



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0085814  
(43) 공개일자 2018년07월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 239/84* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 239/84* (2013.01)  
*A61K 31/517* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7020433
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월16일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/067161
- (87) 국제공개번호 WO 2017/106639  
국제공개일자 2017년06월22일
- (30) 우선권주장  
62/268,758 2015년12월17일 미국(US)

- (71) 출원인  
아르퀼 인코포레이티드  
미국 01803 매사추세츠주 벌링턴 원 웰 스트리트
- (72) 발명자  
베이츠 크레이그  
미국 03076 뉴 햄프셔주 펠햄 태니 로드 53  
리드 테이비드 피  
미국 03076 뉴 햄프셔주 펠햄 조나단 로드 47  
마오 지안민  
미국 01890 매사추세츠주 원체스터 레바논 스트리트 36
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

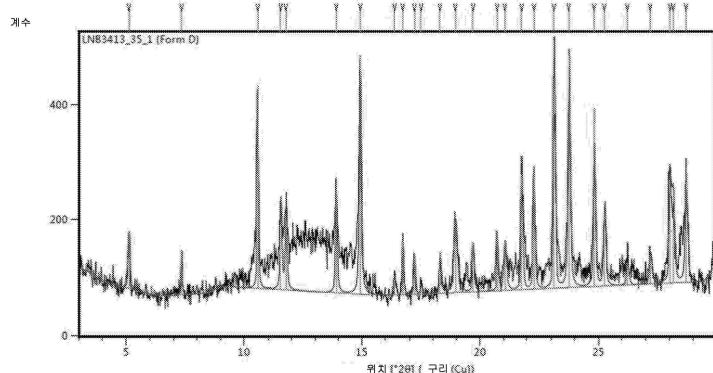
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 치환된 5,6-디히드로-6-페닐벤조[F]이소퀴놀린-2-아민의 제조 방법

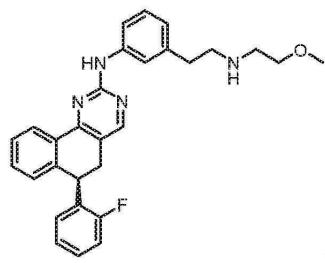
### (57) 요약

본 출원은 하기 화합물 A 또는 이의 염, 및 하기 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 제조하는 방법에  
(뒷면에 계속)

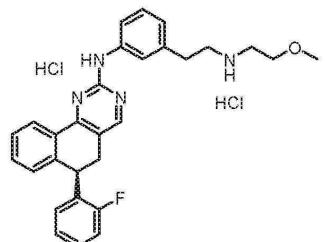
### 대 표 도



관한 것이다.



(A)

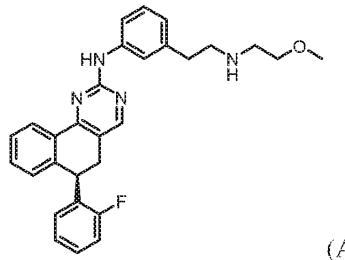


## 명세서

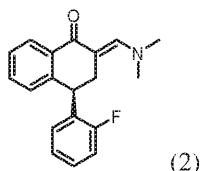
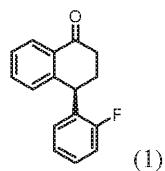
### 청구범위

#### 청구항 1

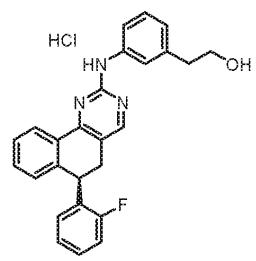
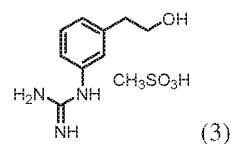
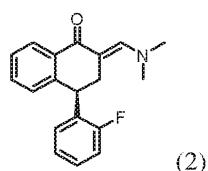
하기 화합물(A) 또는 이의 염의 제조 방법으로서,



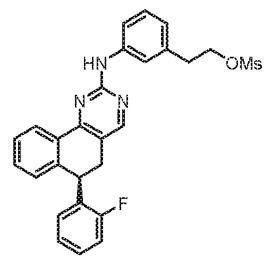
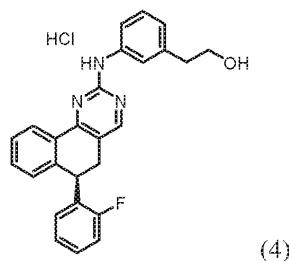
단계 1: 하기 화합물 1을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA)과 반응시켜 하기 화합물 2를 생성하는 단계,



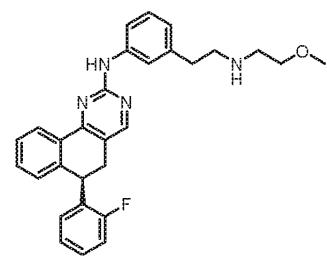
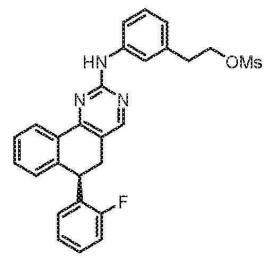
단계 2: 하기 화합물 2를 하기 화합물 3과 반응시켜 하기 화합물 4를 생성하는 단계,



단계 3: 하기 화합물 4를 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)와 반응시켜 하기 화합물 5를 생성하는 단계,



단계 4: 하기 화합물 5를 메톡시에틸아민과 반응시켜 하기 화합물 A를 생성하는 단계



로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함하는 제조 방법.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 단계 1은

- 1a. DMF-DMA를, 임의로 양성자성 용매와 함께 화합물 1에 첨가하는 단계, 및
- 1b. 화합물 1을 DMF-DMA와, 임의로 양성자성 용매의 존재 하에 100°C 미만의 온도에서 반응시키는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

## 청구항 3

제2항에 있어서,

- 1c. 화합물 1과 DMF-DMA 간의 반응을 냉각시키는 단계, 및
- 1d. 반응에 탄화수소 용매를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

**청구항 4**

제3항에 있어서,

- 1e. 1d로부터의 슬러리를 교반하는 단계,
- 1f. 1d 또는 1e로부터의 슬러리에 탄화수소 용매를 첨가하는 단계,
- 1g. 1d, 1e 또는 1f로부터의 슬러리를 냉각하고, 이어서 임의로 슬러리를 교반하는 단계,
- 1h. 1g로부터의 슬러리를 추가 냉각하고, 이어서 임의로 슬러리를 교반하는 단계, 및
- 1i. 1d, 1e, 1f, 1g 또는 1h로부터의 슬러리를 여과하여 고체 화합물 2를 생성하는 단계  
로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 단계 2는

- 2a. 화합물 3에 화합물 2를 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 화합물 3에 2-MeTHF 및 염기를 첨가하는 단계,
- 2b. 화합물 2와 화합물 3을 약 75°C 내지 약 80°C의 온도에서 반응시키는 단계,
- 2c. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응 후 HCl를 첨가하는 단계, 및
- 2d. 임의로 시드 화합물 4를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계  
를 포함하는 것인 제조 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 2b 후 및 2c 전에,

- 2ab1. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응을 냉각하고, 임의로 냉각 후 반응을 NaCl 용액으로 세척하는 단계,
- 2ab2. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응에서 생성된 유기상을 증류하는 단계,
- 2ab3. 유기상에 2-MeTHF를 첨가하고, 유기상을 증류하여 건조된 2-MeTHF 용액을 생성하는 단계, 및
- 2ab4. 건조된 2-MeTHF 용액에 물을 첨가하고, 임의로 용액을 가열하는 단계  
로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

**청구항 7**

제5항에 있어서, 2d 후,

- 2e. 2d로부터의 슬러리를 교반하는 단계,
- 2f. 2d 또는 2e로부터의 슬러리에 HCl를 첨가하는 단계,
- 2g. 2d, 2e 또는 2f로부터의 슬러리를 냉각하는 단계,
- 2h. 2g로부터의 슬러리를 교반하는 단계, 및
- 2i. 2d, 2e, 2f, 2g 또는 2h로부터의 슬러리를 여과하여 고체 화합물 4를 생성하는 단계  
로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 단계 3은

- 3a. 화합물 4에 염기를 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 2-MeTHF 중의 화합물 4 슬러리를 생성하는 단계,

3b. 트리에틸아민을 첨가하고, 임의로 혼합물을 냉각하는 단계, 및  
 3c. MsCl를 첨가하고, 임의로 혼합물을 가열하는 단계  
 를 포함하는 것인 제조 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 3a 후 및 3b 전에,  
 3ab1. 화합물 4에 염기를 첨가한 후, 반응 혼합물을 교반하는 단계,  
 3ab2. 교반 후, 수상을 제거하고 유기상을 유지하는 단계, 및  
 3ab3. 유기상을 농축하고, 유기상에 2-MeTHF를 첨가하고, 유기상을 중류하는 단계  
 로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 10

제8항에 있어서, 3c 후,  
 3d. 혼합물에 추가 트리에틸아민 및 MsCl를 1회, 2회 또는 그 이상 회수로 첨가하고, 트리에틸아민 및 MsCl의 각각의 추가 첨가 후, 임의로 혼합물을 교반하는 단계,  
 3e. 화합물 4와 MsCl 간의 반응 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 임의로 혼합물을 교반하고, 수상을 수집하는 단계, 및  
 3f. 수상을 2-MeTHF로 추출하고, 유기상을 수집하는 단계  
 로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 단계 4는 화합물 5에 메톡시에틸아민을 첨가하는 단계, 및 혼합물을 가열하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 혼합물은 90°C 미만의 온도로 가열하는 것인 제조 방법.

### 청구항 13

제11항에 있어서,  
 반응 혼합물에 용매 및 물을 첨가하는 단계,  
 수상을 수집하는 단계,  
 수상을 용매로 추출하는 단계,  
 유기상을 수집하는 단계, 및  
 유기상을 중류하여 슬러리를 생성하는 단계  
 로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

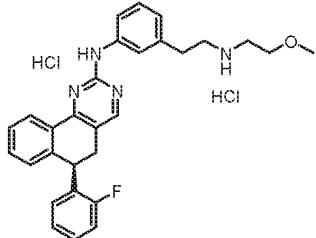
### 청구항 14

제13항에 있어서,  
 슬러리에 비극성 탄화수소 용매를 첨가하는 단계,  
 슬러리를 교반하는 단계, 및  
 슬러리를 여과하는 단계

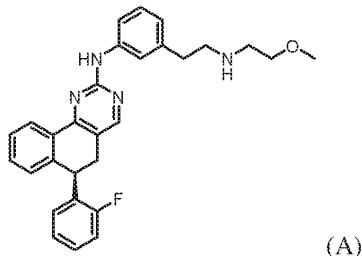
로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 15

하기 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 제조하는 방법으로서,



단계 5a: 하기 화합물 A를 HCl과 반응시키는 단계



를 포함하고, 단계 5a는 화합물 A의 용액에 HCl를 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 아세톤 중에 화합물 A를 용해시키는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체 시드를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 17

제15항에 있어서, 단계 5a 후, 단계 5b: 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 재결정화하는 단계를 추가로 포함하는 제조 방법.

### 청구항 18

제16항에 있어서, 단계 5b는

화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 아세톤 및 물과 혼합하고, 임의로 혼합물을 가열하는 단계,

혼합물에 아세톤을 첨가하고, 임의로 혼합물을 냉각하는 단계,

화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체 시드를 첨가하는 단계

포함하는 것인 제조 방법.

