



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0025862
(43) 공개일자 2013년03월12일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7017202(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년10월16일
심사청구일자 2012년07월02일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2010-7010637
원출원일자(국제) 2008년10월16일
심사청구일자 2010년05월14일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년07월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/080130</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/052264
국제공개일자 2009년04월23일</p> <p>(30) 우선권주장
61/124,796 2007년10월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
와이어쓰 엘엘씨
미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우
편번호 07940-0874)</p> <p>(72) 발명자
루 쉴홍
미국 뉴욕주 10901 서펀 로너간 드라이브 24
쿠 만칭 서리
미국 뉴욕주 10984 티엘스 다우슨 로드 4
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인</p> |
|---|--|

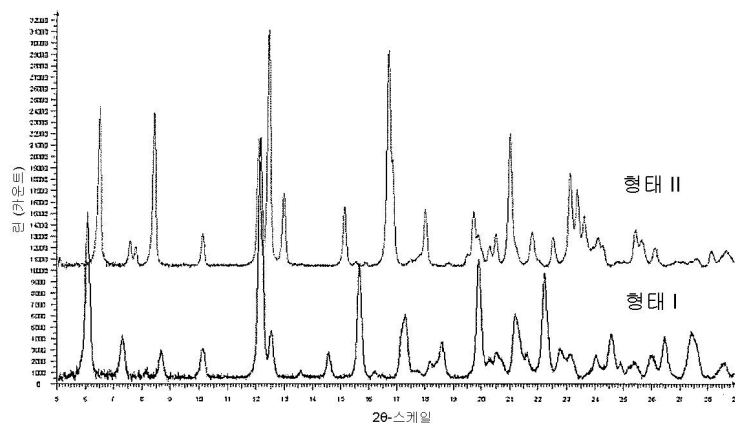
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 (E)-N- {4- [3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노] -3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐} -4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염 및 이의 결정질 형태

(57) 요약

본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염 형태, 결정질 말레에이트 염 형태의 (네라티닙(NERATINIB)) 제조 방법, 관련된 화합물, 예컨대 상기 말레에이트 염을 함유하는 분해물, 불순물 및 약학 조성물에 관한 것이다. 말레에이트 염은 암, 특히 표피 성장 인자 수용체 패밀리의 카이네이즈에 의해 영향을 받는 것의 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

쥬 와렌

캐나다 퀘벡 에이치9케이 1알9 피에르폰즈 드 몬테
빌 18071

치일 글로리아 케이

캐나다 퀘벡 에이치9더블유 4알6 비이콘스필드 레
이크뷰 불러바드 87

하드필드 안쏘니 에프

미국 플로리다주 33705 세인트 페터스버그 하이랜
드 스트리트 555

미르머라비 마모우드

캐나다 퀘벡 에이치7알 6비7 라발 진 콕토 6545

특허청구의 범위

청구항 1

승온에서 물-알콜 용액 중에 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 및 말레산을 혼합하는 단계
를 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레이트 염을 제조하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
용액을 냉각시켜 말레이트 염을 침전시키는 단계, 및 냉각 후 상기 용액을 여과하여 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레이트를 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
승온이 40 내지 60℃인 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,
용액이 37℃ 이하의 온도에 도달할 때까지 계속 냉각하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,
용액이 30℃ 이하의 온도에 도달할 때까지 계속 냉각하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,
물-알콜 용액이 5 내지 20부피%의 물 및 80 내지 95부피%의 알콜을 포함하는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,
알콜이 n-프로판올인 방법.

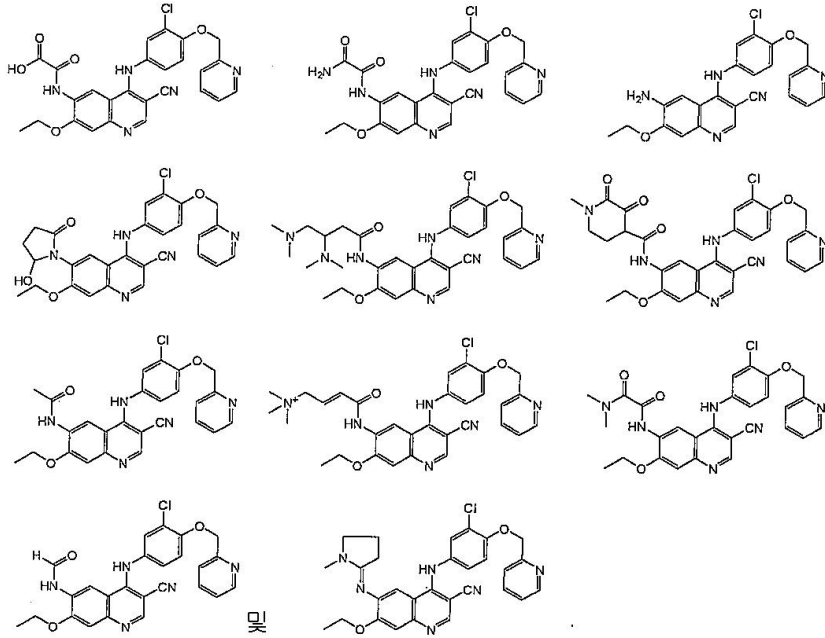
청구항 8

제 7 항에 있어서,
물-알콜 용액이 10부피%의 물 및 90부피%의 n-프로판올을 포함하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

용액이 하기 화합물로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 방법:



청구항 10

제 2 항에 있어서,

결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트가 무수물 형태, 일수화물 형태 또는 이들의 조합 형태로 결정을 포함하는 방법.

청구항 11

치료 유효량의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 암의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 12

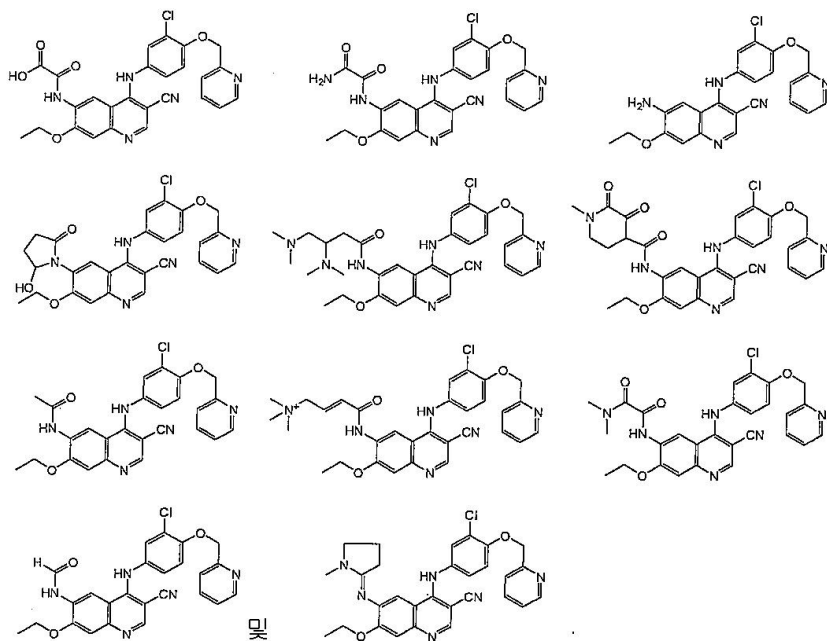
제 11 항에 있어서,

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트가 무수물 형태, 일수화물 형태 및 이들의 조합 형태로 이루어진 군 중에서 선택된 형태인 약학 조성물.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서,

하기 화합물로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 약학 조성물:



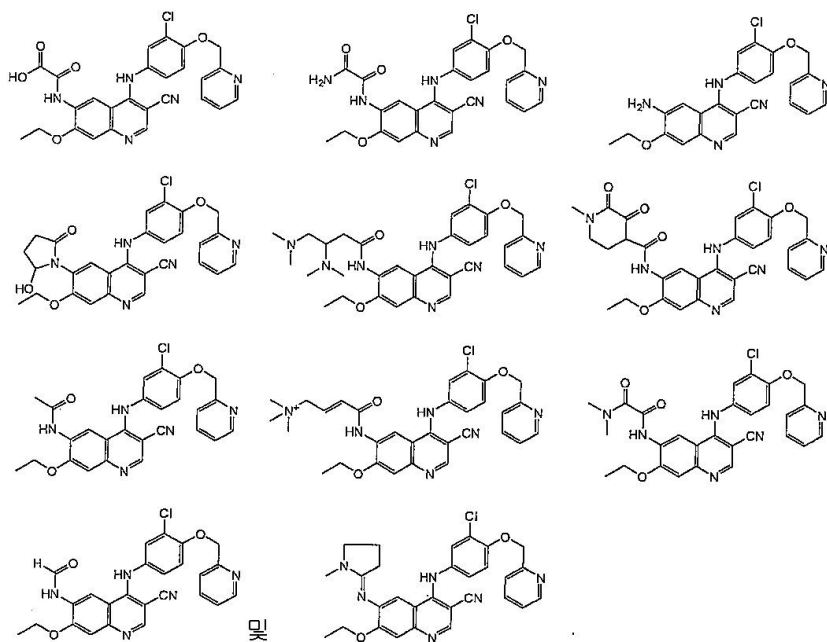
청구항 14

제 11 항에 있어서,

암이 유방암, 난소암, 표피모양 종양, 결장암, 전립선암, 신장암, 방광암, 후두암, 식도암, 위암 및 폐암 중 하나 이상으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 15

하기 화합물로 이루어진 군 중에서 선택된 화합물:



청구항 16

X-선 회절 패턴에서 다음과 같은 2θ 각 ($\pm 0.20^\circ$)에서의 X-선 회절 피크를 특징으로 하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레이이트 일수화물의 단리된 결정형: 6.53, 8.43, 10.16, 12.19, 12.47, 13.01, 15.17, 16.76, 17.95, 19.86, 21.11,

21.88, 23.22, 23.78, 25.69, 26.17, 27.06, 27.58, 28.26, 28.73 및 29.77.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는 단리된 결정형.

청구항 18

X-선 회절 패턴에서 다음과 같은 2θ 각($\pm 0.20^\circ$)에서의 X-선 회절 피크를 특징으로 하는, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정형: 6.16, 7.38, 8.75, 10.20, 12.24, 12.61, 14.65, 15.75, 17.33, 18.64, 19.99, 20.66, 21.32, 22.30, 23.18, 24.10, 24.69, 25.49, 26.09, 26.54, 27.52, 28.62 및 29.43.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는 단리된 결정형.

청구항 20

시차 주사 열량분석에 의한 측정 시 개시 온도가 196°C 이고, 종결 온도가 204°C 인 것을 특징으로 하는, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정형.

청구항 21

2.5 내지 2.7중량%의 수분 함량을 갖는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정형.

청구항 22

1.5 내지 2.3중량%의 수분 함량을 갖는 부분적으로 수화된 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정형.

청구항 23

X-선 회절 패턴에서 다음과 같은 2θ 각($\pm 0.20^\circ$)에서의 X-선 회절 피크를 특징으로 하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정형: 6.53, 8.43, 13.01, 15.17 및 16.76.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는 단리된 결정형.

