



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0061055
(43) 공개일자 2009년06월15일

- (51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7008048
(22) 출원일자 2009년04월20일
심사청구일자 2009년04월20일
번역문제출일자 2009년04월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2007/022747
국제출원일자 2007년10월26일
- (87) 국제공개번호 WO 2008/057291
국제공개일자 2008년05월15일
- (30) 우선권주장
60/854,774 2006년10월26일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
시코르, 인크.
미국 캘리포니아주 92618 아이빈 19 후프스
- (72) 발명자
맥도널드 피터 린드세이
스위스 젤틸리노 6925 비아 루비아나 14
로세토 피에르루이지
이탈리아 로디 26900 비아 티토 스페리 2/씨
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 결정질 및 비결정질 이매티닙 염기, 이매티닙 메실레이트 및 이들의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 이매티닙 염기, 테스메틸 이매티닙을 함유하지 않는 이매티닙 염기, 및 테스메틸 이매티닙 메실레이트를 함유하지 않는 이매티닙 메실레이트의 결정질 형태, 이들의 제조 방법 및 이매티닙 메실레이트의 약학 조성물을 제공한다.

(72) 발명자

제고로프 알렉산드르

체코 37316 도브라 보다 나 바보르체 22

지오리토 안드레아

이탈리아 20152 밀란 비아 오스테노 6

텐토리오 다리오

이탈리아 비가노 (엘씨) 비아 24 마지오 28/에이

카나베시 아우구스토

이탈리아 22070 로케이트 바레스노 (씨오) 비아
엠. 로사 16

가벤다 알레스

체코 725 28 오스트라바 - 로트카 로호바 373/14에
이

(30) 우선권주장

60/860,624 2006년11월22일 미국(US)

60/874,420 2006년12월11일 미국(US)

60/934,911 2007년06월14일 미국(US)

60/958,367 2007년07월05일 미국(US)

60/963,238 2007년08월02일 미국(US)

60/967,617 2007년09월05일 미국(US)

60/979,256 2007년10월11일 미국(US)

60/995,332 2007년09월25일 미국(US)

60/997,849 2007년10월05일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

약 6.4, 8.1, 10.2, 12.8, 16.1, 19.4, 20.4, 21.7, 22.1, 25.8 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크로 이루어진 리스트로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 159.6, 146.7, 136.8 및 132.4 ± 0.2 ppm에서 신호를 가지는 고체(solid-state) ^{13}C NMR 스펙트럼; 100~180 ppm의 화학적 이동 범위에서 최저 화학적 이동을 나타내는 신호와 다른 신호 사이의 화학적 이동 차이가 약 51.2, 38.3, 28.4 및 24.0 ± 0.1 ppm인 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기.

청구항 2

제1항에 있어서, 도 3에 도시된 분말 XRD, 도 1에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼, 및 도 2에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 8.1, 10.2, 12.8, 16.1 및 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 6.4, 8.1, 10.2, 19.4, 20.4 및 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 17.3, 20.4, 21.1, 및 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 6.4, 21.7, 22.1 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 125.8 및 108.4 ± 0.2 ppm에서 신호를 가지는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 2개의 피크를 가지는 DSC 곡선(제1 피크는 97.6°C 에서의 흡열 피크이고, 제2 피크는 210.5°C 에서의 흡열 피크임); 및 도 4에 도시된 DSC 곡선으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 추가 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 이매티닙 염기의 피리딘 용매화물인 결정질 이매티닙 염기.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 피리딘 용매화물이 피리딘 반응매화물인 결정질 이매티닙 염기.

청구항 6

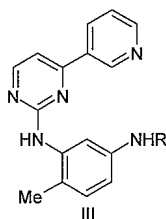
제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 피리딘 함량은 GC로 측정시 약 7%(w/w)인 결정질 이매티닙 염기.

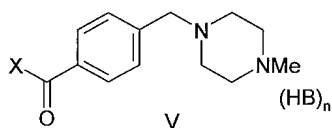
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이매티닙 염기는 PXRD 또는 고체 ^{13}C NMR로 측정시 약 20% 미만의 이매티닙 염기의 결정형 I형을 함유하는 것인 결정질 이매티닙 염기.

청구항 8

하기 화학식 III의 아민을 하기 화학식 V의 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조일 유도체 및 화학식 III의 화합물 그램당 약 2배~약 10배 부피의 양의 피리딘과 반응시키는 단계, 및 이매티닙 염기를 회수하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 결정질 이매티닙 염기의 제조 방법:





(식 중, X는 Cl, Br로 이루어진 군에서 선택되는 이탈기이고; R은 H 또는 C₁₋₆ 알킬기이며, HB는 산이고, n은 0, 1 또는 2임).

청구항 9

제8항에 있어서, X가 Cl이고 R이 H인 제조 방법.

청구항 10

이매티닙 염기 또는 이의 염을 피리딘과 배합하여 혼합물을 얻는 단계, 및 이 혼합물로부터 이매티닙 염기를 결정화하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 결정질 이매티닙 염기의 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 결정화 단계는 이매티닙 염기, 피리딘 및 용매를 함유하는 용액을 제조하는 단계, 및 역용매를 첨가하여 상기 결정질 이매티닙 염기의 침전물을 얻는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 용매가 물, 수혼화성 유기 용매 또는 이들의 혼합물인 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 수혼화성 유기 용매가 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란, 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸설폭시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 용매가 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란 또는 물인 제조 방법.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액은 이매티닙 염과 부가적인 염기를 배합하여 이매티닙 염기를 얻음으로써 제조하는 것인 제조 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 부가적인 염기가 3차 아민으로 이루어진 군에서 선택되는 유기 염기, 및 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 또는 암모니아로 이루어진 군에서 선택되는 알칼리 염인 무기 염기인 제조 방법.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액은 이매티닙 염기 또는 염, 용매, 피리딘 및 경우에 따라 부가적인 염기의 배합물을 약 5℃~약 70℃의 온도까지 가열함으로써 제공하는 것인 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 가열은 약 40℃~약 50℃의 온도까지 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 19

제10항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 피리딘이 이매티닙 염기 또는 염의 그램당 약 2배~약 10배 부피의 양으로 용액 중에 존재하는 것인 제조 방법.

청구항 20

제10항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 슬러리를 약 1 시간~약 24 시간의 시간 동안 약 30℃~약 0℃의 온도로 냉각시키는 단계를 더 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 21

제8항 내지 제21항 중 어느 한 항의 결정질 이매티닙 염기를 이매티닙 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 이매티닙 염의 제조 방법.

청구항 22

비결정질 이매티닙 염기.

청구항 23

제22항에 있어서, 도 5에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 할 수 있는 비결정질 이매티닙 염기.

청구항 24

1,4-디옥산 중 이매티닙 염기의 용액을 동결 건조하는 단계를 포함하는, 제22항 또는 제23항의 비결정질 이매티닙 염기의 제조 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 용액은 이매티닙 염기와 1,4-디옥산을 배합하는 단계, 및 이 배합물을 약 50℃~약 110℃의 온도까지 가열하는 단계에 의해 제공하는 것인 제조 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 동결 건조 단계는 약 12℃~약 0℃의 온도에서 수행하는 것인 제조 방법.

청구항 27

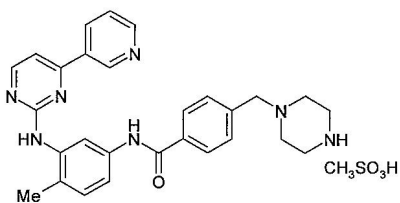
제26항에 있어서, 동결 건조는 약 0.01~약 100 mBar에서 수행하는 것인 제조 방법.

청구항 28

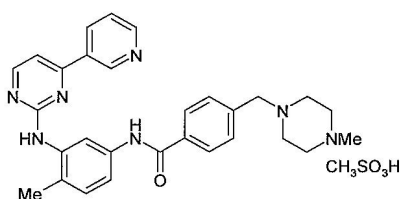
비결정질 이매티닙 염기를 이매티닙 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 이매티닙 염의 제조 방법.

청구항 29

HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 하기 화학식:



의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 하기 화학식:



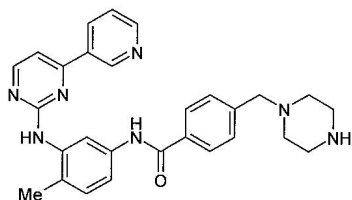
의 이매티닙 메실레이트.

청구항 30

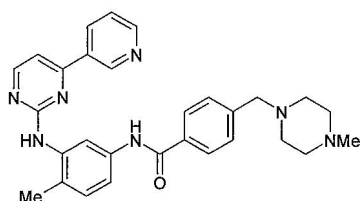
제29항에 있어서, 면적 퍼센트 단위로 0.07% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트.

청구항 31

HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 하기 화학식:



의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 하기 화학식:



의 이매티닙 염기.

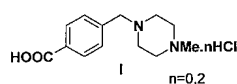
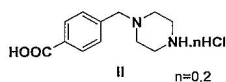
청구항 32

제31항에 있어서, HPLC 면적 퍼센트 단위로 0.07% 미만의 데스메틸-이매티닙 염기를 함유하는 이매티닙 염기.

청구항 33

- 하기 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 배치 중 하기 화학식 II의 데스메틸 불순물의 수준을 측정하는 단계;
- 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 I의 화합물의 배치를 선택하는 단계; 및
- 화학식 I의 화합물의 선택된 배치를 사용하여 이매티닙을 제조하는 단계

를 포함하는, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙의 제조 방법:



(식 중, n은 0, 1 또는 2임).

청구항 34

제33항에 있어서, 면적 HPLC 퍼센트 단위로 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량을 측정하는 단계는

- 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 데스메틸 불순물을 포함하는 시료를 물과 배합하여 용액을 얻는 단계;
- 상기 용액을 C18 역상 실리카계 HPLC 컬럼에 주입하는 단계;
- 1-부탄설폰산 나트륨 염, KH_2PO_4 및 H_3PO_4 의 혼합물(이동상 A라고 함)과 아세토니트릴의 혼합물(이동상 B라고

함)의 구배 용리제를 사용하여 컬럼으로부터 시료를 용리하는 단계; 및
d) 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량을 UV 검출기를 이용하여 측정하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, HPLC 면적 퍼센트 단위로 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 I의 화합물은 물과 C₁₋₃ 알코올의 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 결정화하는 단계를 포함하는 공정으로 제공하는 것인 제조 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 결정화 단계는 물과 C₁₋₃ 알코올의 혼합물 중 화학식 I의 화합물의 용액을 제공하는 단계, 및 화학식 I의 화합물을 침전시키는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 용액은 화학식 I의 화합물을 물과 C₁₋₃ 알코올의 혼합물과 배합하는 단계 및 이 배합물을 약 55℃~약 80℃의 온도까지 가열하는 단계에 의해 제공하는 것인 제조 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 온도가 약 65℃~약 75℃인 제조 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 C₁₋₃ 알코올이 이소프로판올("IPA")인 제조 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물 중 C₁₋₃ 알코올과 물의 비가 약 80:20인 제조 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액은 약 50℃~약 -5℃의 온도로 냉각시키는 것인 제조 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 냉각은 단계적으로 수행하며, 약 35℃~약 15℃의 온도로 용액을 냉각시키는 1차 냉각, 및 약 5℃~약 -5℃의 온도로 냉각시키는 2차 냉각을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 43

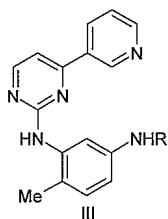
제42항에 있어서, 1차 냉각 단계는 약 0.5 시간~약 3 시간의 시간에 걸쳐 수행하고, 2차 냉각 단계는 약 0.5 시간~약 5 시간의 시간에 걸쳐 수행하는 것인 제조 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 냉각된 용액은 약 1 시간~약 5 시간 동안 그 온도에서 유지하는 것인 제조 방법.

청구항 45

제33항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서와 같이 이매티닙을 제조하는 단계는 HPLC 면적 퍼센트 단위로 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 I의 화합물을 하기 화학식 III의 아민과 반응시켜 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 이매티닙을 얻는 단계를 포함하는 것인 제조 방법:



청구항 46

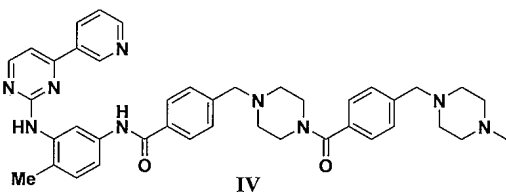
제45항에 있어서, 얻어진 이매티닙을 결정화하는 단계를 더 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 이매티닙의 하나 이상의 배치에서 데스메틸 이매티닙의 수준을 측정하는 단계, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만을 함유하는 이매티닙의 배치를 선택하는 단계, 및 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만을 함유하는 이매티닙으로 이매티닙 메실레이트를 제조하는 단계를 포함하는 공정에 의해, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 이매티닙 메실레이트를 제조하는 단계를 더 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 48

하기 화학식 IV의 데스메틸 화합물:



청구항 49

HPLC 면적 퍼센트 단위로 데스메틸 이매티닙의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 IV의 데스메틸 화합물.

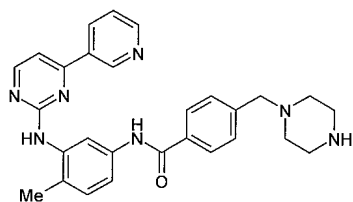
청구항 50

약 2.141, 2.329, 2.305, 2.399, 3.463, 3.583, 7.322, 7.325, 7.923 및 10.159 ppm에서 피크를 가지는 ^1H NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼, 도 6에 도시된 ^1H NMR 스펙트럼, 약 45.71, 52.54, 54.73, 61.63, 61.42, 126.67, 126.69, 126.93, 128.76, 133.95, 134.48, 137.85, 139.94, 141.59, 165.24 및 168.97에서 피크를 가지는 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼, 도 7에 도시된 ^{13}C NMR 스펙트럼, 약 1452, 1528, 1680 및 2937 cm^{-1} 에서 주요 피크를 가지는 IR 스펙트럼, 도 8에 도시된 IR 스펙트럼, 약 696.g/몰에서 $[\text{MH}]^+$ 피크를 가지는 MS 스펙트럼, 및 도 9에 도시된 MS 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 데이터를 특징으로 하는 화학식 IV의 데스메틸 화합물.