### 청구항 19

제1항의 제조 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 20

제15항의 제조 방법에 따라 제조된 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 포함하는 약학 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 12월 17일자로 출원된 U.S.S.N 62/268,758을 우선권 주장의 기초 출원으로 하고, 그 출원의 이익을 주장한 것이며, 그 출원의 내용은 전체가 본 명세서에 참고 인용되어 있다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 출원은 치환된 5,6-디히드로-6-페닐벤조[F]이소퀴놀린-2-아민의 제조 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005] 암은, 심장병에 의해서만 추월당하는, 미국에서 제2의 선두적인 사망 원인이다. 암 진단 및 치료에서의 최근 진보에도 불구하고, 암이 조기 발견된다면 암이 수술 및 방사선 요법으로 치유될 수 있지만, 전이성 질환에 대한 현행 약물 요법은 대부분 일시적 처방이어서 결코 장기간 치유를 부여하지 못한다. 시장에 진입하는 새로운 화학요법을 이용하더라도, 내성 종양의 치료에 있어서 단일요법에서, 또는 1차 요법으로서 그리고 2차 및 3차 요법으로서 현행 요법과의 병용요법에서 효과적인 새로운 약물에 대한 수요가 지속되고 있다.

[0006] 암 세포는 정의상 이질적이다. 예를 들어, 단일 조직 또는 세포 유형 내에서, 다수의 돌연변이 "메카니즘"이 암의 발병을 유도할 수 있다. 이와 같이 이질성은 상이한 개체에서 유래되는 동일한 조직 및 동일한 유형의 종양으로부터 취한 암 세포들 사이에 빈번하게 존재한다. 일부 암과 관련하여 빈번하게 관찰되는 돌연변이 "메카니즘"은 하나의 조직 유형과 다른 것 사이에서 상이할 수 있다(예를 들어, 결장 암을 유도하는 빈번하게 관찰되는 돌연변이 "메커니즘"이 백혈병을 유도하는 빈번하게 관찰된 "메카니즘"과는 상이할 수 있다). 그러므로, 구체적인 암이 구체적인 화학 요법제에 반응하는지의 여부를 예측하는 것이 종종 어렵다.

[0007] 정상 세포의 성장 및 분화를 조절하는 세포 신호 전달 경로의 구성요소는, 이상 조절될 때, 세포 증식 장애 및 암의 발병을 유도한다. 세포 신호 전달 단백질에서의 돌연변이는 그러한 단백질이 세포 주기 동안 부적절한 수준 또는 부적절한 시기에 발현되거나 활성화되도록 야기할 수 있으며, 이는 결국 비제어된 세포 성장 또는 세포-세포 부착 특성에서의 변화를 유도할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이, 유전자 재배열, 유전자 증폭 및 수용체와 리간드 둘 다의 과발현에 의한 수용체 티로신 키나아제의 이상조절은 암의 발병 및 진행에 관련되어 있다.

[0008] FGFR2는 섬유 아세포 성장 인자 수용체 패밀리의 구성원이며, 여기서 아미노산 서열은 구성원들 사이에 그리고 진화 전반에 걸쳐 고도로 보존된다. FGFR 패밀리 구성원은 그의 리간드 친화성 및 조직 분포에 있어서 서로 상이하다. 전장 대표 단백질은 3개의 면역 글로불린 유사 도메인, 단일 소수성 멤브레인-스페닝 세그먼트 및 세포 질 티로신 키나아제 도메인으로 구성된 세포외 영역으로 이루어진다. 단백질의 세포외 부분은 섬유 아세포 성장 인자와 상호 작용하여, 하류 신호를 설정하고 궁극적으로 유사분열 및 분화에 영향을 미친다.

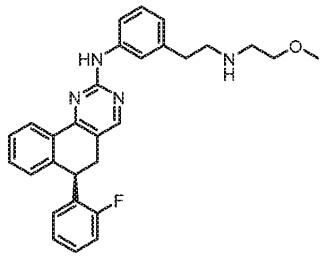
[0009] FGFR2 유전자의 활성(발현)에서의 변화는 특정 암과 관련이 있다. 그 변화된 유전자 발현은 세포 증식, 세포 운동 및 성장하는 종양에 영양을 공급하는 새로운 혈관의 발달과 같은 여러 암 관련된 사건을 향상시킬 수 있다. FGFR2 유전자는 특정 유형의 위암에서 비정상적으로 활성화(과발현)되어 있으며, 이 증폭은 표준 임상 방법에 비하여 보다 불량한 예후 및 반응과 관련이 있다. FGFR2의 비정상적인 발현이 또한 전립선 암을 지닌 환자에서도 발견된다. 미국에서 유방암을 지닌 여성의 60% 초과가 또한 그러한 유전자에서 적어도 하나의 돌연변이를 갖고 있다.

[0010] 따라서, FGFR2를 조절하여 암을 포함하는 증식 질환을 치료하기 위한 새로운 화합물 및 (예를 들어, 보다 높은 수율 및/또는 개선된 순도로, 및/또는 보다 큰 생산 규모로) 이러한 신규 화합물을 제조하는 방법이 필요하다. 본 출원은 이러한 수요를 다루고 있다.

## 발명의 내용

[0011] 발명의 개요

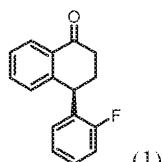
[0012] 본 출원은, 하기 화합물(A) 또는 이의 염의 제조 방법으로서,



(A)

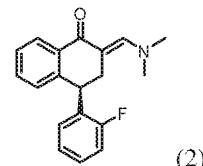
[0013]

[0014] 단계 1: 하기 화합물 1을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA)과 반응시켜 하기 화합물 2를 생성하는 단계,



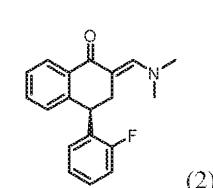
(1)

[0015]



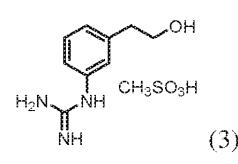
(2)

[0016]



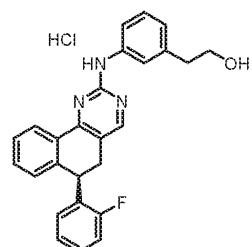
(2)

[0018]



(3)

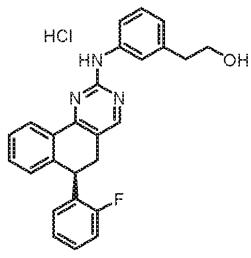
[0019]



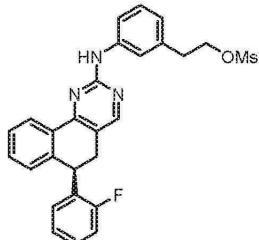
(4)

[0020]

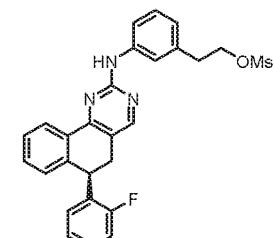
[0021] 단계 3: 하기 화합물 4를 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)와 반응시켜 하기 화합물 5를 생성하는 단계,



[0022]

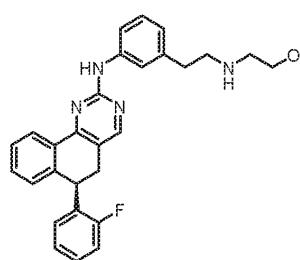


[0023]

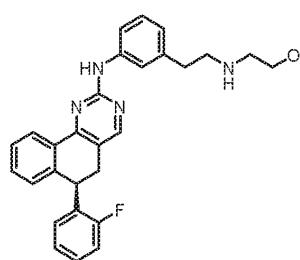


[0024]

단계 4: 하기 화합물 5를 메톡시에틸아민과 반응시켜 하기 화합물 A를 생성하는 단계



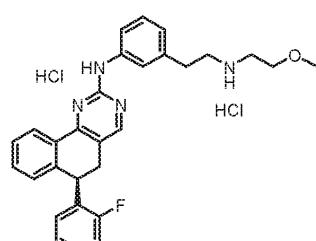
[0025]



로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다.

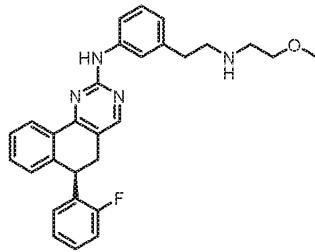
[0026]

또한, 본 출원은, 하기 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 제조 방법으로서,



[0027]

[0030] 하기 화합물 A를 HCl과 반응시켜 다형체를 생성하는 단계, 및 임의로 그 다형체를 재결정화하는 단계



[0031]

[0032] 를 포함하는 제조 방법에 관한 것이다.

[0033]

또한, 본 출원은 본 출원의 제조 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0034]

또한, 본 출원은 세포 증식성 장애를 치료하는 방법으로서, 그러한 치료를 필요로 하는 대상자에게, 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 제조 방법을 제공한다.

[0035]

또한, 본 출원은 세포 증식성 장애의 치료를 필요로 한 대상자에서 그러한 세포 증식성 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서 사용하기 위한, 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 제공한다.

[0036]

또한, 본 출원은 세포 증식성 장애의 치료를 필요로 하는 대상자에서 그러한 세포 증식성 장애의 치료에서의, 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 용도를 제공한다.

[0037]

달리 특별하게 지시되어 있지 않은 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본원의 개시내용이 속해 있는 기술 분야에서의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서에서, 단수 형태는 또한 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 형태를 포함한다. 본 명세서에서 기술된 것들과 유사하거나 균등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에서 이용될 수 있다고 하더라도, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기술되어 있다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개물, 특히 출원, 특히 및 다른 참고문헌이 본 명세서에 참고 인용되어 있다. 본 명세서에서 인용된 참고문헌은 본 출원에 대한 선행 기술인 것으로 인정되지 않는다. 갈등의 사례에서, 정의를 포함하는 본 명세서가 제어된다. 더구나, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것일뿐 제한하고자 의도된 것이 아니다.

[0038]

본 개시내용의 다른 특색 및 이점은 후술하는 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백하게 이해될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0039]

도 1에는 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 X선 분말 회절 패턴이 제시되어 있다.

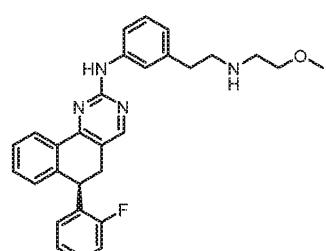
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040]

#### 본 출원의 제조 방법

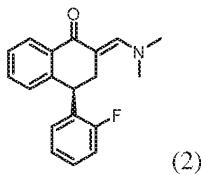
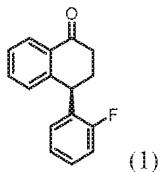
[0041]

본 출원은, (R)-6-(2-플루오로페닐)-N-(3-(2-(2-메톡시에틸아민)에틸)페닐)-5,6-디히드로벤조(h)퀴나졸린-2-아민인 하기 화합물 A 또는 이의 염의 합성 방법으로서,



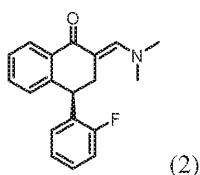
[0042]

[0043] 단계 1: 하기 화합물 1을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA)과 반응시켜 하기 화합물 2를 생성하는 단계,

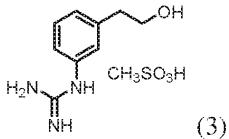


[0045]

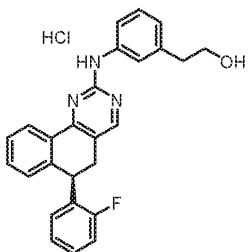
[0046] 단계 2: 하기 화합물 2를 하기 화합물 3과 반응시켜 하기 화합물 4를 생성하는 단계,



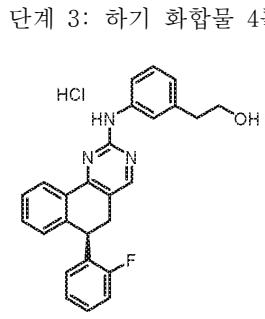
[0047]



[0048]

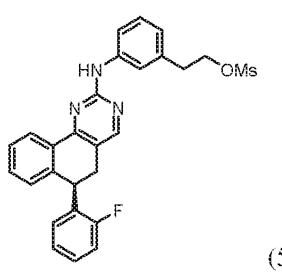


[0049]



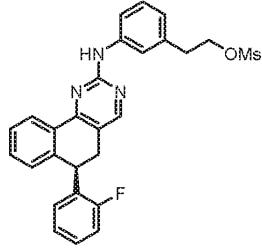
[0050]

[0050] 단계 3: 하기 화합물 4를 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)와 반응시켜 하기 화합물 5를 생성하는 단계,

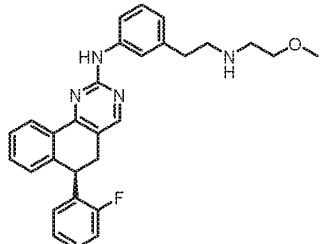


[0052]

[0053] 단계 4: 하기 화합물 5를 메톡시에틸아민과 반응시켜 하기 화합물 A를 생성하는 단계



[0054]

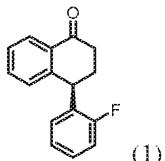


[0055]

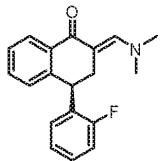
로부터 선택된 하나 이상의 단계를 포함하는 합성 방법에 관한 것이다.

