 치료 잠재력을 최대한 활용하려는 궁극적인 목표로, 추가의 임상적 및 상업적 개발을 가능하게 할 것이다.

발명의 내용

[0006] **발명의 개요**

[0007] 본 발명의 일 양태는 우롤리틴 A의 염을 제조하는 방법으로서, 알칼리성 수용액 중에서 구리 함유 촉매, 2-브로모-5-하이드록시벤조산 및 레조르시놀을 배합함으로써 우롤리틴 A의 염을 형성하는 것을 포함하는 방법이다. 본 발명의 일 양태는 우롤리틴 A를 이의 염으로부터 제조하는 방법으로서, 우롤리틴 A의 염을 양성자화시켜 우롤리틴 A를 얻는 것을 포함하는 방법이다.

도면의 간단한 설명

[0008] **도 1**은 우롤리틴 A의 GMP 합성 단계 1의 공정 흐름도이다.

도 2는 우롤리틴 A의 GMP 합성 단계 2의 공정 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] **상세한 설명**

[0010] 우롤리틴의 공정 규모 합성 개발에는 상당한 혁신이 필요하였다. 유용한 공정 규모 합성은 효율적이고, 비용 효율적이며, 재현 가능해야 한다. 또한, 모든 출발 물질 및 시약은 대량으로 안정적으로 사용 가능하거나, 안전하고 경제적인 방식으로 현장에서 생산될 수 있어야 한다. 낮은 불순물 수준 및 공정의 전반적인 안전성 대한 엄격한 규제 표준은 개발에 추가적 과제를 야기한다.

[0011] *정의*

[0012] 다수의 약어 및 정의된 용어가 이 출원에 사용된다. 설명 및 그 정의가 하기에 나와 있다.

[0013] 본원에서 사용되는 "WFI"는 주사용수를 지칭하며 유의한 오염이 없는 매우 고품질의 물이다. WFI의 멸균 버전은 주사로 제공되는 용액을 만드는 데 사용된다. 비멸균 버전은 제조 과정에서 사용할 수 있으며, 이후 생산 공정에서 멸균이 이루어진다.

[0014] 본원에서 사용되는 "상업적으로 입수 가능한" 화합물은 예를 들어 표준 상업적 공급원으로부터 얻어질 수 있다.

[0015] 본원에서 사용되는 합성 단계를 수행하기 위한 "적합한 조건"은 본원에 명시적으로 제공되거나, 합성 유기 화학에서 사용되는 방법에 관한 간행물을 참조하여 식별될 수 있거나, 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 제조에 유용한 중간체의 합성을 설명하는 하기에 제시된 참고 교재 및 상세한 설명이 본 발명에 따른 합성 단계를 수행하기 위한 적합한 조건을 제공할 것이다.

[0016] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 분리 및/또는 효능있는 치료제로의 제형화를 견디기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.

[0017] "임의적" 또는 "임의로"는 이어서 설명되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 이 설명에는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우가 포함됨을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 이 설명이 치환된 아릴 라디칼 및 치환이 없는 아릴 라디칼 둘 모두를 포함함을 의미한다.

[0018] "약학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가 염 둘 모두를 포함한다. "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 생물학적으로 또는 달리 비바람직하지 않은 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔 설폰산, 살리실산 등으로 형성되는 염을 지칭한다.

[0019] 본원에 기재된 분리 및 정제 절차는 요망에 따라, 임의의 적합한 분리 또는 정제 절차, 예컨대, 이를 테면, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토 그래피 또는 분취 크로마토그래피, 또는 이들 절차의

조합에 의해 수행될 수 있다. 적합한 분리 및 분리 절차에 대한 구체적인 설명은 하기 실시예를 참조하여 확인될 수 있다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 단리 절차가 또한 사용될 수 있다.

[0020] *본 발명의 방법*

[0021] 본 발명의 일 양태는 우롤리틴 A의 염을 제조하는 방법으로서, 알칼리성 수용액 중에서 구리 함유 촉매, 2-브로모-5-하이드록시벤조산, 및 레조르시놀을 배합함으로써, 우롤리틴 A의 염을 형성시키는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매는 구리 분말, 구리-청동 커플(copper-bronze couple), $CuSO_4$ 오수화물, $CuSO_4$ 수화물, 무수 $CuSO_4$, $Cu(acac)_2$, CuCl, $CuCl_2$, CuBr, $CuBr_2$, CuI, Cu_2O, CuO, CuOTf, CuCN, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다.

[0024] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, 0.05 몰 당량 이하이다.

[0025] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, 0.02 몰 당량 이하이다.

[0026] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, 0.01 몰 당량 이하이다.

[0027] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, 0.005 몰 당량 이하이다.

[0028] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, 0.001 몰 당량 이하이다.

[0029] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, $0.0005(5 \times 10^{-4})$ 몰 당량 이하이다.

[0030] 특정 구체예에서, 구리 함유 촉매의 양은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 미량이지만, $0.0001(1 \times 10^{-4})$ 몰 당량 이하이다.

[0031] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함한다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함한다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH, 또는 KOH를 포함한다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함한다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함한다.

[0032] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH 또는 KOH를 포함하고, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고, 구리 함유 촉매는 $CuSO_4$ 오수화물이다.

[0033] 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 3 초과:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 3.5 초과:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 4 초과:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4:1이다.

[0034] 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3:1 내지 약 10:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 8:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 4.5:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모

-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.8:1 내지 약 4.2:1이다. 특정 구체예에서, 레조르시놀 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.0:1이다.

[0035] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 3 초과:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 3.5 초과:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 4 초과:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4:1이다.

[0036] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 2.8:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.0:1 내지 약 4.8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, CsOH, Na_2CO_3, $CaCO_3$, 또는 Cs_2CO_3 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.4:1이다.

[0037] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 2.8:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.0:1 내지 약 4.8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH를 포함하고; LiOH, NaOH, KOH, 또는 CsOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.4:1이다.

[0038] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH 또는 KOH를 포함하고; NaOH 또는 KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 2.8:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH 또는 KOH를 포함하고; NaOH 또는 KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.0:1 내지 약 4.8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH 또는 KOH를 포함하고; NaOH 또는 KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH 또는 KOH를 포함하고; NaOH 또는 KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.4:1이다.

[0039] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 2.8:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.0:1 내지 약 4.8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 KOH를 포함하고; KOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.4:1이다.

[0040] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 2.8:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.0:1 내지 약 4.8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.2:1 내지 약 4.6:1이다. 특정 구체예에서,

알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 4.4:1이다.

