(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0102568
(43) 공개일자 2017년09월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/04 (2013.01)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7024177(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년09월03일
심사청구일자 2017년08월29일
(62) 원출원 특허 10-2012-7008282
원출원일자(국제) 2010년09월03일
심사청구일자 2015년08월28일
(85) 번역문제출일자 2017년08월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/047776
(87) 국제공개번호 WO 2011/028979
국제공개일자 2011년03월10일
(30) 우선권주장
61/240,161 2009년09월04일 미국(US)

(71) 출원인
선에시스 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 스위트 400 오이스터 포인트 블러바드 395
(72) 발명자
수다카르 아난싸
미국 캘리포니아주 94539 프레몬트 트로이어 애비뉴 42356
제이콥스 제프
미국 캘리포니아주 94402 샌 마테오 코넬 애비뉴 505
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인

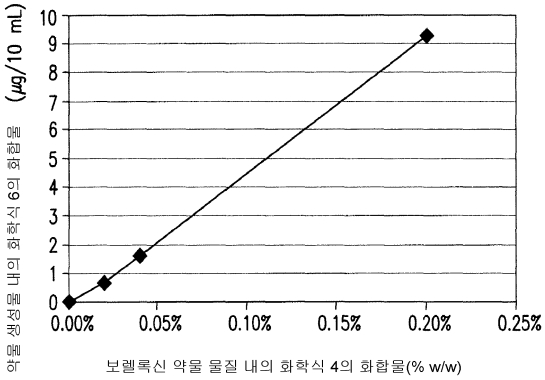
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **안정한 ＳＮＳ-595 조성물 및 제조 방법**

(57) 요 약

본 발명은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질에 관한 것이다. 본 발명은 또한 실질적으로 순수하고, 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않는 SNS-595 물질을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2013.01)
(72) 발명자
하샤쉬 아마드
미국 캘리포니아주 94523 플레전트 힐 집 코트 3
리치에 션
미국 캘리포니아주 94539 프레몬트 캔사스 웨이 475
췽 헹퀸
미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 포르토피노 607

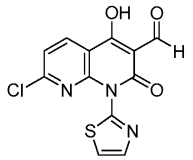
명 세 서

청구범위

청구항 1

(+)-1,4-다이하이드로-7-[(3S,4S)-3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피롤리딘일]-4-옥소-1-(2-티아졸릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(SNS-595) 물질이, SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02%의 하기 화학식 4의 화합물 및 1% 미만의 다른 개별적인 화합물을 포함하는, 암의 치료를 위한 SNS-595 물질로 구성된 조성물:

화학식 4

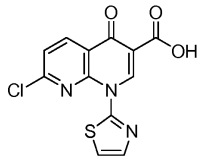


청구항 2

제 1 항에 있어서,

SNS-595 물질이, SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02%의 하기 화학식 5의 화합물을 추가로 포함하는, 조성물:

화학식 5



청구항 3

제 2 항에 있어서,

SNS-595 물질이, SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.03%의 혼합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

SNS-595 물질이, SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제 1 항의 조성물을 포함하는 수용액.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

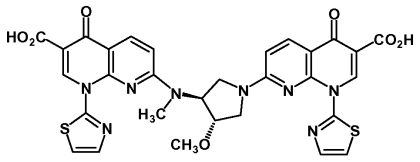
pH 2.5의 용액을 제공하는 양의 메탄설폰산을 포함하는, 수용액.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

SNS-595 물질이, SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.1%의 하기 화학식 7의 화합물을 추가로 포함하는, 조성물:

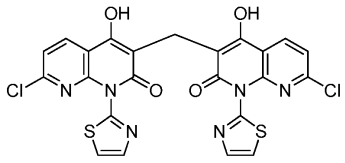
화학식 7



청구항 8

SNS-595 물질이 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02%의 하기 화학식 6의 화합물을 추가로 포함하는, 제 1 항의 조성물을 포함하는 수용액:

화학식 6



청구항 9

제 8 항에 있어서,

SNS-595 물질이 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.01%의 화학식 6의 화합물을 포함하는, 수용액.

청구항 10

제 2 항에 있어서,

SNS-595를 수화물로 포함하는, 조성물.

청구항 11

조성물 10mL 당 100mg의 SNS-595 물질, 또는 이의 염 또는 용매화물이 존재하고, 조성물이 조성물 10mL 당 10 미크론 이상의 입자를 1000개 이하로 갖는, 제 1 항의 조성물을 포함하는 수용액.