[0057] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은

[0058] 단계 1: 하기 화합물 1을 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA)와 반응시켜 하기 화합물 2를 생성하는 단계



[0059]



[0060]

를 포함한다.

[0062] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 DMF-DMA를 화합물 1에 첨가하는 단계를 포함한다. 단계 1은 화합물 1을 양성자성 용매(예를 들어, 알콜)의 존재 하에 DMF-DMA와 반응시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 양성자성 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 및 t-부탄올로부터 선택된 알콜이다. 추가 실시양태에서, 알콜은 이소프로판올이다. 하나의 실시양태에서, 단계 1은 DMF-DMA를 양성자성 용매(예를 들면, 알콜, 예컨대 이소프로판올)와 함께 화합물 1에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0063] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1을 DMF-DMA와 100°C 미만의 온도에서 반응시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 약 60°C 내지 약 90°C, 약 70°C 내지 약 90°C, 또는 약 80°C 내지 약 85°C의 온도에서 DMF-DMA와 반응하게 된다.

[0064] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1을 DMF-DMA와 40 시간 미만 동안 반응시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 36 시간 미만, 30 시간 미만, 24 시간 미만, 또는 20 시간 미만 동안 DMF-DMA와 반응하게 된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 약 20 시간, 약 19 시간, 약 18 시간, 약 17 시간, 약 16 시간, 또는 약 15 시간 동안 DMF-DMA와 반응하게 된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1은 약 19 시간 동안 DMF-DMA와 반응하게 된다.

[0065] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1을 100°C 미만의 온도에서 40 시간 미만 동안 DMF-DMA와 반응하게 된다. 추가 실시양태에서, 단계 1은 약 60°C 내지 약 90°C의 온도에서 36 시간 미만, 30 시간 미만, 24 시간 미

만 또는 20 시간 미만 동안 DMF-DMA와 반응하게 된다. 추가 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1을 약 80°C 내지 약 85°C의 온도에서 20 시간 미만 동안 DMF-DMA와 반응시키는 단계를 포함한다. 추가 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1을 양성자성 용매(예를 들면, 알콜, 예컨대 이소프로판올)의 존재 하에 DMF-DMA와 반응시키는 단계를 포함한다. 추가 실시양태에서, 단계 1은 양성자성 용매(예를 들면, 알콜, 예컨대 이소프로판올)와 함께 DMF-DMA를 화합물 1에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0066] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1과 DMF-DMA 간의 반응을 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도로) 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0067] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 반응에 탄화수소 용매를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 탄화수소 용매는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸이다. 추가 실시양태에서, 탄화수소 용매는 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 알칸(예를 들면, C<sub>7</sub> 알칸, C<sub>8</sub> 알칸, C<sub>9</sub> 알칸, C<sub>10</sub> 알칸, C<sub>11</sub> 알칸, 또는 C<sub>12</sub> 알칸)이다. 추가 실시양태에서, 탄화수소 용매는 n-헵탄이다. 하나의 실시양태에서, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)은 반응이 냉각된 후에 첨가된다. 하나의 실시양태에서, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)은 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서 첨가된다.

[0068] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 1과 DMF-DMA 간의 반응을 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도로) 냉각한 후, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)를 (약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0069] 하나의 실시양태에서, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)의 첨가가 슬러리를 생성한다. 하나의 실시양태에서, 단계 1은, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)의 첨가 후, 그 슬러리를 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 교반하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0070] 하나의 실시양태에서, 단계 1은, 슬러리를 교반한 후, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)를 슬러리에 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0071] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 슬러리를 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 냉각은 슬러리를 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로 냉각하고, 이어서 슬러리를 약 0°C 내지 약 5°C의 온도로 냉각시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 슬러리를 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로 냉각한 후, 슬러리는 약 15 분 내지 약 4 시간(예를 들면, 15 분 내지 4 시간, 15 분 내지 3 시간, 15 분 내지 2 시간, 15 분 내지 1.5 시간, 15 분 내지 1 시간, 30 분 내지 4 시간, 30 분 내지 3 시간, 30 분 내지 2 시간, 30 분 내지 1.5 시간, 30 분 내지 1 시간, 또는 약 1 시간) 동안 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서 유지된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리를 약 0°C 내지 약 5°C의 온도로 냉각한 후, 슬러리는 약 15 분 내지 약 4 시간(예를 들면, 15 분 내지 4 시간, 15 분 내지 3 시간, 15 분 내지 2 시간, 15 분 내지 1.5 시간, 15 분 내지 1 시간, 30 분 내지 4 시간, 30 분 내지 3 시간, 30 분 내지 2 시간, 30 분 내지 1.5 시간, 또는 30 분 내지 1 시간, 또는 약 1 시간) 동안 약 0°C 내지 약 5°C의 온도에서 유지된다.

[0072] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 슬러리를 여과하여 고체 화합물 2를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0073] 하나의 실시양태에서, 단계 1은 화합물 2를 (예를 들면, 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)로) 세척하고, 화합물 2를 건조시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0074] 하나의 실시양태에서, 단계 1은

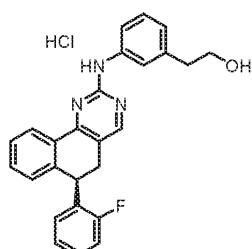
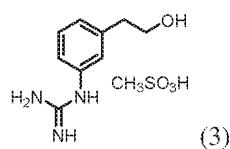
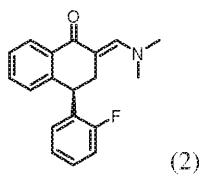
[0075] 1a. DMF-DMA를, 임의로 양성자성 용매(예를 들면, 알콜, 예컨대 이소프로판올)와 함께, 화합물 1에 첨가하는 단계, 및

[0076] 1b. 화합물 1을 DMF-DMA와, 임의로 양성자성 용매(예를 들면, 알콜, 예컨대 이소프로판올)의 존재 하에, 100°C 미만(예를 들면, 약 80°C 내지 약 85°C)의 온도에서, 40 시간 미만(예를 들면, 36 시간 미만, 30 시간 미만, 24 시간 미만, 또는 20 시간 미만) 동안 반응시키는 단계

[0077] 를 포함한다.

[0078] 하나의 실시양태에서, 단계 1은

- [0079] 1c. 화합물 1과 DMF-DMA 간의 반응을 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도로) 냉각시키는 단계, 및
- [0080] 1d. 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)을 반응에 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계
- [0081] 를 추가로 포함할 수 있다.
- [0082] 하나의 실시양태에서, 단계 1은, 단계 1a, 1b, 1c 및 1d 이외에도, 하기 단계:
- [0083] 1e. 1d로부터의 슬러리를 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C에서) 교반하는 단계,
- [0084] 1f. 1d 또는 1e로부터의 슬러리에 탄화수소 용매(예를 들면, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)를 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 첨가하는 단계,
- [0085] 1g. 1d, 1e 또는 1f로부터의 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각하고, 이어서 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반하는 단계,
- [0086] 1h. 1g로부터의 슬러리를 (예를 들면, 약 0°C 내지 약 5°C의 온도로) 추가 냉각하고, 이어서 임의로 슬러리를 (예를 들면, 약 0°C 내지 약 5°C의 온도에서) 교반하는 단계, 및
- [0087] 1i. 1d, 1e, 1f, 1g 또는 1h로부터의 슬러리를 여과하여 고체 화합물 2를 생성하는 단계
- [0088]로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0089] 하나의 실시양태에서, 단계 1에서 화합물 2의 수율은 80% 이상, 85% 이상 또는 87%이다.
- [0090] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은
- [0091] 단계 2: 하기 화합물 2를 하기 화합물 3과 반응시켜 화합물 4를 생성하는 단계



- [0092]
- [0093]
- [0094]
- [0095] 를 포함한다.
- [0096] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 2를 화합물 3에 첨가하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 단계 1은 2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF) 및 염기(예를 들면, 에탄올 중의 나트륨 에톡사이드)를 화합물 3에 첨가하고, 이어서 화합물 2를 첨가하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 3, 2-MeTHF 및 염기의 혼합물은, 화합물 2가 첨가되기 전에, 약 15 분 내지 약 4 시간(예를 들면, 30 분 내지 4 시간, 30 분 내지 3 시간, 30 분 내지 2.5 시간, 1 시간 내지 4 시간, 1 시간 내지 3 시간, 1 시간 내지 2.5 시간, 1.5 시간 내지 4 시간, 1.5 시간 내지 3 시간, 또는 1.5 시간 내지 2.5 시간, 또는 약 2 시간) 동안 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서 교반된다.

- [0097] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 2를 화합물 3과, 약 75°C 내지 약 80°C의 온도에서, 약 24 시간 내지 약 48 시간(예를 들면, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 36 시간, 약 42 시간, 또는 약 48 시간) 동안 반응시키는 단계를 포함한다.
- [0098] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 2와 화합물 3 간의 반응 혼합물을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반응 혼합물은 냉각후 NaCl 용액(예를 들면, 3% NaCl)에 의해 임의로 세척된다.
- [0099] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 2와 화합물 3 간의 반응에서 생성된 유기상을 중류시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단계 2는, 중류 후, 2-MeTHF를 유기상에 첨가하고 추가로 중류하여 (예를 들면, 0.5% 이하의 수분 함량을 달성하기 위해서) 건조된 2-MeTHF 용액을 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단계 2는 2-MeTHF를 첨가하고 그 건조된 2-MeTHF 용액을 여과하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0100] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 건조된 2-MeTHF 용액에 물을 첨가하고, 용액을 (예를 들면, 약 60°C 내지 약 65°C의 온도로) 가열하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0101] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 2와 화합물 3 간의 반응 후 HCl를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, HCl은 첨가되기 전에 2-MeTHF의 용액 중에 있다. 하나의 실시양태에서, HCl은 약 60°C 내지 약 65°C의 온도에서 첨가된다. 하나의 실시양태에서, HCl은 서서히 (예를 들면, 약 30 분에 걸쳐) 첨가된다.
- [0102] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 HCl의 첨가 후 시드 화합물 4를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 (예를 들면, 약 1 시간 동안) 교반된다. 하나의 실시양태에서, HCl은 슬러리에 첨가된다. 하나의 실시양태에서, HCl은 슬러리에 첨가되기 전에 2-MeTHF의 용액 중에 있다. 하나의 실시양태에서, HCl은 서서히 (예를 들면, 약 1.5 시간에 걸쳐) 첨가된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 HCl의 첨가 후에 (예를 들면, 약 60°C 내지 약 65°C의 온도에서 약 1 시간 동안) 추가로 교반된다.
- [0103] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 서서히 (예를 들면, 약 2 시간에 걸쳐) 냉각된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 교반된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서 (예를 들면, 약 12 시간 내지 약 24 시간 동안(예를 들면, 약 16 시간 동안)) 교반된다.
- [0104] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 슬러리를 여과하여 고체 화합물 4를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0105] 하나의 실시양태에서, 단계 2는 화합물 4를 (예를 들면, 2-MeTHF로) 세척하는 단계 및 화합물 4를 건조시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0106] 하나의 실시양태에서, 단계 2는
- [0107] 2a. 화합물 2를 화합물 3에 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 화합물 3에 2-MeTHF 및 염기(예를 들면, 에탄올 중의 나트륨 에톡사이드)를 첨가하는 단계,
- [0108] 2b. 화합물 2 및 화합물 3을 약 75°C 내지 약 80°C의 온도에서 약 24 시간 내지 약 48 시간 동안 반응시키는 단계,
- [0109] 2c. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응 후에 HCl를 (예를 들면, 약 60°C 내지 약 65°C의 온도에서) 첨가하는 단계, 및
- [0110] 2d. 임의로 시드 화합물 4를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계
- [0111] 를 포함한다.
- [0112] 하나의 실시양태에서, 단계 2는, 2b 후에 그리고 2c 전에, 하기 단계:
- [0113] 2ab1. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각시키고, 임의로 냉각 후 반응을 NaCl 용액으로 세척하는 단계,
- [0114] 2ab2. 화합물 2와 화합물 3 간의 반응에서 생성된 유기상을 중류하는 단계,
- [0115] 2ab3. 유기상에 2-MeTHF를 첨가하고, 추가로 중류하여 (예를 들면, 0.5% 이하의 수분 함량을 달성하도록) 건조