[0041] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3:1 내지 약 10:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 8:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.5:1 내지 약 4.5:1이다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 NaOH를 포함하고; NaOH 대 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 몰비는 약 3.8:1 내지 약 4.2:1이다.

[0042] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 40%이다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 50%이다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 60%이다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 70%이다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 80%이다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염의 몰 수율은 2-브로모-5-하이드록시벤조산의 양에 대해 적어도 약 90%이다.

[0043] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 우롤리틴 A 모노소듐 염이다.

[0044] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 우롤리틴 A 디소듐 염이다.

[0045] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 90%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 95%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 97%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 98%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 99%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 99.5%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 99.8%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 적어도 99.9%의 순도로 분리된다.

[0046] 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 60℃ 내지 약 90℃ 범위의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 70℃ 내지 약 80℃ 범위의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 60℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 65℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 70℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 75℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 80℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 85℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 알칼리성 수용액은 약 90℃의 온도로 가열된다.

[0047] 특정 구체예에서, 방법은 우롤리틴 A의 염을 분리시켜, 분리된 우롤리틴 A의 염을 제공하는 것을 추가로 포함한다.

[0048] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A의 염은 여과에 의해 분리된다.

[0049] 특정 구체예에서, 분리된 우롤리틴 A의 염은 약 1 ppm 미만의 구리를 함유한다.

[0050] 특정 구체예에서, 방법은 브뢴스테드 산(Bronsted acid) 및 분리된 우롤리틴 A의 염을 배합하여 슬러리를 제공하는 것을 추가로 포함한다.

[0051] 특정 구체예에서, 브뢴스테드 산은 카복실산이다. 특정 구체예에서, 카복실산은 아세트산이다. 특정 구체예에서, 카복실산은 빙초산이다.

[0052] 특정 구체예에서, 슬러리는 약 100℃ 내지 약 130℃ 범위의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 110℃ 내지 약 120℃ 범위의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 100℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 105℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 110℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 115℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 120℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 125℃의 온도로 가열된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 130℃의 온도로 가열된다.

[0053] 특정 구체예에서, 슬러리는 약 10℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 15℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 10℃에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 15℃에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 20℃에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 25℃에서 유지된다. 특정 구체예에서, 슬러리는 약 30℃에서 유지된다.

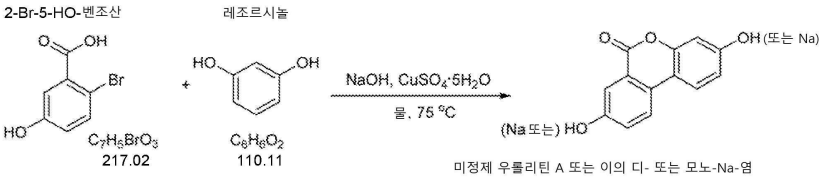
[0054] 특정 구체예에서, 방법은 우롤리틴 A를 슬러리로부터 분리시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A은 여과에 의해 분리된다.

[0055] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 90%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 95%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 97%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 98%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 99%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 99.5%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 99.8%의 순도로 분리된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 적어도 99.9%의 순도로 분리된다.

[0056] 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 25 ppm 미만의 구리를 함유한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 10 ppm 미만의 구리를 함유한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 5 ppm 미만의 구리를 함유한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 2 ppm 미만의 구리를 함유한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 1 ppm의 구리를 함유한다. 특정 구체예에서, 우롤리틴 A는 약 1 ppm 미만의 구리를 함유한다.

[0057] 특정 구체예에서, 우롤리틴의 제조시 합성 단계는 산소를 포함하는 분위기에서 수행된다. 특정 구체예에서, 우롤리틴의 제조시 합성 단계는 대기 수준의 산소보다 낮은 수준의 산소를 포함하는 분위기에서 수행된다. 일부 구체예에서, 우롤리틴의 제조시 합성 단계는 무산소 분위기에서 수행된다. 일부 구체예에서, 우롤리틴의 제조시 합성 단계는 질소 하에서 수행된다. 일부 구체예에서, 우롤리틴의 제조시 합성 단계는 아르곤 하에서 수행된다.

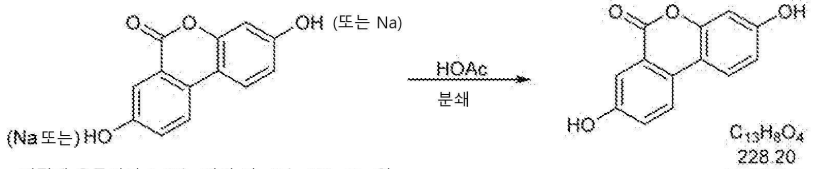
[0058] **제조 단계 1**



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염

[0059]

[0060] **제조 단계 2**



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 우롤리틴 A

[0061]

[0062] *본 발명의 조성물*

[0063] 본 발명의 양태는 구리 및 우롤리틴 A를 포함하는 조성물이다.

[0064] 특정 구체예에서, 조성물은 <25 ppm 구리를 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 <10 ppm 구리를 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 <5 ppm 구리를 포함한다. 특정 구체예에서, 조성물은 <1 ppm 구리를 포함한다.

[0065] **예시**

[0066] 본 개시를 숙지한 당업자에게 명백한 바와 같이, 본원에 설명되고 예시된 각각의 개별 구체예는 본 발명의 범위 또는 사상에서 벗어나지 않고 임의의 다른 몇몇 구체예의 특징에서 쉽게 분리되거나 그와 결합될 수 있는 별개의 구성 요소 및 특징을 갖는다. 임의의 언급된 방법은 언급된 사건 순서 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다. 본 발명은 이제 일반적으로 설명되고 있으며, 본 발명의 특정 양태 및 구체예의 예시 목적으로만 포함되며 본 발명을 제한하려는 의도가 아닌 다음을 참조하여 보다 쉽게 이해될 것이다.

[0067] **실시예 1 – 우롤리틴 A의 합성**

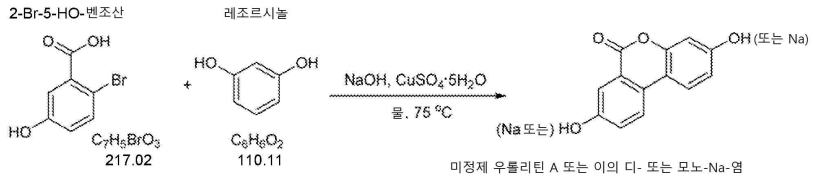
[0068] *2-브로모-5-하이드록시벤조산 및 레조르시놀의 울만 타입 커플링(Ullmann-type Coupling)*

[0069] 상업적으로 입수 가능한 시약인 2-브로모-5-하이드록시벤조산 및 레조르시놀로 시작하는 짧고 실용적인 울롤리

틴 합성의 제1 단계가 여기서 기술된다.