청구항 12

수용액이, 100mg의 SNS-595 물질, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 450mg의 소르비톨, 물 및 메탄설폰산으로 구성되고,

메탄설폰산이 수용액의 pH를 2.5로 조정하는 양으로 존재하고,

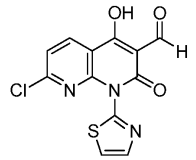
물이 용액의 총 부피를 10 mL로 제공하는 양으로 존재하는, 제 1 항의 조성물을 포함하는 수용액.

청구항 13

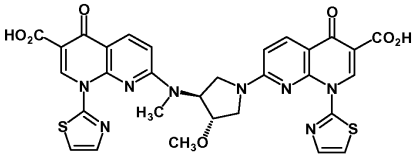
제 1 항에 있어서,

SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02 중량%의 하기 화학식 4의 화합물 및 0 내지 0.1 중량%의 하기 화학식 7의 화합물로 구성된, 조성물:

화학식 4



화학식 7

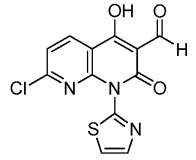


청구항 14

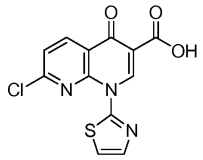
제 1 항에 있어서,

SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02 중량%의 하기 화학식 4의 화합물, 0 내지 0.02 중량%의 하기 화학식 5의 화합물 및 0 내지 0.1 중량%의 하기 화학식 7의 화합물로 구성된, 조성물:

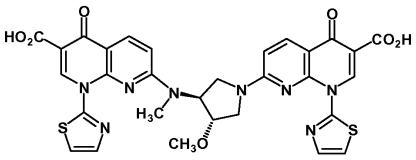
화학식 4



화학식 5



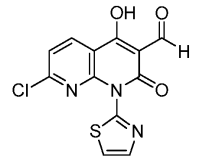
화학식 7



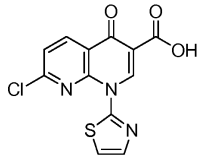
청구항 15

SNS-595 물질이, SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02 중량%의 하기 화학식 4의 화합물, 0 내지 0.02 중량%의 하기 화학식 5의 화합물 및 0 내지 0.1 중량%의 하기 화학식 7의 화합물로 구성된, 제 1 항의 조성물을 포함하는 수용액:

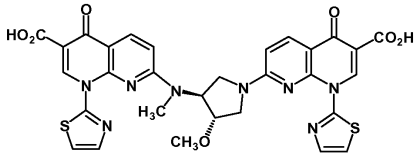
화학식 4



화학식 5



화학식 7



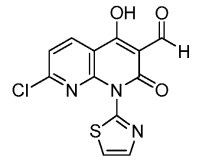
청구항 16

조성물이, SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물 1g 당 0.2mg 이하의 하기 화학식 4의 화합물을 포함하고,

수용액 10mL 당 10 미크론 이상의 입자를 1000개 이하로 포함하고,

수용액 10mL 당 100mg의 SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물이 존재하는, SNS-595 조성물을 포함하는 수용액:

화학식 4



청구항 17

제 16 항에 있어서,

수용액이, 100mg의 SNS-595 조성물, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 450mg의 소르비톨, 물 및 메탄설폰산으로 구성되고,

메탄설폰산이 수용액의 pH를 2.5로 조정하는 양으로 존재하고,

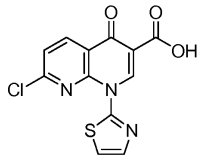
물이 용액의 총 부피를 10 mL로 제공하는 양으로 존재하는, 수용액.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

조성물이 SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물 1g 당 0.2mg 이하의 하기 화학식 5의 화합물을 포함하는, 수용액:

화학식 5

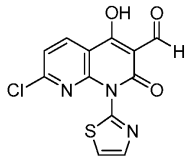


청구항 19

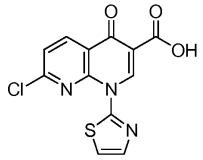
제 16 항에 있어서,

조성물이 SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물 1g 당 0.7mg 이하의 하기 화학식 4의 화합물 및 하기 화학식 5의 화합물의 총 양을 포함하는, 수용액:

화학식 4



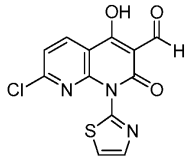
화학식 5



청구항 20

SNS-595, 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 SNS-595 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.02%의 하기 화학식 4의 화합물 및 1.0% 미만의 다른 개별적인 화합물, 및 물을 포함하는 조성물을 혼합하여, 수용액 10mL 당 10 미크론 이상의 입자를 1000개 이하로 포함하고, 수용액 10mL 당 100mg의 SNS-595 조성물을 함유하는 수용액을 제공하는 단계를 포함하는, SNS-595를 포함하는 수용액의 제조 방법:

화학식 4



발명의 설명

기 술 분 야

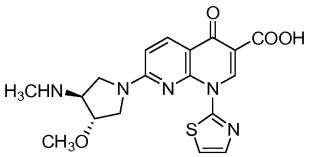
[0001] 본 발명은 실질적으로 순수한 (+)-1,4-다이하이드로-7-[(3S,4S)-3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피롤리딘일]-4-옥소-1-(2-티아졸릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조 방법, 및 이러한 물질을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0003] 본원은 2009 년 9 월 4 일자로 출원된 미국 가출원 제 61/240,161 호를 우선권 주장하고 이의 전체 내용을 본원에 참고로 혼입한다.

배 경 기 술

[0005] 화합물 (+)-1,4-다이하이드로-7-[(3S,4S)-3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피롤리딘일]-4-옥소-1-(2-티아졸릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0006] [화학식 I]

[0007] 

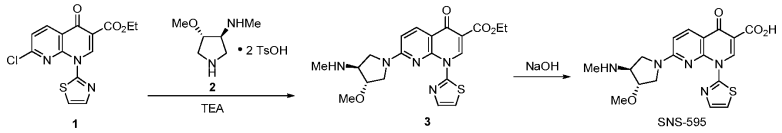
[0008] 이러한 화합물은 SNS-595 또는 AG-7352로서 공지되어 있다. 미국 명명 위원회(United States Adopted Names Council; USANC)는 이러한 화합물에 "보사록신(Vosaroxin)"이라고 명명하였다

[0009] SNS-595는 이의 항종양 활성으로 유명하다(문헌[Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004] 및 문헌[Tomita et al., J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002] 참고). SNS-595에 의한 다양한 암의 치료가 문헌에서 제안되었고, SNS-595는 다양한 암 세포주 및 이종이식편에 대한 임상전 활성을 나타냈다. 이러한 화합물의 사용을 위한 다양한 투여 섭생법이 보고되었다(예를 들어, 이들의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국 특허 공개 제 2005-0203120 A1 호, 제 2005-0215583 A1 호 및 제 2006-0025437 A1 호 참고). SNS-595는 현재 인간 암 환자에서의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 임상 시험에서 시험 중이고, 급성 골수성 백혈병 및 난소암의 치료에서 임상 활성을 나타냈다.

[0010] SNS-595는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 이들의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된, 1998 년 10 월 6 일자 허여된 미국 특허 제 5,817,669 호, 1998 년 6 월 26 일자 공개된 일본 특허공개 제 Hei 10-173986 호, 2007 년 12 월 21 일자 공개된 국제 특허공개 제 WO 2007/146335 호, 문헌[Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004] 및 문헌[Tomita et al., J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002] 참고).

[0011] 국제 특허공개 제 WO 2007/146335 호는 SNS-595의 합성을 위한 예시적인 방법을 기술한다. 하기 반응식 1에 제시된 바와 같이, 이러한 합성은 중간체 1을 통해 진행되고, 이는 화학식 2의 화합물과 염기, 예컨대 트라이에틸아민 또는 N,N-다이이소프로필에틸아민의 존재 하에 반응하여 화학식 3의 화합물을 제공한다. 이어서, 화학식 3의 화합물의 에스터 기가 가수분해되어 SNS-595를 제공한다.

[0012] [반응식 1]

[0013] 

[0014] 그러나, 반응식 1에 기술된 경로는 전형적으로 원치않은 양의 불순물, 즉, 반응 부산물을 생성하고, 이러한 부산물에서 SNS-595 약물 물질 및 SNS-595 약물 제품을 제거하거나 고갈시키는 것은 어렵다.