된 2-MeTHF 용액을 생성하는 단계, 및

[0116] 2ab4. 건조된 2-MeTHF 용액에 물을 첨가하고, 임의로 그 용액을 (예를 들면, 약 60°C 내지 약 65°C의 온도로) 가열하는 단계

[0117]로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0118] 하나의 실시양태에서, 단계 2는, 2d 후, 하기 단계:

[0119] 2e. 2d로부터의 슬러리를 교반하는 단계,

[0120] 2f. (예를 들면, 2-MeTHF의 용액 중의) HCl를 2d 또는 2e로부터의 슬러리에 첨가하는 단계,

[0121] 2g. 2d, 2e 또는 2f의 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각하는 단계,

[0122] 2h. 2g로부터의 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반하는 단계, 및

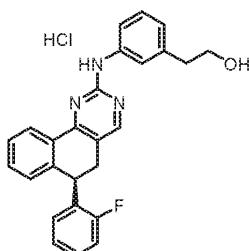
[0123] 2i. 2d, 2e, 2f, 2g 또는 2h로부터의 슬러리를 여과하여 고체 화합물을 4를 생성하는 단계

[0124]로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다.

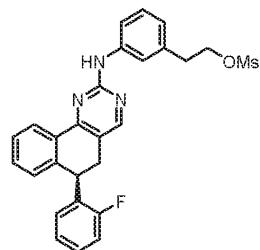
[0125] 하나의 실시양태에서, 단계 2에서 화합물 3의 수율은 70% 이상, 75% 이상 또는 80% 이상이다.

[0126] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은

[0127] 단계 3: 하기 화합물 4를 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)와 반응시켜 하기 화합물 5를 생성하는 단계



[0128]



[0129]

[0130]를 포함한다.

[0131]

하나의 실시양태에서, 단계 3은 화합물 4를 염기(예를 들면, NaOH)로 처리하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 2-MeTHF 중의 화합물 4 슬러리를 생성하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 단계 3은 화합물 4(예를 들면, 2-MeTHF 중의 화합물 4 슬러리)에 염기(예를 들면, NaOH)를 첨가하고, 얻어지는 혼합물을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반하는 단계를 포함한다.

[0132]

하나의 실시양태에서, 단계 3은, 교반 후, 수상을 제거하고 유기상을 유지하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단계 3은 유기상을 (예를 들면, NaCl 용액으로) 세척하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0133]

하나의 실시양태에서, 단계 3은 유기상을 농축하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단계 3은 2-MeTHF를 유기상에 첨가하고, (예를 들면, 0.1% 이하의 수분 함량을 달성할 수 있도록) 추가 증류하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0134]

하나의 실시양태에서, 단계 3은, 화합물 4를 염기로 처리한 후, 혼합물에 트리에틸아민을 첨가하고, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 0°C 내지 약 5°C의 온도로) 냉각하는 단계를 포함한다.

[0135]

하나의 실시양태에서, 단계 3은, 트리에틸아민의 첨가 후, 혼합물에 MsCl를 (예를 들면, 약 1 시간에 걸쳐) 서

서히 첨가하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, MsCl의 첨가 동안, 혼합물의 온도는 약 20°C 이하로 유지된다. 하나의 실시양태에서, MsCl의 첨가 후, 혼합물은 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 가열된다. 하나의 실시양태에서, MsCl의 첨가 후, 혼합물은 (예를 들면, 약 2 시간 동안) 교반된다.

[0136] 하나의 실시양태에서, 단계 3은 화합물 4와 MsCl 간의 반응 후, 추가 트리에틸아민 및 MsCl를 1회, 2회 또는 그 이상 회수로 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 트리에틸아민 및 MsCl의 각각의 첨가 후, 혼합물은 약 1 시간 내지 약 4 시간(예를 들면, 약 1.5 시간) 동안 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반된다.

[0137] 하나의 실시양태에서, 단계 3은, 화합물 4와 MsCl 간의 반응 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 2.5 시간 동안) 교반하고, 혼합물을 침전시켜 2상 혼합물을 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 수상이 수집되고 2-MeTHF로 추출된다. 하나의 실시양태에서, 추출 후, 유기상이 수집되고 임의로 (예를 들면, NaCl 용액으로) 세척되고, 농축된다. 하나의 실시양태에서, 추가 2-MeTHF가 유기상에 첨가되고, 유기상이 (예를 들면, 수분 함량을 (예컨대, 0.1% 이하로) 감소시키도록) 추가 증류된다.

[0138] 하나의 실시양태에서, 단계 3은

[0139] 3a: 화합물 4에 염기(예를 들면, NaOH)를 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 2-MeTHF 중의 화합물 4 슬러리를 생성하는 단계,

[0140] 3b. 트리에틸아민을 첨가하고, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 0°C 내지 약 5°C의 온도로) 냉각하는 단계, 및

[0141] 3c. MsCl를 첨가하고, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 가열하는 단계

[0142]를 포함한다.

[0143] 하나의 실시양태에서, 단계 3은, 3a 후에 그리고 3b 전에, 다음의 단계:

[0144] 3ab1. 화합물 4에 염기(예를 들면 NaOH)를 첨가한 후, 얻어지는 혼합물을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반하는 단계,

[0145] 3ab2. 교반 후, 수상을 제거하고 유기상을 유지하는 단계, 및

[0146] 3ab3. 유기상을 농축하고, 유기상에 2-MeTHF를 첨가하고 유기상을 증류하는 단계

[0147]로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0148] 하나의 실시양태에서, 단계 3은, 3c 후, 다음의 단계:

[0149] 3d. 혼합물에 추가 트리에틸아민 및 MsCl를 1회, 2회, 또는 그 이상의 회수로 첨가하고, 트리에틸아민 및 MsCl의 각각의 추가 첨가 후, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 약 1 시간 내지 약 4 시간(예를 들면, 약 1.5 시간) 동안 교반하는 단계,

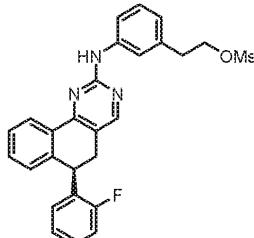
[0150] 3e. 화합물 4와 MsCl간의 반응 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 임의로 혼합물을 (예를 들면, 약 2.5 시간 동안) 교반하고, 수상을 수집하는 단계, 및

[0151] 3f. 수상을 2-MeTHF로 추출하고, 유기상을 수집하는 단계

[0152]로부터 선택된 하나 이상의 단계를 추가로 포함할 수 있다.

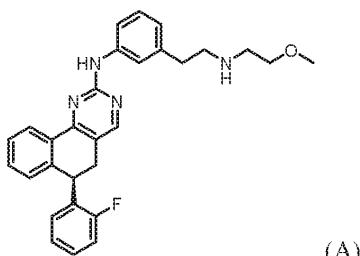
[0153] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은

[0154] 단계 4: 하기 화합물 5를 메톡시에틸아민과 반응시켜 하기 화합물 A를 생성하는 단계



(5)

[0155]



[0156]

[0157] 를 포함한다.

[0158] 하나의 실시양태에서, 단계 4는 메톡시에틸아민을 화합물 5에 첨가하고, 혼합물을 (예를 들면, 90°C 미만(예컨대, 약 40°C 내지 약 70°C, 약 50°C 내지 약 60°C, 또는 약 50°C 내지 약 55°C의 온도로)) 가열하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 혼합물은 (예를 들면, 약 10 시간 내지 약 18 시간, 약 12 시간 내지 약 15 시간, 또는 약 13 시간 동안) 교반된다.

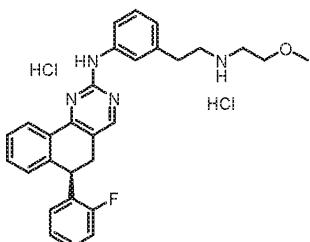
[0159] 하나의 실시양태에서, 단계 4는, 화합물 5와 메틸에톡시아민 간의 반응 후, 용매(예를 들면, 이소프로필아세테이트, 2-MeTHF 또는 디클로로메탄)을 첨가하고, 반응 혼합물에 (예를 들면, 90°C 미만(예컨대, 약 40°C 내지 약 70°C, 약 50°C 내지 약 60°C, 또는 약 50°C 내지 약 55°C)의 온도에서) 물을 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 용매는 이소프로필아세테이트이다. 하나의 실시양태에서, 이소프로필아세테이트 및 물의 첨가 후, 혼합물은 교반되고 침전되어 2상 혼합물을 형성하게 된다. 하나의 실시양태에서, 수상은 수집되고 용매(예를 들면, 이소프로필아세테이트, 2-MeTHF 또는 디클로로메탄)으로 추출된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 이소프로필아세테이트이다. 하나의 실시양태에서, 추출 후, 유기상이 수집되고, 임의로 (예를 들면, 물로) 세척되며, 중류되어 슬러리를 형성하게 된다. 하나의 실시양태에서, 중류를 통한 이소프로필아세테이트의 제거를 허용하는 용매가 슬러리에 첨가된다. 하나의 실시양태에서, 용매는 이소프로필아세테이트보다 더 높은 비점을 갖는 비극성 탄화수소 용매이다. 하나의 실시양태에서, 비극성 탄화수소 용매는 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 알칸(예를 들면, C<sub>7</sub> 알칸, C<sub>8</sub> 알칸, C<sub>9</sub> 알칸, C<sub>10</sub> 알칸, C<sub>11</sub> 알칸, 또는 C<sub>12</sub> 알칸)이다. 하나의 실시양태에서, 비극성 탄화수소 용매는 n-헵탄이다. 하나의 실시양태에서, 용매(예를 들면, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 알칸, 예컨대 n-헵탄)의 첨가 후, 슬러리는 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 약 16 시간 동안 교반된다.