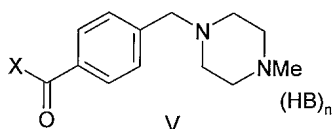
청구항 51

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항의 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 제조 방법으로서,

하기 화학식:



의 데스메틸 이매티닙을 하기 화학식 V:



(식 중, X는 이탈기이고, HA는 산이며, n은 0, 1 또는 2임)

의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, X가 Cl이고, HB가 HCl이며, n이 0 또는 2인 제조 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서, 상기 반응에 염기를 첨가하는 것인 제조 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 염기가 아민 및 알칼리 금속 염기로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 염기가 트리에틸아민("TEA"), 디-이소프로필아민("DIPEA"), N-메틸모르폴린, 이들의 혼합물, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$ 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 염기의 양이 화합물 V의 몰당 1몰 당량 이상인 제조 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응을 테트라히드로푸란("THF"), 메틸테트라히드로푸란("MeTHF"), 디옥솔란, 디클로로메탄("DCM"), 디메틸포름아미드("DMF"), 디메틸아세트아미드("DMA"), 디메틸설폭사이드("DMSO"), 톨루엔 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 용매 중에서 행하는 것인 제조 방법.

청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반응 혼합물을 약 $15^{\circ}C$ ~ 약 $25^{\circ}C$ 의 온도로 승온시킨 후 추가 분의 용매를 첨가하는 것인 제조 방법.

청구항 59

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IV의 데스메틸 화합물이 참조 마커인 제조 방법.

청구항 60

(a) 기지량의 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 포함하는 참조 표준물질에서 화학식 IV의 데스메틸 화합물에 해당

하는 피크 아래의 면적을 HPLC에 의해 측정하는 단계; (b) 화학식 IV의 데스메틸 화합물 및 이매티닙을 포함하는 시료에서 화학식 IV의 데스메틸 화합물에 해당하는 피크 아래의 면적을 HPLC에 의해 측정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 면적을 단계 (b)의 면적과 비교하여 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 양을 측정하는 단계를 포함하는, 시료 중에 존재하는 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 양을 측정하는 방법.

청구항 61

HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 62

HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제를 배합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법.

명세서

기술 분야

<1> 관련 출원에 대한 상호 참조

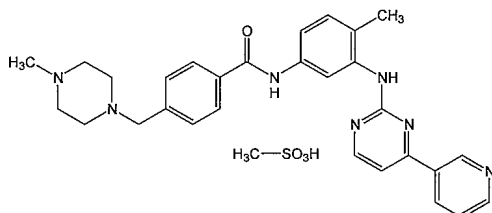
<2> 본 출원은 하기의 미국 가특허 출원 제60/854,774호(2006년 10월 26일 출원); 제60/874,420호(2006년 12월 11일 출원); 제60/958,367호(2007년 7월 5일 출원); 제60/963,238호(2007년 8월 2일 출원); 제60/967,617호(2007년 9월 5일 출원); 제60/995,332호(2007년 9월 25일 출원); 제60/860,624호(2006년 11월 22일 출원); 제60/979,256호(2007년 10월 11일 출원); 제60/934,911호(2007년 6월 14일 출원); 및 제60/TBA(대리인 문서 제 13760/A403P2)(2007년 10월 5일 출원)의 우선권을 주장한다. 이들 출원의 내용은 본원에 참고로 포함된다.

<3> 기술 분야

<4> 본 발명은 각각 결정질 이매티닙 염기, 데스메틸 이매티닙을 함유하지 않는 이매티닙 및 데스메틸 이매티닙 메실레이트를 함유하지 않는 이매티닙 메실레이트, 이들의 제조 방법 및 이들의 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

<5> 하기 화학 구조의 화합물인 이매티닙 메실레이트, 4-(4-메틸피페라진-1-일메틸)-N-[4-메틸-3-[(4-피리딘-3-일)피리미딘-2-일로아미노]페닐]벤즈아미드 메실레이트는 단백질-티로신 키나제 억제제로서, 특히 다양한 종류의 암 치료에 유용하고 또한 죽상동맥경화증, 혈전증, 재협착 또는 섬유증의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 이매티닙 메실레이트는 비악성 질환의 치료에 또한 사용될 수 있다. 이매티닙 메실레이트는 대개 적합한 염의 형태, 예를 들어 이매티닙 메실레이트의 형태로 경구 투여되고, 미국에서 상표명 Gleevec[®]으로 Novartis에 의해 시판되고 있다.



<6>

<7> 이매티닙 염기는 이매티닙 메실레이트와 같은 이매티닙 염을 제조하기 위한 주요 중간체이다. 미국 특허 제 5521184호, 국제 출원 WO 03/066613호, 04/108699호, 04/074502호, 06/071130호 및 미국 출원 제04/0248918호, 제06/0149061호, 제06/0223817호는 이매티닙-염기의 합성, 이의 분리 및 컬럼 크로마토그래피 또는 상이한 용매로부터의 결정화에 의한 이의 정제를 기재하고 있다. 분리는 n-부탄올 및 부틸아세테이트, 에틸아세테이트, 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물로부터 염기를 침전시켜 수행한다. 상기 참고문헌에 기재된 이매티닙 염기의 분리된 결정질 형태는 6.0, 17.2, 18.1, 18.7, 19.8, 20.9, 23.8, 24.3 및 25.2±0.2° 2θ에서 주요 PXRD 피크를 특징으로 하며, I형이라고 한다. 특히 기재된 바와 같은 분리는 "이매티닙 염기와 n-부탄올을 혼합하는 단계, 이 혼합물을 맑은 용액이 얻어질 때까지 91℃로 가열하는 단계"를 포함한다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고 생

성되는 결정들을 차가운 n-부탄올 2 ml로 씻어주고, 여과하고, 감압하에서 건조하였다. 동일한 방법들이 다음과 같은 용매들: 톨루엔, 시클로헥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 메탄올, 메틸-에틸-케톤, 메틸-이소-부틸-케톤, 이소-프로판올 및 에틸아세테이트에 대해 또한 보고되고 있고; 이때 맑은 용액을 달성하기 위한 온도는 상이하다. 또한, 컬럼 크로마토그래피는 메탄올 또는 클로로포름과 메탄올의 혼합물을 사용하여 수행한다. 결정화에 의해 정제하는 경우, 선택된 용매는 n-부탄올, 톨루엔 및 다른 것일 수 있다.

- <8> 본 발명은 이매티닙 염기의 고체 물리적 특성에 관한 것이다. 이러한 특성들은 이매티닙이 고체 형태로 얻어지는 조건을 조절함으로써 영향받을 수 있다. 고체 물리적 특성은, 예를 들어, 가공한 고체의 유동성을 포함한다. 유동성은 약학 생성물로 가공하는 동안 물질을 다루는 용이함에 영향을 미친다. 분말 화합물의 입자들이 쉽게 서로를 지나 흐르지 않는 경우, 제형 전문가들은 정제 또는 캡슐 제형을 개발하는 데 있어서, 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 진분 또는 3염기 인산칼슘과 같은 활제의 사용이 필요할 수 있다는 사실을 고려해야 한다.
- <9> 약학 화합물의 다른 중요한 고체 특성은 수양액 중의 그것의 해리도이다. 환자의 위액 중 활성 성분의 해리도는 경구 투여된 활성 성분이 환자의 혈류에 도달하는 속도에 상위 제한을 부여하기 때문에 치료상 중요성을 가질 수 있다. 시럽, 엘릭시르 및 다른 액상 약제를 제형화하는 데 있어서 해리도가 또한 고려된다. 화합물의 고체 형태는 또한 간결화에 대한 그것의 거동 또는 그것의 저장 안정성에 영향을 미칠 수 있다.
- <10> 이러한 실질적인 물리적 특징들은 물질의 특정 다형체 형태를 정의하는 단위 셀에서 분자의 형태 및 위치에 의해 영향 받는다. 다형체 형태는 비결정질 물질 또는 다른 다형체 형태의 것과 상이한 열적 거동을 산출할 수 있다. 열적 거동은 모세관 융점, 열무게 분석법(TGA) 및 시차 주사 열량계(DSC)와 같은 기술에 의해 실험실에서 측정하고, 몇몇 다형체 형태를 다른 것과 구별하는 데 이용될 수 있다. 특정 다형체 형태는 또한 분말 X선 결정학(PXRD), 고체(solid-state) ¹³C NMR 분석법 및 적외선 분광법에 의해 검출 가능할 수 있는 뚜렷한 분광학적 특성을 산출한다.
- <11> 다형체를 형성할 수 있는 약학 화합물의 가장 중요한 물리적 특성 중 하나는 수성 용액 중 그것의 용해도, 특히 환자의 위액 중 용해도이다. 다른 중요한 특성들은, 상기 형태의 결정을 정제로 압축하는 경우 서로 달라붙는 지를 측정하는, 분말 또는 미립자 형태를 흐르게 하는 경향 및 표면 특성으로서 상기 형태를 약학적 투약 형태로 가공하는 것이 용이한 지에 관한 것이다.
- <12> 또한, 상기 염기는 그 다음 메실레이트 염으로 전환될 수 있고, 이는 국제 출원 WO 99/03854호, WO 2005/077933호, WO 2005/095379호, WO 2004/106326호, WO 2006/054314호, WO 2006/024863호, WO 2006/048890호, US2006/0030568호, WO 2007/023182호 및 미국 특허 제6,894,051호에 기재된 염기, 메탄설폰산 및 용매로 이루어진 반응 혼합물로부터 침전에 의해 분리된다.
- <13> 임의의 합성 화합물과 마찬가지로, 이매티닙 메실레이트는 데스메틸 이매티닙 메실레이트와 같은 이질적인 화합물 또는 불순물을 함유할 수 있다. 데스메틸 이매티닙 메실레이트 및 이의 제조 방법은 미국 특허 제7081532호에 개시되어 있다.
- <14> 이매티닙 메실레이트, 또는 임의의 활성 약학 성분("API") 중 불순물은 바람직하지 않고, 극단적인 경우에, API를 함유하는 투약 형태로 치료 받을 환자에게 심지어 해로울 수도 있다.
- <15> 제조 공정에서 생성된 API의 순도는 상업화에 있어서 결정적이다. 미국 식약청("FDA")은 공정 불순물이 정해진 한계 이하로 유지될 것을 요구한다. 예를 들어, API 제조업자를 위한 ICH Q7A 지침서에서, FDA는 사용될 수 있는 원료의 품질뿐 아니라 정제 단계들, 예컨대 결정화, 증류 및 액체-액체 추출을 비롯한 허용 가능한 공정 조건, 예컨대 온도, 압력, 시간 및 화학량 비를 일일이 열거한다. 문헌[ICH Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, Q7A, Current Step 4 Version (November 10, 2000)] 참조.
- <16> 화학 반응의 생성물은 좀처럼 약학 기준에 따르는 충분한 순도를 가진 단일 화합물이 아니다. 대부분의 경우에, 반응의 부차 생성물 및 부산물 및 이 반응 중에 사용된 첨가 반응물이 또한 생성물에 존재할 것이다. API의 공정 동안 소정의 단계들에서, 연속 공정에 적합하고, 결국에 약학 생성물로서 사용하기에 적합한 지를 측정하기 위해 일반적으로, 고성능 액체 크로마토그래피("HPLC") 또는 박막 크로마토그래피("TLC")에 의해 순도를 분석하여야 한다. FDA는 임상적인 용도에 가능한 안전하도록 API가 가능한 불순물을 함유하지 않는 것을 요구한다. 예를 들어, FDA는 몇몇 불순물의 양이 0.1 퍼센트 미만으로 한정될 것을 권한다. 문헌[ICH Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, Q7A, Current Step 4 Version (November 10, 2000)] 참조.

<17> 일반적으로, 부차 생성물, 부산물 및 첨가 반응물(집합적으로 "불순물")은 분광학적 및/또는 다른 물리적 방법으로 확인하고, 그 다음 크로마토그램 상의 위치 또는 TLC 플레이트 상의 점과 같은 피크 위치와 관련이 있다. 문헌[Strobel, H.A., et al., Chemical Instrumentation: A Systematic Approach, 953, 3d ed. (Wiley & Sons, New York 1989)] 참조. 일단 특정 불순물이 피크 위치와 관련이 있는 경우, 이 불순물은 크로마토그램 상의 그것의 상대적인 위치로 시료에서 확인될 수 있다. 이때 크로마토그램 상의 위치는 컬럼 상에 시료의 주입과 불순물의 용리 사이의 분(minutes)으로 검출기를 통해 측정된다. 크로마토그램 상의 상대적인 위치는 체류 시간으로 알려져 있다.

<18> 당업계에 공지된 바와 같이, 공정 불순물의 처리는 그들의 화학 구조 및 합성 경로를 이해하고, 최종 생성물 중 불순물의 양에 영향을 미치는 변수들을 확인함으로써 크게 향상된다.

<19> 이매티닙 염기의 새로운 다형체 형태의 발견은 이매티닙 메실레이트, 유동성 및 용해도와 같은 특징이 개선된 이매티닙 염기의 결정질 형태를 생성함으로써 활성 약학 성분(API)의 합성능을 개선할 새로운 기회를 제공한다. 따라서, 당업계에 이매티닙 염기의 다형체 형태에 대한 요구가 존재한다. 또한, 데스메틸 이매티닙을 함유하지 않는 이매티닙, 및 데스메틸 이매티닙 메실레이트를 함유하지 않는 이매티닙 메실레이트 및 이들의 제조 방법을 제공하는 것이 유익하다.

발명의 상세한 설명

<20> 발명의 개요

<21> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 약 6.4, 8.1, 10.2, 12.8, 16.1, 19.4, 20.4, 21.7, 22.1, 25.8 및 26.7 ± 0.2 ° 2 θ 에서의 피크로 이루어진 리스트에서 선택되는 임의의 5개의 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 159.6, 146.7, 136.8 및 132.4 ± 0.2 ppm에서 신호를 가지는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 100~180 ppm의 화학적 이동 범위에서 최저 화학적 이동을 나타내는 신호와 다른 신호 사이의 화학적 이동 차이가 약 51.2, 38.3, 28.4 및 24.0 ± 0.1 ppm인 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기를 포함한다.

<22> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 도 3에 도시된 분말 XRD, 도 1에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼, 및 도 2에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기를 포함한다.

