



등록특허 10-2432526



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월12일
(11) 등록번호 10-2432526
(24) 등록일자 2022년08월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 15/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 15/0093 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7032550
(22) 출원일자(국제) 2015년04월10일
심사청구일자 2020년04월01일
(85) 번역문제출일자 2017년11월09일
(65) 공개번호 10-2017-0134737
(43) 공개일자 2017년12월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/025334
(87) 국제공개번호 WO 2016/164040
국제공개일자 2016년10월13일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020020095022 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
신-낫 프로덕츠 엔터프라이즈 엘엘씨
미국, 뉴저지 08820, 에디슨, 아우스타 애비뉴 12
메돈케어 파마수티컬 씨오., 엘티디
중국, 410205, 후난 프라빈스, 창사, 구유안, 229
로드, 빌딩 비1-201
(72) 발명자
리우, 샤오종
중국, 410205, 후난 프라빈스, 창샤, 구유안, 22
9로드, 빌딩 비1-201
시, 지루이
미국, 뉴저지 08902, 노스 브룬스빅, 유.에스. 하
이웨이 원 675
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 정상우

(54) 발명의 명칭 디시클로플라틴의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 온전한 반응 조건 하에 빠른 반응 속도로 디시클로플라틴을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 방법은 재현가능하고 산업적 적용을 위한 스케일 업이 용이하다.

(72) 발명자

자오, 예

미국, 뉴저지 08902, 노스 브룬스빅, 유.에스. 하
이웨이 원 675

장, 리양

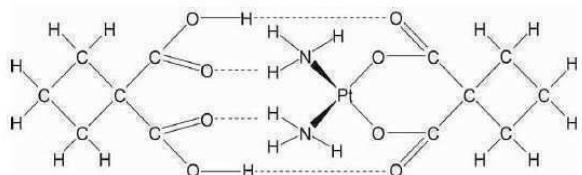
미국, 뉴저지 08902, 노스 브룬스빅, 유.에스. 하
이웨이 원 675

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 디시클로플라틴의 제조방법으로서, 상기 방법은



(I)

카보플라틴을 상응하는 비율의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 및 용매와 혼합하여 혼탁액을 형성하는 단계;

혼탁액으로부터 형성된 침전된 고체를 분리하는 단계; 및

고체를 건조시키는 단계를 포함하고,

여기에서 고체는 XRPD에 의해 검출 가능한 양의 카보플라틴이 존재하지 않는 식 (I)의 디시클로플라틴을 포함하며, 혼합 단계에서 카보플라틴 및 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:1.15 내지 1:50의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 분리 단계 이전에 침전 고체를 냉각시키는 단계를 더 포함하는, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 혼합 단계 이후 및 분리 단계 이전에 혼탁액을 교반시키는 단계를 더 포함하는, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 고체가 디시클로플라틴으로 구성되는, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 용매가 물인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비가 1:15 내지 1:50의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비가 1:1.15 내지 1:2의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계에서 g 단위의 카보플라틴의 중량과 ml 단위의 용매의 용적의 비율이 1:2 내지 1:50인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계에서 g 단위의 카보플라틴의 중량과 ml 단위의 용매의 용

적의 비율은 1:3 내지 1:5인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도가 0°C 내지 80°C의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도는 10 내지 25°C의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 용매가 THF, DCM, 이소프로판올, 에탄올, EtOAc, DMF, 1,4-디옥산, 아세톤, 툴루엔, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 클로로포름, 2-메톡시에탄올, MIBK, MTBE, 1,2-디클로로에탄 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기용매인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 용매가 THF, DCM, 이소프로판올, 에탄올, EtOAc, DMF, 1,4-디옥산, 아세톤 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기용매와 물의 혼합물인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비가 1:3 내지 1:50의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비가 1:5 내지 1:10의 범위인, 디시클로플라틴의 제조방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디시클로플라틴으로 칭호되는 이중 디카르복실산 디아미노플라틴 착물의 항종양 유도체의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

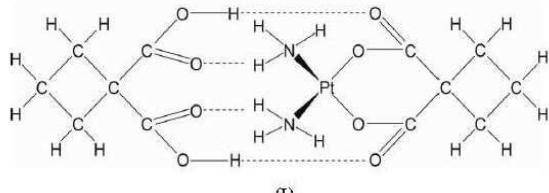
배경 기술

[0002]

시스-디클로로디아미노플라틴에 대하여 항종양 효과가 발견되었기 때문에 시스플라틴은 항종양 약물로서 임상 의학에서 광범위하게 사용되어 왔다. Rosenberg et al. *Nature*, 1965, 205: 698; *Nature*, 1972, 222: 385. 비록 이러한 형태의 약물이 비뇨기암, 비인두암, 두부순환계암(cephalocircular cancer) 및 폐암 등과 같은 암에서 치료 효과를 나타내기는 하나, 이는 독성이고 심각한 부작용을 야기한다. 신독성, 신경독성, 이독성 (ototoxicity), 구역 및 구토 등과 같은 일부 원치않는 효과는 모두 그의 투여량 및 장기 사용에 대하여 제약이 된다. 플라틴 유사체의 2세대 항종양 약물 중의 하나인 카보플라틴은 시스플라틴의 항종양 스펙트럼과 유사한 항종양 스펙트럼을 갖고 교차 약물-저하성에 감수성이다. 카보플라틴의 치료 효과는 시스플라틴의 치료 효과에 비하여 약간 열등하다. 비록 카보플라틴의 독성 및 연관되는 부작용이 시스플라틴의 독성 및 연관되는 부작용에 비하여 유의미하게 덜하기는 하나, 골수억제가 여전히 존재하고, 시스플라틴은 수용액으로서 안정하지 않다. 결과적으로, 플라틴 유사체로부터 낮은 독성 및 광대역-스펙트럼 효과를 수반하는 고도로 잠재적인 항종양 약물의 연구에서의 활발한 연구가 지속되어 왔다.