[0160] 하나의 실시양태에서, 단계 4는 슬러리를 여과하여 고체 화합물 A를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0161] 하나의 실시양태에서, 단계 4는 화합물 A를 (예를 들면, 비극성 탄화수소 용매, 예컨대 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 알칸(예, C<sub>7</sub> 알칸, C<sub>8</sub> 알칸, C<sub>9</sub> 알칸, C<sub>10</sub> 알칸, C<sub>11</sub> 알칸, 또는 C<sub>12</sub> 알칸)으로) 세척하고, 화합물 A를 (예를 들면, 약 40°C 내지 약 45°C의 온도에서) 건조시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

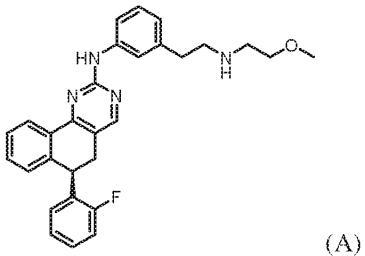
[0162] 하나의 실시양태에서, 단계 4에서 화합물 A의 수율은 75% 이상, 80% 이상 또는 85% 이상이다.

[0163] 또한, 본 출원은, 하기 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 제조하는 방법으로서,



[0164]

[0165] 단계 5a: 하기 화합물 A를 HCl과 반응시키는 단계



[0166] 를 포함하는 제조 방법을 제공한다.

[0168] 하나의 실시양태에서, 화합물 A는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 제조된다.

[0169] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는 화합물 A의 용액에 HCl를 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 화합물 A를 아세톤 중에 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 용해시키는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, HCl은 화합물 A 용액에 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서 첨가된다. 하나의 실시양태에서, HCl은 화합물 A 용액에 서서히 (예를 들면, 약 60 분에 걸쳐) 첨가된다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A는 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서 HCl과 반응하게 된다.

[0170] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는, 화합물 A와 HCl 간의 반응 후, 아세톤을 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 아세톤은 서서히 (예를 들면, 약 1.75 시간 동안) 첨가된다.

[0171] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는, 화합물 A와 HCl 간의 반응 후, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체 시드를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0172] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는 아세톤을 (예를 들면, 약 50°C 내지 약 55°C의 온도에서) 슬러리에 첨가하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 아세톤은 서서히 (예를 들면, 약 4.25 시간에 걸쳐) 첨가된다.

[0173] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도로) 냉각하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 서서히 (예를 들면, 약 2.5 시간에 걸쳐) 냉각된다.

[0174] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C 내지 약 25°C의 온도에서) 교반하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 약 4.5 시간 동안 교반된다.

[0175] 하나의 실시양태에서, 단계 5a는 슬러리를 여과 및 건조하여 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0176] 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 제조하는 방법은, 단계 5a 후, 단계 5b: 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 재결정화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0177] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 아세톤 및 물과 혼합하는 단계, 및 혼합물을 가열하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 혼합물은 약 40°C 내지 약 55°C(예를 들면, 약 45°C 내지 약 52°C, 또는 약 50°C)의 온도로 가열된다.

[0178] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 아세톤을 혼합물에 첨가하는 단계로서, 임의로 이에 선행하여 혼합물을 여과 및 가열하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 혼합물은 (예를 들면, 50°C 초과(예컨대, 약 55°C)로) 가열된다. 하나의 실시양태에서, 아세톤의 첨가 후, 혼합물은 (예를 들면, 55°C 미만(예컨대, 약 50°C)로) 냉각된다.

[0179] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체 시드를 첨가하여 슬러리를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0180] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 슬러리를 (예를 들면, 약 50°C에서) 교반하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

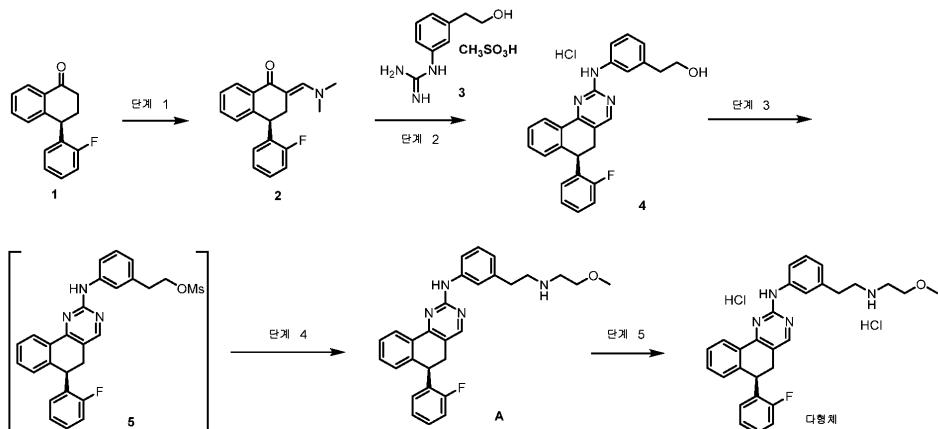
하나의 실시양태에서, 슬러리는 약 30분 동안 교반된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 교반 후 (예를 들면, 약 20°C로) 냉각된다.

[0181] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 슬러리를 (예를 들면, 약 20°C에서 약 40°C로) 가열하고, 아세톤을 (예를 들면, 40°C에서) 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 아세톤의 첨가 후 (예를 들면, 약 40°C에서 20°C로) 냉각된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 냉각 후 (예를 들면, 약 20°C에서) 교반된다. 하나의 실시양태에서, 슬러리는 약 12 시간 내지 약 24 시간(예를 들면, 약 12 시간, 약 16 시간, 약 20 시간 또는 약 24 시간) 동안 교반된다.

[0182] 하나의 실시양태에서, 단계 5b는 슬러리를 (예를 들면, 아세톤으로) 세척하고, 슬러리를 여과하여 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0183] 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 14.9, 23.1, 및 23.8° 2θ에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 14.9, 23.1, 23.8 및 24.8° 2θ에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 13.9, 14.9, 21.8, 22.3, 23.1, 23.8, 24.8, 28.1 및 28.7° 2θ에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 11.6, 13.9, 14.9, 19.0, 21.8, 22.3, 23.1, 23.8, 24.8, 25.3, 28.1, 28.2, 및 28.7° 2θ에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 도 1에서 설정된 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0184] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 하기 반응식 I로 도시되어 있다.



[0185]

[0186] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 수율로 생성한다. 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 수율로 생성한다.

[0187]

하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 실질적으로 순수한 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 생성한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "순도"는 종래 기술에서 통상적으로 이용된 분석 방법(예를 들면, HPLC)을 기초로 한 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 언급한 것이다. 순도는 화합물의 "유기" 순도를 기초로 하고, 물, 용매 등의 임의의 양의 측정값을 포함하는 것이 아니다. 하나의 실시양태에서, 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 순도는, 예를 들면 HPLC에서 피크 하에 있는 면적을 비교함으로써, 기준 표준물질, 예를 들면 화합물 A의 기지 샘플의 순도와 비교된다. 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 약 96% 초과의 순도를 갖는다. 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체는 약 98% 초과의 순도를 갖는다. 예를 들면, 본 출원의 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 순도는 96.0%, 96.1%, 96.2%, 96.3%, 96.4%, 96.5%, 96.6%, 96.7%, 96.8%, 96.9%, 97.0%, 97.1%, 97.2%, 97.3%, 97.4%, 97.5%, 97.6%, 97.7%, 97.8%, 97.9%, 98.0%, 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99.0%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%,

99.7%, 99.8%, 또는 99.9%이다. 예를 들면, 본 출원의 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 순도는 98.0%, 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%, 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99.0%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%이다. 예를 들면, 본 출원의 방법에 따라 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 순도는 98.0%, 98.5%, 99.0%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%이다.

[0188] 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 고순도 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 대량 규모(예를 들면, 상업적 규모)로 제조한다. 용어 "상업적 규모"는 적어도 100 g의 단일 배치의 제조량을 언급한 것이다. 하나의 실시양태에서, 본 출원의 방법은 고순도 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 적어도 100 g, 적어도 200 g, 적어도 500 g, 적어도 1 kg, 적어도 2 kg, 또는 적어도 5 kg의 대량으로 제조한다.

#### 특성화 방법 및 검정

##### [0190] $^1\text{H}$ 핵 자기 공명( $^1\text{H}$ NMR)

[0191]  $^1\text{H}$ -NMR 실험은 Bruker AV400(주파수: 400 MHz) 상에서 수행하였다. 실험은 적당한 용매 중에서 수행하였고, 각 샘플은 약 10 mM 농도로 제조하였다.

##### [0192] 이온 크로마토그래피

[0193] 10 mg 샘플을 칭량하고, 5 mL의 수(또는 물:메탄올{4%}) 중에 희석한 후, 다음의 실험 조건을 이용하여 클로라이드 함량에 대하여 분석하였다:

[0194] 기기: Dionex 크로마토그래피 시스템

[0195] 컬럼: Dionex IonPac AS14A-5  $\mu\text{m}$ , 3 x 150 mm

[0196] 가드 컬럼: Dionex IonPac AG14A-5  $\mu\text{m}$ , 3 x 30 mm

[0197] 이동상: 15 mM 수산화칼륨

[0198] 유량: 0.6 mL/min

[0199] 운전시간: 25 분

[0200] 검출기 억제: 50 mA, 물 재생제(water regenerant), 필요한 경우

[0201] 컬럼 온도: 30°C

[0202] 주입 부피: 25  $\mu\text{L}$

##### [0203] 고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출(HPLC-UV)

[0204] 순도는 샘플을 아세토니트릴:물(50%) 중에서 100 mg/mL로 제일 먼저 희석함으로써 측정하였다. 용해도는 900  $\mu\text{L}$  아세토니트릴:물(50%) 중에 100  $\mu\text{L}$  포화 용액을 희석함으로써 측정하였다. 이어서, 샘플은 다음의 실험 조건을 이용하여 분석하였다:

[0205] 설정 1:

[0206] 기기: Agilent 1100

[0207] 컬럼: Phenomenex Luna C18 5  $\mu\text{m}$  150x4.6mm LC/031

[0208] 컬럼 온도: 25°C

[0209] 자동 샘플러 온도: 20°C

[0210] UV 파장: 255 nm

[0211] 주입 부피: 5  $\mu\text{L}$

[0212] 유량: 1 mL/min

[0213] 이동상 A: 0.1% TFA

[0214] 이동상 B: 아세토니트릴 중의 0.085% TFA

[0215] 구배 프로그램:

시간(분)	용매 B [%]
0	5
45	95
55	95
55.1	5
60	5

[0216]

[0217] 설정 2:

[0218] 기기: Agilent 1100

[0219] 컬럼: Phenomenex Luna C18 5 μ 150x4.6mm LC/031

[0220] 컬럼 온도: 25°C

[0221] 자동 샘플러 온도: 주위 온도

[0222] UV 파장: 280 nm

[0223] 주입 부피: 5 μL

[0224] 유량: 1 mL/min

[0225] 이동상 A: 95:5:01% v/v/v/ H<sub>2</sub>O:메탄올:TFA

[0226] 이동상 B: 95:5:01% v/v/v/ 메탄올:H<sub>2</sub>O:TFA

[0227] 구배 프로그램:

시간(분)	용매 A [%]	용매 B [%]
0.0	90	10
8.0	65	35
10.0	30	70
24.0	20	80
30.0	5	95
35.0	0	100
35.1	90	10
40.0	90	10

[0228]

### 생물학적 검정법

[0229]

본 출원은 본 출원의 화합물이 생물학적 활성을 평가하는 방법을 제공한다. 하나의 방법에서, 효소 활성에 기초로 한 검정법이 이용될 수 있다. 하나의 특정 효소 활성 검정법에서, 효소 활성은 카나제(예를 들면, FGFR)로부터 유래한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "키나제"는 ATP로부터 단백질 및 웹티드 내의 Ser/Thr 또는 Tyr의 측쇄 상의 히드록실 기로의 γ-포스페이트 전이를 촉매화하며, 그리고 각종 중요한 세포 기능, 예컨대 신호 전달, 분화 및 증식의 조절과 밀접하게 관련이 있는 효소를 언급한 것이다. 바람직하게는, 검정된 키나제는 티로신 카나제(예를 들면, FGFR)이다.