청구항 25

X-선 회절 패턴에서 다음과 같은 2θ 각($\pm 0.20^\circ$)에서의 X-선 회절 피크를 특징으로 하는, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정형: 6.16, 7.38, 8.75, 12.61, 14.65 및 15.75.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 갖는 단리된 결정형.

청구항 27

승온에서 물-알콜 용액 중에
(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부
텐아미드 및 말레산을 혼합하는 단계;

상기 용액을 제 1 온도로 냉각시키고 냉각된 용액을 제 1 온도에서 12시간 동안 유지시켜 말레이트 염을 침전
시키는 단계;

상기 냉각된 용액을 4시간에 걸쳐 제 2 온도로 추가로 냉각시키고 추가로 냉각된 용액을 제 2 온도에서 2시간
동안 유지시키는 단계; 및

상기 추가로 냉각되어 유지된 용액을 여과하여 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시
아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레이트를 수득하는 단계

를 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸
아미노)-2-부텐아미드의 말레이트 염을 제조하는 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

승온이 50 내지 60℃인 방법.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

상기 제 1 온도가 40℃인 방법.

청구항 30

제 27 항에 있어서,

상기 제 2 온도가 실온(25℃)인 방법.

청구항 31

투여 전에 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미
노)-2-부텐아미드를 말레이트 염으로서 제제화하는 것을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡
시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 경구 흡수를 증가시키는
방법.

청구항 32

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부
텐아미드의 말레이트 염을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-
6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 경구 흡수를 증가시키기 위한 약학 조성물.

청구항 33

투여 전에 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미
노)-2-부텐아미드를 말레이트 염으로서 제제화하는 것을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡
시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 치료와 관련된 구토를 감소시키
는 방법.

청구항 34

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부
텐아미드의 말레이트 염을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-
6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 치료와 관련된 구토를 감소시키기 위한 약학 조성물.

청구항 35

투여 전에 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드를 말레에이트 염으로서 제제화하는 것을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 치료와 관련된 설사를 감소시키는 방법.

청구항 36

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염을 포함하는, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 치료와 관련된 설사를 감소시키기 위한 약학 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염, 이의 결정질 형태, 상기 염의 제조 방법, 관련된 화합물, 상기 말레에이트 염을 함유하는 약학 조성물, 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다. (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염은 암의 치료에 유용하다.

배경기술

[0002] 3-시아노퀴놀린으로부터 유도된 화합물은 항-종양 활성을 갖는 것으로 입증되었으며, 이들은 췌장암, 흑색종, 림프암, 이하선 종양, 바레트(Barrett) 식도, 식도 암종, 두경부 종양, 난소암, 유방암, 표피모양 종양, 주요 기관의 암, 예컨대, 신장암, 방광암, 후두암, 위암 및 폐암, 결장 용종 및 결장직장암 및 전립선암을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다양한 암을 치료하는 데 있어서 화학요법제로서 유용할 수 있다. 3-시아노퀴놀린으로부터 유도된 화합물의 예는 미국 특허 제 6,002,008 호, 제 6,432,979 호 및 제 6,288,082 호에 개시되어 있고 항-종양 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 일부 3-시아노퀴놀린 화합물들의 한계는 상기 화합물들이 유리 염기 형태에서 물에 용해되지 않는다는 점이다.

[0003] 염, 수화물 및/또는 이들의 임의의 다형체로서의 특정 약물의 결정질 형태는 종종 약물의 제조 용이성, 안정성, 수용성, 저장 안정성, 제형화 용이성 및 생체내 약리학의 중요한 결정인자이다. 제조 용이성, 안정성, 수용성 및/또는 우수한 약동학과 같은 일부 성질이 중요한 것으로 인정되는 경우 한 결정질 형태가 다른 결정질 형태보다 바람직할 수 있다. 유리 염기보다 더 높은 수준의 수용성을 갖지만 안정한 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 염의 결정질 형태는 세포 증식 및 종양 발생을 억제하는 카이네이즈(kinase) 활성을 선별적으로 억제하는 치환된 3-시아노퀴놀린 화합물의 안정한 결정질 수용성 형태에 대한 충족되지 않은 요구를 충족시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 단리되어 무수물 형태, 일수화물 형태 및 무수물 형태와 일수화물 형태의 혼합물(부분 수화물 형태로 지칭됨)로서 특징된 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 결정질 형태를 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 말레에이트 염, 이의 결정질 형태 및 이들을 함유하는 약학 제형의 사용 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 시차 주사 열량분석(DSC)에 의한 측정 시 용융 및 분해가 일어나는 개시(onset) 온도가 약 196 내지 204℃를 나타내는 것을 특징으로 하는 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정질 형태(형태 I)를 제공한다.

[0006] 또한, 본 발명은 그의 X-선 회절(XRD) 패턴에서 2θ의 하기 각도(±0.20°)에서 X-선 회절(XRD) 피크를 보임을

특징으로 하는 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정질 형태(형태 I)를 제공한다: 6.16, 7.38, 8.75, 10.20, 12.24, 12.61, 14.65, 15.75, 17.33, 18.64, 19.99, 20.66, 21.32, 22.30, 23.18, 24.10, 24.69, 25.49, 26.09, 26.54, 27.52, 28.62 및 29.43. 별개의 실시양태에서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정질 형태는 모든 XRD 피크가 대략 상기 2 θ 각도에서 나타나는 XRD 패턴을 보인다.

[0007] 본 발명은 약 50℃에서 수분 손실을 보이고 일수화물로서 존재하는 화합물의 중량을 기준으로 약 2.5 내지 2.7 중량%의 수분 함량을 가짐을 특징으로 하는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정질 형태(형태 II)를 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 그의 XRD 패턴에서 2 θ 의 하기 각도($\pm 0.20^\circ$)에서 XRD 피크를 보임을 특징으로 하는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정질 형태(형태 II)를 제공한다: 6.53, 8.43, 10.16, 12.19, 12.47, 13.01, 15.17, 16.76, 17.95, 19.86, 21.11, 21.88, 23.22, 23.78, 25.69, 26.17, 27.06, 27.58, 28.26, 28.73 및 29.77. 별개의 실시양태에서, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정질 형태는 모든 XRD 피크가 대략 상기 2 θ 각도에서 나타나는 XRD 패턴을 보인다.

[0009] 또한, 본 발명은 DSC에 의한 측정 시 용융 및 분해가 일어나는 개시 온도가 약 196 내지 204℃이고, 특히 전이 온도가 약 203.8℃임을 특징으로 하는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정질 형태(형태 II)를 제공한다.

[0010] 본 발명은 화합물의 중량을 기준으로 약 1.5 내지 2.3중량%를 포함하는 약 0.8 내지 2.4중량%의 수분 함량을 가짐을 특징으로 하는 부분적으로 수화된 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정질 형태(형태 III)를 제공한다.

[0011] 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드(유리 염기)를 말레산과 혼합하고 혼합물을 승온에서 물-알콜 용액에 용해시킴으로써 상기 말레에이트 염을 제조하는 방법을 제공한다. 생성된 용액은 냉각되고, 냉각된 용액은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 함유한다.

[0012] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조하는 방법으로서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 유기 용매 및 일정량의 물과 혼합하는 단계, 및 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조하는 방법으로서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 유기 용매와 혼합하는 단계, 및 유기 용매 중에 일정량의 물을 포함하는 용액을 첨가하는 단계, 및 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조하는 방법으로서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 유기 용매 및 일정량의 물과 혼합하는 단계, 및 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조하는 방법으로서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말

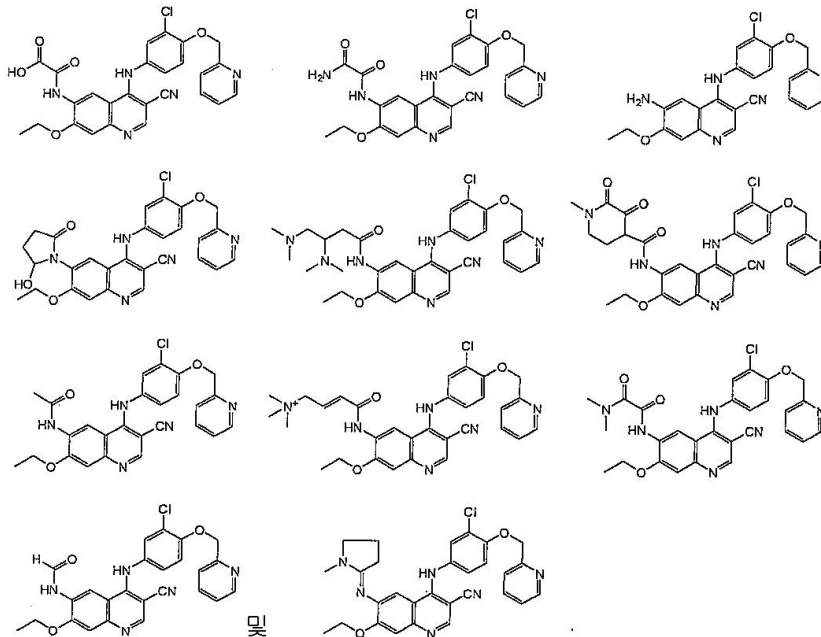
레이트(형태 I)를 일정량의 물을 포함하는 유기 용매와 혼합하는 단계, 및 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조하는 방법으로서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 일정량의 물을 포함하는 유기 용매와 수 일 동안 혼합하는 단계, 및 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 무수물 형태(형태 I)로 제조하는 방법으로서, 일수화물 형태(형태 II)의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 진공 하에 30℃보다 높은 온도에서 약 12 내지 약 48시간 동안 건조하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0018] 또한, 본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 및 하기 화학식으로 표시되는 하나 이상의 관련된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:



[0019] 또한, 본 발명은 치료 유효량의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, HER-2 카이네이즈 활성의 억제제를 위한 약학 조성물을 제공한다. 또한, 상기 약학 조성물은 상기 관련된 화합물들 중 하나 이상의 화합물도 함유할 수 있다. 상기 말레에이트 염은 무수물 형태, 일수화물 형태 및 이들의 조합물 형태로 존재할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 치료 유효량의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 개체(subject)에게 투여하여 암을 예방하거나, 치료하거나, 억제하는 방법을 제공한다. 상기 개체는 포유동물, 보다 구체적으로 인간일 수 있다. 상기 말레에이트 염은 그의 무수물 형태, 일수화물 형태 또는 부분적으로 수화된 형태로 투여될 수 있다. 상기 관련된 화합물들 중 하나 이상의 화합물도 본 방법을 수행하는 동안 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] [도 1]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 두 가지 결정질 형태, 즉 무수물 형태(형태 I) 및 일수화물 형태(형태 II)의 XRD 스캔.

[도 2]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 형태 I 및 형태 II의 동적 증기 흡착(DSV) 등온선 플롯.

[도 3]

형태 I 및 형태 II의 DSC 분석 플롯.

[도 4]

형태 I 및 형태 II의 열중량 분석(TGA) 플롯.

[도 5]

형태 I를 주변 온도에서 22일 동안 75%의 상대 습도에 노출시킨 후 형태 I, 형태 II 및 형태 III(부분 수화물 형태)의 XRD 스캔.