[0003]

디시클로플라틴 (DCP)은 수소 결합에 의해 서로 결합되는 카보플라틴 (CBP)과 1,1-시클로부탄 디카르복실레이트 (CBDCA)로 이루어지는 초분자(super molecule)이다. 백금 치료의 용해도 및 안정성은 그들의 활성, 독성 및 약동학과 직접적인 관련이 있다. DCP가 수용액 중에서의 CBP의 불안정성의 문제를 극복하는 한편으로 CBP의 항암 효과를 유지한다는 것이 임상전 연구에서 밝혀졌다. 종양을 가진 환자에서의 I상 용량증가시험에서의 임상평가에서 DCP가 100 내지 550 mg/m²의 범위의 투여량에서 견뎌냄을 나타냈고 중국인 암 환자에서 잠재적인 효능을 나타내었다. DCP는 450 mg/m²인 DCP-함유 화학요법에 대한 추천된 II상 용량과 함께 생체 내에서 유리한 생체 이용률 및 안정성을 나타내었다. DCP는 현재 전립선암종 등과 같은 여러 암 형태들에서 단독투여요법으로, 그리고 II상 비-폐암 시험에서 파클리탁셀과의 조합으로 연구 중에 있다. DCP의 화학적 구조는 식 I로 나타내어진다:



[0004]

디시클로플라틴 (DCP)은 미국 특허 제6,699,901호에서 처음 보고되었고, 이는 DCP의 화학적 구조 및 제조방법을 기술하였다.

[0006]

DCP의 결정 구조가 결정되었고 문헌 "Structural studies of dicycloplatin-an antitumor supramolecule." Yang X. et al., *Science China Chemistry*, 40(5): 485-491 (2010)에 보고되었으며, 이는 디시클로플라틴을 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실레이트로 이루어지는 공-결정으로 나타내고 있다.

[0007]

그러나, 본 발명의 발명자에 의해 시험된 미국 특허 제6,699,901호에 기술된 방법은 만족스러운 결과를 낼 수 없었고 산업적-규모의 제조를 위한 스케일 업이 어려웠다. 미국 특허 제6,699,901호의 방법에 따른 디시클로플라틴의 제조는 카보플라틴과 디시클로플라틴의 혼합물을 생산하여 높은 독성 및 수용불가능한 생성물의 결과를 가져왔다.

[0008]

따라서, 순수한 디시클로플라틴을 높은 수율로 수득하기 위한 확실하고 스케일 업이 용이한 결정화 방법을 제공하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009]

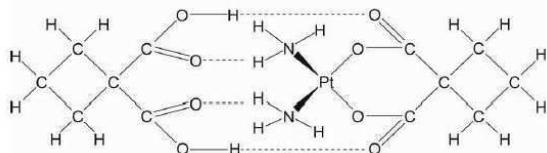
본 발명은 놀랍게도 쉬운 운용, 온건한 반응 조건, 짧은 반응 시간 및 높은 재현성을 갖는 디시클로플라틴을 제조하기 위해 발견된 신규한 방법을 제공한다.

[0010]

따라서, 본 발명은 단위 당 카보플라틴을 대응하는 비율의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 및 용매(들) 중에 혼탁시키는 단계; 후속하여 교반, 용매(들)의 증발 및/또는 냉각을 통하여 디시클로플라틴을 결정화하거나 침전시키

는 단계를 포함하는 디시클로플라틴의 제조방법을 제공한다.

[0011] 본 발명의 하나의 양태는 식 (I)의 디시클로플라틴의 제조방법으로,



(I)

[0012]

현탁액을 형성시키기 위해 카보플라틴을 대응하는 비율의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 및 용매와 혼합시키는 단계; 혼탁액으로부터 형성된 침전된 고체를 분리하는 단계; 고체를 건조시키는 단계를 포함하며, 여기에서 고체가 XRPD에 의해 검출가능한 임의의 양의 카보플라틴이 없는 식 (I)의 디시클로플라틴을 포함한다.

[0014]

하나의 구체예에 있어서, 방법은 분리 단계 이전에 침전되는 고체를 냉각시키는 단계를 더 포함한다.

[0015]

하나의 구체예에 있어서, 방법은 혼합 단계 이후 및 분리 단계 이전에 현탁액을 교반하는 단계를 더 포함한다.

[0016]

하나의 구체예에 있어서, 고체는 필수적으로 디시클로플라틴으로 구성된다.

[0017]

하나의 구체예에 있어서, 고체는 디시클로플라틴으로 구성된다.

[0018]

하나의 구체예에 있어서, 방법에서 사용되는 용매는 물이다.

[0019]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 약 1:15 내지 약 1:50의 범위이다.

[0020]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 약 1:1.15 내지 1:2의 범위이다.

[0021]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:3 내지 약 1:50의 범위이다.

[0022]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:5 내지 1:10의 범위이다.

[0023]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 g 단위의 카보플라틴의 중량과 ml 단위의 용매의 용적의 비율은 약 1:2 내지 약 1:50이다.

[0024]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계에서 g 단위의 카보플라틴의 중량과 ml 단위의 용매의 용적의 비율은 약 1:3 내지 약 1:5이다.

[0025]

하나의 구체예에 있어서, 디시클로플라틴은 실질적으로 도 2에 묘사된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0026]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도는 0 °C 내지 80 °C의 범위이다.

[0027]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도는 10 내지 25°C의 범위이다.

[0028]

하나의 구체예에 있어서, 용매는 테트라하이드로퓨란 (THF), 디클로로메탄 (DCM), 이소프로판올, 에탄올, 에틸 아세테이트 (EtOAc), 디메틸포름아미드 (DMF), 1,4-디옥산, 아세톤, 톨루엔, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 클로로포름, 2-메톡시에탄올, 메틸 이소부틸 케톤 (MIBK), 메틸 3차-부틸 에테르 (MTBE), 1,2-디클로로 에탄 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기용매이다.

[0029]

하나의 구체예에 있어서, 용매는 THF, DCM, 이소프로판올, 에탄올, EtOAc, DMF, 1,4-디옥산, 아세톤, 톨루엔, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 클로로포름, 2-메톡시에탄올, MIBK, MTBE, 1,2-디클로로 에탄 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유기용매와 물의 혼합물이다.

[0030]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도는 0 °C 내지 80 °C의 범위이다.

[0031]

하나의 구체예에 있어서, 혼합 단계의 반응 온도는 20 °C 내지 35 °C의 범위이다.