[0070] **도식 1 – 반응식**

[0071] **제조 단계 1**



[0072]

[0073] ***절차:***

[0074] 1. 반응기(반응기 2)에 레조르시놀(4.00 eq.) 및 WFI(7 vol.)를 N_2 하에 충전한다.

[0075] 2. 용액을 N_2로 버블링시킨다.

[0076] 3. 50% aq. NaOH-2(3.30 당량) 및 $CuSO_4$ $5H_2O$(0.0010 당량)를 충전한다.

[0077] 4. 용액을 N_2로 버블링시킨다.

[0078] 5. 상기에서 얻은 용액을 미립자 세정되고 N_2 퍼징된 반응기(반응기 3)로 폴리시 여과한다(polish filter).

[0079] 6. 플라스크/라인을 WFI 물(3 vol.)로 세척/린싱한다.

[0080] 7. 반응기 3의 용액을 75±5℃로 가열한다.

[0081] 8. 폴리시 필터를 통해, 75±5℃를 유지하면서 반응기 3에 사전 제조된 2-브로모-5-하이드록시벤조산 용액(아래 지침 참조)을 펌프를 통해 4시간 동안 천천히 충전한다. 첨가 과정 전반에 일정한 첨가 속도를 유지한다.

[0082] 9. 반응기 3/라인을 WFI 물(1 vol.)로 세척/린싱한다.

[0083] 10. 첨가가 완료된 후 추가 1시간 동안 75±5℃에서 계속 교반한 후, 1차 IPC를 취한다. 반응이 완료되지 않은 경우라면, 반응이 완료될 때까지 75℃에서 계속 교반한다.

[0084] 11. 반응이 완료되면, 반응을 20±5℃로 냉각시킨다.

[0085] 12. 슬러리를 여과하고; 필터 케이크를 물(5 vol., 4x)로 세척한다.

[0086] 13. 케이크를 HOAc(5 vol.)로 세척하면, 케이크가 분쇄될 준비가 된다.

[0087] *단계 8에 요구되는 2-브로모-5-하이드록시벤조산 용액의 사전-제조:*

[0088] a. WFI 물(10 vol.) 및 NaOH(1.10 eq.)를 충전한다.

[0089] b. 용액을 N_2로 퍼징한다.

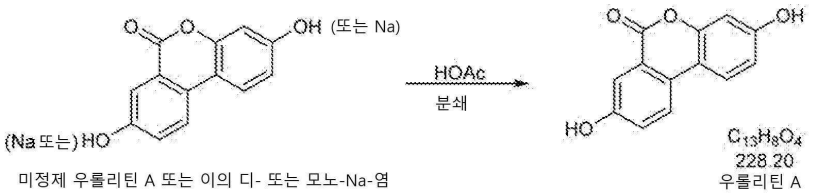
[0090] c. 2-브로모-5-하이드록시벤조산(1.00 eq.)을 충전하고, 용해가 완료될 때까지 교반한다.

[0091] d. 용액을 N_2로 퍼징한다.

[0092] 이 반응은 산소에 민감하다. N_2 분위기가 반응에 유리하다.

[0093] *2. 분쇄:*

[0094] **제조 단계 2. 양성자화 및 정제**



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염

[0095]

[0096] *115±5℃에서의 분쇄를 위한 절차*

[0097] 1. 미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 및 HOAc(빙초산)(단계 1의 규모를 기준으로 하여 20 vol.)를 N_2 하에서 배플이 있는 미립자 세정 반응기에 충전한다.

[0098] 2. 슬러리를 115±5℃(목표: 환류 온도)로 가열하고, 적어도 18시간 동안 적극적인 교반으로 슬러리를 계속 교반한다.

[0099] 3. 온도를 100±5℃로 낮춘다.

[0100] 4. 슬러리 온도를 100±5℃로 유지하면서 슬러리를 고온 여과한다.

[0101] 5. 고온의 WFI 물(수온: 95±5℃)(5 vol., 4x)로 케이크를 세척한다.

[0102] 6. 습윤 케이크를 HPLC한다.

[0103] 7. 사양에 부합되면, 이후 #8로 이동한다. 그렇지 않다면, 우롤리틴 A는 재처리될 준비가 된다.

[0104] 8. 일정한 질량을 때까지 케이크를 건조시킨다.

[0105] *20±5℃에서의 분쇄를 위한 절차*

[0106] 1. 미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 및 HOAc(빙초산)(단계 1의 규모를 기준으로 하여 20 vol.)를 N_2 하에서 배플이 있는 미립자 세정 반응기에 충전한다.

[0107] 2. 적어도 18시간 동안 적극적인 교반으로 슬러리를 교반한다.

[0108] 3. 슬러리를 여과한다.

[0109] 4. WFI 물(5 vol., 4x)로 케이크를 세척한다.

[0110] 5. 습윤 케이크를 HPLC한다.

[0111] 6. 사양에 부합되면, 이후 항목 #7로 이동한다. 그렇지 않다면, 우롤리틴 A는 재처리될 준비가 된다.

[0112] 7. 일정한 질량을 얻을 때까지 케이크를 건조시킨다.

[0113] **실시예 2 – 우롤리틴 A의 cGMP 제조**

[0114] ***단계 1***

[0115] ***배치 1***



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염

[0116]

[0117]

시약/물질	MW	Eqs.	몰	밀도	양
2-브로모-5-하이드록시벤조산, ≥ 99%	217.02	1.00	12.2	--	2.65 kg
50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액	40.00	4.40	53.7	--	4.3 kg
레조르시놀, ≥ 99%	110.11	4.00	48.8	--	5.38 kg
황산구리(II), 오수화물, ≥ 98%	249.69	0.0010	0.0122	--	3.0 g
빙초산, ≥ 99%	60.05	5 vol	--	1.049	13.9 kg
주사용수(WFI) 물	18.02	41 vol	--	1.00	109 kg

[0118]