[도 6]

형태 I의 2개 배치(batch)의 XRD 스캔.

[도 7]

형태 II를 20 내지 25℃의 주변 온도에서 24시간 동안 50 내지 60%의 상대 습도에 노출시키기 전 및 후 형태 II의 XRD 스캔.

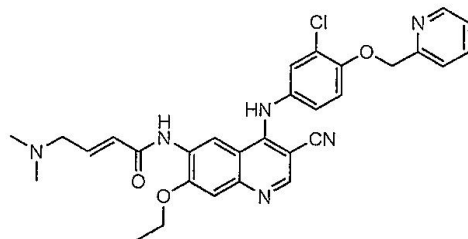
[도 8]

형태 I를 20 내지 25℃의 주변 온도에서 24시간 동안 50 내지 60%의 상대 습도에 노출시키기 전 및 후 형태 I의 XRD 스캔.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 패밀리의 한 구성원인 Her-2(ErbB-2 또는 neu로도 공지되어 있음) 카이네이즈에 대한 비가역적 억제제이다. EGFR 패밀리의 구성원들은 인간에서 종양발생에 관여하고 종양 종류의 불충분한 예후와 관련되어 있다. 유리 염기 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 구조가 하기에 표시되어 있다:



[0024]

[0025]

유리 염기 형태의 화합물 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드는 미국 특허 제 6,288,082 호에 기재되어 있다. 상기 화합물은 생물약제 분류 시스템(Biopharmaceutical Classification System; BCS)에 의거하여 BCS 클래스 IV 화합물(낮은 수용성 및 낮은 투과성)로서 분류된다. 상기 유리 염기는 약 pH 7에서 약 1μg/ml의 수용성을 보이면서 물에서 낮은 용해도를 갖는다. 수용성은 화합물이 이온화되기 때문에 pH의 감소에 따라 증가한다. 상기 화합물은 위장 pH에서 수용성이고, 용해는 속도-제한되지 않는다. 개선된 물리화학적 성질을 나타내는 상기 화합물의 새로운 형태가 필요하다.

[0026]

본 발명은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 수용성 산 부가 염을 제공한다. 유리 염기 화합물은 다양한 약학적으로 적합한 산과 함께

염을 형성할 수 있다. 약학적으로 적합한 산은, 예를 들어 아세트산, 푸마르산, 말레산, 메탄설폰산, 석신산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 산 부가 염 형태 각각의 물리화학적 성질은 최적 약학적 염 형태를 스크리닝하기 위해 평가되었다.

표 1

[0027]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 염 형태의 물리화학적 성질

염	(NMR에 의해 평가된) 산/염기 비율	(XRD에 의해 평가된) 결정도	(현미경에 의해 평가된) 결정도	DSC* (T최대)	TGA (30 내지 150℃)	잔류 용매(%)	pH	용해도 (mg/g)
1	아세테이트(염이 아님)	결정질	결정질 미세한 침상형	116℃, 186℃	6.46%	6.9	8.34	<LOD
2	메실레이트 (1:1)	결정질 (중간)	결정질 미세한 침상형	88℃, 141℃	5.03%	0.56	4.29	10.62
3	토실레이트 (1:1)	결정질 (낮음)	결정질 불규칙한 입자	159℃	2.1%	1.17	4.72	6.89
4	말레레이트 (1:1)	결정질	결정질 불규칙한 입자	195℃	0.5%	1.19	5.11	0.37
5	푸마레이트 (1:1)	비결정질	비결정질	불투명	2.71%	0.13	3.53	0.78
6	타르트레이트 (1:1)	비결정질	비결정질	불투명	2.98%	0.14	3.49	0.66
7	석시네이트 (1:1)	결정질 특성을 가진 비결정질	결정질 특성을 가진 비결정질	109℃	1.73%	0.86	3.97	3.08
8	시트레이트 (1:1)	비결정질	비결정질	불투명	2.86%	0.56	3.45	0.30
9	설페이트 (2:1 추정)	비결정질	비결정질	149	4.42%	0.0	3.01	1.07
*-- 적은 흡열 및 약간의 넓은 흡열은 기록되어 있지 않다. LOD = 검출 한계								

[0028]

9종의 염 중에서 말레레이트 염은 유리한 물리화학적 성질을 나타내었다. 말레레이트 염은 결정질 염이고 보다 낮은 흡습성을 나타내었다. 메실레이트 염은 흡습성 및 보다 낮은 결정질을 보였다. 토실레이트 염은 주로 그의 보다 높은 분자량 및 안전성 문제로 인해 훨씬 덜 바람직하다. 아세테이트 "염"은 결정질 염인 것으로 보이지만, NMR은 아세트산으로부터 제조된 생성물이 사실상 염이 아님을 보여주었다. 아세트산으로부터 제조된 생성물이 알칼리 pH를 나타내는 물 중에서 불용성을 나타낸다는 사실은 상기 생성물이 주로 유리 염기 성질을 가짐을 확인시켜주었다.

[0029]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 염은 결정질 염이고 하기 표 2에 나타낸 바와 같이 유리 염기에 비해 물 중에서 보다 높은 용해도를 갖는다.

표 2

[0030]

유리 염기 및 말레레이트 염의 용해도 비교

용매	유리 염기	말레레이트 염
물	<LOD*	0.43 mg/ml
	(pH 8.2)	(pH 5.00)
물 중의 2% 트윈(TWEEN, 상표명) 80**	0.05 mg/ml	1.12 mg/ml
	(pH 6.4)	(pH 5.06)
*LOD = 검출 한계 **폴리소르베이트(Polysorbate, 상표명) 80으로도 공지되어 있고 폴리옥실화된 소르비톨 및 올레산으로부터 제조된 비-이온성 용매이다.		

[0031]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드에 대한 전체 노출(SE)의 비교는 래트에서 수행된 다수의 임상전 연구로부터 얻은 데이터에 대해 수행되었다. 이 데이터의 분석은 래트에서 말레에이트 염으로서 상기 화합물이 5 내지 45mg/kg의 투여량으로 투여된 경우 유리 염기로 투여된 경우보다 AUC(농도 하의 면적)가 2배 증가함을 보여준다. 유리 염기로서 상기 화합물의 전체 이용률은 비교적 낮고(20%), 대변 중의 상당한 양의 약물의 존재는 불충분한 흡수로 인한 것일 수 있다. 말레에이트 염의 증가된 용해도는 래트에서 상기 화합물의 흡수를 상승시키는 것으로 보인다. 하기 표 3은 래트에서 관찰된 혈장 화합물 평균 AUC 및 C_{max} 데이터를 보여준다.

표 3

래트에서 평균 (SE) 화합물 약동학

형태	투여량 (mg/kg)	일수	N	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)		AUC/투여량	
				수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
말레에이트 염	5	28	3	1199 (138)	1381 (220)	8224 (630)	9534 (844)	1645 (126)	1907 (169)
유리 염기	10	10	3	814 (116)	ND	6785 (642)	ND	678 (64)	ND
말레에이트 염	15	28	3	3418 (802)	3555 (628)	30217 (2666)	34177 (2654)	2014 (178)	2278 (177)
유리 염기	20	1	4	1009 (194)	ND	8513 ^a (1616)	ND	426 (81)	ND
유리 염기	30	10	3	1654 (65)	2437 (708)	20389 (2331)	24956 (4318)	680 (78)	832 (145)
말레에이트 염	45	28	3	4615 (560)	4562 (406)	65062 (4791)	75640 (6352)	1446 (106)	1681 (141)
유리 염기	100	10	3	3818 (656)	ND	58270 (12513)	ND	583 (125)	ND

a: AUC_{0-∞}

ND = 투여되지 않음

0.5 내지 4.5 mg/ml의 현탁액으로 10 ml/kg으로 투여된 말레에이트 염

1 내지 10 mg/ml의 현탁액으로 10 ml/kg으로 투여된 유리 염기

[0032]

[0033]

말레에이트 염은 하기 표 4에 나타난 바와 같이 유리한 물리화학적 성질을 일관되고 재현가능하게 나타내었다.

표 4

[0034]

말레에이트 염 파일럿 배치의 물리화학적 성질

수행	배치 크기	결정도(현미경)	입자 크기*	DSC (톤셋 °C)	수분(%) (KF)	잔류 용매(%)	용액 pH	수성 용해도*** (mg/g)	HPLC 순도(%)
1	0.5 g	결정질 미세한 막대	5 내지 10 μ m	195	0.59	1.19	5.11	0.37	99.38
2	6.6 g	결정질 미세한 침상형	5 내지 50 μ m	197.6	0.36	0.1 EtOAc	5.10	0.50	99.70
3	4 g	결정질 미세한 침상형	25 내지 100 μ m	196.3	0.35	ND**	5.15	0.44	99.52
* 입자 크기는 광학 현미경으로부터 포획된 이미지로부터 추정됨.									
** ND: 측정되지 않음.									
*** 유리 염기									

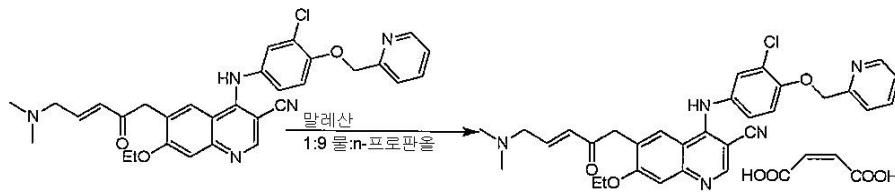
[0035]

유리 염기 형태의 화합물 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드는 낮은 수용성을 나타내는 것 이외에 포유동물에서 설사를 유발하는 위 내의

구토(emetic) 수용체와 상호작용한다. 그러나, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염은 이러한 문제를 예측할 수 없을 정도 감소시키고 포유동물에서 구토 수용체와의 상호작용을 최소화한다.

[0036] 말레에이트 염은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드(유리 염기)를 말레산과 혼합하고 혼합물을 승온에서 물-알콜 용액에 용해시킴으로써 제조된다. 생성된 용액은 냉각되고, 냉각된 용액은 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 함유한다. 한 실시양태에 따르면, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트는 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이 물 및 n-프로판올로 구성된 용액 중에서 말레산과 유리 염기를 혼합함으로써 제조된다.

[0037] [반응식 1]



[0038] 유리 염기와 말레산의 반응은 약 40 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 40 내지 약 50℃의 승온에서 일어난다. 물과 n-프로판올의 비는 예를 들어, 약 1:10 내지 약 1:5의 범위에서 변동될 수 있고, 물과 n-프로판올의 최적 비는 약 1:9이다. 물-알콜 용액은 약 5 내지 약 20부피%의 물 및 약 80 내지 약 95부피%의 알콜을 포함할 수 있다. 알콜은 n-프로판올일 수 있다. 한 실시양태에서, 물-알콜 용액은 약 10부피%의 물 및 약 90부피%의 n-프로판올을 포함한다. 용매 용액의 부피는 약 10 내지 약 12 부피를 포함하는 약 8 내지 약 25 부피일 수 있다. 유리 염기 1 당량 당 약 1.0 내지 1.2 당량의 말레산, 바람직하게는 유리 염기 1 당량 당 약 1.03 당량의 말레산이 사용된다.