[0230]

본 출원의 화합물에 의해 일어나는 효소 활성에서의 변화는 개시된 검정법에서 측정될 수 있다. 효소 활성에서의 변화는 특정 기질의 인산화의 정도에서의 변화를 특징으로 할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "인산화"는 단백질 및 유기 분자를 포함하는 기질에 포스페이트 기를 부가하는 것을 언급하며, 단백질의 생물학적 활성을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 바람직하게는, 검정 및 측정된 인산화는 티로신 잔기에 포스페이트 기를 부가하는 것을 수반한다. 그 기질은 웹티드 또는 단백질일 수 있다.

[0231]

일부 검정법에서, 면역학적 시약, 예를 들면 항체 및 항원이 사용된다. 일부 검정법에서는 형광성이 효소 활성의 측정에서 이용될 수 있다. 개시된 화합물의 생물학적 활성을 평가하는 특정 방법이 실시예에 기술되어 있다.

- [0233] 해당 기술 분야의 당업자라면, 본 명세서에서 개시되어 있는 공지된 기법 또는 동등 기법의 상세한 설명에 대한 일반적인 참고 텍스트를 언급할 수 있다. 이를 텍스트로는 Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3<sup>rd</sup> edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>th</sup> edition(1990)이 포함된다. 물론, 이를 텍스트는 또한 개시내용의 양태를 구성하거나 그 양태를 이용할 때 참조될 수 있다.
- [0234] 약학 조성물
- [0235] 또한, 본 개시내용은 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와의 조합으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0236] "약학 조성물"은 대상자에게 투여하기에 적합한 형태인, 본 출원의 화합물을 함유하는 제제이다. 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 벌크 상태로 존재하거나 단위 제형(unit dosage form)으로 존재한다. 단위 제형은, 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 비롯하여 각종 형태 중 임의의 것이다. 조성물의 단위 용량 중의 활성 성분(예를 들면, 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체의 제제)의 분량은 유효량이며, 관련된 특정 치료에 따라 달라진다. 해당 기술 분야의 당업자라면, 경우에 따라 환자의 연령 및 병태에 따라 좌우되는 용량에 대한 일상적인 변동을 구성하는 것이 필요하다는 점을 이해할 수 있을 것이다. 그 용량은 또한 투여 경로에 따라 좌우될 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 구강, 설하, 흉강내, 척추강내, 비강내 경로 등을 비롯하여 다양한 경로가 간주된다. 본 개시내용의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형은 산제, 스프레이제, 연고제, 폐이스트제, 크림제, 로션제, 젤제, 용액제, 패치제 및 흡입제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합되고, 필요할 경우 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.
- [0237] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 "약학적으로 허용가능한"이란, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여, 정상적인 의료적 판단의 영역 내에서, 과도한 독성, 자극, 알리지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 제형을 언급한 것이다.
- [0238] "약학적으로 허용가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로 바람직하거나 그 외에도 바람직한 약학 조성물을 제조할 때 유용한 부형제를 의미하고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 약학적 용도로 허용가능한 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 그러한 부형제를 하나 또는 그 이상으로 포함한다.
- [0239] 본 개시내용의 약학 조성물은 이의 의도한 투여 경로와의 상용성을 갖도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들면 정맥내, 피내, 피하내, 경구(예를 들면, 흡입), 경피(국소), 및 점막내 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용된 용액 또는 혼탁액은 다음의 성분: 멸균된 희석제, 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 나트륨 비스설파이트; 퀼레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 등장성을 조절하기 위한 제제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로즈를 포함할 수 있다. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회 투여용 바이알 내에 봉입될 수 있다.
- [0240] 본 출원의 화합물 또는 약학 조성물이 화학요법 치료에 현행 이용되는 잘 공지된 방법 중 다수의 방법에 의해 대상자에게 투여될 수 있다. 예를 들면, 암의 치료에 있어서, 본 출원의 화합물이 종양 내로 직접 주입될 수 있거나, 혈액 또는 체강 내로 주입될 수 있거나, 또는 경구 복용될 수 있거나, 또는 패치 사용으로 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 용량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하지만, 허용불가능한 부작용을 야기할 정도로 높지 않아야 한다. 질환 병태(예를 들면, 암, 전암 등)의 상태 및 환자의 건강은 치료 후 합리적인 기간 내내 그리고 그 기간 동안 가까이 모니터링되어야 하는 것이 바람직하다.
- [0241] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 방지할 수

있거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타낼 수 있는 약학 제제의 양을 언급한 것이다. 그 효과는 해당 기술 분야에서 공지된 임의의 검정 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상자에 있어서 정확한 유효량은 대상자의 체중, 크기 및 건강; 병태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제 배합에 따라 좌우될 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의의 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 양태에서, 치료하고자 하는 질환 또는 병태는 암이다. 다른 양태에서, 치료하고자 하는 질환 또는 병태는 세포 증식 장애이다.

[0242] 임의의 화합물에 있어서, 치료적 유효량은, 세포 배양 검정법에서, 예를 들면 신생물 세포의 세포 배양 검정법에서, 또는 동물 모델, 일상적으로 래트, 마우스, 래빗, 도그 또는 피그에서 초기 평가될 수 있다. 그 동물 모델은 또한 적합한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 이어서, 그러한 정보는 인간에서 투여하기에 유용한 용량 및 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효율 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준적인 약학 절차, 예를 들면 ED<sub>50</sub>(집단의 50%에서 치료적 유효량) 및 LD<sub>50</sub>(집단의 50%에 이르는 치사량)에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 간의 용량 비율은 치료 지수이고, 그것은 그 비율, LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>로서 표시될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 그 용량은 사용된 제형, 환자의 민감도, 및 투여 경로에 따라 좌우되는 그러한 범위 내에서 다양하게 할 수 있다.

[0243] 용량 및 투여는 활성제(들)의 충분한 수준을 제공하거나, 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자는 질환 상태의 중증도, 대상자의 일반 건강, 대상자의 연령, 체중 및 성별, 다이어트, 투여 시간 및 빈도, 약물 배합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 포함한다. 장기간 작용 약학 조성물은 특정 제제의 반감기 및 클리어런스 속도에 따라 좌우되어 3일 내지 4일마다, 주마다, 또는 2주마다 투여될 수 있다.

[0244] 본 출원의 활성 화합물을 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 공지되어 있는 방식으로, 예를 들면 종래의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제법(dragee-making), 분말화, 유화, 캡슐화, 포획화(entraping), 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 종래의 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적당한 제제가 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다.

[0245] 주입가능한 용도에 적합한 약학 조성물은 멸균된 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균된 주입가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제제를 위한 멸균된 분말을 포함한다. 정맥내 투여에 있어서, 적합한 담체는 생리학적 염수, 정균성 물, Cremophor EL™(뉴저지주 파르십파니 소재의 BASF) 또는 포스페이트 완충된 염수(PBS)를 포함한다. 모든 사례에서, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재할 정도로 유체이어야 한다. 그것은 제조 및 보관의 조건 하에 안정해야 하고, 미생물, 예컨대 세균 및 곰팡이의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는 용매 또는 분산 매질, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적당한 유동성은, 예를 들면 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산의 사례에서의 요구된 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용을 방지하는 것은 다양한 항박테리아제 및 항곰팡이제, 예를 들면 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 사례에서, 등장제, 예를 들면 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물 내에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주입가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연하는 제제, 예를 들면 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 내에 포함함으로써 발생될 수 있다.

[0246] 멸균된 주입가능한 용액은 적당한 용매 중에 활성 화합물을 요구된 양으로, 필요한 경우, 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 그 성분들의 조합과 함께 혼입하고, 이어서 여과 멸균을 실시함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 요구된 다른 성분을 함유하는 멸균된 매체 내로 활성 화합물을 혼입함으로써 제조된다. 멸균된 주입가능한 용액의 제조를 위한 멸균된 분말의 사례에서, 제조 방법은 활성 성분 + 사전 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가 원하는 성분과의 분말을 산출하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0247] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용가능한 약학적 허용가능한 담체를 포함한다. 그 조성물은 젤라틴 캡슐 내에 봉입될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적에 있어서, 활성 성분은 부형제와 함께 혼입될 수 있으며, 정제, 트로키제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구 적용되고, 스위싱(swishing)하며, 뱉거나 삼키게 된다. 약학적으로 상용성 결합제 및/또는 어쥬반트 물질이 조

성물의 부분으로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등이 다음의 성분 또는 유사 성질의 화합물: 결합제, 예컨대 마이크로결정질 셀룰로즈, 겹 트라칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토즈, 봉해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분; 활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 유동화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로즈 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 폐퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지 향미제 중 임의의 것을 함유할 수 있다.

[0248] 흡입 투여에 있어서, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들면 이산화탄소와 같은 가스를 함유하는 가압 용기 또는 분배기의 형태로, 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 전달될 수 있다.

[0249] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여에 있어서는, 침투하고자 하는 배리어에 대하여 적합한 침투제(penetrant)가 제제에 사용된다. 그러한 침투제는 일반적으로 해당 기술 분야에서 공지되어 있고, 예를 들면 경점막 투여에 있어서, 시제, 담즙산 염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이제 또는 좌제의 사용을 통해 달성을 수 있다. 경피 투여에 있어서, 활성화합물은 일반적으로 해당 기술 분야에서 공지되어 있는 바와 같이 연고제, 살브제(salve), 젤제, 또는 크림제로 제제화된다.

[0250] 활성화합물은 체내로부터의 급속한 제거에 대하여 화합물을 보호하는 약학적 허용가능한 담체에 의해, 예컨대 임플란트 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 비롯한 방출 제어형 제제로서 제조될 수 있다. 생분해성, 생적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리언히드라이드, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 그러한 제제의 제조를 위한 방법이 해당 기술 분야의 당업자에게는 명백히 이해될 수 있을 것이다. 그러한 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 얻어질 수 있다. (바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 지닌 감염된 세포에 대하여 표적화된 리포좀을 비롯한) 리포좀 혼탁액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다. 그것은 해당 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법, 예를 들면 미국 특허 번호 4,522,811에 기술된 바와 같은 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0251] 투여 용이성 및 용량 균일성을 위한 단위 제형으로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 단위 제형은 치료하고자 하는 대상자를 위한 단일 용량으로서 적합하게 된 물리적 불연속 단위를 언급한 것이며, 각각 단위는 요구되는 약학적 담체와의 회합으로 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성화합물의 선결정된 분량을 함유한다. 개시내용의 단위 제형을 위한 명세내용은 활성화합물의 독특한 특징 및 달성하고자 하는 구체적인 치료 효과에 의해 지시되어 있고, 그 특징 및 치료 효과에 따라 직접 좌우된다.

[0252] 치료 적용에 있어서, 개시내용에 따라 사용된 약학 조성물의 용량은, 선택된 용량에 영향을 미치는 다른 인자들 중에서도 특히, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상 병태, 및 요법을 실시하는 임상의 또는 전문의의 경험 및 판단에 따라 좌우되어 달라진다. 일반적으로, 용량은 종양의 성장을 지연하고, 바람직하게는 감소시키고, 또한 바람직하게는 암의 완전한 감소를 유도하는 것을 결과적으로 얻기에 충분해야 한다. 용량은 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 1일당 약 5000 mg/kg의 범위일 수 있다. 약학 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 자격을 갖춘 관찰자에 의해 기록된 바와 같이 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 예를 들면, 환자에서의 종양의 감소는 종양의 직경을 참조하여 측정될 수 있다. 종양의 직경에서의 감소는 감소를 가리킨다. 감소는 또한 치료를 중단한 후 종양이 재발하지 않는 것에 의해서도 나타난다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "용량 유효 방식"은 대상자 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하는 활성화합물의 양을 언급한 것이다.

[0253] 약학 조성물은 투여를 위한 사용설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기 내에 포함될 수 있다.

[0254] 본 출원의 화합물은 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 구강, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장내, 흉강내, 척수강내, 및 비경구 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 비경구 투여된다. 하나의 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 해당 기술 분야의 당업자라면, 특정한 투여 경로의 이점을 인지할 수 있을 것이다.