- [0032] 일부 구체예에 있어서, 최종 생성물은 X-선 분말 회절 (XRPD)로 검출가능한 양의 카보플라틴을 포함하지 않는다.
- [0033] 일부 구체예에 있어서, 최종 생성물은 시차 주사 열량계 (DSC)로 검출가능한 양의 카보플라틴을 포함하지 않는다.
- [0034] 일부 구체예에 있어서, 최종 생성물은 XRPD 또는 DSC로 검출가능한 양의 카보플라틴을 포함하지 않는다.

발명의 효과

도면의 간단한 설명

- [0035] 하기 도면은 여기에서 기술되는 바와 같은 실시예 7 내지 9에서 근거를 찾을 수 있고 단순히 본 발명의 특정한 구체예의 설명으로, 본 발명의 범주를 제한하는 의도 없이 사용된다.
- 도 1은 생성물의 대표적인 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함하고 DMSO-d_6 중에 용해시켰다.
- 도 2는 생성물의 대표적인 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함하고 (바닥 패턴) 디시클로플라틴의 표준 XRPD 패턴 (상부 패턴)과 비교된다.
- 도 3은 생성물의 대표적인 XRPD 패턴을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함하고 (바닥 패턴) 카보플라틴의 XRPD 패턴 (상부 패턴)과 비교된다.
- 도 4는 생성물의 대표적인 시차 주사 열량 (DSC) 써모그램을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함하고 (바닥 패턴) 1,1-디시클로부탄 디카르복실산의 DSC 써모그램 (상부 패턴)과 비교된다.
- 도 5는 생성물의 대표적인 열 중량 분석 (TGA) 써모그램을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함한다 (바닥 패턴).
- 도 6은 생성물의 대표적인 XRPD 패턴을 나타내고 있으며 패턴은 표준 디시클로플라틴 및 카보플라틴 패턴과 비교된다.
- 도 7은 생성물의 대표적인 XRPD 패턴을 나타내고 있으며, 여기에서 생성물은 디시클로플라틴을 포함하고 디시클로플라틴 및 카보플라틴의 표준 XRPD 패턴과 비교된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 특정한 구체예(들)의 하기 설명은 단순히 속성을 설명하는 것이고 어떠한 방식으로도 본 발명, 그의 적용 또는 사용을 한정하고자 하는 것이 아니다. 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 범위는 범위 이내인 각 그리고 모든 값을 간단하게 기술하도록 사용된다. 범위 이내의 임의의 값은 범위의 종말점(terminus)으로서 선택될 수 있다. 게다가, 여기에서 언급되는 모든 참조문헌들은 여기에 그의 전체로 참고로 포함된다. 본 상세한 설명에서의 정의와 인용된 문헌의 정의에 충돌이 있는 경우, 본 상세한 설명이 우선한다.
- [0037] 본 발명은 운용이 용이하고, 온전한 반응 조건을 포함하고 짧은 반응 시간을 갖는 신규한 디시클로플라틴의 제조방법을 제공한다. 신규한 방법은 재현가능하고 산업적 적용을 위하여 쉽게 스케일 업이 가능하다. 일부 구체예들에 있어서, 용매로서 단지 (즉, 유기용매 없이) 물이 사용된다. 일부 구체예에 있어서, 단지 하나의 유기용매 또는 유기용매의 혼합물이 사용된다. 일부 구체예들에 있어서, 유기용매와 물의 혼합물이 사용된다.
- [0038] 하나의 예시적인 구체예에 있어서, 본 발명은 혼탁액을 형성시키기 위해 카보플라틴을 대응하는 비율의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 및 용매와 혼탁시키는 단계; 침전된 고체를 형성하기 위해 혼탁액을 교반하는 단계; 고체를 건조시키는 단계를 포함하며, 여기에서 고체가 식 I의 디시클로플라틴을 포함하고 카보플라틴을 포함하지 않는 디시클로플라틴의 제조방법을 제공한다.
- [0039] 일부 구체예에 있어서, 방법은 침전 고체를 냉각시키는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 침전 고체를 여과하는 단계를 더 포함한다. 일부 구체예에 있어서, 방법은 고체를 재-결정화하는 단계를 더 포함한다.