<23> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 피리딘을 함유하는 혼합물로부터 이매티닙 염기를 결정화하는 단계를 포함하는 상기 결정질 이매티닙 염기의 제조 방법을 포함한다.

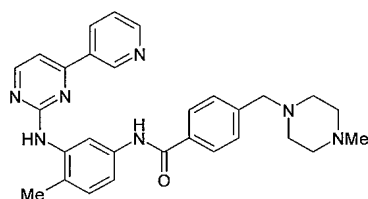
<24> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 비결정질 이매티닙 염기를 포함한다. 비결정질 이매티닙 염기는 결정질 이매티닙 염기보다 표면적이 크며 해리 속도가 더 빠르다. 비결정질 이매티닙 염기의 이러한 특성들은 이매티닙 메실레이트를 제조하기 위한 메탄설폰산과의 후속 반응에 있어서 이롭다.

<25> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 1,4-디옥산 중 이매티닙 염기의 용액을 동결 건조하는 단계를 포함하는 비결정질 이매티닙 염기의 제조 방법을 포함한다.

<26> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 본 발명의 이매티닙 염기의 임의의 한가지 형태를 제조하는 단계 및 그것을 이매티닙 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 이매티닙 염의 제조 방법을 포함한다.

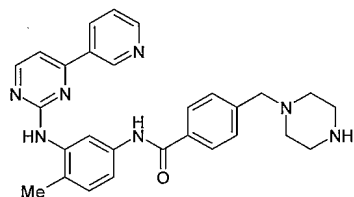
<27> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 이매티닙 염기의 제조를 위한 본 발명의 이매티닙 염기의 임의의 하나의 형태의 용도를 포함한다.

<28> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식의 이매티닙을 포함하며,



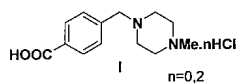
<29>

<30> 이는 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 하기 화학식의 데스메틸-이매티닙을 가진다.

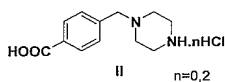


<31>

<32> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 बै치에서 하기 화학식 II의 데스메틸 불순물의 수준을 측정하는 단계; HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.15% 미만의 화학식 II의 데스메틸 불순물을 함유하는 화학식 I의 화합물의 बै치를 선택하는 단계; 및 화학식 I의 화합물의 선택된 बै치를 포함하는 이매티닙 염기를 제조하는 단계를 포함하는, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙 염기의 제조 방법을 포함한다.



<33>



<34>

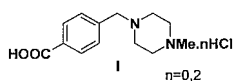
<35> 일 구체예에 있어서, 본 발명은

<36> a) HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.15% 미만의 하기 화학식 II의 데스메틸 화합물을 함유하는 하기 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계;

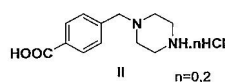
<37> b) 화학식 III의 아민과 그것을 반응시켜 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 이매티닙을 얻는 단계; 및

<38> c) 이매티닙 염기를 결정화하여 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 결정질 이매티닙을 얻는 단계

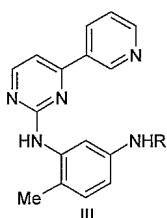
<39> 를 포함하는 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙의 제조 방법을 포함한다.



<40>



<41>

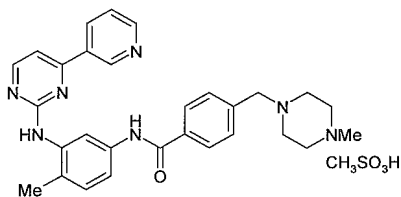


<42>

<43> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 이매티닙의 하나 이상의 बै치에서 데스메틸-이매티닙의 수준을 측정하는 단계, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙의 बै치를 선택하는 단계; 및 이매티닙 염기의 선택된 बै치를 포함하는 이매티닙 메실레이트를 제조하는 단계를 포함하는, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트의 제조 방법을

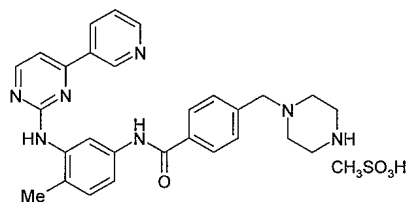
포함한다.

<44> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식의 이매티닙 메실레이트를 포함하며,



<45>

<46> 이는 하기 화학식의 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 테스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유한다:



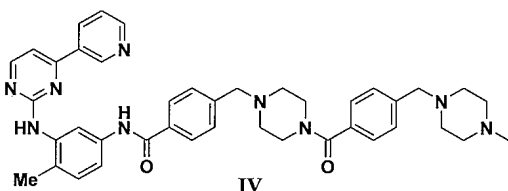
<47>

<48> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.

<49> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제를 배합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 포함한다.

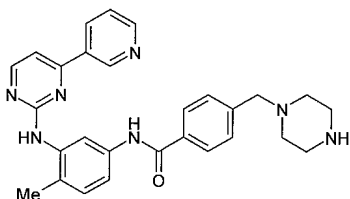
<50> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 다양한 유형의 암, 죽상동맥경화증, 혈전증, 재협착 또는 섬유증의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에 있어서 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트의 용도를 포함한다.

<51> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 포함한다.



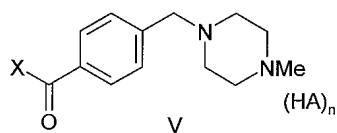
<52>

<53> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식:



<54>

<55> 의 데스메틸 이매티닙과 하기 화학식 V의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 제조 방법을 포함한다:



<56>

<57> (식 중, X는 이탈기이고, HA는 산이며, n은 0, 1 또는 2임).

<58> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 참조 마커로서 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 사용하여 HPLC 또는 TLC를 수행하는 단계를 포함하는 방법에 의해 이매티닙 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 존재를 측정하는 방법을 포함한다.

<59> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 참조 물질로서 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 사용하여 HPLC를 수행하는 단계를 포함하는 방법에 의해 화학식 IV의 데스메틸 화합물 및 이매티닙을 포함하는 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 양을 측정하는 방법을 포함한다.

<60> [도면의 간단한 설명]

<61> 도 1은 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한다.

<62> 도 2는 100~180 ppm의 범위에서 상기 결정질 이매티닙 염기의 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한다.

<63> 도 3은 상기 결정질 이매티닙 염기의 분말 X선 회절 패턴을 도시한다.

<64> 도 4는 상기 결정질 이매티닙 염기의 DSC 곡선을 도시한다.

<65> 도 5는 비결정질 이매티닙 염기의 분말 X선 회절 패턴을 도시한다.

<66> 도 6은 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 ^1H NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼을 도시한다.

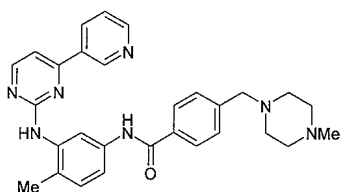
<67> 도 7은 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼을 도시한다.

<68> 도 8은 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 IR 스펙트럼을 도시한다.

<69> 도 9는 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 MS 스펙트럼을 도시한다.

<70> [상세한 설명]

<71> 본원에 사용된 바와 같이, "이매티닙"이라는 용어는 하기 화학식의 이매티닙 염기를 가리킨다.



<72>

<73> 본원에 사용된 바와 같이, "화학적 이동 차이"라는 용어는 동일한 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼에서 참조 신호 및 다른 신호 사이의 화학적 이동 차이를 가리킨다. 본 특허 출원에서, 화학적 이동 차이는 90~180 ppm의 범위에서 동일한 고체 NMR 스펙트럼 중 다른(관찰된) 신호의 화학적 이동 값에서 90~180 ppm의 범위에서 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼 중 최저 화학적 이동(참조 신호)을 나타내는 신호의 화학적 이동 값을 제함으로써 계산하였다. 화학적 이동 차이는 기기, 온도 및 이용한 측정법, 고체 NMR "지문" 상의 이동에 따라 관찰되는 NMR 분광학에서의 현상을 보상하는 물질, 예를 들어 본 발명의 이매티닙에 대한 측정치를 제공하기 위한 것이다. 소정의 위치에서 신호를 가지는 고체 NMR "지문" 상의 이 이동은 신호의 개별적인 이동이 변경됨에도 불구하고, 각각의 신호의 화학적 이동과 다른 것 사이의 차이가 유지되도록 한다.

<74> 본 발명은 약 6.4, 8.1, 10.2, 12.8, 16.1, 19.4, 20.4, 21.7, 22.1, 25.8 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크로 이루어진 리스트로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 159.6, 146.7, 136.8 및 $132.4 \pm$

0.2 ppm에서 신호를 가지는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 화학적 이동 범위에서 최저 화학적 이동을 나타내는 신호와 다른 신호 사이의 화학적 이동 차이가 약 51.2, 38.3, 28.4 및 24.0 ± 0.1 ppm의 100~180 ppm인 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 하는 결정질 이매티닙 염기를 포함한다. 100~180 ppm의 화학적 이동 범위에서 최저 화학적 이동을 나타내는 신호는 일반적으로 약 108.4 ± 0.2 ppm이다.

<75> 이 결정질 형태는 또한 도 3에 도시된 분말 XRD, 도 1에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼 및 도 2에 도시된 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.

<76> 이 결정질 이매티닙 염기는 또한 약 8.1, 10.2, 12.8, 16.1 및 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 6.4, 8.1, 10.2, 19.4, 20.4 및 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 17.3, 20.4, 21.1 및 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 6.4, 21.7, 22.1 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 가지는 분말 XRD 패턴; 약 125.8 및 108.4 ± 0.2 ppm에서 신호를 가지는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 2개의 피크(제1 피크는 용매화물의 탈용매화로 인한 97.6°C에서의 흡열 피크이고, 제2 피크는 탈용매화 생성물의 용해로 인한 210.5°C에서의 흡열 피크임)를 가지는 DSC 곡선; 및 도 4에 도시된 DSC 곡선으로 이루어진 군에서 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.

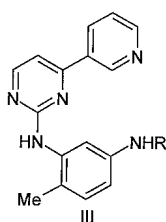
<77> 본 발명의 결정질 이매티닙 염기는 이매티닙 염기의 피리딘 용매화물, 바람직하게는 피리딘 반응매화물이다. 피리딘의 함량은 가스 크로마토그래피(GC)로 측정시 약 7%(w/w)이다.

<78> 이매티닙 염기의 상기 결정질은, PXRD 또는 고체 ^{13}C NMR 중 하나에 의해 측정시 이매티닙 염기의 약 20% 미만의 결정형 I형, 바람직하게는 약 10% 미만의 결정형 I형, 가장 바람직하게는 약 5% 미만의 결정형 I형을 가진다. 일반적으로, 상기 형태에서 이매티닙 염기의 결정형 I형의 함량은 중량%로 측정된다.

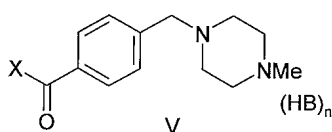
<79> 결정형 I형의 함량은, 예를 들어 PXRD 또는 고체 ^{13}C NMR에 의해 측정될 수 있다. PXRD로 측정하는 경우, 결정형 I형의 함량은 피크 6.0, 9.5, 14.0, 17.1, 18.1, 18.6, 24.2 및 $29.1 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 리스트로부터 선택되는 결정형 I형의 피크를 이용하여 측정될 수 있다.

<80> 고체 ^{13}C NMR로 측정하는 경우, 결정형 I형의 함량은 약 105.4, 122.2, 124.2, 129.1, 140.0, 142.4, 148.5, 150.7, 158.4 및 $162.2 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 에서 신호의 리스트로부터 선택되는 신호를 이용하여 측정할 수 있다.

<81> 상기 결정질 이매티닙 염기는 본원에 참고로 포함된 공동 출원 제11/.....(2007년 10월 26일 출원)(대리인 문서 제13150/A400US1)에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 이 방법은 하기 화학식 III의 아민을 하기 화학식 V의 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조일 유도체 및 화학식 III의 화합물 그램당 약 2~약 10, 바람직하게는 약 4~약 7, 가장 바람직하게는 약 5배~약 6배 부피의 양의 피리딘과 반응시키는 단계, 및 이매티닙 염기를 회수하는 단계를 포함한다:



<82>



<83>

<84> (식 중, X는 Cl, Br, 바람직하게는 Cl로 이루어진 군에서 선택되는 이탈기이고; R은 H 또는 알킬기, 바람직하게는 H이며; n은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 n은 0 또는 2이고; HB는 산, 바람직하게는 HB는 HCl, HI 또는 HBr, 더욱 바람직하게는 HB는 HCl임). 이매티닙 염기를 회수하는 단계는 본 발명의 결정질 이매티닙 염기를

제공한다. 상기 알킬기는 바람직하게는 C_1-C_6 알킬기이다.