[0255] 그 화합물을 이용하는 용량 섭생은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의료적 병태; 치료하고자 하는 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용된 특정 화합물을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 일반적인 숙련자인 전문의 또는 수의사라면, 병태의 진행을 방지하거나, 저해하거나, 또는 정지하는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.

[0256] 본 개시내용의 개시된 화합물의 제제화 및 투여를 위한 기법은 문헌[Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 찾아 볼 수 있다. 실시양태에서, 본 명세서에서 기술된 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와의 조합으로 약학 제제에서 사용된다. 적

합한 약학적으로 허용가능한 담체는 비활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균된 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 그 화합물은 본 명세서에서 기술된 범위에 있는 원하는 용량을 제공하게 충분한 양으로 그러한 약학 조성물 내에 존재할 것이다.

[0257] 본 명세서에서 사용된 모든 백분율 및 비율은, 달리 지시되어 있지 않은 한, 중량을 기준으로 한다. 본 개시내용의 다른 특색 및 이점은 상이한 실시예로부터 명백하게 이해된다. 그 제공된 실시예는 본 개시내용의 실시에서 유용한 다른 성분 및 방법을 예시한 것이다. 그 실시예는 특허청구된 개시내용을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 개시내용에 근거할 때, 당업자라면, 본 개시내용을 실시하는데 유용한 다른 성분 및 방법을 확인하여 이용할 수 있다.

#### 치료 방법

[0259] 본 출원은, 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 대상자에서 그러한 세포 증식 장애를 치료하기 위한 방법으로서, 본 출원 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디하이드로클로라이드 염의 치료적 유효량을 그 대상자에게 투여함으로써 실시되는 치료 방법을 제공한다. 또한, 본 출원은, 세포 증식 장애의 치료를 필요로 하는 대상자에서 그러한 세포 증식 장애로부터 보호하는 방법으로서, 본 출원 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디하이드로클로라이드 염의 치료적 유효량을 그 대상자에게 투여함으로써 실시되는 보호 방법을 제공한다. 세포 증식 장애는 암 또는 전암성 병태일 수 있다. 추가로, 본 출원은 세포 증식 장애의 치료 또는 예방에 유용한 약제의 제조를 위한 본 출원의 방법에 의해 제조된 화합물 A 또는 이의 염, 또는 화합물 A 디하이드로클로라이드 염의 다형체의 용도를 제공한다.

[0260] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, ~ 치료를 필요로 하는 대상자"는 세포 증식 장애를 갖는 환자, 또는 그 집단에 대한 세포 증식 장애가 크게 발병할 증가된 위험을 갖는 환자이다. ~ 치료를 필요로 하는 대상자는 전암성 병태를 가질 수 있다. 바람직하게는, ~ 치료를 필요로 하는 대상자가 암을 갖는다. "대상자"는 포유동물을 포함한다. 그 포유동물은 임의의 포유동물, 예를 들면 인간, 영장류, 새, 마우스, 래트, 가금류, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.

[0261] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "세포 증식 장애"는 세포의 미조절된 성장 또는 비정상 성장 또는 둘 다가 암성일 수 있거나 비암성일 수 있는 원하지 않은 병태 또는 질환의 발병을 유도할 수 있는 병태를 언급한 것이다. 예시적인 세포 증식 장애는 세포 분할이 비조절되는 각종 병태를 포함한다. 예시적인 세포 증식 장애는 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 병태, 계내 종양, 캡슐화 종양, 전이성 종양, 액상 종양, 고형 종양, 면역학적 종양, 혈액 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종, 및 급속 분할 세포를 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "급속 분할 세포"는 동일 조직 내에 있는 인접 또는 병치 세포 중에서 특히 예상 또는 관찰되는 것을 초과하거나 그 예상 또는 관찰되는 것보다 더 큰 속도로 분할되는 임의의 세포로서 정의된다.

[0262] 세포 증식 장애는 전암 또는 전암성 병태를 포함한다. 세포 증식 장애는 암을 포함한다. 바람직하게는, 본 명세서에서 제공된 방법은 암의 징후를 치료 또는 경감하는데 이용된다.

[0263] 용어 "암"은 고형 암 뿐만 아니라 혈액 종양 및/또는 악성종양을 포함한다. "전암 세포" 또는 "전암성 세포"는 전암 또는 전암성 병태인 세포 증식 장애를 나타내는 세포이다. "암 세포" 또는 암성 세포"는 암인 세포 증식 장애를 나타내는 세포이다.

[0264] 예시적인 비암성 병태 또는 장애로는 류마티스성 관절염; 염증; 자가 면역 질환; 림프 증식성 병태; 말단 비대증; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 병태; 패혈증; 패혈성 쇼크; 내독소 충격; 그램 음성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 천식; 성인 호흡 곤란 증후군; 만성 폐색성 폐 질환; 만성 폐 염증; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 궤양성 대장염; 궤장 섬유증; 간 섬유증; 급성 및 만성 신장 질환; 과민성 장 증후군; 발열(pyresis); 재협착증; 뇌 말라리아; 뇌졸중 및 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 급성 및 만성 통증; 알리지성 비염; 알리지성 결막염; 만성 심부전; 급성 관상동맥 증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈만편모충증; 라임병; 라이터 증후군; 급성 활막염; 근육 변성(muscle degeneration), 활액낭염; 건염; 건초염; 탈출, 파열 또는 탈출 추간판 증후군; 골화석증; 혈전증; 재협착증; 규폐증; 폐 사르코시스(pulmonary sarcosis); 골 흡수 질환, 예컨대 골다공증; 이식편 대 숙주 반응; 다발성 경화증; 루프스; 섬유근통; AIDS 및 다른 바이러스 질환, 예컨대 대상 포진, 단순 포진 I형 또는 II형, 인플루엔자 바이러스 및 거대세포 바이러스; 진성 당뇨병을 들 수 있지만, 이들에 국한되는 것은 아니다.

[0265] 예시적인 암으로는 부신피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문암, 항문 직장암, 항문관암, 충수암,

소아 소뇌 별아교세포종, 소아 대뇌 별아교세포종, 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 담관계 암(biliary cancer), 간외 담도암, 간내 담도암, 방광암, 요로 방광암, 골관절암, 골육종 및 악성 섬유 조직구 종, 뇌암, 뇌종양, 뇌간 교종, 소뇌 별아교세포종, 대뇌 별아교세포종/악성 교종, 뇌실막세포종, 수모세포종, 천막상부 원시 신경외배엽성 종양, 시각 경로 및 시상하부 교종, 유방암, 기관지 선종/유암종, 카르시노이드 종양, 위장암, 신경계 암, 신경계 림프종, 중추 신경계 암, 중추 신경계 림프종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수원성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 림프성 신생물, 균상식육종, 세자리(Seziary) 증후군, 장궁내막암, 식도암, 두개외 생식세포 종양, 고환외 생식세포 종양, 간외 담도암, 안암, 안구내 흑색종, 망막아세포종, 담낭암, 위(위장)암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 난소 생식세포 종양, 임신성 음모성 종양 교종, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 안구암, 도세포 종양(췌장 내분비), 카포시 육종, 신장암, 신암, 신장암, 후두암, 급성 아림프구성 백혈병, 급수 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수원성 백혈병, 텔세포 백혈병, 순암 및 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, ATDS-관련 림프종, 비호지킨 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 수모세포종, 흑색종, 안내(안) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 중피종, 전이성 편평 목부 암, 구강암, 설암, 다중 내분비 신생물 증후군, 균상식육종, 골수형성이상 증후군, 골수형성이상/골수증식 질환, 만성 골수원성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 장애, 비인두암, 신경아세포종, 구두암, 구강암, 구인두암, 난소암, 난소 상피암, 난소 저악성 잠재성 종양, 췌장암, 췌장 도세포 암, 부비동/비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 송파모세포종 및 천막상부 원시 신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 혈장 세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 아세포종, 전립선암, 직장암, 신우 및 요관암, 이행 세포암, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종 종양의 유잉 부류(ewing family), 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 메르켈 세포 피부암종, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 위(위장)암, 천막상부 원시 신경외배엽성 종양, 고환암, 인후암(throat cancer), 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관 및 다른 뇨 기관의 이행 세포암, 임신성 음모성 종양, 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁 육종, 자궁체부암, 질암, 외음부암, 및 빌름스 종양을 들 수 있지만, 이들에 국한되는 것은 아니다.

[0266] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "치료하는" 또는 "치료한다"는 질환, 병태 또는 장애와 싸울 목적으로 환자를 관리 및 케어하는 것을 설명하며, 본 개시내용의 화합물을 투여하여 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 경감하거나, 또는 그 질환, 병태 또는 장애를 제거하는 것을 포함한다.

[0267] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "예방하는" 또는 "예방한다"는 그 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소 또는 제거하는 것이다.

[0268] 본 명세에서 사용된 바와 같이, 용어 "경감한다"는 장애의 신호 또는 증상의 중증도가 감소되는 과정을 기술하는 것을 의미한다. 중요하게도, 신호 또는 증상이 제거되는 일 없이 경감될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 출원의 약학 조성물의 투여는 신호 또는 증상의 제거를 유도하지만, 제거가 반드시 요구되는 것은 아니다. 유효 용량은 신호 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다. 실제 예를 들면, 복수 위치에서 일어날 수 있는 암과 같은 장애의 신호 또는 증상은, 암의 중증도가 복수 위치 중 하나 이상 내에서 감소된다면, 경감된다.

[0269] 본 명세에서 사용되는 바와 같이, 용어 "증상"은 질환, 질병, 손상 또는 무언인가가 체내에서 잘못되어 있다는 것을 나타내는 표시로서 정의된다. 증상은 그 증상을 경험하는 개체에 의해 느껴지거나 주지되지만, 다른 개체에 의해 용이하게 주지될 수 없다.

[0270] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "신호"는 무엇인가가 체내에서 잘못되어 있다는 것을 나타내는 표시로서 정의된다. 하지만, 신호는 의사, 간호사 또는 다른 건강 관리 전문의에 의해 이해될 수 있는 사항으로서 정의된다.

[0271] 실시예

[0272] 실시예 1. 화합물 2의 제조

[0273] 출발 물질: (R)-4-(2-플루오로페닐)-3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온(화합물 1)

[0274] 시약: N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA)

[0275] 용매: 이소프로필 알콜(iPrOH), n-헵탄

[0276] 50 갤론 반응기에 화합물 1(8.0 kg, 33.3 mol, 1.0 eq), 이어서 이소프로필 알콜(*i*PrOH, 19.2 kg, 24.5 L, 3 vol) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(DMF-DMA, 15.8 kg, 133.2 mol, 4.0 eq)을 채워 넣었다. 이 뱃치를 (80~85°C) 가열하여 19 시간 환류시켰다. 반응을 5~55°C로 냉각하고, n-헵탄(54.9 kg, 80.2 L, 10 vol)을 온도 50~55°C 유지하면서 첨가하였다. n-헵탄의 첨가를 일단 완료한 후, 얻어지는 슬러리를 100 갤론 반응기로 옮기고, 50~55°C에서 교반하였다. 추가 n-헵탄(54.9 kg, 80.2 L, 10 vol)을 내부 온도 50~55°C 유지하면서 100 갤론 반응기에 첨가하였다. 이어서 그 혼합물을 20~25°C로 냉각하고, 1시간 동안 유지한 후, 0~5°C로 추가 냉각하였다. 1시간 유지 후, 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 차가운(0~5°C) n-헵탄(218 kg, 31.8 L, 8 vol)으로 세척하였다. 그 고체를 20~25°C에서 19 시간 동안 진공 하에 건조시켜 화합물 2(8.5kg, 87% 수율, 98.4% AUC)를 황색 고체로서 얻었다.