[0040] 생성된 말레에이트 염 용액은 냉각 전에 여과에 의해 정화될 수 있다. 냉각 단계는 상기 용액의 온도가 약 45℃ 이하, 바람직하게는 약 39℃ 이하, 더 바람직하게는 약 30℃ 이하에 도달될 때까지 계속할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용액은 약 실온, 바람직하게는 약 23 내지 약 25℃로 냉각된 후 여과된다. 전형적으로, 말레에이트 염은 일단 온도가 37℃ 이하에 도달되면 용액으로부터 결정화되기 시작한다. 상기 용액을 실온에서 12 시간 이상, 바람직하게는 약 12 내지 약 15시간 동안 정치시킨 후 여과하고 세척하여 결정질 말레에이트 염 생성물을 회수할 수 있다. 생성된 필터 케이크는 동일한 또는 상이한 물-알콜 용액으로 세척하여 생성물을 수득할 수 있다. 생성물을 건조하여 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 수득할 수 있다. 이 시점에서, 회수되고 단리된 말레에이트 염 생성물은 전형적으로 일수화물 형태의 말레에이트 염 형태로 존재한다.

[0041] 생성물을 가열하면서 진공 하에 건조하여 무수물 형태의 말레에이트 염(형태 I)을 약 70 내지 약 95% 수율, 바람직하게는 약 80 내지 약 95% 수율로 제조할 수 있다. 이 생성물의 순도는 통상적으로 약 98% 순도, 종종 약 99% 순도보다 우수하다. 전형적으로, 건조 공정을 약 12 내지 약 48시간 동안 수행하여 무수물 형태의 말레에이트 염을 일수화물 형태의 말레에이트 염(형태 II)으로 완전히 전환시킨다.

[0042] 보다 짧은 건조 시간은 일반적으로 두 가지 결정질 형태의 혼합물을 발생시킨다. 건조 공정은 종종 실온보다 더 높은 온도에서 수행된다. 한 실시양태에서, 말레에이트 염의 건조는 약 30℃보다 높은 온도, 바람직하게는 약 40 내지 약 60℃, 또 다른 실시양태에서 약 50℃에서 수행된다.

[0043] 말레에이트 염은 당업자에게 공지된 많은 극성 용매에 용해될 수 있지만, 작은 용매 부피가 요구되는 경우 다이메틸 설폭사이드(DMSO)가 종종 사용된다. DMSO 용액을 약 45 내지 약 60℃로 가열하여 용해도를 더 증가시킬 수 있다. 일단 무수 말레에이트 염이 용액 중에 존재하는 경우, 물을 전형적으로 신속히 첨가하여 결정화를 유발할 수 있고, 상기 결정화는 여과 시 결정질 일수화물 형태를 제공한다. 상기 무수 염은 용매, 예를 들어, DMSO에 용해될 수 있고, 이 용액에 물 및 유기 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란(THF), 이소프로판올(IPA), n-프로판올, 아세톤, 에탄올, 메탄올 및 아세토니트릴로 구성된 수용액을 첨가할 수 있다. 한 실시양태에서,

사용되는 유기 용매는 IPA이고, 또 다른 실시양태에서 사용되는 유기 용매는 n-프로판올이고, 제 3 실시양태에서, 상기 두 가지 유기 용매의 혼합물이 사용된다. 수용액의 수분 함량은 5%만큼 적을 수 있지만 약 7.5% 이상일 수 있고, 한 실시양태에서 약 10 내지 약 15%이다. 그 후, 생성된 용액을 약 24시간 이하의 시간 동안 정치시킬 수 있고, 한 실시양태에서 상기 생성된 용액을 약 12 내지 약 24시간 동안 정치시켜 결정화가 일어나게 할 수 있다. 상기 혼합물의 여과는 결정질 일수화물 형태의 말레에이트 염을 제공한다. 본 발명의 목적상, 용어 "유기 용매 및 물"은 유기 용매, 예를 들어, THF, DMSO, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜 또는 아세토니트릴, 및 물로 구성된 용액을 지칭하고, 이때 상기 유기 용매는 상기 용액의 50부피% 초과 함량을 구성한다.

[0044] 본 발명의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염은 하기 세 가지의 상이한 결정질 형태로 단리되었다: 무수물 형태(형태 I), 일수화물 형태(형태 II) 및 부분적으로 수화된 형태(형태 III)(형태 I과 형태 II의 혼합물을 포함함).

[0045] 한 실시양태에 따르면, 무수물 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드와 말레산의 반응 생성물을 건조함에 의해 결정질 고체로서 수득된다. 건조는 공기 건조, 가열 및 감압 하의 건조를 포함한다. 대안적 실시양태에서, 무수물 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)는 일수화물 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 II)를 건조함에 의해 결정질 고체로서 수득된다.

[0046] 단리된 결정질 형태의 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)는 DSC에 의한 측정 시 용융 및 분해가 일어나는 개시 온도가 약 196 내지 204°C임을 특징으로 한다.

[0047] 상기 무수 말레에이트 염(형태 I)은 그의 XRD 패턴에서 2θ의 하기 각도(±0.20°)에서 X-선 회절(XRD) 피크를 보임을 특징으로 한다: 6.16, 7.38, 8.75, 10.20, 12.24, 12.61, 14.65, 15.75, 17.33, 18.64, 19.99, 20.66, 21.32, 22.30, 23.18, 24.10, 24.69, 25.49, 26.09, 26.54, 27.52, 28.62 및 29.43. 별개의 실시양태에서, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 단리된 결정질 형태(형태 I)는 모든 XRD 피크가 대략 상기 2θ 각도에서 나타나는 XRD 패턴을 보인다.

[0048] 한 실시양태에 따르면, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트는 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 유기 용매 및 일정량의 물과 혼합하고 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과함으로써 결정질 일수화물(형태 II) 형태로 제조된다.

[0049] 별개의 실시양태에서, 결정질 일수화물 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 II)는 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 유기 용매와 혼합하고, 유기 용매 중에 일정량의 물을 포함하는 용액을 첨가하고, 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과함으로써 제조된다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 결정질 일수화물 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 II)는 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)를 일정량의 물을 포함하는 유기 용매와 수 일의 기간 동안 혼합하고 침전되는 결정질 일수화물을 혼합물로부터 여과함으로써 제조된다. 상기 수일의 기간은 적절하게는 약 1 내지 20일이다.

[0051] 단리된 결정질 형태의 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물(형태 II)은 DSC에 의한 측정 시 약 50°C에서 수분 손실을 나타내고 일수화물로서 상기 화합물의 중량을 기준으로, TGA에 의한 측정 시 약 2.5 내지 2.7중량%의 수분 함량을 가짐을 특징으로 한다. 상기 일수화물 형태의 말레에이트 염의 수분 함량은 카알 피셔(Karl Fischer) 적정에 의해서도 측정되었다.

- [0052] 일수화물로서 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 II)는 그의 XRD 패턴에서 2θ 의 하기 각도($\pm 0.20^\circ$)에서 XRD 피크를 보임을 특징으로 한다: 6.53, 8.43, 10.16, 12.19, 12.47, 13.01, 15.17, 16.76, 17.95, 19.86, 21.11, 21.88, 23.22, 23.78, 25.69, 26.17, 27.06, 27.58, 28.26, 28.73 및 29.77. 별개의 실시양태에서, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 일수화물의 단리된 결정질 형태는 모든 XRD 피크가 대략 상기 2θ 각도에서 나타나는 XRD 패턴을 보인다.
- [0053] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "단리된"은 형태 I 및 형태 II 중 하나가 존재하는 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 염의 50% 초과 함량으로 존재함을 의미한다. 한 실시양태에서, 형태 I 및 형태 II 중 하나가 존재하는 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 염의 70% 이상의 함량으로 존재한다. 제 2 실시양태에서, 형태 I 및 형태 II 중 하나가 존재하는 말레에이트 염의 80% 이상의 함량으로 존재한다. 제 3 실시양태에서, 형태 I 및 형태 II 중 하나가 존재하는 말레에이트 염의 90% 이상의 함량으로 존재한다.
- [0054] (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 두 가지 결정질 형태는 상이한 XRD 패턴 및 피크를 보인다. 말레에이트 염 형태 각각에 대한 XRD 패턴은 해당 염에 특이적이다. 형태 I의 XRD 패턴 및 형태 II의 XRD 패턴은 분석 화학 및 X-선 결정학의 분야에서 숙련된 자에게 공지된 기법 및 장치를 이용하여 확인되었다. XRD 패턴은 분말 샘플을 사용하여 얻었고 2θ 각도, d-스페이싱(spacing) 및/또는 상대적 피크 강도로 표시될 수 있는 회절 피크 셋으로 구성된다. 상기 XRD 패턴은 도 1, 5, 6, 7 및 8에 제시되어 있다. 도 1, 7 및 8에 제시된 X-선 데이터에 대한 수득 파라미터는 다음과 같다: 전압 40kV; 전류 40.0mA; 5.00 내지 30.00° 스캔 범위; 브루커 D8 어드밴스 (Bruker D8 Advance) 기구; 스캔 단계 크기 0.01°; 총 스캔 시간 30분; 및 반텍-1(Vantec-1) 검출기 및 Ni 필터의 사용. 도 5 및 6에 제시된 X-선 데이터는 다음과 같이 수득되었다: 전압 30kV; 전류 15mA; 3 내지 40° 스캔 범위; 2.00°/분; 및 리가쿠 미니플렉스 벤치 탑 X-선 회절계(Rigaku Miniflex bench top X-ray diffractometer).
- [0055] 2θ 회절각 및 상응하는 d-스페이싱 값은 XRD 패턴에서 발견된 피크의 위치를 설명해준다. D-스페이싱 값은 브래그(Bragg) 방정식을 이용하여, 관찰된 2θ 각도 및 구리 $K\alpha 1$ 파장으로부터 계산된다. 이 수치는 상이한 회절계 및 샘플 제조의 방법을 이용하여 변경시킬 수 있다. 그러나, 상대적 피크 강도에 대한 보다 많은 변경이 예측될 수 있다. 그러므로, 다양한 형태의 동정은 관찰된 2θ 각도 및 d-스페이싱에 의거해야 하고, 상기 피크 강도는 보다 덜 중요하게 고려되어야 한다. 당업자는 본원에 기재된 바와 같이 수득된 형태 I의 XRD 패턴 및 형태 II의 XRD 패턴이 추가 피크를 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 모든 피크가 소정의 형태에 대해 관찰되는 지가 해당 형태의 농도 수준에 크게 의존할 수 있음을 인식할 것이다. 도 1은 말레에이트 염의 두 가지 결정질 형태, 즉 형태 I 및 형태 II의 XRD 스캔을 보여준다. 결정질 무수 말레에이트 염 형태인 형태 I은 하부에 표시되어 있고, 말레에이트 염의 결정질 일수화물 형태인 형태 II는 상부에 표시되어 있다.
- [0056] 말레에이트 염의 두 가지 결정질 형태의 상대적 안정성 및 흡습성은 동적 증기 흡착(DVS)에 의해 상세하게 연구되었다. 말레에이트 염의 무수물 형태는 물을 용이하게 흡수하여 말레에이트 염의 결정질 일수화물 형태로 전환된다. 건조하거나 상대 습도(RH)를 감소시켰을 때, 결정질 일수화물 형태의 말레에이트 염은 도 2에 요약된 바와 같이 무수물 형태의 말레에이트 염으로 전환된다. 도 2는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 형태 I이, RH가 40%를 초과하는 정도, 특히 60% 이상인 정도까지 수분을 흡수함을 보여주는 DVS 등온선 플롯이다. 또한, 도 2는 형태 II가, RH가 20% 이하, 특히 10% 이하인 정도까지 수분을 상실함을 보여준다. DVS는 하기 조건 하에 수행되었다: 샘플을 2개의 완전한 주기 동안 각각의 RH에 3시간 동안 노출시키면서 RH를 0, 30, 52.5, 75 및 90%로 설정하였다.
- [0057] (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 두 가지 결정질 형태는 상이한 DSC 데이터를 보인다. 말레에이트 염의 형태 I 및 형태 II의 DSC 플롯이 도 3에 요약되어 있다. 말레에이트 염의 형태 I은 전이 온도가 202.49°C임을 보이는 1개의 흡열 피크를 나타낸다. 말레에이트 염의 형태 II는 2개의 흡열 피크, 즉 수분 상실에 상응하는 개시 온도가 55°C임을 보이는 넓은 흡열 피크, 및 전이 온도가 202.81°C임을 보여주는 제 2 흡열 피크를 나타낸다. 전이 온도는 용융 및 분해가 일어나는 약 196 내지 204°C에서 관찰된다. DSC 데이터, 전이 온도 및 열 유동은 하기 파라미