	FLASK #1로 라벨링된, 깨끗한, 건조된 50-L 다중목(multi-necked) RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰(thermowell), 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
26.5 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작한 후,
1.1 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨 수용액을 충전하였다. 19분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후
2.65 kg	의 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 충전하였다. 용액을 통해 질소를 40분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #1의 내용물을 20±5℃에서 1분 동안 교반하였다. FLASK#1을 **단계 1.23 - FLASK#1 - 2-브로모-5-하이드로시벤조산 염(WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.
	FLASK #2로 라벨링된, 깨끗한 건조된 50-L 다중목 RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰, 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
5.38 kg	의 레조르시놀을 충전하고, 이어서
18.6 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작하였다. 16분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후,
3.2 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액을 충전하였다.
3.0 g	의 황산구리(II) 오수화물을 이후 FLASK #2에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 16분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #2의 내용물을 20±5℃에서 1분 동안 교반하였다. FLASK #2를 **단계 1.34 - FLASK#2 - 레조르시놀, (WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.
	깨끗한, 건조된 200-L 반응기에, **레조르시놀, (WFI) 수용액**을 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK #2를
8.0 L	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 반응기에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 버블링시키면서, 내용물을 32분 동안 교반한 후, 75±5℃로 가열하였다. 이후, 교반기 속도를 ~300.79 rpm로 설정하였다. 온도를 75±5℃에서 유지시키면서 **2-브로모-5-하이드록시벤조산 염(WFI) 수용액**을 ~1.9 kg/15분의 속도로 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK#1을
2.7 L	의 WFI 물로 린싱하였다. 온도를 75±5℃로 유지하면서 린스를 4분에 걸쳐 반응기에 충전하였다. 이후, 내용물을 61분 동안 75±5℃에서 교반하였다. 대표적인 IPC 샘플을 반응기로부터 배출시키고, HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 반응은 불완전한 것으로 간주되었고, 추가 시간 동안 교반되게 한 후, 두 번째 IPC 샘플을 QC에 제출하였다. 이후, 반응은 완료된 것으로 간주되었다. 반응의 시간 민감성으로 인해, IPC 결과를 PR&D 데이터를 기반으로 결론을 내렸다. 이후 반응기 교반을 ~ 300 rpm으로 설정하고 내용물을 ~ 5℃/30분의 속도로 20±5℃로 서서히 냉각시켰다. 내용물을 1시간 동안 20±5℃에서 교반한 후 GMP 필터를 통해 여과하였다. 반응기를
13.3 kg	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 사용하여 필터 케이크를 세척하였다. 이후, 필터 케이크를
13.3 kg	의 WFI 물(각각의 세척)로 3회 린싱하고, 이어서

[0119]

13.9 kg	의 빙초산으로 린싱하였다. 필터 케이크를 3시간 27분 동안 질소로 블로운(blown) 건조시켰다. 이후, 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시키고, HPLC 순도 분석을 위해 QC에 제출하였다.
	~5.15 kg의 습윤된, 미정제 **우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염**이 생성되었으며, 이를 다음 단계로 넘겼다.

[0120] *배치 2*

시약/물질	MW	Eqs.	몰	밀도	양
2-브로모-5-하이드록시벤조산, ≥ 99%	217.02	1.00	12.2	--	2.65 kg
50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액	40.00	4.40	53.7	--	4.3 kg
레조르시놀, ≥ 99%	110.11	4.00	48.8	--	5.38 kg
황산구리(II), 오수화물, ≥ 98%	249.69	0.0010	0.0122	--	3.0 g
빙초산, ≥ 99%	60.05	5 vol	--	1.049	13.9 kg
주사용수(WFI) 물	18.02	41 vol	--	1.00	109 kg

[0121]

	FLASK #1로 라벨링된, 깨끗한, 건조된 50-L 다중목 RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰, 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
26.5 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작한 후,
1.1 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨 수용액을 충전하였다. 19분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후
2.65 kg	의 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 충전하였다. 용액을 통해 질소를 25분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #1의 내용물을 20±5℃에서 1분 동안 교반하였다. FLASK#1을 **단계 1.23 - FLASK#1 - 2-브로모-5-하이드로시벤조산 염(WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.
	FLASK #2로 라벨링된, 깨끗한, 건조된 50-L 다중목 RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰, 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
5.38 kg	의 레조르시놀을 충전하고, 이어서
18.6 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작하였다. 16분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후,
3.2 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액을 충전하였다.
3.0 g	의 황산구리(II) 오수화물을 이후 FLASK #2에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 15분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #2의 내용물을 20±5℃에서 1분 동안 교반하였다. FLASK #2를 **단계 1.34 - FLASK#2 - 레조르시놀, (WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.

[0122]

	세정되고 건조된 200-L 반응기에, **레조르시놀, (WFI) 수용액**을 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK #2를
8.0 L	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 반응기에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 버블링시키면서, 내용물을 31분 동안 교반한 후, 75±5℃로 가열하였다. 이후, 교반기 속도를 ~320.79 rpm로 설정하였다. 온도를 75±5℃에서 유지시키면서 **2-브로모-5-하이드록시벤조산 염(WFI) 수용액**을 ~1.9 kg/15분의 속도로 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK#1을
2.7 L	의 WFI 물로 린싱하였다. 온도를 75±5℃로 유지하면서 린스를 5분에 걸쳐 반응기에 충전하였다. 이후, 내용물을 60분 동안 75±5℃에서 교반하였다. 대표적인 IPC 샘플을 반응기로부터 배출시키고, HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 반응은 불완전한 것으로 간주되었고, 추가 시간 동안 교반되게 한 후, 두 번째 IPC 샘플을 QC에 제출하였다. 이후, 반응은 완료된 것으로 간주되었다. 반응의 시간 민감성으로 인해, IPC 결과를 PR&D 데이터를 기반으로 결론을 내렸다. 이후 반응기 교반을 ~320 rpm으로 설정하고 내용물을 ~5℃/30분의 속도로 20±5℃로 서서히 냉각시켰다. 내용물을 37분 동안 20±5℃에서 교반한 후 누체 필터를 통해 여과하였다. 반응기를
13.3 kg	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 사용하여 필터 케이크를 세척하였다. 이후, 필터 케이크를
13.3 kg	의 WFI 물(각각의 세척)로 3회 린싱하고, 이어서
13.9 kg	의 빙초산으로 린싱하였다. 필터 케이크를 2시간 동안 질소로 블로운 건조시켰다. 이후, 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시키고, HPLC 순도 분석을 위해 QC에 제출하였다.
	~6.25 kg 의 습윤된, 미정제 **우를리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염이** 생성되었으며, 이를 다음 단계로 넘겼다.