- <85> 본 발명의 결정질 이매티닙 염기는 또한 피리딘을 함유하는 혼합물로부터 이매티닙 염기를 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.
- <86> 피리딘을 함유하는 혼합물은 용매, 역용매 및 피리딘을 포함할 수 있다. 결정화 공정은 이매티닙 염기 또는 이의 염, 피리딘 및 상기 용매를 함유하는 용액을 제공하는 단계, 및 역용매를 첨가하여 상기 결정질 이매티닙 염기의 침전물을 얻는 단계를 포함하는 방법으로 수행한다; 이때, 이매티닙 염을 사용하는 경우, 혼합물은 부가적인 염기를 또한 포함한다.
- <87> 일반적으로, 상기 용매는 피리딘을 용해시키는 용매, 바람직하게는 물, 수혼화성 유기 용매 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 수혼화성 유기 용매는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란, 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 디옥산, 디메틸설폭시드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는, 알코올은 C_{1-3} 알코올이고, 더욱 바람직하게는, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올이다. 더욱 바람직하게는, 상기 용매는 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란 또는 물, 가장 바람직하게는 물이다.
- <88> 부가적인 염기는 유기 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 바람직하게는, 유기 염기는 3차 아민, 예컨대 디이소프로필에틸아민 또는 트리에틸아민이다. 3차 아민은 일반적으로 화학식 $(N)R_3$ (이때 각각의 R은 독립적으로 C_1-C_6 알킬기로부터 선택됨)이다. 바람직하게는, 무기 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 또는 암모니아이다. 더욱 바람직하게는, 염기는 암모니아이다.
- <89> 상기 용액은 이매티닙 염기 또는 염, 상기 용매, 피리딘 및 경우에 따라 부가적인 염기의 배합물을 가열함으로써 제공된다. 바람직하게는, 상기 배합물을 약 5°C ~약 70°C 의 온도, 더욱 바람직하게는 약 40°C ~약 50°C 의 온도까지 가열한다. 이매티닙 염은 이매티닙 염산염 또는 이매티닙 메실레이트를 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다. 경우에 따라, 이매티닙 염을 사용하는 경우, 상기 방법은 가열 없이 수행할 수 있다.
- <90> 일반적으로, 피리딘은 이매티닙 염기 또는 염의 그램당 약 2배~약 10배 부피의 양으로 용액 중에 존재한다. 상기 용액은 또한 용액의 부피당 약 50 부피%~약 70 부피%의 피리딘 양을 특징으로 할 수 있다.
- <91> 본 발명의 방법에 있어서, 용액으로의 역용매 첨가는 상기 혼합물을 제공할 수 있다. 바람직하게는, 상기 혼합물은 슬러리이다. 역용매는 상기 용매와 동일하거나 상이한 용매일 수 있다. 바람직하게는, 상기 역용매는 물이다.
- <92> 일반적으로, 피리딘은 합한 용매 및 역용매의 전체 부피당 약 5 부피%~약 30 부피%, 더욱 바람직하게는 약 10 부피%~약 20 부피%의 양으로 슬러리에 존재한다.
- <93> 결정화 방법은 또한 슬러리를 냉각시키는 단계, 및 냉각시킨 슬러리를 유지하여 상기 결정질 이매티닙 염기의 수율을 증가시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 냉각은 약 30°C ~약 0°C 의 온도, 더욱 바람직하게는 약 20°C ~약 15°C 의 온도로 수행할 수 있다. 바람직하게는, 냉각시킨 슬러리는 약 1 시간~약 24 시간, 더 바람직하게는 약 14 시간~약 16 시간 동안 유지한다.
- <94> 결정화 방법은 침전된 결정질 이매티닙 염기를 회수하는 단계를 더 포함할 수 있다. 회수는 여과에 의해 수행할 수 있다. 회수된 생성물은 건조할 수 있다. 바람직하게는, 상기 건조는 45°C 이하의 온도에서 수행한다.
- <95> 본 발명은 또한 비결정질 이매티닙 염기를 포함한다. 상기 비결정질 이매티닙 염기는 도 5에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일반적으로, 비결정질 이매티닙 염기는 X선 분말 회절 패턴에서 임의의 유의적인 회절 피크의 부재로 확인될 수 있다.
- <96> 일 구체예에 있어서, 본 발명의 비결정질 형태는 면적 퍼센트 XRD로 측정시 약 20% 미만, 더욱 바람직하게는 약 10% 미만, 가장 바람직하게는 약 5% 미만의 결정질 형태를 함유한다.
- <97> 비결정질 이매티닙 염기는 1,4-디옥산 중 이매티닙 염기의 용액을 동결 건조하는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.
- <98> 바람직하게는, 상기 용액은 이매티닙 염기와 1,4-디옥산을 배합하는 단계, 및 이 배합물을 가열하는 단계에 의해 제공된다. 바람직하게는, 가열은 약 50°C ~약 110°C , 더욱 바람직하게는 약 90°C ~약 101°C 의 온도로 수행한다.

<99> 경우에 따라, 상기 용액은 동결 건조 단계 이전에 냉각시킬 수 있다. 냉각은 바람직하게는 약 25℃~약 12℃의 온도로 수행한다.

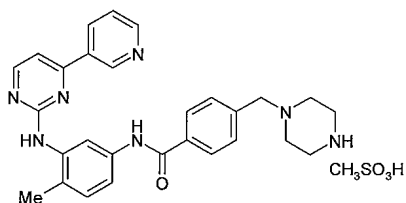
<100> 동결 건조 단계는 디옥산의 결빙 온도 이하의 온도에서 수행할 수 있다. 바람직하게는, 동결 건조는 약 12℃~약 0℃의 온도에서 수행한다. 동결 건조는 바람직하게는 감압, 바람직하게는 약 0.01~약 100 mBar, 더욱 바람직하게는 약 0.1~약 15 mBar, 가장 바람직하게는 약 1 mBar의 압력에서 수행한다.

<101> 본 발명은 본 발명의 결정질 또는 비결정질 이매티닙 염기를 제조하는 단계, 및 그것을 이매티닙 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 이매티닙 염의 제조 방법을 포함한다. 바람직하게는, 결정질 또는 비결정질 이매티닙 염기는 본원에 개시된 방법으로 제조한다. 바람직하게는, 상기 이매티닙 염은 이매티닙 메실레이트이다. 본 발명의 결정질 또는 비결정질 이매티닙 염기로부터의 이매티닙의 제조는 결정질 이매티닙 염기를 산과 반응시켜 수행할 수 있다. 상기 반응은, 예를 들어 국제 특허 출원 W01999/03854에 개시된 방법에 따라 수행할 수 있다.

<102> 그러한 방법에서, 사용될 수 있는 산의 양은 바람직하게는 출발 이매티닙 염기의 몰당 1 몰 당량이다. 이는 과량의 산을 사용하는 경우에 발생하는 이산염의 형성을 피하기 위함이다. W0 2005/095379 참조. 하지만, 이매티닙 염으로의 이매티닙 염기의 변형 완료를 보장하기 위해 0.1~0.2 몰 당량의 산과 같이 소량의 산을 사용할 수 있다.

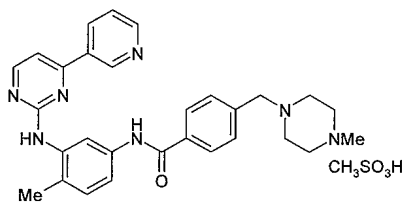
<103> 전술한 결정질 피리딘 용매화물을 이매티닙 염으로 전환시키는 경우에, 더 넓은 범위의 산의 양, 예컨대 출발 물질 결정질 이매티닙 염기의 몰당 1 몰 당량~약 1.2 몰 당량이 이산염을 형성하지 않고 사용될 수 있다. 일반적으로, 과량의 산은 피리딘염 염을 제공하는 피리딘과 반응할 것이고, 이는 알코올과 같은 용매에서 가용성이고, 이매티닙 염이 침전하는 동안 모액 중에 잔존한다.

<104> 상기 방법은 바람직하게는 이매티닙 메실레이트 염을 제조한다. 하기 화학식의 데스메틸 이매티닙 메실레이트는 약 0.09% 이상의 수준에서 상업적인 생성물에 존재하는 것으로 알려진 이매티닙 메실레이트의 불순물이다. 상기 불순물의 수준은 면적 퍼센트, 바람직하게는 후술할 HPLC 방법으로 측정한다. 이 불순물이 구조적으로 이매티닙 메실레이트와 관련이 있기 때문에, 그것으로부터 이매티닙 메실레이트의 정제가 어렵고, 결정화와 같은 정제 방법이 그것을 제거하기에 효율적이지 않은 것으로 밝혀져 있다.



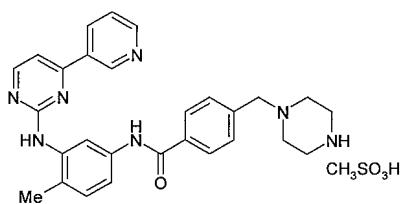
<105>

<106> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식의 이매티닙 메실레이트를 포함하며,



<107>

<108> 이는 하기 화학식의 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 가진다.



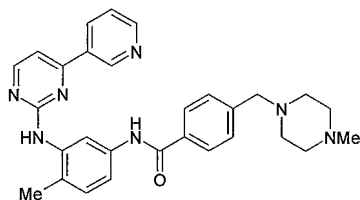
<109>

<110> 바람직하게는, 이매티닙 메실레이트는 0.07% 미만, 더욱 바람직하게는 0.05% 미만의 데스메틸 이매티닙 메실레이트를 가진다.

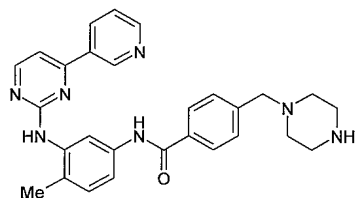
- <111> 일반적으로, 데스메틸-이매티닙 메실레이트의 함량을 측정하는 공정은 면적 퍼센트 단위에 의하며,
- <112> a) 이매티닙 메실레이트 및 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 포함하는 시료를 물과 배합하여 용액을 얻는 단계;
- <113> b) 상기 용액을 C18 역상 실리카계 HPLC 컬럼에 주입하는 단계;
- <114> c) 1-부탄설폰산 나트륨 염, KH_2PO_4 및 H_3PO_4 의 혼합물(이동상 A), 및 아세트니트릴, 메탄올 및 테트라히드로푸란의 혼합물(이동상 B)의 구매 용리제를 사용하는 컬럼으로부터 시료를 용리하는 단계, 및
- <115> d) 데스메틸 이매티닙 메실레이트의 함량을 UV 검출기를 이용하여 측정하는 단계
- <116> 를 포함하는 HPLC 방법에 의해 수행할 수 있다.

<117> 데스메틸 이매티닙 메실레이트는 데스메틸 이매티닙의 염이다. 일반적으로, 이매티닙을 메탄 설폰산과 반응시켜 이매티닙이 이매티닙 메실레이트로 변형시키는 경우, 데스메틸 이매티닙은 데스메틸 이매티닙 메실레이트로 변형된다. 또한, 데스메틸 불순물의 수준은 실시예 18 및 19에서 예시한 바와 같이 이 변형 동안 유사하게 잔존한다. 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트를 얻기 위해, 이매티닙 메실레이트를 제조하기 위한 이매티닙 염기 출발 물질은 바람직하게는 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 가진다.

<118> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식의 이매티닙을 포함하며,



<119> 이는 하기 화학식의 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 가진다.



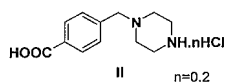
<121>

<122> 바람직하게는, 이매티닙은 약 0.07% 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.05% 미만의 데스메틸 이매티닙을 가진다.

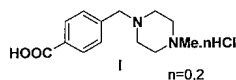
<123> 일반적으로, 데스메틸-이매티닙의 함량을 측정하는 공정은 면적 퍼센트 단위에 의하며, 전술한 HPLC 방법 에 의해 수행할 수 있다.

<124> 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙은,

- <125> a) 하기 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 배치 중 하기 화학식 II의 데스메틸 불순물의 수준을 측정하는 단계;
- <126> b) HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.15% 미만의 화학식 II의 데스메틸 불순물을 함유하는 화학식 I의 화합물의 배치를 선택하는 단계; 및
- <127> c) 화학식 I(식 중, n은 0, 1 또는 2, 바람직하게는 2임)의 화합물의 선택된 배치를 가지는 이매티닙을 제조하는 단계
- <128> 를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.



<129>



<130>

<131>

화학식 II의 데스메틸 불순물 함량을 측정하는 공정은 면적 퍼센트 단위에 의하고,

<132>

a) 화학식 I의 화합물 및 화학식 II의 데스메틸 불순물을 포함하는 시료를 물과 배합하여 용액을 얻는 단계;

<133>

b) 상기 용액을 C18 역상 실리카계 HPLC 컬럼에 주입하는 단계;

<134>

c) 1-부탄설폰산 나트륨 염, KH_2PO_4 및 H_3PO_4 의 혼합물(이동상 A)과 아세토니트릴의 혼합물(이동상 B)의 구배 용리제를 사용하는 컬럼으로부터 시료를 용리하는 단계, 및

<135>

d) 화학식 II의 데스메틸 불순물 함량을 UV 검출기를 이용하여 측정하는 단계

<136>

를 포함하는 HPLC 방법으로 수행할 수 있다.

<137>

화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 I의 화합물은 물과 C_{1-3} 알코올의 혼합물로부터 화학식 I의 화합물을 결정화하는 단계를 포함하는 방법으로 제공된다.

<138>

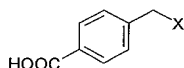
상기 결정화 공정은 물과 C_{1-3} 알코올의 혼합물 중 화학식 I의 화합물의 용액을 제공하는 단계, 및 화학식 I의 화합물을 침전시키는 단계를 포함한다.

<139>

상기 용액은 물과 C_{1-3} 알코올의 혼합물과 화학식 I의 화합물을 배합하는 단계 및 이 배합물을 가열하는 단계에 의해 제공된다. 바람직하게는, 가열은 약 55°C ~약 80°C 의 온도, 더욱 바람직하게는 약 65°C ~약 75°C 의 온도, 가장 바람직하게는 약 75°C 로 한다.

<140>

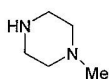
바람직하게는, 상기 C_{1-3} 알코올은 이소프로판올("IPA")이다. 바람직하게는, 상기 혼합물 중 C_{1-3} 알코올과 물의 비는 각각 약 80:20, 더욱 바람직하게는 약 60:50, 가장 바람직하게는 57:43 v/v이다. 화학식 I의 출발 화합물은, 예를 들어 전술한 공동 출원중인 미국 가출원 제11/...,...(2007년 10월 26일 출원)(대리인 문서 제 13150/A400US)에 개시된 방법, 예컨대 하기 화학식:



<141>

<142>

(식 중, X는 이탈기임)의 4-벤조산 유도체를 하기 화학식:



<143>

<144>

의 N-메틸피페라진과 반응시키고 이 생성물을 HCl과 반응시켜 HCl 염을 얻음으로써 제조할 수 있다.

<145>

일반적으로, 상기 용액은 화학식 I의 화합물의 침전을 유도하기 위해 냉각시킨다. 바람직하게는, 상기 용액을 약 50°C ~약 -5°C , 더욱 바람직하게는 약 35°C ~약 0°C , 가장 바람직하게는 약 25°C ~약 0°C 의 온도로 냉각시킨다. 냉각은 한꺼번에 수행할 수 있거나 또는 단계적으로 수행할 수 있다. 단계적으로 수행하는 경우, 1차 냉각은 약 35°C ~약 15°C , 더욱 바람직하게는 약 25°C ~약 20°C 의 온도까지 실시하고, 2차 냉각은 약 5°C ~약 -5°C 의 온도, 더욱 바람직하게는 약 3°C ~약 0°C 의 온도까지 실시한다. 바람직하게는, 상기 1차 냉각 단계는 약 0.5 시간~약 3 시간, 더욱 바람직하게는 약 1 시간~약 1.5 시간의 시간에 걸쳐 수행한다. 바람직하게는, 상기 2차 냉각은 약 0.5 시간~약 5 시간, 더욱 바람직하게는 약 0.5 시간~약 3 시간, 가장 바람직하게는 약 1 시간~약 1.5 시간의 시간에 걸쳐서 수행한다.