### [0277] 실시예 2. 화합물 4의 제조

[0278] 출발 물질: (R)-2-((디메틸아미노)메틸렌)-4-(2-플루오로페닐)-3,4-디히드나프탈렌-1(2H)-온(화합물 2), 1-(3-(2-히드록시에틸)페닐)구아닌 메탄설포네이트(화합물 3)

[0279] 시약: 36% 염산(HCl), 염화나트륨(NaCl), 에탄올 중의 21% 나트륨 에톡사이드(NaOEt/EtOH)

[0280] 용매: 2-메틸 테트라히드로푸란(2-MeTHF)

[0281] 100 갤론 반응기에 화합물 3(8.4 kg, 30.6 mol, 1.06 eq), 이어서 2-메틸테트라히드로푸란(2-MeTHF, 93.8 kg, 109.8 L, 13 vol) 및 에탄올 중의 21% 나트륨 에톡사이드(9.8 kg, 11.3 L, 1.06 eq)를 채워 넣었다. 이 혼합물을 20~25°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 화합물 2(8.5kg, 28.8 mol, 1.0 eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응은, 반응 종결에 대한 표적 명세사항이 달성될 때까지, (75~80°C) 가열하여 36 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 20~25°C로 냉각하고, 3% NaCl(3 x 42L, 3 x 5 vol)로 세척하였다. 유기층을 진공 증류하여 85L(10 vol)에 이르게 하였고, 2-MeTHF(36.2 kg, 42.4 L, 5 vol)로 5회 추적하여 소정의 수분 함량 ≤ 0.5%(0.52%)를 달성하였다. 건조된 2-MeTHF 용액(85 L, 10 vol)을 추가 2-MeTHF(72.7 kg, 85.1 L, 10 vol)로 세척하고, 광택 여과하였다. 물(0.8 kg)을 첨가하여 2-MeTHF 중의 물의 1% 용액을 제조하고, 혼합물을 6~65°C로 가열하였다. 2-MeTHF 중의 HCl의 0.5M 용액(20.8 L, 10.4 mol, 0.36 eq)을 60~65°C의 온도 유지하면서 0.5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 얻어지는 용액에 화합물 4 시드(85g, 1 wt%)를 시딩하고, 1시간 교반한 후, 추가로 2-MeTHF 중의 HCl의 0.5M 용액(41.5 L, 21.2 mol, 0.74 eq)를 1.4 시간에 걸쳐 첨가하였다. 60~65°C에서 11 시간 동안 교반한 후, 슬러리를 20~25°C로 2 시간에 걸쳐 냉각한 후, 20~25°C에서 추가 16 시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 2-MeTHF(29.0 kg, 34 L, 4 vol)로 2회 세척하였다. 고체를 진공 하에 45°C에서 17.5 시간 동안 건조시켜 화합물 4(10.4 kg, 81%, 99.4% AUC)를 황색 고체로서 수득하였다.

### [0282] 실시예 3. 화합물 5 및 화합물 A의 제조

[0283] 출발 물질: 화합물 4, 메탄설포닐 클로라이드(MsCl)[CAS 124-63-0], 2-메톡시에틸아민[CAS 109-85-3]

[0284] 시약: 염화나트륨(NaCl), 50% 수산화나트륨(NaOH), 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N)

[0285] 용매: *n*-헵탄, 이소프로필 아세테이트(*i*PrOAc), 2-메틸 테트라히드로푸란(2-MeTHF)

[0286] 100 갤론 반응기에 화합물 4(10.4 kg, 23.2 mol, 1.0 eq) 및 2-메틸테트라히드로푸란(2-MeTHF, 132.6 kg, 155.2 L, 15 vol)을 채워 넣었다. 슬러리에 1.0 M NaOH의 용액(48.5 L, 48.5 mol, 2.1 eq)을 일부 첨가하고, 얻어지는 2상 혼합물을 20~25°C에서 1.0 시간 동안 교반하였다. 상들을 침전시키고, 하부 수층을 제거하고, 유기층을 2.5% NaCl(52 L, 5 vol)로 세척하였다. 유기층을 농축하여 104 L(10 vol)에 이르게 하였고, 2-MeTHF(44.0 kg, 51.5 L, 5 vol)로 총 5회 추적하여 원하는 수분 함량 ≤ 0.1%(0.08%)를 달성하도록 하였다. 2-MeTHF 용액을 깨끗한 100 갤론 반응기 내로 광택 여과한 후, 트리에틸아민(Et<sub>3</sub>N, 3.5 kg, 4.9 L, 34.8 mol, 1.5 eq)을 첨가하고, 이 혼합물을 0~5°C로 냉각하였다. 메탄설포닐 클로라이드(MsCl, 4.0 kg, 2.7 L, 34.8 mol, 1.5 eq)를 내부 온도 ≤ 20°C 유지하면서 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. MsCl의 첨가를 완결한 후, 반응 온도를 20~25°C로 조정하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. HPLC 분석에 의하면, 3.7% 화합물 4가 존재하는 것으로 나타났다. 추가 Et<sub>3</sub>N(0.4 kg, mL, 0.55 L, 4.0 mol, 0.2 eq) 및 MsCl(0.4 kg, 0.27 L, 3.5 mol, 0.15 eq)를 채워 넣고, 이 혼합물을 20~25°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, HPLC에 의하면, 0.57% 화합물 4가 검출되었다. 추가 NaCl(0.1 kg, mL, 0.14 L, 1.0 mol, 0.05 eq) 및 MsCl(0.1 kg, 0.07 L, 1.0 mol, 0.05 eq)를 채워 넣고, 이 혼합물을 20~25°C에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 물(93.5 kg, 9 vol)을 첨가하고, 2상 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 상들을 1 시간 동안 침전시키고, 이어서 수층을 깨끗한 200 갤론 반응기로 옮겼다.

겼다. 수충을 2-MeTHF(44.6 kg, 52.2 L, 5 vol)로 역추출시키고, 상부 층을 100 갤론 반응기로 옮겨 유기층을 합한 후, 5% NaCl(51.6 kg, 5 vol)로 세척하였다. 얻어지는 2-MeTHF 용액을 ~104 L (10 vol)로 농축한 후, 2-MeTHF(44.0 kg, 51.5 L, 5 vol)로 총 5회 추적하여 원하는 수분 함량 ≤ 0.1%(0.02%)를 달성하도록 하였다. 2-MeTHF 용액을 깨끗한 100 갤론 반응기 내로 광택 여과한 후, 화합물 5를 함유하는 용액을 52 L(5 vol)로 농축하였다. 2-메톡시에틸아민(35.8 kg, 41.4 L, 4 vol)을 첨가하고, 얻어지는 반응 혼합물을 50~55°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 그 온도에서 13 시간 동안 교반하였는데, HPLC 분석에 의하면 전환이 종결되는 것으로 나타났다. 전환이 종결된 후, 이소프로필아세테이트(iPrOAc, 117.8 kg, 135L, 13 vol) 및 물(104 kg, 10 vol)을 온도 50~55°C 유지하면서 반응기에 채워 넣었다. 1.5 시간 교반한 후, 수충을 깨끗한 200 갤론 반응기에 옮기고, iPrOAc(61.8 kg, 70.9 L, 7 vol)로 추출하였다. 상부 층을 100 갤론 반응기로 옮겨 유기층을 합하고, 이어서 50~55°C에서 재평형화하였다. 그 합한 유기층을 물(4X20.8 kg, 4X2 vol)로 세척한 후, 63L(6 vol)에 이르기 까지 진공 증류하였다. 얻어지는 슬러리를 *n*-헵탄(3X85.0 kg, 3x124 L, 3X12 vol)로 ~6 vol에 이르기까지 추적하여 잔류 iPrOAc ≤ 8.5 wt%(1.1 wt%)를 달성하였다. 슬러리를 *n*-헵탄(42.7 kg, 62.4 L, 6 vol)으로 희석하고, 20~25°C에서 16.0 시간 동안 교반 후, 여과하였다. 필터 케이크를 헵탄(2X28.4 kg, 2x41.5 L, 2X4 vol)으로 세척한 후, 40~45°C에서 30 시간 동안 건조시켰다. 화합물 A(9.4 kg, 86% 수율, 96.6% AUC, HPLC)를 크림 상 무색 고체로서 얻었다.

#### [0287] 실시예 4. ARQ 087·2HCl 결정 형태 D의 제조

[0288] 출발 물질: 화합물 A

[0289] 시약: 36% 염산(HCl)

[0290] 용매: 아세톤, 물(H<sub>2</sub>O)

[0291] 100 갤론 반응기에 화합물 A(9.3 kg, 19.8 mol, 1.0 eq) 및 아세톤(59.1 kg, 74.7 L, 8 vol)을 채워 넣고, 온도를 50~55°C로 설정하였다. 투명 용액이 달성된 후, 1.9 M HCl 용액(21.8 L, 41.4 mol, 2.1 eq)을 온도 50~55°C 유지하면서 1 시간에 걸쳐 첨가하였다. HCl 첨가가 종료될 때, 혼합물을 깨끗한 200 갤론 반응기 내로 여과하고, 온도를 50~55°C에서 유지하였다. 아세톤(29.5 kg, 37.3 L, 4 vol)을 200 갤론 반응기에 1.75 시간에 걸쳐 첨가한 후, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체(90.9 g, 1 wt%)로 시딩하였다. 추가 아세톤(206 kg, 260.4 L, 28 vol)을 온도 50~55°C 유지하면서 4.25 시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 20~25°C로 2.5 시간에 걸쳐 냉각하고, 추가 4.5 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 습윤 케이크를 아세톤(2X29.9 kg, 2x37.8 L, 2X4 vol)으로 세척하고, 진공 하에 40~45°C에서 60.0 시간 동안 건조시켰다. 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체(9.3 kg, 87%, 99.2% AUC, HPLC, Lot: 4263.D.13.1)를 황색 고체로서 얻었다.

#### [0292] 실시예 5. ARQ 087·2HCl(결정 형태 D)의 재결정화

[0293] 50L 반응기에 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체(1.18 kg), 이어서 아세톤(6.9 kg, 8.7 L, 7.3 vol) 및 물(2.2 kg, 1.8 vol)을 채워 넣었다. 이 혼합물을 50°C로 가열하여 광택 여과를 수행하였다. 여과액을 다시 50L 반응기로 옮기고, 온도를 55°C로 조정하였다. 이어서, 아세톤(2.8 kg, 3.6 L, 3 vol)을 내부 온도 55°C를 유지하기에 적합한 속도로 첨가하였다. 아세톤의 첨가가 종료된 후, 내부 온도를 50°C로 감소시키고, 그 용액을 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체(0.018 kg, 1 wt%)로 시딩하였다. 얻어지는 슬러리를 50°C에서 30분 동안 교반한 후, 20°C로 1 시간에 걸쳐 냉각하였다. 이어서, 내부 온도를 40°C로 증가시키고, 아세톤(22.9 kg, 29.0 L, 24.5 vol)을 내부 온도 40°C 유지하면서 1.5 시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 20°C로 2 시간에 걸쳐 냉각하고, 이어서 20°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 얻어지는 슬러리를 여과하고, 고체를 아세톤(2 x 3.8 kg, 2 x 4.8 L, 2 x 4.0 vol)으로 세척하였다. 이어서, 습윤 케이크를 진공 하에 20°C에서 19 시간 동안 건조시켰다. 이로써, 화합물 A 디히드로클로라이드 염의 다형체 (1.11 kg, 94% 수율, 99.7% AUC)를 황색 고체로서 수득하였다.

#### [0294] 균등론

[0295] 해당 기술 분야의 당업자라면, 일상적인 실험 이외의 것을 이용하는 일 없이, 본 명세서에서 구체적으로 기술된 특정 실시양태에 대한 다수의 균등물을 인지할 수 있거나 확인할 수 있다. 그러한 균등물은 후술하는 청구범위의 영역 내에 포함되도록 의도한 것이다.

도면

도면1