[0123]

[0124] *배치 3*

시약/물질	MW	Eqs.	몰	밀도	양
2-브로모-5-하이드록시벤조산, ≥ 99%	217.02	1.00	17.2	--	3.73 kg
50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액	40.00	4.40	75.0	--	6.0 kg
레조르시놀, ≥ 99%	110.11	4.00	68.7	--	7.57 kg
황산구리(II), 오수화물, ≥ 98%	249.69	0.0010	0.0172	--	4.3 g
빙초산, ≥ 99%	60.05	5 vol	--	1.049	19.6 kg
주사용수(WFI) 물	18.02	41 vol	--	1.00	153 kg

[0125]

	FLASK #1로 라벨링된, 깨끗한, 건조된 50-L 다중목 RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰, 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
37.3 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작한 후,
1.5 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨 수용액을 충전하였다. 48분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후

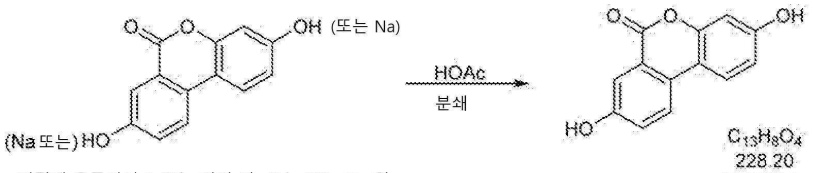
[0126]

3.73 kg	의 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 충전하였다. 용액을 통해 질소를 23분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #1의 내용물을 20±5℃에서 1분 동안 교반하였다. FLASK#1을 **단계 1.23 - FLASK#1 - 2-브로모-5-하이드로시벤조산 염(WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.
	FLASK #2로 라벨링된, 깨끗한, 건조된 50-L 다중목 RBF(교반 모터, 교반기 피팅, 써모웰, 열전대, 응축기 및 질소 버블러가 장착된)에,
7.57 kg	의 레조르시놀을 충전하고, 이어서
26.1 L	의 WFI 물을 충전하였다. 교반을 시작하였다. 43분 동안 용액을 통해 질소를 버블링시킨 후,
4.5 kg	의 50%(w/w) 수산화나트륨, 수용액을 충전하였다.
4.3 g	의 황산구리(II) 오수화물을 이후 FLASK #2에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 43분 동안 버블링시켰다. 이후, 완전한 용액이 얻어질 때까지 FLASK #2의 내용물을 20±5℃에서 4분 동안 교반하였다. FLASK #2를 **단계 1.34 - FLASK#2 - 레조르시놀, (WFI) 수용액**으로서 다시 라벨링한 후, 필요하게 될 때까지 질소 분위기 하에 유지하였다.
	세정되고 건조된 200-L 반응기에, **레조르시놀, (WFI) 수용액**을 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK #2를
11.2 L	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 반응기에 충전하였다. 용액을 통해 질소를 버블링시키면서, 내용물을 57분 동안 교반한 후, 75±5℃로 가열하였다. 이후, 교반기 속도를 ~280 rpm로 설정하였다. 온도를 75±5℃에서 유지시키면서 **2-브로모-5-하이드록시벤조산 염(WFI) 수용액**을 ~2.7 kg/15분의 속도로 폴리시 필터를 통해 충전하였다. FLASK#1을
3.7 L	의 WFI 물로 린싱하였다. 온도를 75±5℃로 유지하면서 린스를 5분에 걸쳐 반응기에 충전하였다. 이후, 내용물을 65분 동안 75±5℃에서 교반하였다. 대표적인 IPC 샘플을 반응기로부터 배출시키고, HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 반응은 불완전한 것으로 간주되었고, 추가 시간 동안 교반되게 한 후, 두 번째 IPC 샘플을 QC에 제출하였다. 이후, 반응은 완료된 것으로 간주되었다. 반응의 시간 민감성으로 인해, IPC 결과를 PR&D 데이터를 기반으로 결론을 내렸다. 이후 반응기 교반을 ~300 rpm으로 설정하고 내용물을 ~5℃/30분의 속도로 20±5℃로 서서히 냉각시켰다. 내용물을 1시간 40분 동안 20±5℃에서 교반한 후 누체 필터를 통해 여과하였다. 반응기를
18.7 kg	의 WFI 물로 린싱하고, 린스를 사용하여 필터 케이크를 세척하였다. 이후, 필터 케이크를
18.7 kg	의 WFI 물(각각의 세척)로 3회 린싱하고, 이어서
19.6 kg	의 빙초산으로 린싱하였다. 필터 케이크를 40분 동안 질소로 블로운 건조시켰다. 이후, 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시키고, HPLC 순도 분석을 위해 QC에 제출하였다.
	~7.6 kg 의 습윤된, 미정제 **우툴리틴** A 또는 이의 **디-** 또는 **모노-Na-염**이 생성되었으며, 이를 다음 단계로 넘겼다.

[0127]

[0128] *단계 2*

[0129] *우롤리틴 A의 배치 1*



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 우롤리틴 A

[0130]

시약/물질	MW	Eqs.	몰	밀도	양
우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염	228.20	--	--	--	5.15 kg
빙초산, ≥ 99%	60.05	19 vol	--	1.049	55.6 kg
주사용수(WFI) 물	18.02	19 vol	--	1.00	53.0 kg

[0131]

	스크러버(scrubber)가 장착된 깨끗한, 건조된 200-L 반응기에
5.15 kg	의 **우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염**을 충전하고, 이어서,
55.6 kg	의 빙초산을 충전하였다. ~320 rpm로 교반을 설정하고, 내용물을 가열 환류시켰다(115±5℃). 내용물을 18시간 28분 동안 환류 하에 교반한 후, 반응기를 100±5℃로 냉각시켰다. 내용물을 7시간 7분 동안 100±5℃에서 교반하였다. 이후, 유리-라이닝된 누체 필터를 스팀으로 예열시킨 후, 사용하여 반응기의 내용물을 여과하였다. 반응기를 고온수(50-L RBF에서 95±5℃로 예열된, 총 53.0 kg의 WFI 물)로 2회 린싱하고, 필터 케이크를 60분 동안 질소로 블로운 건조시켰다. 이후, 2개의 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시켰다. 하나의 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 다른 샘플을 프로젝트 케미스트(Project Chemist)에 의해 추가로 건조시킨 후, 잔류 구리 분석을 위해 제출하였다(Cu = 1 ppm). 습윤된 **우롤리틴 A**를 진공 오븐으로 옮기고 ≤55℃에서 일정 중량으로 건조시켰다. 일정 중량이 되면, KF 및 HOAc 함량(KF = 0.20%; HOAc = 570 ppm) 뿐만 아니라, 대표적인 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 건조된 **우롤리틴 A**를 스크리닝하고, 보관을 위한 깨끗한 Curtek 용기에 두었다.
	1.260 kg의 **우롤리틴 A**가 생성되었다.