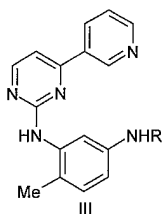
<146>

대개는, 냉각시켜 현탁액을 제공하고, 이를 또한 약 -5°C ~약 5°C , 바람직하게는 약 3°C ~약 0°C 의 온도로 더 유지시켜 화학식 I의 화합물의 수율을 증가시킨다. 바람직하게는, 상기 현탁액을 약 1 시간~약 5 시간, 더욱 바람직하게는 약 1 시간~약 3 시간, 가장 바람직하게는 약 1 시간~약 2 시간 동안 유지한다. 바람직하게는, 냉각 및 유지 단계는 교반과 동시에 수행한다.

<147>

그 다음, 침전된 화학식 I의 화합물을 여과 및 건조와 같은 당업자에게 공지된 방법으로 회수한다.

<148> 화학식 II의 데스메틸 불순물의 함량이 약 0.15% 미만인 제공된 화학식 I의 화합물은 그 다음 하기 화학식 III의 아민과 반응하여, 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 이매티닙을 얻는다:

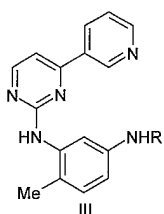


<149>

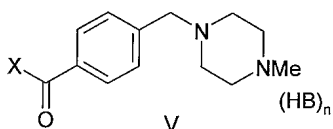
<150> 화학식 I의 화합물과 화학식 II의 아민 사이의 반응은, 예를 들어 미국 가출원 제11/...,... (2007년 10월 26일 출원)(대리인 문서 제13150/A400US)에 개시된 방법으로 수행할 수 있다.

<151> 상기 방법은 하기 화학식 III의 아민을 하기 화학식 V의 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조일 유도체 및 화학식 III의 화합물당 약 2배~약 10배 부피(7~35 당량), 더욱 바람직하게는 약 4배~약 7배 부피, 가장 바람직하게는 약 5배~약 6배 부피의 양의 피리딘과 반응시켜 이매티닙을 얻는 단계; 및

<152> 얻어진 이매티닙을 회수하는 단계를 포함한다.

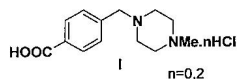


<153>



<154>

<155> (식 중, n은 0, 1 또는 2이고; X는 Cl 및 Br로 이루어진 군에서 선택되는 이탈기, 바람직하게는 X는 Cl이며; R은 H 또는 C₁₋₆ 알킬, 바람직하게는 H이고, HB는 HCl, HBr, HI, 메탄설폰산 및 파라-톨루엔설폰산으로 이루어진 군에서 선택되는 산, 바람직하게는 HB는 HCl임). 상기 방법은 또한 염기 또는 물 흡수제의 존재하에 카르복실산 활성화제와 하기 화학식 I의 화합물을 반응시켜 화학식 V의 화합물을 포함하는 반응 혼합물을 얻음으로써, 화학식 I의 화합물을 활성화시켜 화학식 V의 활성화된 산 유도체 화합물을 얻는 단계를 더 포함한다. 그 다음 화학식 V의 화합물을 포함하는 혼합물은 상기 방법에서 이매티닙을 제조하는 데 사용된다.



<156>

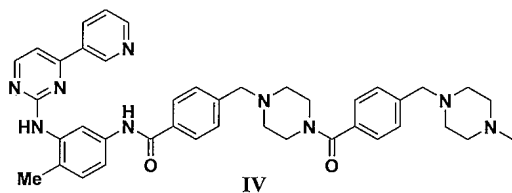
<157> 대안으로, 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙은 이매티닙을 결정화하거나, 또는 두 가지 방법, 즉, 화학식 II의 화합물의 함량이 약 0.15% 미만인 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계와 그것을 화학식 III의 아민과 반응시킨 후 얻어진 이매티닙을 결정화하는 단계를 조합함으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 결정화 공정은 전술한 방법으로 수행한다.

<158> 그 다음, 얻어진 이매티닙은 약 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트로 전환될 수 있다. 상기 방법은 이매티닙의 하나 이상의 배치에서 데스메틸-이매티닙의 수준을 측정하는 단계, 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙을 함유하는 이매티닙의 배치를 선택하는 단계; 및 이매티닙의 선택된 배치를 가지는 이매티닙 메실레이트를 제조하는 단계를 포함한다.

<159> 또한, 데스메틸 이매티닙은 이매티닙 염기의 형성 동안 다른 하나의 불순물인 하기 화학식 IV의 데스메틸 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 IV의 데스메틸 불순물은 이매티닙으로부터 정제하기가 어려운 것으로 알려져

있다.

<160> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 포함한다.



<161>

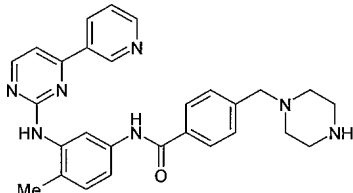
<162> 바람직하게는, 본 발명은 화학식 IV(3-{4-[4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-벤조일]-피페라진-1-일메틸}-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드)의 분리된 데스메틸 화합물을 포함한다. 본원에서 사용한 바와 같이, 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 언급할 때 "분리된"이라는 용어는 약 0.15% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 의미한다. 일반적으로, 화학식 IV의 데스메틸 화합물 중 데스메틸 이매티닙의 함량 측정은 면적%, 바람직하게는 HPLC에 의한다.

<163>

화학식 IV의 데스메틸 불순물은 약 2.141, 2.329, 2.305, 2.399, 3.463, 3.583, 7.322, 7.325, 7.923 및 10.159 ppm에서 피크를 가지는 ^1H NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼, 도 6에 도시된 ^1H NMR 스펙트럼, 약 45.71, 52.54, 54.73, 61.63, 61.42, 126.67, 126.69, 126.93, 128.76, 133.95, 134.48, 137.85, 139.94, 141.59, 165.24 및 168.97에서 피크를 가지는 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 스펙트럼, 도 7에 도시된 ^{13}C NMR 스펙트럼, 약 1452, 1528, 1680 및 2937 cm^{-1} 에서 피크를 가지는 IR 스펙트럼, 도 8에 도시된 IR 스펙트럼, 약 696.g/몰에서 $[\text{MH}]^+$ 피크를 가지는 MS 스펙트럼 및 도 9에 도시된 MS 스펙트럼으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 데이터를 특징으로 할 수 있다.

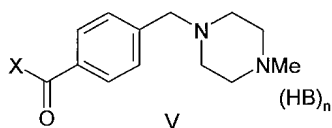
<164>

상기 화학식 IV의 데스메틸 화합물은 하기 화학식:



<165>

<166> 의 데스메틸 이매티닙을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다:



<167>

<168> (식 중, X는 이탈기이고, HB는 산이며, n은 0, 1 또는 2임).

<169>

바람직하게는, X는 Cl, Br 또는 I, 더욱 바람직하게는 X는 Cl이다.

<170>

바람직하게는, HB는 HCl, HI 또는 HBr, 더욱 바람직하게는 HB는 HCl이다.

<171>

바람직하게는, n은 0 또는 2이다.

<172>

일반적으로, 데스메틸 이매티닙과 화학식 V의 화합물 사이의 반응은 산("HX") 부산물을 형성하고, 따라서 상기 반응은 이 산을 중화하는 염기의 존재하에 수행한다. 상기 염기는 유기 또는 무기 염기일 수 있다. 바람직하게는, 상기 유기 염기는 아민, 더욱 바람직하게는 지방족 아민 또는 방향족 아민이다. 상기 지방족 및 방향족 아민은 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬 또는 아릴 아민이다. 바람직하게는, 상기 지방족 아민은 트리에틸아민("TEA"), 디-이소프로필아민("DIPEA"), N-메틸모르폴린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 바람직하게는, 상기 방향족 아민은 피리딘이다. 바람직하게는, 상기 무기 염기는 알칼리 금속 염기, 더욱 바람직하게는 K_2CO_3 ,

Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 및 이들의 혼합물이다. 가장 바람직하게는, 상기 염기는 피리딘이다.

- <173> 바람직하게는, 상기 염기는 화합물 V의 특성에 따라, 화학식 V의 화합물의 몰당 1 몰 당량 이상의 양으로 존재한다. 바람직하게는, n이 0인 경우, 약 1 몰 당량 이상의 염기가 충분하다. 바람직하게는, n이 1인 경우에는 약 2 몰 당량 이상의 염기를 사용하여야 하고, n이 2인 경우에는 약 3 몰 당량 이상의 염기를 사용하여야 한다.
- <174> 일반적으로, 상기 반응은 용매의 존재하에 수행한다. 바람직하게는, 상기 용매와 데스메틸 이매티닙을 배합하여 혼합물을 얻는다. 상기 용매는 유기 용매 또는 그 자체 염기(순수 시약)일 수 있다. 바람직하게는, 상기 유기 용매는 테트라히드로푸란("THF"), 메틸테트라히드로푸란("MeTHF"), 디옥솔란, 디클로로메탄("DCM"), 디메틸포름아미드("DMF"), 디메틸아세트아미드("DMA"), 디메틸설폭시드("DMSO"), 톨루엔 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다. 유기 용매를 사용하는 경우, 상기 용액은 또한 첨가적인 염기를 포함한다.
- <175> 바람직하게는, 상기 용액을 그 다음 화학식 V의 화합물과 배합하여, 반응 혼합물을 제공한다. 바람직하게는, 화학식 V의 화합물을 용액에 첨가한다. 바람직하게는, 상기 첨가는 약 -10°C ~ 약 -25°C , 더욱 바람직하게는 약 0°C ~ 약 5°C , 가장 바람직하게는 약 3°C 의 온도에서 수행한다.
- <176> 바람직하게는, 상기 반응 혼합물을 약 15°C ~ 약 25°C 로 상온시킨 후에 덜 점착성이 되는 것이 필요한 경우 첨가량의 용매를 첨가한다.
- <177> 상기 반응 혼합물을 그러한 온도에서 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 형성하기에 충분한 시간, 바람직하게는 약 3 시간 ~ 약 10 시간, 더욱 바람직하게는 약 4 시간 ~ 약 6 시간 동안 유지할 수 있다. 바람직하게는, 첨가량의 용매가 필요한 2차 혼합물은 이 온도에서 약 3 시간 ~ 약 10 시간, 바람직하게는 약 6 시간 동안 유지한다.
- <178> 그 다음, 얻어진 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 추출 및 건조와 같은 당업계에 공지된 방법으로 회수할 수 있다.
- <179> 그 다음, 이매티닙의 순도를 테스트하기 위해 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 사용할 수 있다. 일 구체예에 있어서, 본 발명은 참조 마커로서 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 사용하여 HPLC 또는 TLC를 수행하는 단계를 포함하는 방법으로 이매티닙 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 존재를 측정하는 방법을 포함한다.
- <180> 바람직하게는, 상기 방법은 (a) 참조 마커 시료 중 데스메틸 화합물에 해당하는 상대적 체류 시간(각각 RRT 또는 RRF라고도 함)을 HPLC 또는 TLC에 의해 측정하는 단계; (b) 화학식 IV의 데스메틸 화합물 및 이매티닙을 포함하는 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물에 상응하는 상대적 체류 시간을 HPLC 또는 TLC에 의해 측정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 상대적 체류 시간(RRT 또는 RRF)을 단계 (b)의 RRT 또는 RRF와 비교함으로써 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 상대적 체류 시간을 측정하는 단계를 포함한다.
- <181> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 참조 물질로서 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 사용하여 HPLC를 수행하는 단계를 포함하는 방법에 의해, 화학식 IV의 데스메틸 화합물 및 이매티닙을 포함하는 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 양을 측정하는 방법을 포함한다.
- <182> 바람직하게는, 상기 방법은 (a) 기지량의 화학식 IV의 데스메틸 화합물을 포함하는 참조 물질 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물에 해당하는 피크 아래의 면적을 HPLC에 의해 측정하는 단계; (b) 화학식 IV의 데스메틸 화합물 및 이매티닙을 포함하는 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물에 해당하는 피크 아래의 면적을 HPLC로 측정하는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 면적과 단계 (b)의 면적을 비교함으로써 시료 중 화학식 IV의 데스메틸 화합물의 양을 측정하는 단계를 포함한다.
- <183> 상기 분석을 하는 데 사용되는 HPLC 방법은 바람직하게는, 데스메틸 이매티닙 및 데스메틸 이매티닙 메실레이트의 함량을 측정하는 데 사용하는 동일한 방법이다.
- <184> 이매티닙이 이매티닙 메실레이트로 전환되는 경우 화학식 IV의 데스메틸 화합물로부터 정제할 수 있다. 정제는 예를 들어 본원에 참고로 포함된, 공동 승인된 미국 출원 제11/796,573호에 개시된 방법에 따라 수행할 수 있다.
- <185> 상기 방법은 이매티닙 메실레이트 및 물과 에탄올의 혼합물의 용액을 제공하는 단계; 및 상기 용액을 약 0°C ~ 약 -30°C 의 온도에서 유지하여 이매티닙 메실레이트를 함유하는 현탁액을 얻음으로써 침전시키는 단계를 포함한다.
- <186> 얻어진 이매티닙 메실레이트는 충분한 적은 양의 화학식 IV의 데스메틸 화합물, 바람직하게는 약 0.15% 미만의 데스메틸 불순물 IV, 더욱 바람직하게는 약 0.10% 미만의 데스메틸 불순물 IV를 가진다. 일반적으로, 이매티닙

메실레이트 중 화학식 IV의 데스메틸 불순물 함량의 측정은 면적% 단위, 바람직하게는 HPLC에 의한다.