터가 설정된 TA 기구 모델 Q1000을 이용하여 획득하였다: 50ml/분의 퍼지 기체(N₂); 스캔 범위 40 내지 240℃; 및 스캔 속도 10℃/분. 순수한 결정질 고체는 물질 상태 변화, 본 발명의 경우 고체로부터 액체로의 전이가 일어난 온도인 특징적인 전이 온도를 갖는다. 고체와 액체 사이의 전이는 전이 온도가 0.1℃로 측정될 수 있을 정도로 순수한 물질의 작은 샘플에 대해 매우 뚜렷하다. 고체를 그의 전이 온도를 초과하는 온도까지 가열하기 어렵고 순수한 고체가 매우 좁은 온도 범위에 걸쳐 전이하는 경향이 있기 때문에 전이 온도는 화합물의 동정을 보조하는 데 종종 사용된다. 고체의 전이 온도의 측정은 물질의 순도에 대한 정보도 제공할 수 있다. 순수한 결정질 고체는 매우 좁은 온도 범위에 걸쳐 전이하는 반면, 혼합물은 넓은 온도 범위에 걸쳐 전이한다. 또한, 혼합물은 순수한 고체의 전이 온도 미만의 온도에서 전이하는 경향을 보인다.

[0058] 말레에이트 염의 일수화물 형태 및 무수물 형태의 TGA 데이터는 도 4에 요약되어 있다. 말레에이트 염의 형태 II는 일수화물로서 상기 화합물의 중량을 기준으로, TGA에 의한 측정 시 약 2.5 내지 2.7중량%의 수분 함량을 가짐을 특징으로 한다. TGA 데이터는 TA 기구 모델 Q를 이용하여 획득하였다. 30 내지 220℃에서 10℃/분의 가열 속도를 이용하였고, TGA 챔버는 질소의 40ml/분 유동 하에 놓였다.

[0059] 말레에이트 염의 제 3 결정질 형태는 XRD로부터 관찰되는 바와 같이 관찰되고 부분 수화물(형태 III)로서 지칭된다. 상기 부분 수화물은 말레에이트 염의 형태 I과 형태 II의 혼합물이다. 부분적으로 수화된 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 III)는 화합물의 중량을 기준으로 약 0.8 내지 약 2.4중량%, 바람직하게는 약 1.5 내지 약 2.3중량%의 수분 함량을 가짐을 특징으로 한다.

[0060] 도 5는 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 염의 무수물 형태를 20 내지 25℃의 주변 온도에서 22일 동안 75% RH에 노출시킨 후 상기 말레에이트 염의 무수물 형태(형태 I), 일수화물 형태(형태 II) 및 부분 수화물 형태(형태 III) 각각의 XRD 스캔을 포함한다.

[0061] 도 6은 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 형태 I의 2개 배치에 대한 XRD 스캔이다. 상기 말레에이트 염의 무수물 형태는 물을 흡수하여 20 내지 25℃의 주변 온도에서 24시간 동안 상기 말레에이트 염의 일수화물 형태로 부분적으로 전환된다. 상기 말레에이트 염의 일수화물 형태는 20 내지 25℃의 주변 온도에서 24시간 동안 비교적 안정하다. 도 7은 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 형태 II를 20 내지 25℃의 주변 온도에서 24시간 동안 50 내지 60% RH에 노출시키기 전 및 후의 상기 형태 II의 XRD 스캔을 보여준다. 상기 말레에이트 염의 일수화물 형태의 보다 높은 온도(50℃ 초과)에의 노출 또는 감압 하의 가열은 수분 손실 및 무수물 형태의 말레에이트 염으로의 완전한 재전환을 촉진한다.

[0062] 무수물 형태의 형태 I은 일수화물 형태인 형태 II로 용이하게 전환된다. 도 8에 나타난 바와 같이, 형태 I은 20 내지 25℃의 온도 및 50 내지 60% RH에서 시간의 경과에 따라 물을 흡수하여 상기 일수화물 형태로 부분적으로 전환된다. 도 8은 결정질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트의 형태 I을 20 내지 25℃의 실온에서 50 내지 60% RH에 24시간 동안 노출시키기 전(하부 스캔) 및 후(상부 스캔) 상기 형태 I의 XRD 스캔이다. 수화물 피크는 상부 스캔에서 나타나는데, 이는 결정이 상기 조건 하에 수분을 흡수함을 시사한다.

[0063] (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 말레에이트 염의 두 형태에 대한 안정성을 40℃ 및 75% RH에서 밀폐된 용기 및 개방된 용기 중에 평가하였다. 형태 I 및 형태 II 둘 다 상기 조건하에 6개월 동안 여전히 안정하였다. 개방된 용기에서, 말레에이트 염의 무수물 형태는 물 1몰을 급격하게 흡수하여 말레에이트 염의 일수화물 형태를 형성하였다. 밀폐된 용기에서의 샘플은 여전히 건조한 상태였다. HPLC 순도 분석은 6개월까지 동안 개방된 용기 및 밀폐된 용기 둘 다에서 분해 생성물이 현저히 증가되지 않음을 시사하였다. 데이터가 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

무수 말레에이트 염의 고체 상태 안정성(형태 I)

40℃/75% RH에서 밀폐된 바이알						40℃/75% RH에서 개방된 바이알				
저장 기간(주)	효능 (%)	수분 (%)	효능 (건조 중량 기초)	주요 분해물 (%)	총 불순물 (%)	효능 (%)	수분 (%)	효능 (건조 중량 기초)	주요 분해물 (%)	총 불순물 (%)
초기	100.50	0.35	100.85	0.23	0.57	100.50	0.35	100.85	0.23	0.57
1	100.07	0.39	100.46	0.23	0.57	99.13	2.82	102.01	0.22	0.55
2	100.03	0.34	100.38	0.24	0.64	97.50	2.86	100.37	0.23	0.65
4	96.87	0.22	97.09	0.24	0.61	95.27	2.74	97.96	0.23	0.58
12	100.21	0.46	100.67	0.25	0.66	98.12	2.98	101.13	0.26	0.65
24	98.96	0.16	99.12	0.32	0.68	97.22	2.79	100.01	0.31	0.69

[0064]

[0065]

여러 용매에서 말레산에 의한 유리 염기의 반응성 결정화를 수행하여 말레에이트 염의 어떤 결정질 형태가 생성되는지를 결정하였다. 하기 표 6은 다양한 작동 조건에서 n-프로판올과 물의 혼합물 중 결정화 공정의 결과를 예시한다. 모든 실험에서 습윤 케이크는 말레에이트 염의 일수화물 형태를 함유하며, 이는 건조 후에 말레에이트 염의 무수물 형태로 전환된다.

표 6

[0066]

물/n-프로판올 중 말레에이트 염의 반응성 결정화

실험 번호	온도(℃)	조건	형태, 습윤 케이크	형태, 건조 고체(50℃ 및 진공)
1	25	10% 물	수화물 형태 II	I + II(1시간 건조)
2	45	10% 물	수화물 형태 II	-----
3	60	10% 물	수화물 형태 II	-----
4	가변성	5% 과량의 산 + 10% 물	수화물 형태 II	I + II(1시간 건조)
5	가변성	10% 과량의 산 + 10% 물	수화물 형태 II	-----
6	가변성	20% 과량의 산 + 10% 물	수화물 형태 II	-----
7	가변성	15% 물	수화물 형태 II	I + II(1시간 건조)
8	25	13% 물	수화물 형태 II	무수물 형태 I (밤새 건조)
9	25	13% 물	수화물 형태 II	-----
10	45	13% 물	수화물 형태 II	-----
11	45	13% 물	수화물 형태 II	-----
12	25	15% 물	수화물 형태 II	-----
13	25	15% 물	수화물 형태 II	무수물 형태 I (밤새 건조)
14	45	15% 물	수화물 형태 II	-----
15	45	15% 물	수화물 형태 II	-----

[0067]

표 7은 다양한 용매에서 유리 염기 및 말레산의 반응성 결정화의 결과를 나타내며, 이는 모든 실험에서 말레에이트 염의 무수물 형태를 생성시킨다.

표 7

[0068]

다양한 용매에서 말레에이트 염의 반응성 결정화

실험 번호	온도(℃)	용매	형태, 건조 고체(1시간 동안 50℃ 및 진공)
1	가변성	에탄올	무수물 형태 I
2	가변성	이소프로판올	무수물 형태 I
3	가변성	에틸 아세테이트	무수물 형태 I
4	가변성	아세톤	무수물 형태 I
5	가변성	THF	무수물 형태 I
6	가변성	아세트니트릴	무수물 형태 I
7	가변성	이소프로필 아세테이트	무수물 형태 I

[0069]

(E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 염을 현저히 용해시키는 한 가지 용매는 다이메틸설폭사이드(DMSO)이다. 냉각 시, 항-용매 및 증발성 결정화를 DMSO와 이소프로판올 또는 t-부틸 메틸 에터(tBME)의 혼합물에서 수행하였다. 이러한 접근은 많은 경우에서 용질의 분해를 야기하였다. 하기 표 8 및 9에 요약한 바와 같이, 항-용매 및 증발성 결정화는 어떠한 새로운 결정질 형태도 생성시키지 않았다.