[0132]

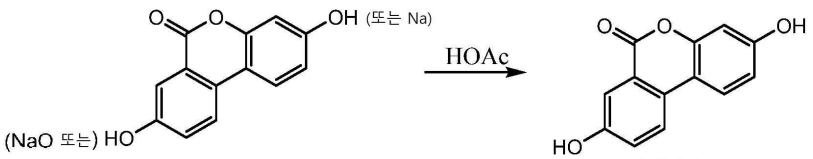
[0133] *우롤리틴 A의 배치 2*

시약/물질	MW	Eqs.	몰	밀도	양
우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염	228.20	--	--	--	6.25 kg
빙초산, ≥ 99%	60.05	19 vol	--	1.049	55.6 kg
주사용수(WFI) 물	18.02	19 vol	--	1.00	53.0 kg

	스크러버가 장착된 깨끗한, 건조된 200-L 반응기에,
6.25 kg	의 **우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염**을 충전하고, 이어서,
55.6 kg	의 빙초산을 충전하였다. ~320 rpm로 교반을 설정하고, 내용물을 가열 환류시켰다(115±5℃). 내용물을 18시간 4분 동안 환류 하에 교반한 후, 반응기를 100±5℃로 냉각시켰다. 내용물을 11시간 13분 동안 100±5℃에서 교반하였다. 이후, 유리-라이닝된 누체 필터를 스팀으로 예열시킨 후, 사용하여 반응기의 내용물을 여과하였다. 반응기를 고온수(50-L RBF에서 95±5℃로 예열된, 총 53.0 kg의 WFI 물)로 2회 린싱하고, 필터 케이크를 1시간 동안 질소로 블로운 건조시켰다. 이후, 2개의 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시켰다. 하나의 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 다른 샘플을 프로젝트 케미스트(Project Chemist)에 의해 추가로 건조시킨 후, 잔류 구리 분석을 위해 제출하였다(Cu = 1 ppm). 습윤된 **우롤리틴 A**를 진공 오븐으로 옮기고 ≤55℃에서 일정 중량으로 건조시켰다. 일정 중량이 되면, KF 및 HOAc 함량(KF = 0.31%; HOAc = 1140 ppm) 뿐만 아니라, 대표적인 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 건조된 **우롤리틴 A**를 스크리닝하고, 보관을 위한 깨끗한 Curtek 용기에 두었다.
	1.250 kg 의 **우롤리틴 A**가 생성되었다.

[0134]

[0135] *우롤리틴 A의 배치 3*



미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 우롤리틴 A

[0136]

시약/물질	MW	Eqs.	Moles	Density	Amt. (kg)
우롤리틴A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염	228.20	--	--	--	7.6
빙초산, ≥ 99%	60.05	19 vol	--	1.049	78.1
주사용수(WFI) 물	18.02	19 vol	--	1.00	74.5

[0137]

	스크러버가 장착된 깨끗한, 건조된 200-L 반응기에
7.6 kg	의 **우롤리틴 A 디- 또는 모노-Na-염**을 충전하고, 이어서,
78.1 kg	의 빙초산을 충전하였다. ~300 rpm로 교반을 설정하고, 내용물을 18시간 25분 동안 20±5℃에서 교반하였다. 이후, 내용물을 유리-라이닝된 누체 필터를 통해

[0138]

74.5 kg	의 WFI 물을 사용하여 반응기를 린싱하였다. 반응기 린스를 사용하여 필터 케이크를 세척하고, 이후 이를 1시간 동안 질소로 블로운 건조시켰다. 이후, 2개의 대표적인 샘플을 필터 케이크로부터 배출시켰다. 하나의 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 다른 샘플을 프로젝트 케미스트(Project Chemist)에 의해 추가로 건조시킨 후, 잔류 구리 분석을 위해 제출하였다(Cu = 3 ppm). 습윤된 **우롤리틴 A**를 진공 오븐으로 옮기고 ≤55℃에서 일정 중량으로 건조시켰다. 일정 중량이 되면, KF 및 HOAc 함량(KF = 0.23%; HOAc = 0 ppm) 뿐만 아니라, 대표적인 샘플을 HPLC 분석을 위해 QC에 제출하였다. 건조된 **우롤리틴 A**를 스크리닝하고, 보관을 위한 깨끗한 Curtek 용기에 두었다.
	2.075 kg 의 **우롤리틴 A**가 생성되었다.

[0139]

[0140] **실시예 3 - 확장, 50 kg, 우롤리틴 A의 GMP 합성**

시약/물질	양
2-브로모-5-하이드록시벤조산	26.7 kg
50% NaOH	43.3 kg
레조르시놀	54.2 kg
황산 구리 (II) 오수화물	31 g
빙초산	267 kg
정제수 (PUW)	914 kg

[0141]

[0142] *절차:*

[0143] 1. 고형물 충전 빈(bin) 1 및 고형물 충전 빈 2에 54.2±0.2kg의 레조르시 놀을 사전 칭량한다.

[0144] 2. 고형물 충전 빈 1 및 고형물 충전 빈 2의 헤드스페이스를 LP N_2로 퍼징한다.

[0145] 3. 36.5±2.0 kg의 PUW를 이동식 탱크 1에 사전 칭량한다.

[0146] 4. 반응기 1에서 3회의 진공 불활성화 사이클을 수행한다.

[0147] 5. 이동식 탱크 1의 PUW를 반응기 1로 옮긴다.

[0148] 6. 반응기 1에 32.5±0.5 kg의 50% NaOH를 진공 충전한다.

[0149] 7. 교반을 시작한 후, 최소 15분 동안 질소를 퍼징한다.

[0150] 8. 고형물 충전 빈 1 및 고형물 충전 빈 2의 레조르시놀을 반응기 1로 옮긴다.

[0151] 9. 용해를 확인한다.

[0152] 10. 반응기 1의 내용물을 이동식 탱크 2로 옮긴다.

[0153] 11. 이동식 탱크 1에 14.0±2.0 kg의 PUW를 사전 칭량한다.

[0154] 12. 이동식 탱크 1의 PUW를 반응기 1로 옮긴다.

[0155] 13. 반응기 1의 린스를 이동식 탱크 2로 옮긴다.

[0156] 14. 26.7±0.2kg의 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 고형물 충전 빈 3에 사전 칭량한다.

[0157] 15. LP N_2로 고형물 충전 빈 3의 헤드스페이스를 퍼징한다.

[0158] 16. 이동식 탱크 1에 48.8±2.0 kg의 PUW를 사전 칭량한다.

[0159] 17. 반응기 1에서 3회의 진공 불활성화 사이클을 수행한다.

[0160] 18. 이동식 탱크 1의 PUW를 반응기 1로 옮긴다.

[0161] 19. 반응기 1에 10.8±0.5kg의 50% NaOH를 진공 충전한다.

[0162] 20. 교반을 시작한 후, 최소 15분 동안 질소를 퍼징한다.