- <187> 얻어진 이매티닙 메실레이트는 약학 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다.
- <188> 일 구체예에 있어서, 본 발명은 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- <189> 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제를 배합하는 단계를 포함하는, 약학 조성물의 제조 방법을 포함한다.
- <190> 또 다른 일 구체예에 있어서, 본 발명은 다양한 유형의 암, 죽상동맥경화증, 혈전증, 재협착 또는 섬유증의 치료를 위한 약학 조성물의 제조에 있어서의, HPLC 면적 퍼센트 단위로 약 0.09% 미만의 데스메틸-이매티닙 메실레이트를 함유하는 이매티닙 메실레이트의 용도를 포함한다.
- <191> "치료상 유효량"은 질환 또는 다른 원치 않는 의학적 상태를 치료하기 위해 환자에게 투여시, 그 질환 또는 상태에 대해 이로운 효과를 나타내기에 충분한 정제된 이매티닙 메실레이트의 양을 의미한다. "치료상 유효량"은 순도, 질환 또는 상태 및 이의 심각성, 및 치료 받을 환자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다. 주어진 순수한 이매티닙 메실레이트의 치료상 유효량을 측정하는 것은 당업계의 통상적인 기술에 속하며, 일상적인 실험 이상을 요구하지 않는다.
- <192> 본 발명의 약학 제형은 본 발명의 방법으로 생성된 정제된 이매티닙 메실레이트를 함유한다. 활성 성분(들) 외에도, 본 발명의 약학 제형은 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 부형제는 다양한 목적으로 상기 제형에 첨가된다.
- <193> 희석제가 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 희석제는 고체 약학 조성물의 부피를 증가시키고, 조성물 함유 약학 제형이 환자 및 보호자가 취급하기에 더 용이하도록 할 수 있다. 고체 조성물용 희석제로는, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스(예를 들어, Avicel®), 미분 셀룰로스, 락토스, 전분, 전호화 전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기 인산칼슘 이수화물, 삼염기 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예를 들어, Eudragit®), 염화칼륨, 분말 셀룰로스, 염화나트륨, 솔비톨 또는 탈크를 들 수 있다.
- <194> 투약 형태로 압축된 고체 약학 조성물, 예컨대 정제는 압축 후 활성 성분과 기타 부형제가 압축 후에 서로 결합하는 것을 돕는 작용을 한다. 고체 약학 조성물용 결합제로는, 예를 들어 아카시아, 알긴산, 카르보머(예를 들어, 카르보폴), 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 텍스트린, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 구아 고무, 식물성 경화유, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, KLUCEL®), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(예를 들어, METHOCCEL®), 액체 글루코스, 규산마그네슘알루미늄, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예를 들어, KOLLIDON®, PALSDONE®), 전호화 전분, 알긴산나트륨 또는 전분을 들 수 있다.
- <195> 조성물에 봉해제를 첨가함으로써 환자의 위에서 압축 고체 약학 조성물의 용해를 증진시킬 수 있다. 봉해제로는, 예를 들어 알긴산, 카르복시메틸셀룰로스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨(예를 들어, AC-DI-SOL®, PRIMELOSE®), 콜로이드 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈(예를 들어, KOLLIDON®, POLYPLASDONE®), 구아 고무, 규산마그네슘알루미늄, 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 폴라크릴린 칼륨, 분말 셀룰로스, 전호화 전분, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트(예를 들어, EXPLOTAB®) 및 전분을 들 수 있다.
- <196> 비압축 고체 조성물의 유동성을 향상시키고 투여량의 정확도를 향상시키기 위해 활택제를 첨가할 수 있다. 활택제로서 작용할 수 있는 부형제로는, 예를 들어 콜로이드 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말 셀룰로스, 전분, 탈크 및 삼염기 인산칼슘을 들 수 있다.
- <197> 분말 조성물의 압축에 의해 정제와 같은 투약 형태를 제조하는 경우, 상기 조성물은 편치 또는 다이로부터 압력을 받는다. 몇몇 부형제 및 활성 성분은 편치 또는 다이의 표면에 부착하는 경향이 있어, 생성물이 흠집 및 기타 표면 불규칙을 가지도록 할 수 있다. 다이에 대한 제품의 부착을 감소시키고 그로부터 제품을 용이하게 박리시키기 위해 조성물에 윤활제를 첨가할 수 있다. 윤활제로는, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 경화 피마자유, 식물성 경화유, 광유, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산, 탈크 및 스테아르산아연을 포

함한다.

- <198> 착향제 및 향미 강화제는 제형이 환자의 입맛에 더 맞도록 한다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는, 의약품용으로 사용되는 통상의 착향제 및 향미 강화제로는, 예를 들어 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨 및 타르타르산을 들 수 있다.
- <199> 고체 및 액체 조성물은 그 외관을 개선시키기 위해 및/또는 환자가 제품 및 단위 투여량 수준을 식별하는 것을 용이하게 하기 위해 임의의 약학적으로 허용되는 착색제를 이용하여 착색할 수도 있다.
- <200> 본 발명의 방법으로 생성된 정제된 이매티닙 메실레이트를 사용하여 제조된 액체 약학 조성물의 경우, 이매티닙 메실레이트 및 임의의 다른 고체 부형제들을 액상 담체, 예컨대 물, 식물유, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 글리세린에 용해 또는 현탁시킨다.
- <201> 액체 약학 조성물은 액상 담체에 용해되지 않는 활성 성분 또는 기타 부형제를 조성물 전체에 균일하게 분산시키기 위해 유화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 액체 조성물에 유용하게 사용될 수 있는 유화제로는, 예를 들어 젤라틴, 난황, 카세인, 콜레스테롤, 아카시아, 트래거캔스, 콘드루스, 펙틴, 메틸 셀룰로스, 카르보머, 세토스테아릴 알코올 및 세틸 알코올을 들 수 있다.
- <202> 액체 약학 조성물은 또한, 제품의 입안 촉감을 향상시키기 위해 및/또는 위장관의 내막을 코팅하기 위해 점도 증진제를 함유할 수 있다. 그러한 제제로는, 예를 들어 아카시아, 알긴산 벤토나이트, 카르보머, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘 또는 나트륨, 세토스테아릴 알코올, 메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 구아 고무, 히드록시 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 말토덱스트린, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 탄산프로필렌, 알긴산프로필렌글리콜, 알긴산나트륨, 전분글리콜산나트륨, 전분 트래거캔스 및 잔탄 고무를 들 수 있다.
- <203> 미각을 향상시키기 위해 솔비톨, 사카린, 사카린나트륨, 수크로스, 아스파탐, 프럭토스, 만니톨 및 전화당 등의 감미제를 첨가할 수 있다.
- <204> 알코올, 벤조산나트륨, 부틸화 히드록시 톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔 및 에틸렌디아민 테트라아세트산 등의 방부제 및 킬레이트제를 안전한 수준으로 첨가하여 저장 안정성을 개선시킬 수 있다.
- <205> 액체 조성물은 완충제, 예컨대 글루콘산, 락트산, 시트르산 또는 아세트산, 글루콘산나트륨, 락트산나트륨, 시트르산나트륨 또는 아세트산나트륨 역시 함유할 수 있다. 부형제 및 사용량의 선택은 제형 기술자가 당해 기술 분야의 표준 절차 및 참조 작업을 고려하여 용이하게 결정할 수 있다.
- <206> 본 발명의 고체 조성물로는 분말, 미립자, 집합체 및 압축 조성물이 있다. 투약은 경구, 설측, 직장, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 흡입 및 안구 투여에 적합한 투약을 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여는 치료 받을 상태의 특성 및 심각성에 따라 달라지지만, 본 발명의 가장 바람직한 경로는 경구 투여이다.
- <207> 투약량은 단위 투약 형태로 편리하게 존재할 수 있고, 약학 분야에서 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다.
- <208> 투약 형태로는 정제, 분말제, 캡슐, 좌제, 사쇄, 알약 및 마름모꼴 정제와 같은 고체 투약 형태뿐 아니라, 액체 시럽, 현탁제 및 엘릭시르가 있다.
- <209> 본 발명의 경구 투약 형태는 바람직하게는 약 10 mg~약 160 mg, 더욱 바람직하게는 약 20 mg~약 80 mg의 투약량을 함유하는 경구 캡슐, 가장 바람직하게는 20, 40, 60 및 80 mg의 캡슐의 형태일 수 있다. 1일 투약량은 1일 당 1, 2 또는 그 이상의 캡슐을 포함할 수 있다.
- <210> 본 발명의 투약 형태는 경질 또는 연질 외피 중 하나 안에 조성물, 바람직하게는 본 발명의 분말 또는 미립자 고체 조성물을 함유하는 캡슐일 수 있다. 상기 외피는 젤라틴으로 제조될 수 있고, 경우에 따라 글리세린 및 솔비톨 등의 가소제와 투명화제 또는 착색제를 함유할 수 있다.
- <211> 타정 또는 캡슐 충전용 조성물은 습식 제립법으로 제조할 수 있다. 습식 제립법의 경우, 분말 형태의 활성 성분 및 부형제 중 일부 또는 전부를 배합하고, 그 후 분말이 과립으로 응집되게 하는 액체, 일반적으로 물 존재 하에 추가 혼합한다. 그 과립을 스크리닝하고/하거나 제분하고, 건조하고, 그 후 원하는 입자 크기로 스크리닝하고/하거나 제분한다. 그 후 과립을 타정하거나, 활택제 및/또는 윤활제와 같은 다른 부형제를 첨가한 후 타정할 수 있다.
- <212> 타정 조성물은 통상적으로 건식 배합법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분 및 부형제의 배합 조성물을

슬러그(slug) 또는 시트로 압축시킨 후 압축 과립으로 분쇄할 수 있다. 그 후 압축 과립은 정제로 압착시킬 수 있다.

<213> 건식 제립법의 대안으로서, 배합 조성물을 직접 압착 기법을 이용하여 압축 제형으로 직접 압착시킬 수 있다. 직접 압착에 의하면 과립이 없는 더욱 균일한 정제가 제조된다.

<214> 직접 압착 타정에 특히 적합한 부형제로는 미세결정질 셀룰로스, 분무 건조 락토스, 제2인산칼슘 이수화물 및 콜로이드 실리카를 들 수 있다. 직접 압착 타정에 있어서의 상기 및 기타 부형제의 적절한 사용 방법은 직접 압착 타정의 특정 제제화 시도에 있어서의 경험 및 기술을 보유한 당업자에게 공지되어 있다.

<215> 본 발명의 캡슐 충전물은 타정과 관련하여 기술한 상기 배합물 및 과립물 중 어느 것을 포함할 수 있으며, 단, 이들은 최종 타정 단계에 적용되지 않는다.

<216> 활성 성분 및 부형제는 당업계에서 공지된 방법에 따른 조성물 및 투약 형태로 제형화될 수 있다.

<217> 지금까지 본 발명을 바람직한 특정 구체예와 관련하여 기술하였으나, 명세서를 참작할 때 당업자에게는 다른 구체예도 명백할 것이다. 본 발명은 본 발명의 방법 및 조성물을 상세히 설명하는 하기 실시예와 관련하여 추가로 정의된다. 당업자에게는 재료 및 방법에 대한 다수의 변형예가 본 발명의 범위로부터 벗어남이 없이 실시될 수 있음이 명백할 것이다.

실시예

<218> **HPLC 방법**

<219> 화학식 I의 화합물 중 화학식 II의 테스메틸 불순물의 결정을 위한 분석 방법.

<220> 컬럼 & 패키징 : YMC-Pack ODS-AQ; 5 μ m, 250 x 4.6 mm

<221> (C.P.S. 분석 파트. 제AQ12S05-2546WT) 또는 당량;

<222> 이동상 A : 20 mM 1-부탄설폰산 나트륨 염 + 10 mM KH₂PO₄는 85% H₃PO₄를 사용하여 pH 2.5로

<223> 이동상 B : 아세토니트릴

<224> 구배 : 시간 (분) 이동상 A (%) 이동상 B (%)

<225> 0 90 10

<226> 5 90 10

<227> 20 65 35

<228> 25 50 50

<229> 40 50 50

<230> 전개 시간 : 40 분

<231> 포스트 시간 : 10 분

<232> 유량 : 1.0 mL/min

<233> 검출기 : λ = 230 nm

<234> 컬럼 온도 : 60°C

<235> 주입 용량 : 5 μ l

<236> 희석액 : 물

<237> 일반적인 체류 시간은:

화합물	체류 시간 (분)	상대적 체류 시간
화합물 (II)	6.2	0.81
화합물 (I)	7.6	1.00

- <239> 검출 한계는 0.01%임.
- <240> 이매티닙 중 테스메틸 이매티닙 불순물의 결정을 위한 분석 방법
- <241> 컬럼 & 패키징 : YMC-Pack ODS-AQ; 5 μ m, 250 x 4.6 mm
- <242> (파트. 제AQ12S05-2546WT) 또는 당량;
- <243> 이동상 A : 물 중 25 mM 1-부탄설폰산 나트륨 염 + 25 mM KH_2PO_4 는 85% H_3PO_4 를 사용하여 pH 2.3으로
- <244> 이동상 B : 아세토니트릴/메탄올/테트라히드로푸란 70:10:20(v/v/v)
- <245> 구배 : 시간 (분) 이동상 A (%) 이동상 B (%)
- <246> 0 88 12
- <247> 5 88 12
- <248> 30 76 24
- <249> 50 50 50
- <250> 60 50 50
- <251> 전개 시간 : 60 분
- <252> 포스트 시간 : 55 분
- <253> 적분 시간 : 5 분
- <254> 유속 : 0.9 mL/min
- <255> 검출기 : $\lambda = 235 \text{ nm}$
- <256> 컬럼 온도 : 60°C
- <257> 주입 용량 : 5 μ l
- <258> 희석액 : 이동상 A/이동상 B 8:2 (v/v)
- <259> 일반적인 체류 시간:

<260>

화합물	체류 시간 (분)	상대적 체류 시간
화합물 (III)	23.8	0.95
화합물 (IV)	24.1	0.96
이매티닙	25.1	1.00

- <261> 검출 한계는 0.01%임.
- <262> **PXRD**
- <263> PXRD 회절은 X선 분말 회절계: 필립스 엑스(X')퍼트 프로 분말 회절계, $\text{CuK}\alpha$ 방사, $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ 에서 수행하였다. 단일 검출기; 스캔 속도 3° /min. 및 멀티채널 X'셀러레이터 검출기 활성 길이(2 Θ) = 2.122° ; 스캔 속도 6° /min 실험실 온도 22~25°C.
- <264> **DSC 분석**
- <265> DSC 측정은 시차 주사 열량계 DSC823e(Mettler Toledo)에서 수행하였다. PIN을 가진 Al 도가니 40 μ l를 시료 제조에 사용하였다. 시료의 일반적인 중량은 1~5 mg이었다. 정화 기체로서 질소; 50 ml/min.
- <266> 프로그램 1: 온도 범위 100°C~250°C, 40°C/min. 그 다음 100°C~250°C, 40°C/min.