- [0040] 일부 구체예에 있어서, 용매는 물이다.
- [0041] 일부 구체예에 있어서, 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:1 이하이다. 일부 구체예에 있어서, 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 1:5, 1:5.5, 1:6, 1:6.5, 1:7, 1:7.5, 1:8, 1:8.5, 1:9, 1:9.5, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, 1:45 또는 1:50 이하이다.
- [0042] 일부 특정한 구체예에 있어서, 카보플라틴과 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 약 1:1.15 내지 약 1:2, 약 1:1.15 내지 약 1:3, 약 1:1.15 내지 약 1:4, 약 1:1.15 내지 약 1:5, 약 1:1.15 내지 약 1:6, 약 1:1.15 내지 약 1:7, 약 1:1.15 내지 약 1:8, 약 1:1.15 내지 약 1:9, 약 1:1.15 내지 약 1:10, 약 1:1.15 내지 약 1:15, 약 1:1.15 내지 약 1:20, 약 1:1.15 내지 약 1:25, 약 1:1.15 내지 약 1:30, 약 1:1.15 내지 약 1:40, 약 1:1.15 내지 약 1:50의 범위이다.
- [0043] 일부 구체예에 있어서, 카보플라틴 (중량, g)과 용매 (용적, mL)의 비율은 약 1:2 내지 약 1:50의 범위이다. 일부 특정한 구체예에 있어서, 카보플라틴 (중량, g)과 용매 (용적, mL)의 비율은 약 1:3 내지 약 1:5의 범위이다.
- [0044] 일부 구체예에 있어서, 최종 디시클로플라틴 생성물은 카보플라틴을 중량으로 최종 생성물의 5%, 3%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01%, 0.005% 또는 0.001% 이상의 양으로 포함하지 않는다.
- [0045] 일부 구체예에 있어서, 최종 디시클로플라틴 생성물은 적어도 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 99.9% 순도이다.
- [0046] 반응은 전형적으로 온건한 온도 하에서 실행된다. 그러나, 반응은 또한 고온 또는 저온 하에서 진행될 수 있다. 반응은 전형적으로 정상 압력 하에서 실행된다. 그러나, 반응은 또한 증가된 압력 또는 감소된 압력 하에서 진행될 수 있다.
- [0047] 일부 구체예에 있어서, 유기용매가 소정의 생성물을 생성하기 위한 용매로서 사용될 수 있다. 예시적인 유기용매는 THF, DCM, 이소프로판올, 에탄올, EtOAc, DMF, 1,4-디옥산, 아세톤, 톨루엔, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 클로로포름, 2-메톡시에탄올, MIBK, MTBE, 1,2-디클로로 에탄 및 2 또는 그 이상의 용매들의 혼합물들 또는 유기용매와 물의 혼합물을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 특정한 구체예에 있어서, 유기용매는 DCM이다.
- [0048] 하기 비-제한적인 예들은 본 발명의 특정한 양태를 더 설명한다.
- [0049] 실시예
- [0050] X-선 분말 회절 (XRPD)
- [0051] 분석 기기: Panalytical Empyrean. 결정성 물질의 샘플을 Si 단결정 저-배경 홀더(low-background holder) 상에 탑재하고 현미경 슬라이드의 도움으로 샘플을 박층으로 펼치는 것에 의하여 X-선 분말 회절이 수행되었다. Panalytical 640 Si 표준물에 대하여 2-제타 (2- Θ) 위치를 보정하였다. 샘플을 45 kV 및 40 mA에서 $K\alpha_1 = 1.540589$ 옹스트롬 및 $K\alpha_2 = 1.544426$ 옹스트롬 ($K\alpha_2/K\alpha_1$ 세기(강도)비는 0.50임)의 과장으로 작동된 구리 롱-파인 포커스 튜브(copper long-fine focus tube)에 의해 생성된 X-선으로 조사하였다. 시준된 X-선 광원이 10 mm에서 프로그래밍된 발산 슬릿 셋트(divergence slit set)를 통과하고 반사된 방사선이 5.5 mm 앤티-스캐터 (anti-scatter) 슬릿을 통하여 지향되었다. 샘플은 제타-제타 모드에서 3° 내지 40° 2-제타의 범위 걸쳐 0.013° 2-제타 증분 (연속 주사 모드) 마다 16.3 초 동안 노출되었다. 운전 시간은 3 분 57 초이었다. 기기에 RTMS 검출기 (X'Celerator)가 장착되었다. 데이터 수집 소프트웨어로 작동되는 Dell Optiplex 780 XP에 의한 제어 및 데이터 캡쳐가 수행되었다.
- [0052] 피크의 상대 세기(강도)가, 예를 들어, 크기에서 30 미크론 이상의 그레인(grain)에 의해 영향을 받을 수 있다는 것 및 비단일적 종횡비(non-unitary aspect ratio)가 샘플의 분석에 영향을 줄 수 있다는 것은 당해 기술분야에서 공지되어 있다. 반사의 위치가 회절분석기 내 샘플이 안착되는 정확한 높이 및 회절분석기의 제로 보정(zero calibration)에 의해 영향을 받을 수 있다는 것 또한 공지되어 있다. 샘플의 표면 평면성이 또한 제한된 영향을 가질 수 있다. 그 결과, 제공된 회절 패턴 데이터는 절대적인 값으로 한정되는 것으로 의도되는 것은 아니다.
- [0053] 시차 주사 열량법 (DSC)
- [0054] 샘플과 대조의 온도를 증가시키는데 요구되는 열의 양에서의 차이를 측정하기 위한 열분석법으로서 DSC가 사용

되었고 온도의 함수로서 측정되었다. DSC의 일반적인 방법은 공지되어 있고 기술된 실시예들에서 채용된 특정한 기기 및 조건들은 다음과 같다:

[0055] 분석 기기: TA Instruments Q2000 DSC;

[0056] 가열 속도: 분 당 10 °C; 및

[0057] 퍼지 가스: 질소.

열 중량 분석 (TGA)

[0059] 증가하는 온도 (일정한 가열 속도로)의 함수로서 또는 시간 (일정한 온도 및/또는 일정한 질량 손실로)의 함수로서 샘플의 물리적 및 화학적 특성에서의 변화를 측정하기 위하여 TGA가 사용되었다. TGA의 일반적인 방법은 공지되었고 기술된 실시예들에서 채용된 특정한 기기 및 조건들은 다음과 같다:

[0060] 분석 기기: TA Instruments Q5000 TGA;

[0061] 가열 속도: 분 당 10 °C; 및

[0062] 퍼지 가스: 질소.

^1H 핵 자기 공명 (^1H NMR)

[0064] ^1H NMR 분광분석의 일반적인 방법은 공지되어 있고 기술된 실시예들에서 채용된 특정한 기기 및 조건들은 다음과 같다: NMR 용액을 DMSO-d6를 사용하여 Bruker 400M NMR Spectrometer에서 수집하였다.

실시예 1. 디시클로플라틴의 제조 절차

[0066] 1) 5.0 g의 카보플라틴 (13.47 mmol) 및 2.232 g의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (15.50 mmol)을 20-mL 유리 바이알 내로 충전시켰다.

[0067] 2) 동일한 바이알 내로 12.5 mL의 탈이온수를 첨가하고 혼합물을 RT (상온)에서 교반시켜 균일한 혼탁액을 형성하는 한편으로 바이알을 빛으로부터 차단시켰다.

[0068] 3) 혼합물을 5 °C 까지 0.33 °C/분의 속도로 냉각시키고 5 °C에서 20 시간 동안 숙성시켜 침전 케이크를 형성시켰다.

[0069] 4) 진공 여과하고 케이크를 5 mL의 탈이온수로 세척하고, 계속해서 습윤 케이크를 진공 건조시켰다.

[0070] 5) 건조된 케이크로부터 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.

[0071] 6) 93.2%의 총 수율로 6.49 g 디시클로플라틴이 수득되었다.

[0072] 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.

[0073] ^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.95 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 2H).

[0074] XRPD 데이터를 표 1에 나열하였다.