[0163] 21. 고형물 충전 빈 3의 2-브로모-5-하이드록시벤조산을 반응기 2로 옮긴다.

[0164] 22. 교반을 시작한 후, 용해를 확인한다.

[0165] 23. 반응기 3에서 75±5℃의 온도를 유지하면서 0.6 마이크론 폴리시 필터를 통해 반응기 2의 내용물을 반응기 3으로 서서히 옮긴다. 주의: 이 첨가는 약 4시간 이상 소요될 수 있다.

[0166] 24. 14.0±2.0 kg의 PUW를 이동식 탱크 1에 사전 칭량한다.

[0167] 25. 이동식 탱크 1의 PUW를 반응기 2로 옮긴다.

[0168] 26. 0.6 마이크론 광택 필터를 통해 반응기 2의 린스를 반응기 3으로 옮긴다.

[0169] **반응기 3**

[0170] 27. 31±2.0g의 황산구리(II) 오수화물을 1리터 샘플 용기에 사전 칭량한다.

[0171] 28. 샘플 용기의 황산구리(II) 오수화물을 반응기 3으로 옮긴다.

[0172] 29. 반응기 3에서 3회의 진공 불활성화 사이클을 수행한다.

[0173] 30. 0.6 마이크론 폴리시 필터를 통해 이동식 탱크 2(반응기 1 항목 10 및 13)로부터 레조르시놀 용액 및 린스를 수용한다.

[0174] 31. 교반을 시작한 후, 최소 15분 동안 질소를 퍼징한다.

[0175] 32. 배치 온도를 75±5℃로 조정한다.

[0176] 33. 2-브로모-5-하이드록시벤조산 용액을 수용하고, 온도를 75±5℃로 유지하면서 반응기 2(반응기 2 항목 23 및 26)로부터 헹군다. 주의: 이 첨가는 대략 4시간 이상이 소요될 수 있다.

[0177] 34. 반응기 3의 내용물을 75±5℃에서 최소 2시간 동안 유지한다.

[0178] 35. 딥 튜브 샘플러(dip tube sampler)를 통해 IPC 샘플을 얻는다.

[0179] 36. 샘플이 기준을 통과하면 반응기 3의 배치 온도를 20±5℃로 냉각한다.

[0180] 37. 반응기 3의 내용물을 최소 1시간 동안 20±5℃에서 유지한다.

[0181] 38. 반응기 3의 슬러리 절반을 이동식 탱크 3의 모액을 수용하는 이동식 바스켓 필터로 옮긴다.

[0182] 39. 이동식 탱크 1에 267±5kg의 PUW를 사전 칭량한다.

[0183] 40. 이동식 탱크 1의 PUW를 이동식 탱크 3의 모액을 수용하는 이동식 바스켓 필터로 옮긴다.

[0184] 41. 항목 38 내지 40을 반복한다. 주의: 두 번째 PUW 세척은 세 부분으로의 린스로서 반응기 3을 통과할 수 있다.

[0185] 42. 순도를 위해 FIO 습윤 케이크 샘플을 얻는다.

[0186] 43. 습윤 케이크를 이동식 바스켓 필터에서 주요 경로를 통해 반응기 3으로 옮긴다.

[0187] 44. N_2를 사용하여 3회의 진공 불활성화 사이클을 수행한다.

[0188] 45. 267±2 kg의 빙초산을 반응기 3 및 0.6 마이크론 폴리시 필터에 진공 충전한다.

[0189] 46. 반응기 3의 내용물을 115±5℃로 가열하고 약 18 시간 이상 동안 유지한다.

[0190] 47. 반응기 3의 배치 온도를 20±5℃로 냉각시킨다.

[0191] 48. 반응기 3의 슬러리 절반을 이동 탱크 3의 모액을 수용하는 원심 분리기로 옮긴다.

[0192] 49. 이동식 탱크 1에 267±5kg의 PUW를 사전 칭량한다.

[0193] 50. 이동식 탱크 1의 PUW의 대략 절반을 이동식 탱크 3의 모액을 수용하는 원심 분리기로 옮긴다.

[0194] 51. 반응기 3의 슬러리 잔량을 이동 탱크 3의 모액을 수용하는 원심 분리기로 옮긴다.

[0195] 52. 이동 탱크 1에 남아있는 PUW 양을 여러 부분(예를 들어, 세 부분)으로 반응기 3으로 옮긴다.

[0196] 53. 반응기 3의 린스를 이동 탱크 3의 모액을 수용하는 원심 분리기로 옮긴다.

[0197] 54. 원심 분리기의 습윤 케이크를 고형물 벌크 용기로 옮긴다.

[0198] **원추형 스크류 드라이어**

[0199] 55. 고형물 벌크 용기에 담긴 습윤 케이크를 원추형 스크류 드라이어로 옮긴니다.

[0200] 56. 재킷 위 55℃의 완전 진공 상태에서 원추형 스크류 드라이어로 건조한다.

[0201] 57. 아세트산 함량, 수분 함량 및 순도에 대해 원추형 스크류 드라이어를 샘플링한다.

[0202] 58. 연속 백 라이너를 사용하여 원추형 스크류 드라이어를 폴리에틸렌 백이 라이닝된 HDPE 드럼으로 옮긴다.

[0203] 59. 릴리스(release) 샘플을 얻는다.

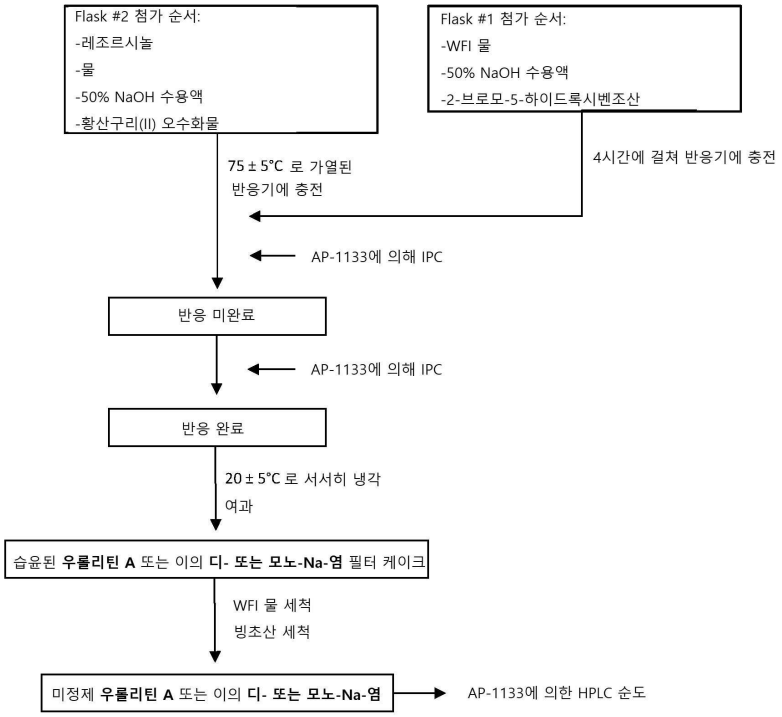
[0204] 60. QC 테스트(예를 들어, USP <61> 및 <62>).