<267> 프로그램 2: 온도 범위 50℃~250℃, 10℃/min.

<268> **실시예 1: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<269> 피리딘(400 g) 중 N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리딘아민(80 g)의 용액에 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조일 클로라이드 이염산염(1.1 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 이 반응을 1 시간 동안 15~20℃에서 교반하면서 유지한 후에 물(400 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃로 가열하고, 그 다음 26% NH₄OH(200 g) 및 물(900 g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하면서 유지하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻고, 진공 하에서 3~4 시간 동안 45℃에서 건조하였다. 이매티닙을 황색 분말로서 얻었다(135 g, 95% 수율, >98% 순도).

<270> **실시예 2: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<271> 피리딘(400 g) 중 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조산(84 g)의 현탁액에 SOCl₂(44.8 g, 1.05 당량)를 첨가하고, 이 혼합물을 1~2 시간 동안 0℃에서 교반하면서 유지하였다. 0℃에서 냉각 후, N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리딘아민(80 g)을 첨가하였다. 이 반응을 1 시간 동안 15~20℃에서 교반하면서 유지하고, 그 후 물(400 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃로 가열하고, 그 다음 26% NH₄OH(200 g) 및 물(900 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하면서 유지하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 45℃에서 건조하였다. 본 발명의 결정질 이매티닙 염기를 황색 분말로서 얻었다(125 g, 88% 수율, >98% 순도).

<272> **실시예 3: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<273> 피리딘(100 g) 중 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조산 이염산염(30 g)의 현탁액에 20℃에서 SOCl₂(11.5 g, 1.05 당량)를 첨가하고, 이 혼합물을 1~2 시간 동안 45~50℃에서 교반하면서 유지하였다. 0℃에서 냉각 후, N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리딘아민(20 g)을 첨가하였다. 이 반응을 1 시간 동안 15~25℃에서 유지하고, 그 다음 물(100 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃로 가열한 후, 26% NH₄OH(50 g) 및 물(225 mL)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하면서 유지하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 밤새 45℃에서 건조하였다. 본 발명의 결정질 이매티닙 염기를 황색 분말로서 얻었다(32 g, 90% 수율, >98% 순도).

<274> **실시예 4: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<275> 28% NH₃(30 mL)를 40℃에서 피리딘(140 mL)과 물(70 mL)의 혼합물 중 이매티닙 메실레이트(60 g)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 이매티닙 염기의 침전이 발생할 때까지 40℃에서 교반을 계속하였다. 첨가량의 물(490 mL)을 40℃에서 넣고, 그 다음 이 혼합물을 자발적으로 실온에 도달하게 하고 그것을 15 시간 동안 교반을 계속하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 밤새 40℃에서 건조하였다. 본 발명의 결정질 이매티닙 염기를 황색 고체로서 얻었다(50 g, 90% 수율).

<276> **실시예 5: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<277> 피리딘(376 g)과 물(188 g) 중 이매티닙 염기(94 g)의 용액에 40~50℃에서 물(1300 g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 15~20℃에서 교반을 계속한 후, 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 16 시간 동안 40℃에서 건조하였다. 이매티닙 염기를 황색 고체로서 얻었다(99.6g, >99% 순도).

<278> **실시예 6: 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 제조**

<279> 피리딘(140 mL)과 물(70 mL)의 혼합물 중 이매티닙 염기(50 g)의 현탁액에 37% HCl(9 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 40℃로 가열하고, 숯으로 처리하고, 여과하였다. 여과액에 40℃에서 28% NH₃(30 mL)를 첨가하고(pH = 9.3), 이 용액을 이매티닙 염기의 침전이 발생할 때까지 40℃에서 교반을 계속하였다. 첨가량의 물(490 mL)을 40℃에서 첨가한 후, 상기 혼합물이 자발적으로 실온에 도달하게 하고 그것을 15 시간 동안 교반을 계속하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고 진공 하에 밤새 40℃에서 건조하였다. 본 발명의 결정질 이매티닙 염기를 황색 고체로서 얻었다(50 g, 90% 수율).

<280> **실시예 7: WO 제1999/03854에 따른 이매티닙 메실레이트로의 이매티닙 염기의 전환**

<281> 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노페닐] 벤즈아미드(98.6 g)를 EtOH(1.4 L)에 첨가하였다. 이 현탁액에 메탄설폰산(19.2 g)을 적가하였다. 이 용액을 환류 하에 20 분간 가열

하고, 그 다음 65℃에서 깨끗하게 여과하였다. 여과액을 50%로 증발시키고, 그 나머지를 25℃에서 여과하였다 (여과된 물질 A). 모액을 증발시켜 건조하였다. 이 잔여물 및 여과된 물질 A를 EtOH(2.2 L) 중에 현탁시키고, 물(30 mL)을 첨가하여 환류 하에 용해시켰다. 이 용액을 냉각시키고, 밤새 25℃에서 유지하였다. 고체를 여과하고 65℃에서 건조하였다.

<282> 실시예 8: 비결정질 이매티닙 염기의 제조

<283> 이매티닙 염기(500 mg)를 90℃에서 1,4-디옥산(10 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 25℃로 냉각시키고, 냉동 장치를 용액을 냉동시키는 0℃로 하였다. 냉동된 용액을 동결 건조기로 옮기고 진공 1 mBar를 적용하여, 비결정질 이매티닙 염기를 산출하는 1,4-디옥산의 냉동 건조를 제공하였다.

<284> 실시예 9: 화학식 I(n=2) 화합물의 결정화

<285> 물(320 mL)과 IPA(420 mL)의 혼합물 중 화합물 I의 현탁액을 75℃로 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 세찬 교반 하에, 상기 반응 혼합물을 1 시간 안에 20~25℃로 냉각시키고, 그 다음 1~1.5 시간 내에 0~3℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1~2 시간 동안 교반을 계속하였다. 고체를 여과하고, 고체 케이크를 IPA(180 mL)로 세척하였다. 이 생성물을 진공 하에 15 시간 동안 60~65℃에서 건조하였다. 순수한 화합물 (I)을 백색 고체 (131 g)로서 얻었다.

화학식 I 화합물의 시료	화학식 II의 데스메틸 불순물의 수준 (면적 퍼센트)
출발 물질 (결정화 전)	0.42%
1차 결정화 후 얻어진 생성물	0.13%
2차 결정화 후 얻어진 생성물	0.04% 미만

<287> 실시예 10: 데스메틸 불순물(II)의 합성

<288> *n*-BuOH(100 g) 중 4-클로로메틸벤조산(10 g, 58.6 mmol)과 피페라진(20 g, 232 mmol)의 혼합물을 50℃에서 3 시간 동안 가열하고, 그 다음 실온에서 밤새 유지하였다. 고체를 여과하고, *n*-BuOH로 세척하고 밤새 70℃에서 건조하였다. 데스메틸 불순물(II)을 백색 고체로서 얻었다(17.5 g, 86.6% 순도).

<289> 실시예 11: 데스메틸 이매티닙의 합성

<290> 4-클로로메틸-N-[메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-페닐]-벤즈아미드의 합성

<291> THF(370 g) 중 N-(5-아미노-2-메틸페닐)-4-(3-피리딜)-2-피리딘아민(18.5 g), K₂CO₃(20 g)의 혼합물에 2~3℃에서 4-클로로메틸벤조일 클로라이드(15 g)를 첨가하였다. 이 혼합물을 1 시간 동안 2~7℃에서 교반을 유지하고, 그 다음 3 시간 더 15~20℃에서 교반하였다. 물(700 g)을 첨가하고, 이 현탁액을 1 시간 동안 15~20℃에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 15 시간 동안 65℃에서 건조하여 표제 생성물을 공급하였다(27 g, 94% 수율).

<292> EtOH(22 g)과 물(27.5 g) 중 피페라진(28.4 g)의 용액에 Cp9665(14 g)를 15 분간 50℃에서 부분씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고, 그 다음 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반을 유지하였다. 고체를 여과하고, 물(13.75 g)과 EtOH(11 g)의 혼합물로 세척하고, 물(400 g)과 AcOEt(100 g)로 처리하였다. 28% NH₃(25 g)의 첨가 후, 이 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 70℃에서 건조하여 목적하는 생성물을 얻었다(12 g).

<293> 실시예 12: 0.09% 미만의 데스메틸 이매티닙을 함유하는 결정질 이매티닙 염기의 제조

<294> 피리딘(140 mL)과 물(70 mL)의 혼합물 중 이매티닙 염기(50 g, 데스메틸 0.12%)의 현탁액에 37% HCl(9 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 40℃로 가열하고, 숯으로 처리하여 여과하였다. 이 여과액에 40℃에서 28% NH₃(30 mL)를 넣고(pH = 9.3), 이 용액을 이매티닙 염기의 침전이 발생할 때까지 40℃에서 교반을 계속하였다. 첨가량의 물(490 mL)을 40℃에서 첨가하고, 그 다음 이 혼합물을 자발적으로 실온에 도달하게 하고, 15 시간 동안 교반을 계속하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 밤새 40℃에서 건조하였다. 이매티닙 염기를 황색 분말로서 얻었다(50 g, 90% 수율, 0.08% 데스메틸 함량).

<295> 하지만, 이 결정화 공정은 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 수준을 연속해서 감소시키지는 않았다. 출발 이매티

넵 염기는 0.55%의 화학식 IV의 데스메틸 불순물을 가지고 있었고, 그래서 결정화된 이매티넵 염기를 가졌다.

실시예 13: 0.09% 미만의 데스메틸 이매티넵을 함유하는 결정질 이매티넵 염기의 제조

톨루엔(35 mL)과 DMF(1 mL) 중 화합물 I(n=2, X=Cl)(20 g, 0.13%의 데스메틸 불순물 II를 함유)의 현탁액에, N₂ 하에 1 시간에 걸쳐서 60℃에서 SOCl₂(20 g)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20 시간 동안 62℃에서 교반을 계속 하였다. 20℃에서 냉각 후, 톨루엔(20 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 톨루엔(50 mL)으로 씻고, 진공 하에 15 시간 동안 65℃에서 건조하였다. 생성물을 백색 분말로서 얻었다(21 g).

피리딘(8.25 L) 중 화학식 III(R=H)(1.5 kg)의 아민 용액에, 0℃에서 N₂ 하에 화합물 I(n=2; X=Cl)(2.69 kg)을 부분씩 고체로서 첨가하였다. 온도를 5~10℃ 자발적으로 상승시켰다. 이 반응을 2 시간 동안 15~20℃에서 교반을 계속하고, 그 다음 물(8.25 L)을 첨가하여 온도를 상승시키고, 그 다음 이 혼합물을 35~40℃로 가열하였다. Charcoal Norit S2(75 g)를 첨가하고, 이 혼합물을 30 분간 40℃에서 교반하고, 그 다음 디칼라이트(dicalite) 베드 상에서 여과하였다. 패널을 물(6 L)로 씻어주었다. 이 여과액에 28% NH₄OH(4.05 L)를 첨가하고, 이 혼합물을 15~30 분 동안 교반하여 생성물 침전을 얻었다(혼합물 pH = 9.4). 물(15.2 L)을 첨가하고, 이 반응 혼합물을 15 시간 동안 20℃에서 교반을 계속하였다. 고체를 여과하고, 물로 씻어주고, 진공 하에 8 시간 동안 40℃에서 건조하였다. 이매티넵을 황색 분말로서 얻었다(2.98 kg, 93% 수율, 데스메틸 이매티넵 0.08%).

실시예 14: 데스메틸 이매티넵 메실레이트의 합성

MeOH(240 g) 중 데스메틸 이매티넵(12 g)의 용액에 60℃에서 MeSO₃H(2.4 g)를 첨가하였다. 이 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔여물을 EtOH(72 g) 및 AcOEt(360 g)로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 다음 고체를 여과하고, AcOEt로 씻어주고 진공 하에 75℃에서 건조하여 표제 화합물을 공급하였다(13.9 g).

실시예 15: 데스메틸 이매티넵 유도체(IV)의 합성

피리딘(25 mL) 중 데스메틸 이매티넵 (III)(5 g)의 용액에 3℃에서 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]벤조일 클로라이드 이염산염(4 g)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에 도달하게 하고, 첨가적인 피리딘(25 mL)을 넣고, 이 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 물(50 mL) 및 28% NH₃를 첨가하고, 이 혼합물을 진공 하에 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 DCM 및 물로 처리하였다. 유기층을 분리하고, 증발시켜 건조하여 황색 분말로서 표제 화합물을 공급하였다(4 g).

실시예 16: 상이한 생성물 중 데스메틸 불순물의 수준 사이의 상관관계

화학식 I(n=2) 화합물 중 화학식 II의 데스메틸 불순물의 수준 (면적 퍼센트)	이매티넵 중 데스메틸 이매티넵의 수준 (면적 퍼센트)	이매티넵 중 화학식 IV의 데스메틸 불순물의 수준 (면적 퍼센트)
0.42%	0.13%	0.33%*
0.22%	0.04%	0.06%*
0.10%	0.04% 미만	검출 안됨
0.13%	0.08%	검출 안됨

*데스메틸 이매티넵 불순물 중 몇몇은 불순물 IV로 전환되고, 따라서 그들의 총량은 0.09%보다 큼.

실시예 17: Gleevec[®] 정제의 분석

5개의 정제에서 코팅을 벗기고, 나머지를 막자사발에서 체분하였다. 20 mg의 분말을 4 mL의 이동상 B와 16 mL의 이동상 A로 처리하였다. 이 혼합물을 5 분간 초음파 처리한 후, 여과하였다. 여과액을 HPLC에 주입하였다.