표 1

2-제타	d-스페이싱	세기 %
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	46.7
16.4	5.4	6.0
16.8	5.3	12.7
18.5	4.8	9.8
20.8	4.3	8.6
21.1	4.2	5.1
21.5	4.1	7.7
22.0	4.0	10.7
22.8	3.9	15.6
24.0	3.7	16.6
26.5	3.4	5.4
29.7	3.0	5.5
30.5	2.9	6.5
33.2	2.7	4.6

[0075]

실시예 2. 디시클로플라틴의 제조 과정

- [0076] 1) 1.0 g의 카보플라틴 (2.69 mmol) 및 776.4 mg의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (5.39 mmol)을 20-mL 유리 바이알 내로 충전시켰다.
- [0077] 2) 동일한 바이알 내로 5 mL의 탈이온수를 첨가하고 혼탁액을 RT에서 6 시간 동안 교반시키는 한편으로 바이알을 빛으로부터 차단시켜 침전 케이크를 형성시켰다.
- [0078] 3) 진공 여과하고 케이크를 2.8 mL의 탈이온수로 신속하게 세척하고, 계속해서 습윤 케이크를 진공 건조시켰다.
- [0079] 4) 건조 케이크로부터 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.

[0080] 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.

[0081] ^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H).

[0083] XRPD 데이터를 표 2에 나열하였다.

표 2

2-씨타	d-스페이싱	세기 %
7.6	11.7	100.0
15.1	5.9	66.3
16.5	5.4	11.8
16.8	5.3	23.6
18.5	4.8	17.1
20.8	4.3	15.3
21.5	4.1	12.1
22.1	4.0	17.8
22.8	3.9	33.8
24.0	3.7	34.2
26.5	3.4	12.3
29.8	3.0	11.6
30.6	2.9	18.6
31.5	2.8	11.7
33.3	2.7	11.8

[0084]

실시예 3. 디시클로플라틴의 제조 과정

[0086] 1) 5.0 g의 카보플라틴 (13.47 mmol) 및 2.523 g의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (17.52 mmol)을 100-mL 유리바이알 내로 충전시켰다.

[0087] 2) 동일한 바이알 내로 25 mL의 탈이온수를 첨가하고 혼탁액을 RT에서 5 시간 동안 교반시키는 한편으로 바이알을 빛으로부터 차단시켜 침전 케이크를 형성시켰다.

[0088] 3) 진공 여과하고 케이크를 5 mL의 탈이온수로 신속하게 세척하고, 계속해서 습윤 케이크를 진공 건조시켰다.

[0089] 4) 건조 케이크로부터 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.

[0090] 5) 84.2%의 총 수율로 5.88 g의 디시클로플라틴이 수득되었다.

[0091] 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.

[0092] ^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H).

[0093] XRPD 데이터를 표 3에 나열하였다.

표 3

2-세타	d-스페이싱	세기 %
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	90.9
16.4	5.4	13.8
16.8	5.3	24.2
18.5	4.8	22.9
21.1	4.2	10.8
22.0	4.0	11.4
22.8	3.9	30.9
24.0	3.7	37.4
26.5	3.4	6.5
29.7	3.0	8.8
30.5	2.9	16.9
31.4	2.8	8.4
31.6	2.8	8.0
33.2	2.7	10.6

[0094]

실시예 4. 디시클로플라틴의 제조 과정

- 100-mℓ 유리 바이알 내로 5.0 g의 카보플라틴 (13.47 mmol) 및 2.523 g의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (17.52 mmol)을 계량하였다.
 - 동일한 바이알 내로 25 mL의 탈이온수를 첨가하고 혼합물을 RT에서 교반시켜 균일한 혼탁액을 형성하는 한편으로 바이알을 빛으로부터 차단시켰다.
 - 혼합물을 5 ℃ 까지 0.33 ℃/분의 속도로 냉각시키고 5 ℃에서 19 시간 동안 숙성시켜 침전 케이크를 형성시켰다.
 - 진공 여과하고 습윤 케이크를 건조시켰다.
 - 건조된 케이크로부터 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.
 - 87.1%의 총 수율로 6.11 g의 디시클로플라틴이 수득되었다.
- [0102] 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.
- [0103] ^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.65 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 2H).

[0104]

XRPD 데이터를 표 4에 나열하였다.

표 4

2-씨타	d-스페이싱	세기 %
7.6	11.7	100.0
15.1	5.9	20.6
16.4	5.4	2.9
16.8	5.3	8.9
18.5	4.8	4.7
20.3	4.4	2.8
20.8	4.3	4.0
21.5	4.1	2.5
22.1	4.0	4.5
22.8	3.9	11.4
24.0	3.7	9.6
26.5	3.4	3.0
29.8	3.0	2.4
30.6	2.9	5.1
31.5	2.8	2.7

[0105]

실시예 5. 디시클로플라틴의 제조 과정

[0106]

1) 60.08 g의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (417.22 mmol) 및 593 mL의 탈이온수를 1-ℓ 음영처리 결정화기 (shaded crystallizer) 내로 첨가하였다.

[0107]

2) 동일한 결정화기 내로 118.6 g의 카보플라틴 (319.46 mmol)을 충전하고 혼합물을 6 시간 동안 RT에서 교반시켰다.

[0108]

3) 혼합물을 5 °C 까지 0.33 °C/분의 속도로 냉각시키고 5 °C에서 19 시간 동안 숙성시켜 침전 케이크를 형성시켰다.

[0109]

4) 진공 여과하고 케이크를 120 mL의 탈이온수로 세척하고, 계속해서 습윤 케이크를 진공 건조시켰다.

[0110]

5) 건조된 케이크로부터 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.

[0111]

6) 90.2%의 총 수율로 148.52 g의 디시클로플라틴이 수득되었다.

[0112]

생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.

[0113]

^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.55 (m, 2H).

[0115]

XRPD 데이터를 표 5에 나열하였다.

표 5

2-세타	d-스페이싱	세기 %
7.5	11.8	100.0
15.0	5.9	23.5
16.4	5.4	3.1
16.8	5.3	8.3
18.5	4.8	4.7
20.3	4.4	2.8
21.1	4.2	2.4
22.0	4.0	1.5
22.8	3.9	17.4
24.0	3.7	9.5
26.5	3.4	1.0
27.7	3.2	2.4
30.6	2.9	7.3
31.4	2.8	3.3
39.2	2.3	2.5

[0116]

실시예 6. 디시클로플라틴의 제조 과정

[0118]

1) 2.239 g의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (15.55 mmol) 및 15 mL의 탈이온수를 20-mL 유리 바이알 내로 첨가하였다.

[0119]

2) 동일한 바이알 내로 5.0 g의 카보플라틴 (13.47 mmol)을 충전하고 혼합물을 RT에서 교반시켰다.