표 8

[0070]

말레에이트 염 형태의 항-용매 결정화

실험번호	온도(℃)	용매	형태, 습윤 케이크
1	T = 60℃에서 5부피 DMSO에 용해된 염	동시에 첨가된 25부피 IPA	무수물 형태 I
2	T = 60℃에서 5부피 DMSO에 용해된 염	동시에 첨가된 20부피 물	수화물 형태 II
3	T = 60℃에서 5부피 DMSO에 용해된 염	2부피 물 및 첨가된 25부피 IPA. 밥새 핵형성됨	수화물 형태 II

표 9

[0071]

말레에이트 염 형태의 증발성 결정화

실험번호	용매		형태, 건조 샘플
1	DMSO : IPA	T = 50℃ 진공	무수물 형태 I
2	DMSO : IPA	T = 50℃ 진공	무수물 형태 I
3	DMSO : IPA	T = 50℃ 진공	무수물 형태 I
4	DMSO : IPA	T = 50℃ 진공	무수물 형태 I

[0072]

한 실시양태에 따라, 무수물 형태 I을 일수화물 형태 II로 전환시키는 한 가지 방법은 염을 유기 용매, 예컨대 THF, 이소프로판올(IPA), n-프로판올, 아세톤, 에탄올, 메탄올 및 아세트니트릴, 및 물의 용액으로 용해시키는 것이며, 이때 전형적으로 존재하는 물이 약 10 내지 약 15부피%일지라도, 존재하는 물은 약 5 내지 약 20부피%이다. 이러한 용액을 가열하여 말레에이트 염의 용해도를 증가시킬 수 있다; 한 실시양태에서는 약 45℃ 이상으로 가열되며, 다른 실시양태에서는 약 60℃로 가열된다. 그 후, 용액을 수 시간 동안 정치시켜 결정화시킨 후, 결정을 여과하여 일수화물 형태 II를 수득하였다(표 6 참고). 한 실시양태에서, 용액을 약 12 내지 약 24 시간 동안 정치시킨 후 여과시켰다.

[0073]

별개의 실시양태에 따라, 형태 I는 표 10에 요약된 안정성 연구에 나타난 바와 같이, 물 함유 유기 용매에서 재슬러리화시키고, 용액을 수 일 동안 실온에 노출시켜 방치시킴으로써 형태 II로 전환된다. 이러한 전환은 도 8에 의해 입증되는 바와 같이 무수물 형태 I이 즉시 수분을 흡수하기 때문에 1% 이하의 물이 흡수된 무수 용매에서조차도 발생할 수 있다. 한 실시양태에서, 재슬러리는 약 14일 동안 방치된다.

표 10

[0074]

14일 동안 실온에서 재슬러리의 결정질 형태의 안정성

실험번호	용매	초기 형태	최종 형태, 습윤 케이크
1	에탄올	I	I
2	IPA	I	I
3	에틸 아세테이트	I	I + 일부 II
4	아세톤	I	I
5	THF	I	II
6	아세토니트릴	I	I
7	메탄올	I	I
8	물	I	II
9	DMSO: IPA(1:1)	I	I
10	에탄올	II	II
11	IPA	II	II
12	에틸 아세테이트	II	II
13	아세톤	II	II
14	THF	II	II
15	아세토니트릴	II	II
16	메탄올	II	I
17	DMSO: IPA(1:1)	II	I

[0075]

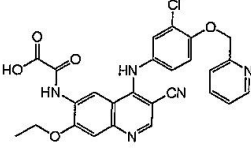
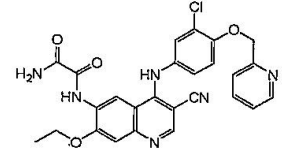
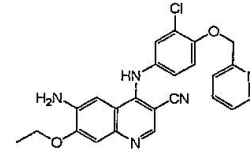
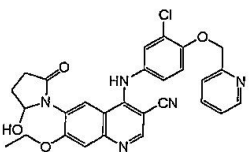
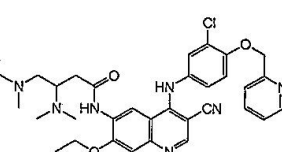
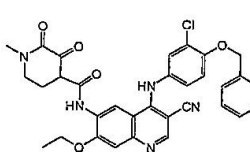
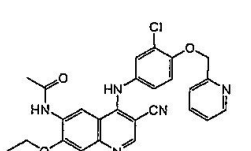
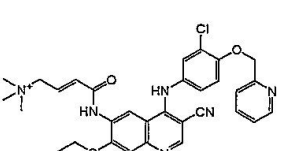
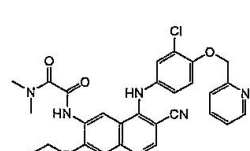
본 발명은 또한 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드의 유리 염기 또는 말레에이트 염, 또는 본 발명의 방법과 관련된 화합물에 관한 것이다. 이러한 관련된 화합물 중 하나 이상은 본 발명의 공정에서 냉각된 용액 중 발견될 수 있다. 이들 화합물이 말레에이트 염으로부터 분리될 수 없기 때문에, 말레에이트 염에 의해 제조된 약학 제형은 하나 이상의 이들 화합물을 함유할 수 있다.

[0076]

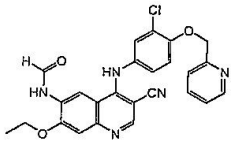
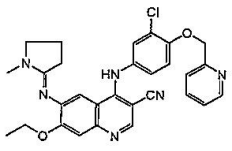
말레에이트 염의 제형을 제조하여 6개월 동안 40℃/75% RH 안정성 챔버 및 1개월 동안 56℃ 오븐에서 저장하였다. 시험을 위해 샘플을 주기적으로 풀링하였다. 샘플을 약 0.5mg/mL에서의 농도를 갖는 50/50 부피/부피 아세토니트릴/물에 용해시켰다. 용액을 LC/MS 방법을 직접적으로 사용하여 분석함으로써 6개월에 임의의 분해 생성물 및 불순물(본원에서 관련된 화합물로서 지칭됨)을 확인하였다. LC/MS에 의해 검출된 관련된 화합물의 구조가 하기 표 11에 열거되어 있다. 명백히, (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트와 관련된 분해 생성물의 양은 본 발명의 제조 방법에 의해 감소된다.

표 11

분해 생성물 및 공정 불순물의 구조

공정 불순물 A  2-((4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)아미노)-2-옥소아세트산 정확한 질량: 517.12	공정 불순물 B  N'-(4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)-에탄다이아미드 정확한 질량: 516.13	공정 불순물 C  6-아미노-4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-6-퀴놀린 카보닐트릴 정확한 질량: 445.13
분해 생성물 A  4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-6-(2-하이드록시-5-옥소피롤리디닐)-3-퀴놀린카보닐트릴 정확한 질량: 529.15	공정 불순물 D  N-(4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)-3,4-비스(다이메틸아미노)부탄아미드 정확한 질량: 601.26	공정 불순물 E  N-(4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)-1-메틸-2,3-다이옥소-4-피리딘카복시아미드 정확한 질량: 598.17
공정 불순물 F 	공정 불순물 G 	공정 불순물 H 

[0077]

N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}아세트아미드 정확한 질량: 487.14	(E)-4-{(4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)아미노}-N,N,N-트라이메틸-4-옥소-2-부텐-1-아미늄 정확한 질량: 571.22	N¹-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-N²-다이메틸에탄다이아미드 정확한 질량: 544.16
공정 불순물 I  4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐 포름아미드 정확한 질량: 473.13	공정 불순물 J  4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-6-[(1-메틸-2-피롤리디닐리덴)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴 정확한 질량: 526.19	

[0078]

[0079]

이들 관련된 화합물의 명칭은 다음과 같다:

[0080]

2-({4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}아미노)-2-옥소아세트산;

[0081]

N¹-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-에탄다이아미드;

[0082]

6-아미노-4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-3-퀴놀린카보니트릴;

[0083]

4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-6-(2-하이드록시-5-옥소피롤리디닐)-3-퀴놀린카보니트릴;

[0084]

N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-3,4-비스(다이메틸아미노)부탄아미드;

[0085]

N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-1-메틸-2,3-다이옥소-4-피페리딘카복스아미드;

[0086]

N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}아세트아미드;

[0087]

(**E**)-4-{(4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐)아미노}-**N,N,N**-트라이메틸-4-옥소-2-부텐-1-아미늄;

[0088]

N¹-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-**N**²,**N**²-다이메틸에탄다이아미드;

[0089]

4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐포름아미드; 및

[0090]

4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-7-에톡시-6-[(1-메틸-2-피롤리디닐리덴)아미노]-3-퀴놀린카보니트릴.

[0091]

본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 치료 유효량의 (**E**)-**N**-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트를 개체에게 투여함으로써 염증 또는 암을 예방하거나, 치료하거나 억제하는데 유용하다. 개체는 포유동물일 수 있고, 보다 구체적으로 인간이다. 말레에이트 염은 무수물 형태, 일수화물 형태 또는 부분적으로 수화된 형태로 투여될 수 있다. 상기 논의된 관련된 화합물 중 하나 이상이 또한 이 방법 중에 투여될 수 있다.

[0092]

본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 HER-2 카이네이즈 활성의 억제를 위한 약학 조성물의 제조에 유용하며, 이는 암 치료와 연관된다. 제형은 치료 유효량의 (**E**)-**N**-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시

아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한다. 약학 조성물은 무수물 형태, 일수화물 형태 또는 부분적으로 수화된 형태로 투여될 수 있다. 상기 논의된 관련된 화합물 중 하나 이상이 또한 이 방법 중에 투여될 수 있다.

[0093] 본 발명의 약학 조성물 및 제형은 유방암, 난소암, 표피모양 종양, 결장암, 전립선암, 신장암, 방광암, 후두암, 식도암, 위암 및 폐암 중 하나 이상의 치료에 유용할 수 있다. 한 실시양태에 따라, 말레에이트 염은 유방암 및/또는 난소암의 치료에 특히 유용하다.

[0094] 본 발명의 말레에이트 염 형태를 포함한 약학 조성물 및 제형은 구강으로, 병변내, 복막내, 근육내 또는 정맥내 주사; 주입; 리포솜-매개된 전달에 의해, 국소, 코, 항문, 질, 설하, 요도, 경피, 수막강, 눈 또는 귀 전달 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물을 위한 한 가지 투여 방식은 단일 투여량 형태이다. 적합한 단일 투여량 형태는 사렛 또는 바이알 중 정제, 캡슐 및 분말을 포함한다. 본 발명의 결정질 화합물은 구강으로 투여될 수 있다. 이러한 화합물은 매일 1 내지 6회, 보다 일반적으로는 매일 1 내지 4회 투여될 수 있다. 유효량은 당업자에게 공지되어 있으며, 또한 화합물의 형태, 투여 방식 및 치료될 상태의 중증도에 의존할 수 있다. 당업자는 일반적인 실험적 활성 시험을 수행하여 생물어세이에서 화합물의 생물활성을 측정할 수 있으며 따라서 얼마큼 투여될 지를 결정할 수 있다. 그러나, 일반적으로 약 0.5mg/체중 1kg 내지 약 1000mg/체중 1kg 범위로 매일 투여될 경우 본 발명의 화합물에 의해 만족스러운 결과를 얻을 수 있지만, 일반적으로 효과적인 투여량은 매일 약 1mg/kg 내지 약 300mg/kg이다.