<308>

GLEEVEC [®]	N-데스메틸 이매티닙 메실레이트의 수 준 (면적 퍼센트)	이매티닙 메실레이트의 수 준 (면적 퍼센트)
GLEEVEC (EU) 정제 400 mg Lot: F0004 실험 날짜: 2007년 2월	0.09%	99.91%
GLIVEC (JP) 정제 100 mg Lot: S0016 실험 날짜: 2009년 7월	0.10%	99.90%

<309> **실시예 18: 이매티닙 메실레이트-불순물 수준의 결정화는 유지된다**

<310> 이매티닙 메실레이트(4.2 g, 0.08%의 데스메틸 이매티닙 함유)를 MeOH(10.5 mL)에 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 이 용액을 교반하면서 20℃로 냉각시켰다. 30 분 20℃에서 교반 후, 고체를 여과하고 진공 하에 100℃에서 건조하여 이매티닙 메실레이트를 공급하였다(3.8 g, 0.08%의 데스메틸 이매티닙 함유).

<311> **실시예 19: 이매티닙 메실레이트-불순물 수준의 결정화는 유지된다**

<312> 이매티닙 메실레이트(4.2 g, 0.39%의 데스메틸 이매티닙 함유)를 MeOH(10.5 mL)에 넣고, 이 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 이 용액을 교반하면서 20℃로 냉각시켰다. 30 분 20℃에서 교반 후, 고체를 여과하고 진공 하에 100℃에서 건조하여 이매티닙 메실레이트를 공급하였다(3.8 g, 0.38%의 데스메틸 이매티닙 함유).

<313> **실시예 20: 화학식 IV의 데스메틸 불순물로부터 이매티닙의 정제**

<314> 이매티닙 염기(60 g; 0.1216 몰)를 에탄올 1200 ml 중에 현탁시키고, 교반하였다. 전체 실험 동안에 반응기에 질소를 계속 흘려 주었다(시간당 6 리터). 그 다음, 상기 현탁액에 24 ml의 물을 첨가하고, 온도를 -15℃에서 조정하였다. 이 반응 혼합물에 2 분 동안 메탄설폰산(79.8 ml 10% V/V; 0.1213 몰)의 에탄올성 용액을 첨가하였다. 용액의 온도를 10 분 동안 -10℃에 맞추고, 이매티닙 염기를 용해시키고, 시드 결정질 물질(2 g)을 첨가하였다. 교반하면서 결정화 단계를 190 분 동안 계속하고, 온도를 연속적으로 -5℃로 상승시켰다. 이 현탁액을 냉동기에서 밤새 대략 -27℃에서 저장하였다. 그 다음, 현탁액을 1000 ml의 TBME로 희석시키고, 질소 압력으로 여과하고, 얻어진 결정질 부분을 400 ml의 TBME로 씻어주었다. 얻어진 결정질 형태를 여과기를 통한 질소의 흐름으로 건조하여 유리 에탄올을 제거하였다. 에탄올 함량은 약 7.5%였다(수율은 67.95 g; 85%였다).

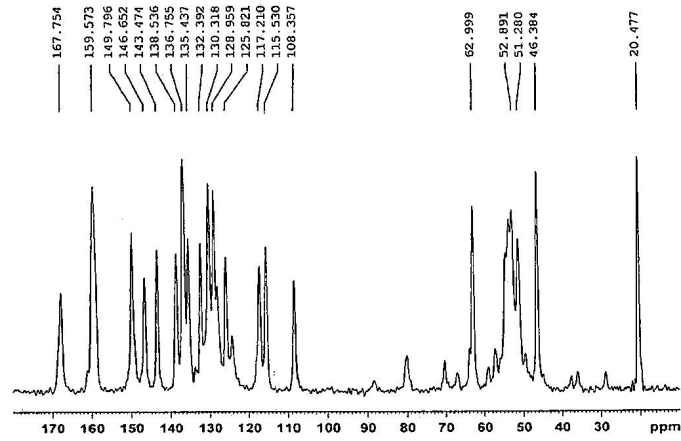
<315>

	데스메틸 불순물 IV
이매티닙 염기	0.51
이매티닙 메실레이트	0.36

도면

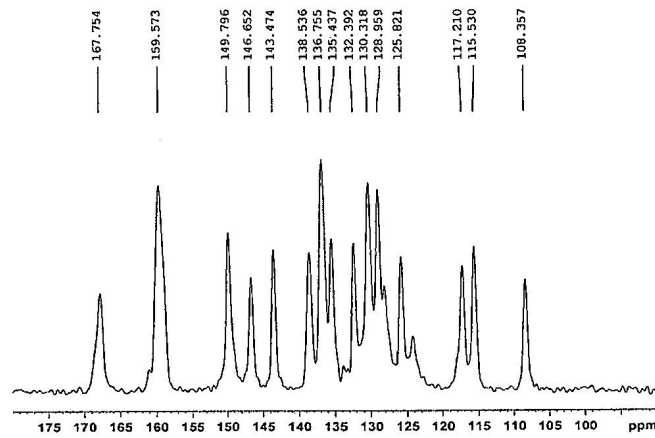
도면1

본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼



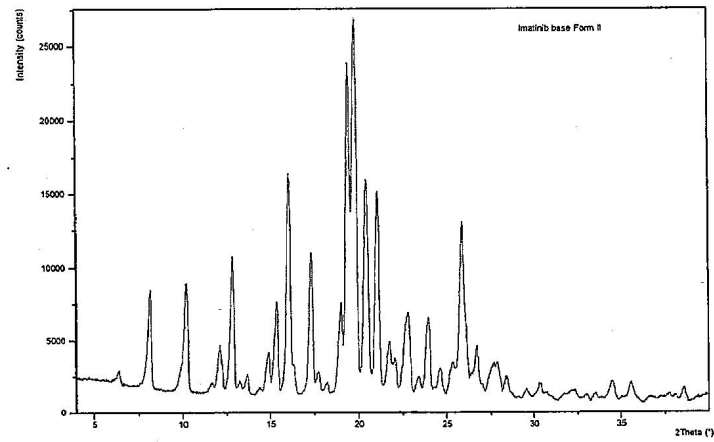
도면2

100-180 ppm 범위에서 본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼



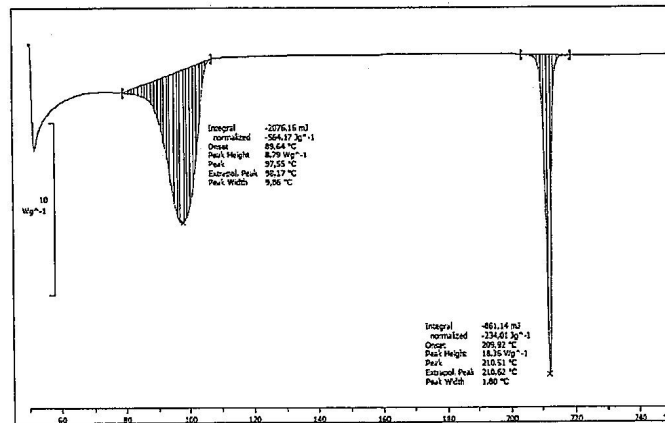
도면3

본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 분말 X선 회절 패턴

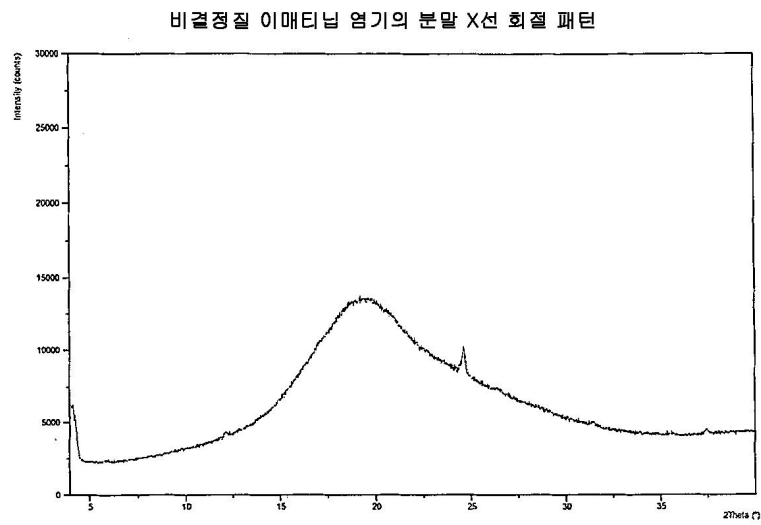


도면4

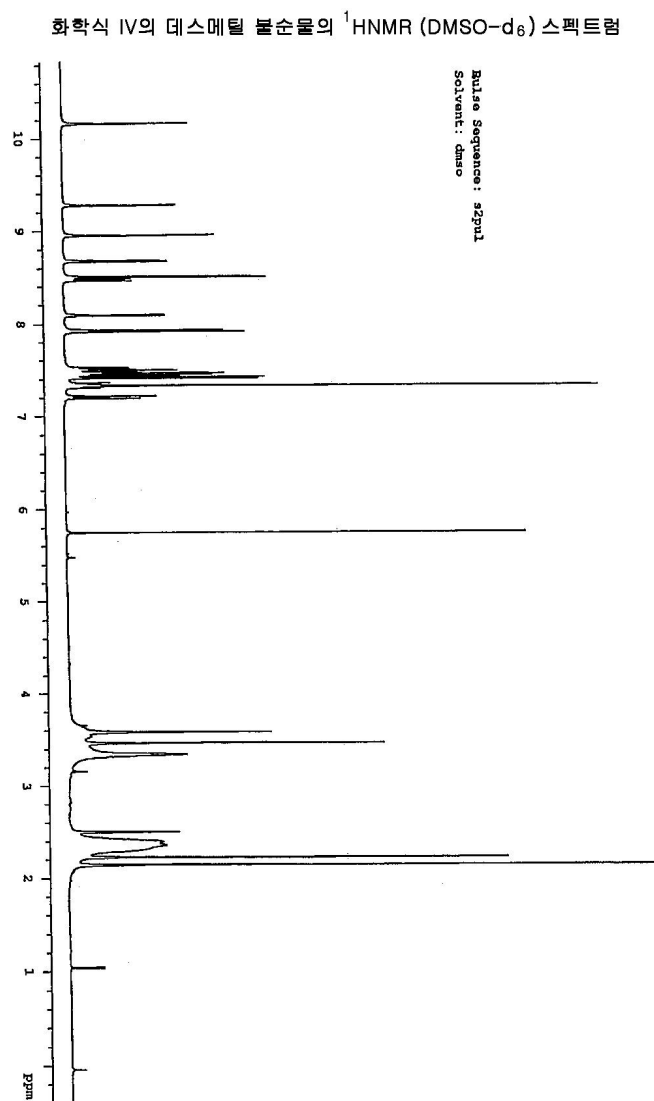
본 발명의 결정질 이매티닙 염기의 DSC 곡선



도면5

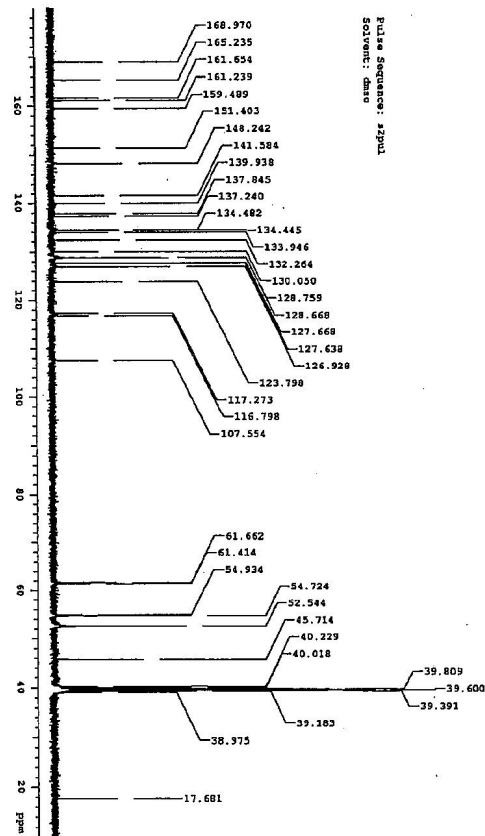


도면6



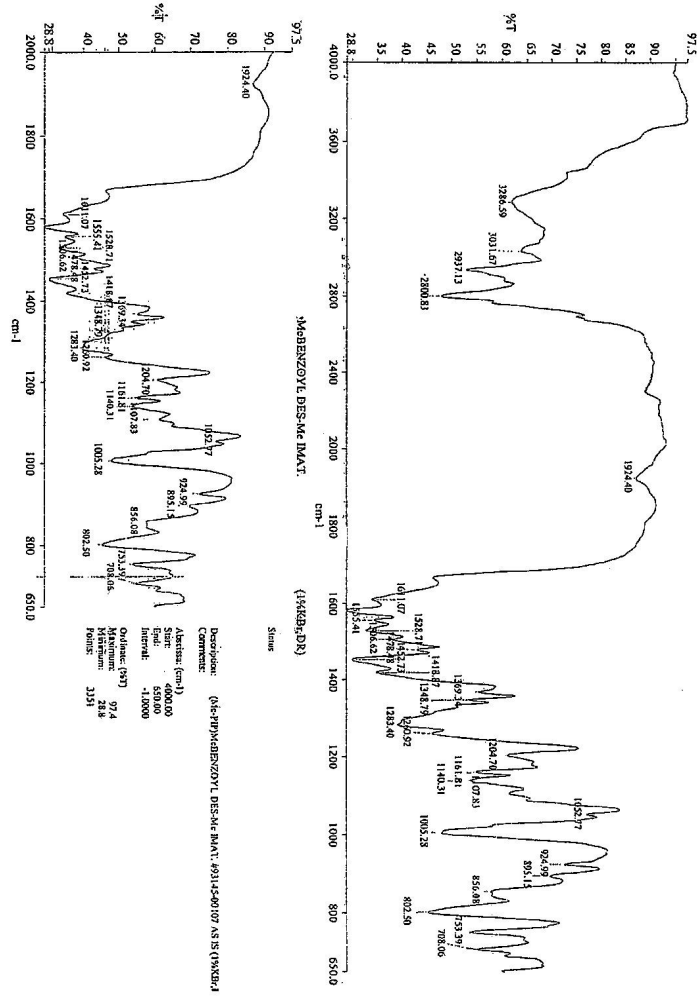
도면7

화학식 IV의 데스메틸 불순물의
 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 스펙트럼



도면8

화학식 IV의 데스메틸 폴수몰의 IR 스펙트럼



도면9

화학식 IV의 데스메틸 불순물의 MS 스펙트럼
이매티닙 유사체, Q406P60-93145-00107의
양이온 ESI MS 스펙트럼