[0120]

3) 혼합물을 5 °C 까지 0.33 °C/분의 속도로 냉각시키고 5 °C에서 19 시간 동안 숙성시켜 침전 케이크를 형성시켰다.

[0121]

4) 진공 여과하고 케이크를 5 mL의 탈이온수로 세척하고, 계속해서 습윤 케이크를 진공 건조시켰다.

[0122]

5) 고체를 수집하고 디시클로플라틴의 양을 측정하였다.

[0123]

6) 92.2%의 총 수율로 6.40 g의 디시클로플라틴이 수득되었다.

[0124]

생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ^1H NMR로 분석하였다.

[0125]

^1H NMR 결과: (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (s, 2H), 4.09 (s, 6H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.74 – 1.51 (m, 2H).

[0126] XRPD 데이터를 표 6에 나열하였다.

표 6

2-세타	d-스페이싱	세기 %
7.6	11.7	100.0
15.2	5.8	30.9
16.5	5.4	3.7
16.9	5.2	9.8
18.6	4.8	5.9
20.4	4.3	3.6
20.9	4.3	5.5
22.1	4.0	5.6
22.9	3.9	21.0
24.1	3.7	12.4
26.6	3.3	3.0
27.8	3.2	3.4
30.7	2.9	8.7
31.6	2.8	4.5
39.3	2.3	3.6

[0127]

실시예 1 내지 6으로부터의 대표적인 결과들

[0129] 실시예 1 내지 6으로부터의 ^1H NMR 스펙트럼은 매우 유사하다. 도 1은 실시예 1에서 수득된 생성물의 대표적인 ^1H NMR 스펙트럼을 나타내고 있다. ^1H NMR 스펙트럼은 생성물이 디시클로플라틴을 포함하였다는 것 및 디시클로플라틴 중의 2가지 성분 (1,1-시클로부탄 디카르복실산 및 카보플라틴)의 몰비가 1:1이라는 것을 나타내고 있다.

[0130] 실시예 1 내지 6으로부터의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴 또한 매우 유사하다. 도 2는 디시클로플라틴의 표준 XRPD 패턴 (Yang *et al.*, *Science China Chemistry*, 40(5): 485-491 (2010)에 기초함)과 비교하여 실시예 1 및 2에서 수득된 생성물의 대표적인 XRPD 패턴을 나타내어 샘플이 디시클로플라틴이었음을 나타내고 있다.

[0131] 도 3은 카보플라틴의 표준 XRPD 패턴과 비교하여 실시예 5에서 수득된 생성물의 대표적인 XRPD 패턴을 나타내어 상기 실시예들에서 수득된 샘플 중에 추적가능한 카보플라틴이 없다는 것을 나타내고 있다.

[0132] 실시예 1 내지 6으로부터의 시차 주사 열량 (DSC) 써모그램 또한 매우 유사하다. 도 4는 실시예 5에서 수득된 디시클로플라틴의 대표적인 DSC 써모그램을 나타내어 상기 실시예들 중에서 수득된 생성물들 중에 1,1-시클로부탄 디카르복실산이 존재한다는 증거가 없다는 것 (즉, 159.7 °C에서의 1,1-시클로부탄 디카르복실산의 용점의 신호가 없음)을 나타내고 있다.

[0133] 실시예 1 내지 6으로부터의 대표적인 열 중량 분석 (TGA) 또한 매우 유사하다. 도 5는 실시예 5에서 수득된 생성물의 대표적인 TGA 써모그램을 나타내고 있다. 디시클로플라틴은 150 °C 이상에서 약 0.5% 중량 손실을 포함하는 TGA 써모그램을 갖는다.

실시예 7. 디시클로플라틴의 제조 과정

[0135] 1) 3-ml 유리 바이알 중에서 RT에서 50.0 mg의 카보플라틴 (135 μmol)을 2.8 ml의 물에 용해시켰다.

[0136] 2) 동일한 바이알 내로 19.4 mg의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (135 μmol)을 첨가하였다.

[0137] 3) 혼탁액을 RT에서 교반시켜 투명한 용액을 수득하였다.

- [0138] 4) 투명한 용액을 25-mL 등근 바닥 플라스크로 옮기고 50 °C 내지 55 °C에서 회전 증발시켜 백색 결정 고체를 수득하였다.
- [0139] 5) 고체를 공기-건조시켜 생성물을 수득하였다.
- [0140] 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA로 분석하였다.
- [0141] XRPD 데이터를 표 7에 나열하였다.

표 7

2-세타	d-스페이싱	세기 %
7.6	11.6	100.0
15.1	5.9	82.9
16.5	5.4	23.4
16.9	5.3	13.9
18.6	4.8	44.9
21.2	4.2	15.0
22.9	3.9	16.5
24.1	3.7	33.2
24.1	3.7	15.8
24.8	3.6	7.8
30.6	2.9	10.3
31.7	2.8	11.9
33.3	2.7	11.7
33.4	2.7	6.2
37.6	2.4	9.2

[0142]

실시예 8. 디시클로플라틴의 제조 과정

- [0143] 1) 3-mL 유리 바이알 중에서 15.1 mg의 카보플라틴 (41 μmol) 및 5.9 mg의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (41 μmol)을 1.0 mL의 물에 용해시켰다.
- [0144] 2) 0.45 μm 여과막(filter membrane)으로 여과한 후, 여액을 4-mL 유리 바이알로 옮겼다. 바이알을 알루미늄-호일 종이로 피복하여 용액을 빛으로부터 차단하고 용액을 상온에서 자유롭게 증발시켰다.
- [0145] 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA로 분석하였다.

[0147] XRPD 데이터를 표 8에 나열하였다.

표 8

2-씨트	d-스페이싱	세기 %
7.5	11.8	100.0
15.1	5.9	41.3
16.8	5.3	18.0
18.5	4.8	11.4
20.8	4.3	11.1
22.0	4.0	11.2
22.8	3.9	34.8
24.0	3.7	28.9
26.5	3.4	10.5
27.6	3.2	8.4
30.6	2.9	19.4
31.5	2.8	8.0

[0148]

실시예 9. 디시클로플라틴의 제조 과정

- 1) 2.8 mL의 물 중의 49.7 mg의 카보플라틴 (134 μmol)을 3-mL의 바이알 내에 충전시키고 투명한 용액을 수득하기 위해 혼탁액을 RT에서 교반시켰다.
 - 2) 19.4 mg의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (135 μmol)을 동일한 바이알 내로 첨가하였다.
 - 3) 알루미늄-호일로 감싼 바이알 중의 용액을 RT에서 교반시켰다.
 - 4) 약 15 분 동안 슬러리로 만든 후 고체가 관측되었고 원심분리로 분리하였다.
- [0154] 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA로 분석하였다.