[0095] 본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 통상적인 부형제, 예컨대 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 향미제, 색 첨가제 및 담체와 함께 제형화될 수 있다. 담체는 희석제, 에어로졸, 국소 담체, 수용액, 비수용액 또는 고체일 수 있다. 담체는 중합체 또는 치약일 수 있다. 본 발명에서 담체는 임의의 약학적으로 허용되는 표준 담체, 예컨대 포스페이트 완충 식염수, 아세테이트 완충 식염수, 물, 에멀전, 예컨대 유/수 에멀전 또는 트라이글리세리드 에멀전, 여러가지 유형의 습윤제, 정제, 코팅 정제 및 캡슐을 포함한다.

[0096] 경구 또는 국소 투여되는 경우, 본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 상이한 담체에서 개체에게 제공될 수 있다. 전형적으로, 상기 담체는 부형제, 예컨대 전분, 우유, 당, 특정 유형의 점토, 젤라틴, 스테아르산, 활석, 식물성 지방 또는 오일, 검, 또는 글리콜을 함유한다. 특정한 담체는 전형적으로 목적하는 전달 방법을 기준으로 선택되며, 예를 들면 포스페이트 완충 염수(PBS)가 정맥내 또는 전신 전달을 위해 사용될 수 있고, 식물성 지방, 크림, 고약, 연고 또는 젤이 국소 투여를 위해 사용될 수 있다.

[0097] 본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 신생물의 치료, 억제 또는 예방에 유용한 적합한 희석제, 보존제, 가용화제, 에멀전화제, 보조제 및/또는 담체와 함께 전달될 수 있다. 이러한 조성물은 액체이거나, 동결건조되거나 다르게는 건조된 제형이며, 다양한 완충 내용물(예컨대, 트리스-HCl, 아세테이트, 포스페이트)의 희석, pH 및 이온 강도, 첨가제, 예컨대 표면으로의 흡수를 방지하는 알부민 또는 젤라틴, 세정제(예컨대, 트윈(상표명) 20, 트윈(상표명) 80, 플루로닉(PLURONIC, 상표명) F68, 담즙산염), 용해화제(예를 들면, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리세롤), 항산화제(예를 들면, 아스코르브산, 나트륨 메타바이설페이트), 보존제(예를 들면, 티메로살, 벤질알콜, 파라벤), 벌킹 물질 또는 긴장성 개질제(예를 들면, 락토스, 만니톨), 중합체의 공유 부착, 예컨대 폴리 에틸렌 글리콜, 금속 이온과의 착화, 또는 화합물의 하이드로겔 또는 리포솜의 미립자 제제, 마이크로-에멀전, 미셀, 단일라멜라 또는 다중라멜라 소포, 적혈구 고스트 또는 스페로블라스트로의 혼입을 포함한다. 이러한 조성물은 화합물 또는 조성물의 물리적 상태, 용해도, 안정성, 생체내 방출 속도, 및 생체내 제거율에 영향을 미친다. 조성물의 선택은 화합물의 물리적 화학적 성질에 좌우된다.

[0098] 또한, 본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 시간에 따른 화합물의 서방성 방출을 허용하는 캡슐을 통해 국부적으로 전달될 수 있다. 제어된 또는 서방성 방출 조성물은 친유성 데포(예를 들면, 지방산, 왁스, 오일) 중 제형을 포함한다.

[0099] 또한, 본 발명의 말레에이트 염의 결정질 형태는 암을 앓는 환자에게 이로운 다른 활성 화합물, 예를 들면 다른 화학제 또는 항생제와, 또는 방사선 요법과 함께 투약될 수 있다. 이들 활성 화합물은 본 발명의 화합물과 동시에 또는 차례로 투약될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 동일한 투여 단위 중 다른 활성 화합물을 포함하도록 제형화될 수 있다. 예를 들면, 둘 다 하나의 환약, 정제 또는 캡슐 내에 함유될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 가능한 활성 화합물의 유형 중 일부는 유사분열 억제제, 예컨대 탁솔 및 빈블라스틴, 알킬화제, 예컨대 시스플라틴 및 사이클로포스아미드, 대사길항제, 예컨대 5-플루오로우라실 및 하이드록시우레아, DNA 삽입제, 예컨대 아드리아마이신 및 블레오마이신, 토포아이소머라제 억제제, 예컨대 에토포사이드 및 캄포테킨, 항혈관생성제, 예컨대 안지오테라틴 및 항에스트로겐, 예컨대 타목시펜이 있다.

[0100] 본 발명은 하기 특정한 실시예와 함께 보다 상세하게 기재될 것이며, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 간주되지 않는다. 당업자는 공정 파라미터 및 장비에 따라 예시된 공정의 단계를 재배열하거나, 결합하거나, 변형하거나 삭제할 수 있다.

[0101] 실시예 1: (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트, 형태 II의 제조

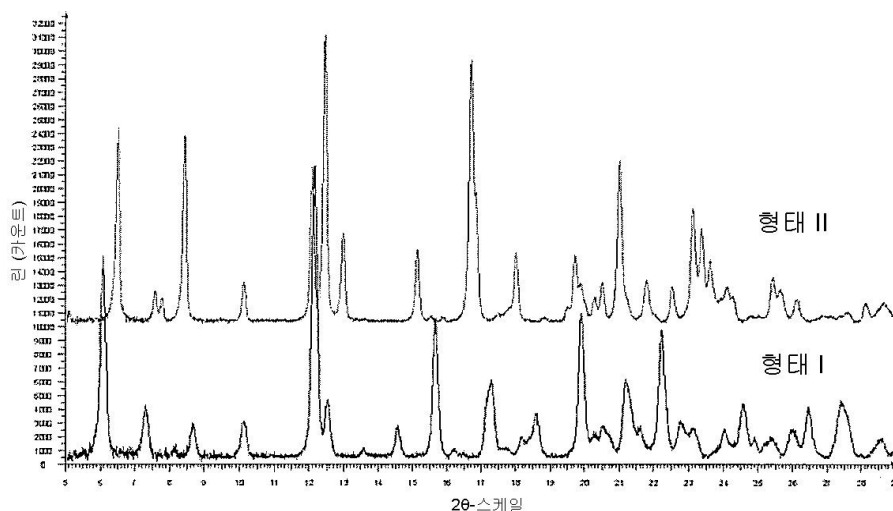
[0102] 조질 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 유리 염기(0.100kg, 0.159몰)를 n-프로판올(0.082kg, 0.10L) 중 USP 정제된 물 10% 용액으로 세정한 후 물:n-프로판올 용액(0.74kg, 0.90L)을 첨가하였다. 말레산(0.0191kg, 0.164몰)을 첨가하고, 혼합물을 10% 물:n-프로판올(0.082kg, 0.10L)에 의해 세정하였다. 혼합물을 50 내지 60℃로 재빨리 가열하고 용액이 수득될 때까지 최소 15분 동안 유지시켰다. 뜨거운 용액을 예열된(50 내지 60℃), 0.2μm 필터 카트리지를 통해 정화하고, 여과물을 예열된(45 내지 55℃), 2L 다중-목 플라스크에서 수집하였다. 필터 카트리지를 45 내지 55℃로 예열된 10% 물:n-프로판올(0.082kg, 0.10L)을 통해 세정하였다. 용액을 1시간 이상에 걸쳐 40℃로 냉각하고, 12시간 동안 상기 온도에서 유지한 후 최소 4시간에 걸쳐 실온(25℃)으로 냉각하고, 2시간 이상 동안 상기 온도에서 유지하였다. 혼합물을 5분 동안 12.5cm의 부흐너(Buchner) 깔때기에서 id 여과한 후 예비여과된 10% 물:n-프로판올 용액(2 x 0.12kg, 2 x 0.15L)으로 세정하고 세척하였다. 케이크를 데밍(dammed)하고 적하가 본질적으로 멈출때 까지 대략 1시간 흡입을 유지하였다.

[0103] 실시예 2: (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트, 형태 I의 제조

[0104] 실시예 1(형태 II)로부터의 생성물을 건조하여(50℃, 10mmHg, 24시간) 80.8%(유리 염기), 17.4%(말레산), 전체 불순물 1.06%, 가장 큰 단일 불순물 0.38% 강도를 갖는 결정질, 무수 (E)-N-{4-[3-클로로-4-(2-피리디닐메톡시)아닐리노]-3-시아노-7-에톡시-6-퀴놀리닐}-4-(다이메틸아미노)-2-부텐아미드 말레에이트(형태 I)(88% 수율) 94.4g(88% 수율)을 수득하였다.