[0205] **등가물**

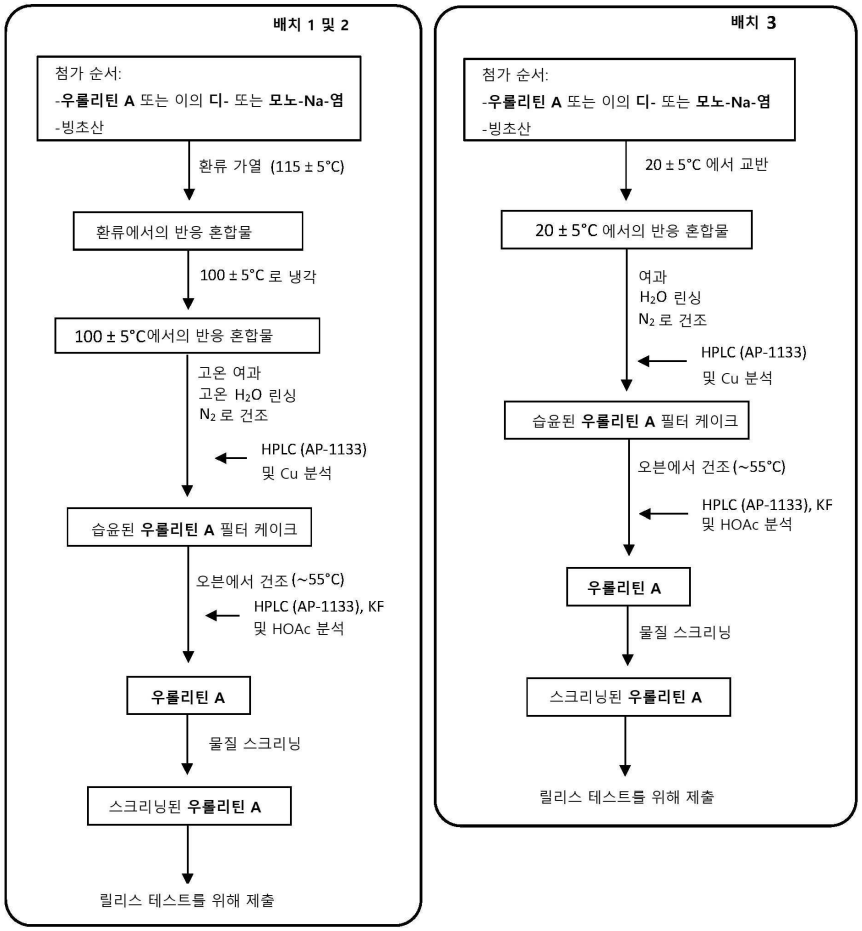
[0206] 본 발명은 본원에서 광범위하고 일반적으로 기술되었다. 당업자는 기능을 수행하고/거나 본원에 기술된 결과 및/또는 하나 이상의 이점을 얻기 위한 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 용이하게 구상할 것이며, 각각의 이러한 변형 및/또는 수정은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 보다 일반적으로, 당업자는 본원에 기술된 모든 파라미터, 치수, 재료 및 구성이 예시적인 것을 의미하고, 실제 파라미터, 치수, 재료 및/또는 구성이 본 발명의 교시가 사용되는 특정 용도 또는 용도들에 따를 것임을 용이하게 인식할 것이다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기술된 본 발명의 특정 구체예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 따라서, 전술한 구체예는 단지 예로서 제시된 것이며, 첨부된 청구 범위 및 그 등가물의 범위 내에서, 본 발명은 구체적으로 설명되고 청구된 것과 달리 실시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 본원에 기술된 각각의 개별적인 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법에 관한 것이다. 또한, 둘 이상의 이러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법의 임의의 조합은 그러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트 및/또는 방법이 서로 모순되지 않는다면 본 발명의 범위내에 포함된다. 또한, 일반적인 개시에 속하는 각각의 더 좁은 종류 및 하위 그룹도 본 발명의 일부를 형성한다. 이는 배제된 물질이 본원에서 구체적으로 언급되는 지의 여부에 관계없이, 그 종류에서 임의의 주제를 제거하는 단서적 또는 부정적 제한으로 본 발명의 일반적인 설명을 포함한다.

도면

도면1


Flask #2 첨가 순서:
-레조르시놀
-물
-50% NaOH 수용액
-황산구리(II) 오수화물
Flask #1 첨가 순서:
-WFI 물
-50% NaOH 수용액
-2-브로모-5-하이드록시벤조산
4시간에 걸쳐 반응기에 충전
75 ± 5℃ 로 가열된
반응기에 충전
AP-1133에 의해 IPC
반응 미완료
AP-1133에 의해 IPC
반응 완료
20 ± 5℃ 로 서서히 냉각
여과
습윤된 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염 필터 케이크
WFI 물 세척
빙초산 세척
미정제 우롤리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염
AP-1133에 의한 HPLC 순도

도면2


배치 1 및 2
첨가 순서:
-우룰리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염
-빙초산
환류 가열 (115 ± 5°C)
환류에서의 반응 혼합물
100 ± 5°C 로 냉각
100 ± 5°C에서의 반응 혼합물
고온 여과
고온 H2O 린싱
N2 로 건조
HPLC (AP-1133)
및 Cu 분석
습윤된 우룰리틴 A 필터 케이크
오븐에서 건조 (~55°C)
HPLC (AP-1133), KF
및 HOAc 분석
우룰리틴 A
물질 스크리닝
스크리닝된 우룰리틴 A
릴리스 테스트를 위해 제출
배치 3
첨가 순서:
-우룰리틴 A 또는 이의 디- 또는 모노-Na-염
-빙초산
20 ± 5°C 에서 교반
20 ± 5°C 에서의 반응 혼합물
여과
H2O 린싱
N2 로 건조
HPLC (AP-1133)
및 Cu 분석
습윤된 우룰리틴 A 필터 케이크
오븐에서 건조 (~55°C)
HPLC (AP-1133), KF
및 HOAc 분석
우룰리틴 A
물질 스크리닝
스크리닝된 우룰리틴 A
릴리스 테스트를 위해 제출