[0155]

XRPD 데이터를 표 9에 나열하였다.

표 9

2-씨타	d-스페이싱	세기 %
7.6	11.6	23.4
14.7	6.0	6.1
15.0	5.9	14.2
15.2	5.8	100.0
15.4	5.8	4.6
16.5	5.4	9.0
22.9	3.9	5.9
24.1	3.7	9.2
24.2	3.7	4.4
29.8	3.0	11.3
29.9	3.0	6.0
31.7	2.8	13.7
31.8	2.8	7.3
33.4	2.7	6.7
33.5	2.7	4.0

[0156]

보고된 방법에 따른 시험.

[0158]

실시예 7 내지 9는 미국 특허 제6,699,901호에서 보고된 방법에 따라 수행된 실험을 나타내고 있다. 요약하면, 카보플라틴을 물에 용해시키고 교반하는 동안 시클로부탄 디카르복실산을 용액에 첨가하였다. 카보플라틴과 시클로부탄 디카르복실산의 몰비는 1:1 이었다. 혼합물을 완전히 용해시키고 용액을 증발시켜 건조된 생성물을 생산하였다. 생성물에 대한 XRPD 패턴 결과를 도 6에 나타내었다.

[0159]

XRPD 결과를 도 6에 나타내었다. 대략 250 mg의 규모 또는 그 이상으로, 최종 생성물은 디시클로플라틴 뿐만 아니라 유의미한 양의 카보플라틴을 포함하였고, 도 6 중의 XRPD 패턴으로 입증되었으며, 여기에서 생성물 XRPD 패턴은 표준 카보플라틴 XRPD와 비교하여 유사한 피크를 나타낸다. 더욱이, 카보플라틴은 제거하기 어려워 전체 생성물이 사용할 수 없는 것으로 입증되었다.

[0160]

최종 생성물 내 높은 수준의 카보플라틴의 존재는 여러 이유에 기인할 수 있다. 1:1 몰비를 사용하는 것이 카보플라틴이 여전히 존재하는 하나의 이유일 수 있다.

[0161]

증발이 보고된 방법에서 요구되기 때문에, 디시클로플라틴이 고온에 민감하기 때문에 디시클로플라틴이 생성물 중에서 분해되었다.

[0162]

더욱이, 별도의 디시클로플라틴의 다형성 연구에서, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올과 같은 보다 짧은 지방족 알코올의 사용 (미국 특허 제6,699,901호에서 보고된 바와 같이)은 불균화 반응 때문에 유의미한 양의 카보플라틴이 생성물 중에 잔류하는 것을 야기한다. 게다가, 디시클로플라틴의 수 용해도가 제한적이고 (상온에서 40 mg/ml), 열수 중에서의 디시클로플라틴의 슬러리가 부분 가수분해를 야기하였다는 것이 관측되었다. 따라서, 물 중에서의 재결정화가 충분치 않았고 스케일 업이 어려웠다.

[0163]

현재의 실시예들의 결과에 의해 나타난 바와 같이, 보고된 방법은 확실하지 않았고 스케일 업이 어려웠다.

[0164]

실시예 10. 용매로서 디클로로메탄 (DCM)을 사용하는 디시클로플라틴의 제조.

[0165]

1) 20 ml의 DCM 중의 500 mg의 카보플라틴 (1.347 mmol)을 50-ml의 플라스크 내에 충전하고 RT에서 투명한 용액을 수득하기 위해 혼탁액을 교반시켰다.

- [0166] 2) 582 mg의 1,1-시클로부탄 디카르복실산 (4.038 mmol)을 동일한 플라스크 내로 첨가하였다.
- [0167] 3) 알루미늄-호일으로 감싼 바이알 내의 용액을 20 내지 35°C에서 교반시켰다.
- [0168] 4) 12 시간에 걸쳐 교반시키고 나서 여과하고, DSM으로 세척하였다.
- [0169] 이 실시예로 수득된 생성물을 XRPD, DSC 및 TGA로 분석하였다. 도 7은 실시예 10의 방법에 따라 수득된 생성물에 대한 대표적인 XRPD 패턴을 나타내고 있다. 결과는 생성물이 추적할 수 있는 양 이하의 카보플라틴을 수반하는 디시클로플라틴을 포함하였다는 것을 나타내고 있다.
- [0170] **실시예 11.** 다른 용매를 사용하는 디시클로플라틴의 제조.
- [0171] 디시클로플라틴의 제조에 대하여 유기용매를 포함하여 다른 용매가 사용되었다. 생성물의 요약이 표 10에 제공되었다.

표 10.

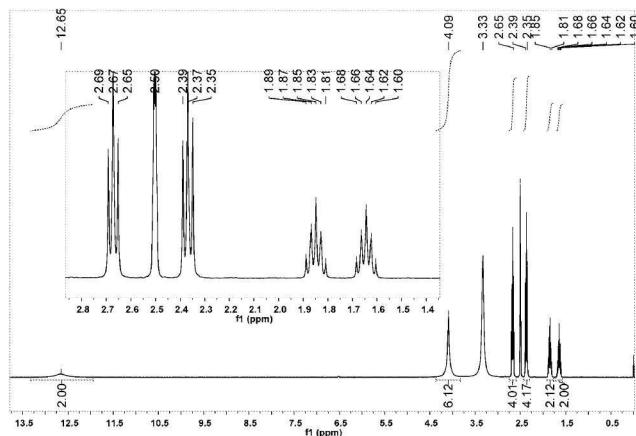
용매(용적/용적)	10:1	2:1	1:1	1:2	1:5	1:10
EtOH/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A+C		(A+B+C)
ACN/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(A+B+C)
아세톤/H ₂ O (19:1)	A	A	A	A		(B+C)*
1,4-디옥산/H ₂ O (9:1)	A	A	A	A		(B+C)*
H ₂ O	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*	(B+C)*
DCM	A	A	A	(A+B+C)	(B+C)*	(B+C)*
이소프로판올	A	A	A	A+C		(A+B+C)
이소프로판올/H ₂ O (3:1)						(A+B+C)
톨루엔						(B+C)*
THF						(A+B+C)
아세톤						(B+C)*
EtOAc	A	A	A	A+B		(B+C)*