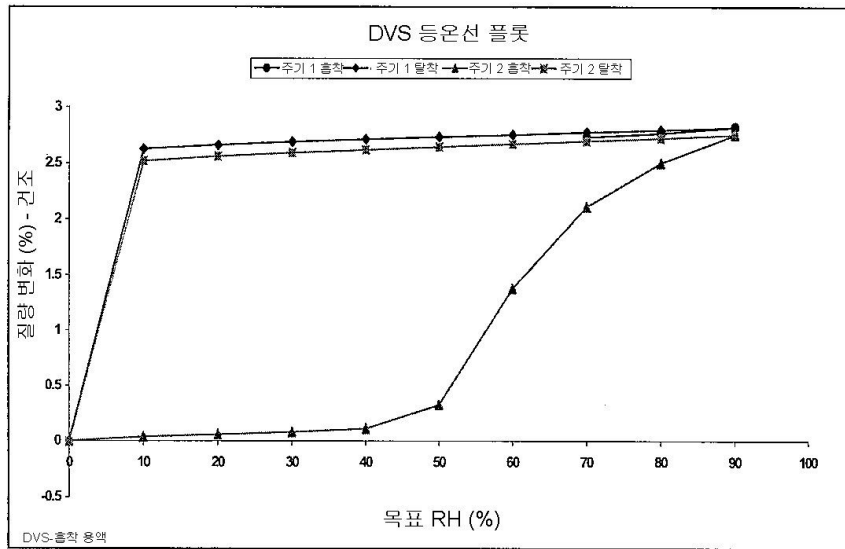
도면

도면1



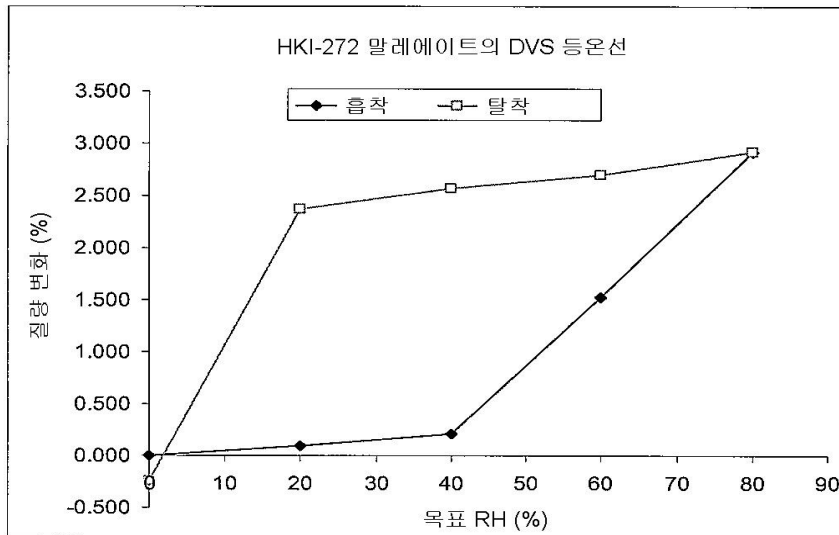
도면2a

HKI-272 말레에이트 일수화물의 DVS 분석

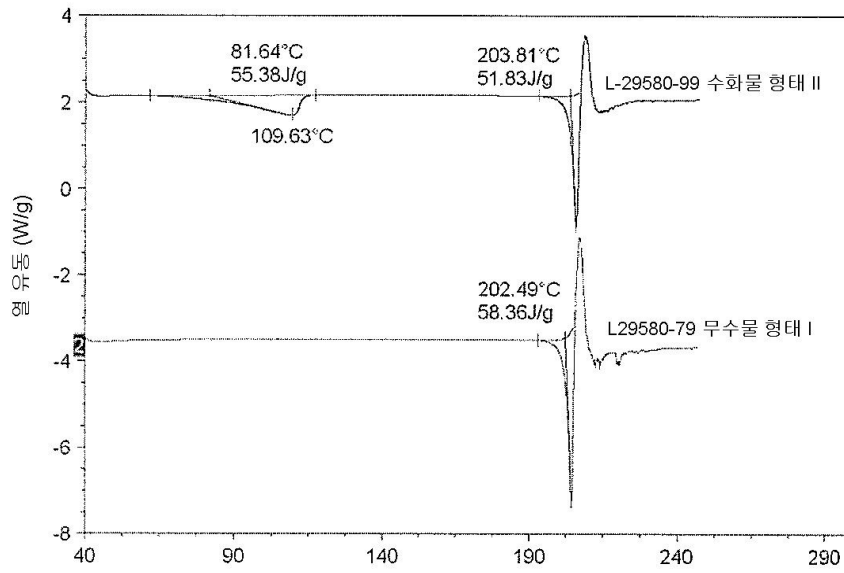


도면2b

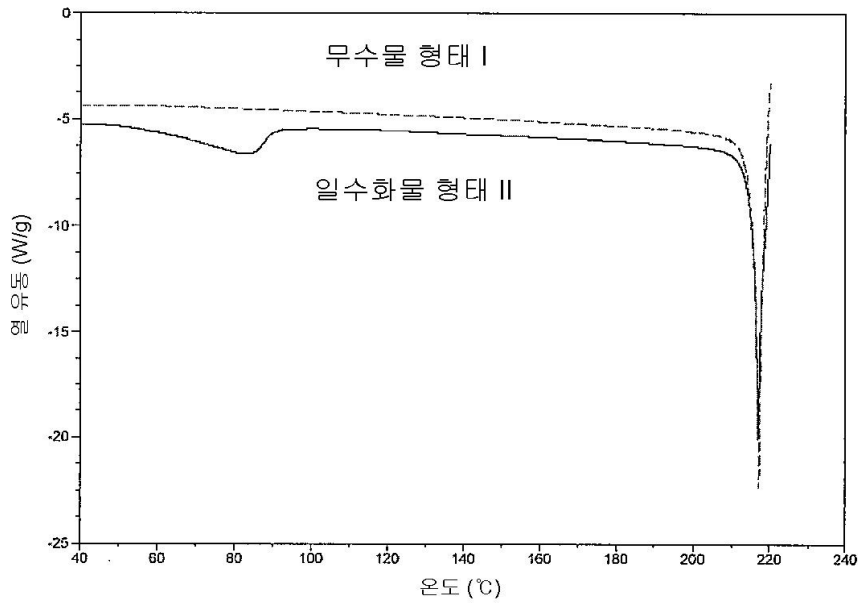
HKI-272 말레에이트 무수물의 DVS 분석



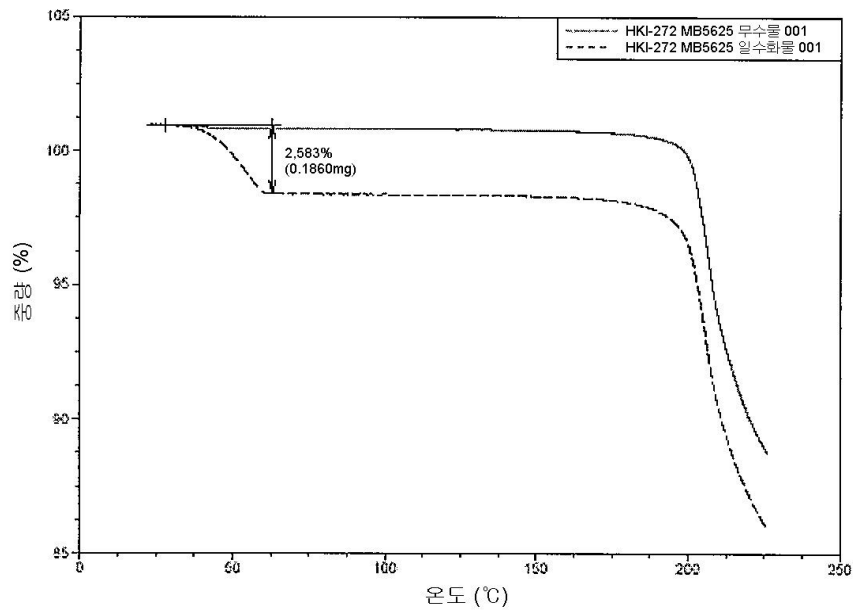
도면3a



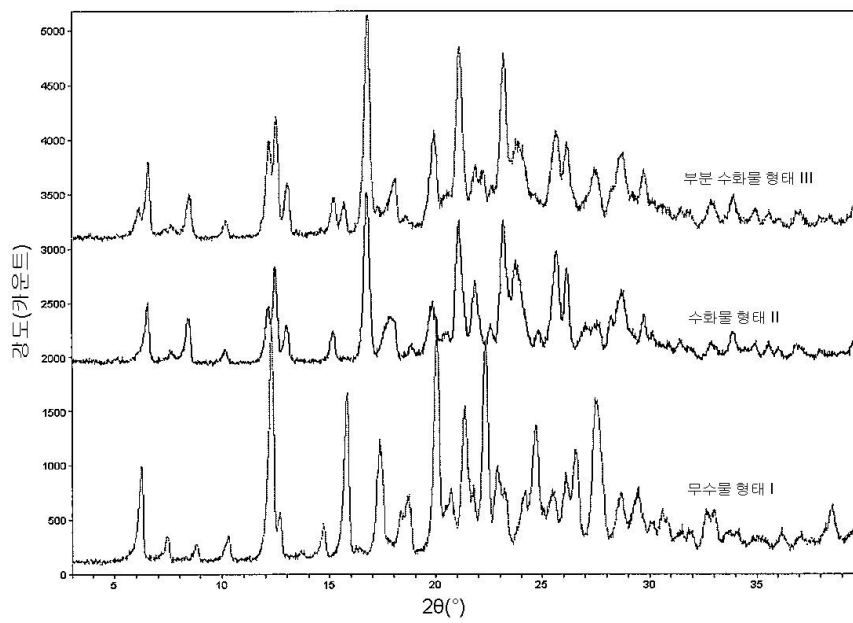
도면3b



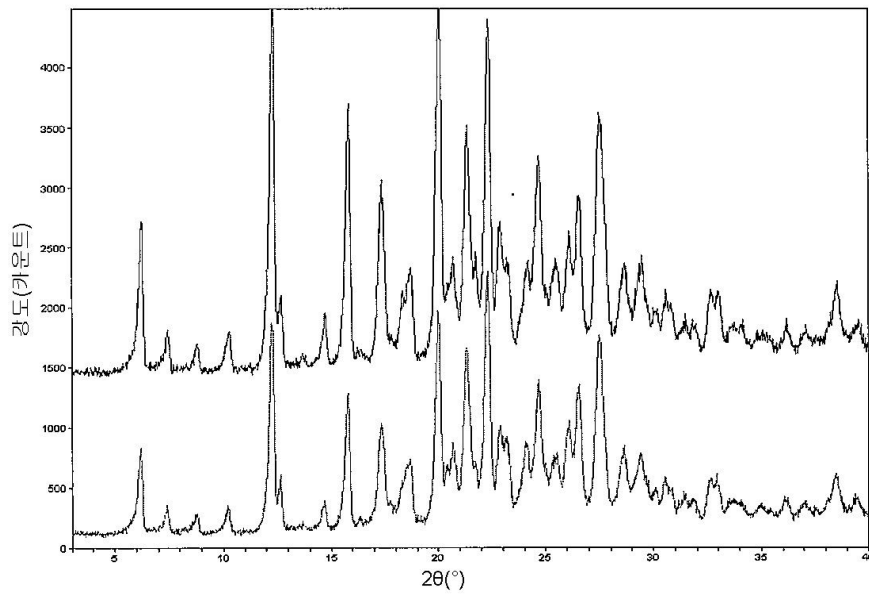
도면4



도면5

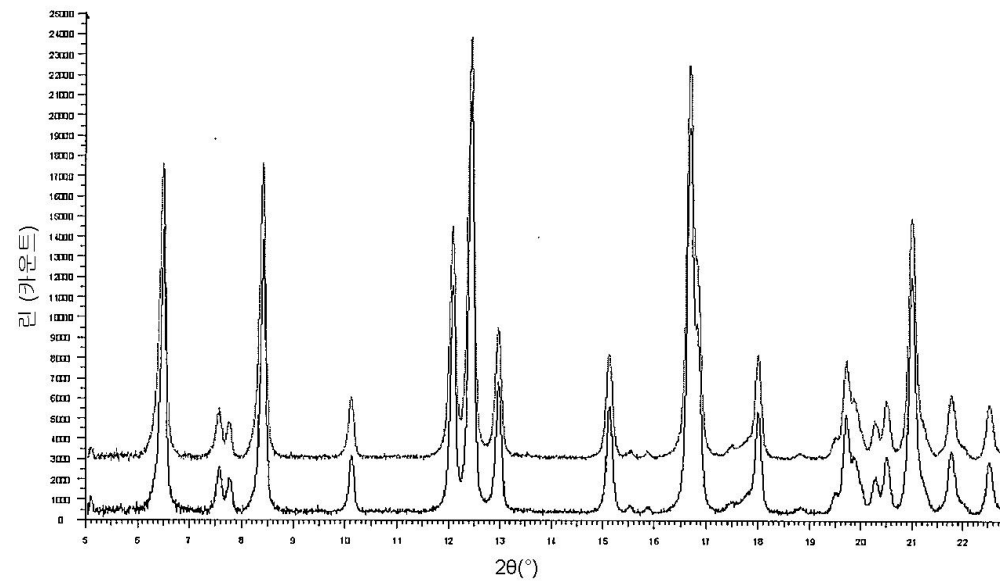


도면6



리가쿠 미니플렉스 벤치-탑 X-선 회절계
각도: 3-40°, 속도: 2.00°/분, 전압: 30 kV, 전류: 15mA

도면7



도면8