[0172]

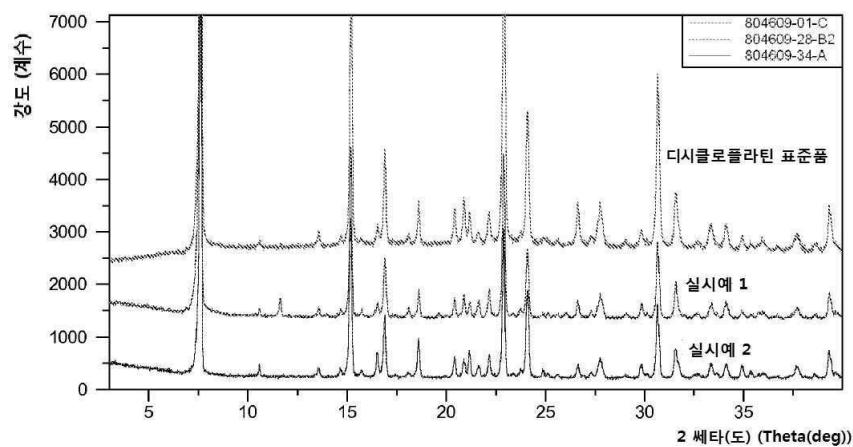
- [0173] (1) A: 카보플라틴; B: 1,1-시클로부탄 카르복실산; C: 디시클로플라틴
- [0174] (2) *는 여과, 세척 및 건조와 같은 추가의 공정 이후 실질적으로 순수한 디시클로플라틴이 유의미한 양으로 수득되었다는 것을 나타내고 있다.
- [0175] 표 10은 침전 후 초기 생성물을 나타내고 있다. 1,1-시클로부탄 카르복실산이 용이하게 제거되나 카보플라틴은 제거되지 않는다. 따라서, 순수한 디시클로플라틴을 수득하기 위하여, 카보플라틴의 공-침전이 회피되어야 한다.

도면

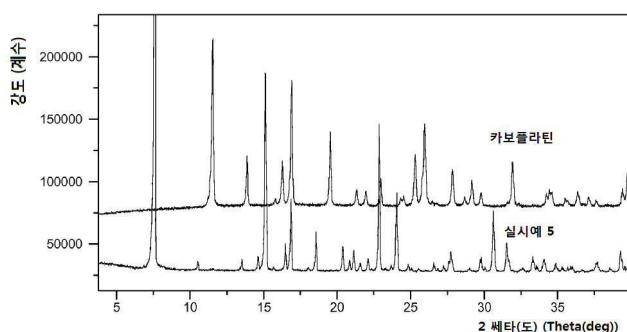
도면1



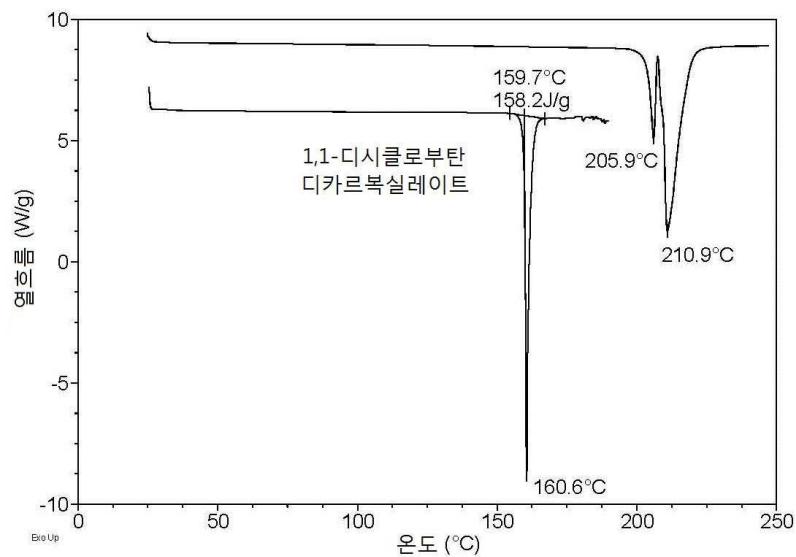
도면2



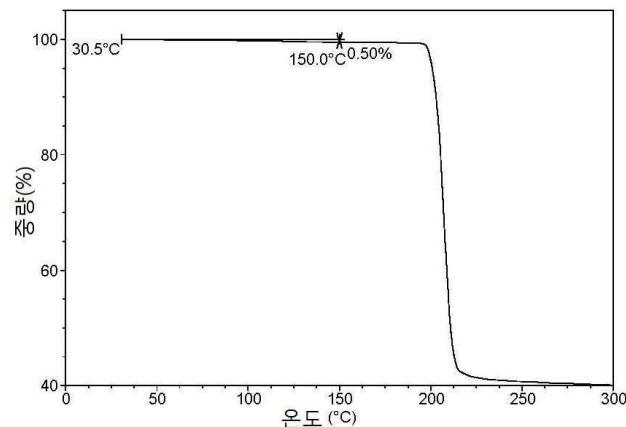
도면3



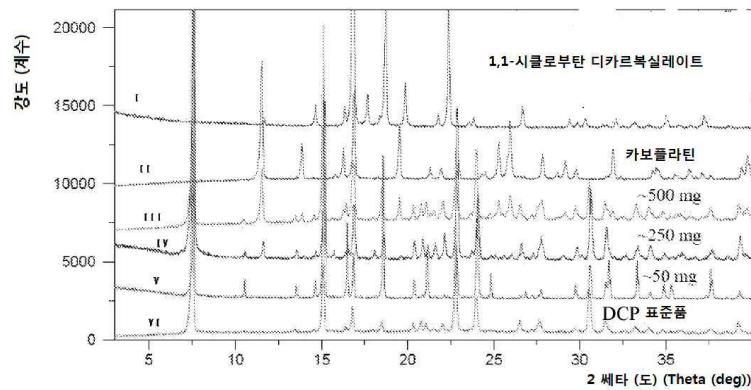
도면4



도면5



도면6



도면7