[0015] 비록 특정 부산물이 SNS-595 제제에 존재할 수 있지만, 약물 물질 내의 이러한 부산물의 양을 감소시키는 것과 최종 약물 제품이 중요하다. 암 환자는 상당한 화학 요법 및 방사선 요법을 받고, 이에 따라 면역 시스템이 위태로워질 수 있으므로, 이러한 환자에게 고 순도의 약물 제품을 전달하는 것이 이롭다. 또한, 약물 제품의 정맥 내 또는 동맥 내 투여의 경우, 약물 제품이 혈류에 직접 도입되므로 약물 제품의 순도 및 물리적 특성이 중요하다.

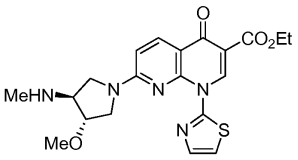
[0016] 따라서, 어려운 정제 단계가 필요 없는 암의 치료용 약학 제품으로의 제형화에 매우 적합한 실질적으로 순수한 형태인 약물 물질을 제공하는, 오염물이 실질적으로 존재하지 않는 SNS-595의 개선된 제조 방법에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0018] 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 생산할 수 있는 방법이 제공된다. 또한, 이러한 방법은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 상업적인 제조의 규모까지 규모확장(scaling up)될 수 있다.

[0019] 일부 양태에서, (a) 하기 화학식 3의 화합물을 제 1 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 1 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; (b) 단계 (a)로부터 제조된 상기 1 차 SNS-595 수화물을 탈수시키고, 탈수된 생성물을 제 2 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 2 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; 및 (c) 단계 (b)로부터 제조된 2 차 SNS-595 수화물을 탈수시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 단계를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 제공된다:

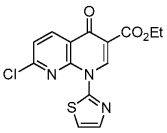
[0020] [화학식 3]

[0021] 

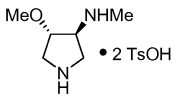
[0022] 일부 경우에, 단계 (c)로부터 수득한 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 추가 수성 염기와 반응시키고, 중화시키고, 이어서, 탈수시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 생성물의 순도를 더욱 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 제 1 수성 염기, 제 2 수성 염기 및 추가 수성 염기는 동일하거나 상이할 수 있다. 마찬가지로, 중화 단계에서 사용된 산은 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 단계, 즉 수성 염기에 의한 처리, 중화 및 탈수를 통한 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 재순환을, 목적 순도 수준을 갖는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 수득될 때까지, 수 회 수행하여 연속적으로 SNS-595 물질을 더욱 정제할 수 있다.

[0023] 일부 양태에서, (a) 하기 화학식 1의 화합물을 N,N-다이이소프로필에틸아민 및 물의 존재 하에 하기 화학식 2의 화합물과 반응시켜 실질적으로 순수한 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; 및 (b) 하기 화학식 3의 화합물을 수성 염기와 반응시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 단계를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 제공된다:

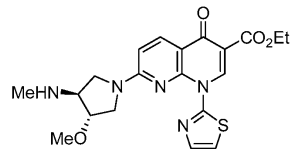
[0024] [화학식 1]

[0025] 

[0026] [화학식 2]

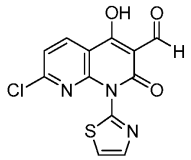
[0027] 

[0028] 화학식 3

[0029] 

[0030] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 조성물의 제조 시 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.01%의 하기 화학식 4의 화합물을 포함하는, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

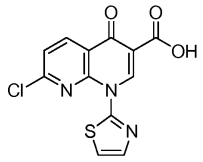
[0031] [화학식 4]



[0032]

[0033] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 조성물의 제조 시 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.02%의 하기 화학식 5의 화합물을 포함하는, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

[0034] [화학식 5]



[0035]

[0036] 일부 양태에서, 약 100 mg의 SNS-595가 매 10 ㎖의 조성물에 존재하고, 가시적인 입자가 조성물에 본질적으로 존재하지 않고, 조성물이, 예를 들어 제조 후 3, 6, 9, 12 또는 24 개월에 안정한, SNS-595 및 물을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0037] 일부 양태에서, 약 100 mg의 SNS-595가 매 10 ㎖의 조성물에 존재하고, 비가시적(sub-visible) 입자가 조성물에 본질적으로 존재하지 않고, 조성물이, 예를 들어 제조 후 3, 6, 9, 12 또는 24 개월에 안정한, SNS-595 및 물을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0038] 일부 양태에서, 본원에 기술된 방법은 kg 규모로 수행된다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 상이한 양의 화학식 4의 화합물을 갖는 약물 물질로부터 제형화된 SNS-595 벌크 약물 제품 용액 중 화학식 6의 화합물의 양 사이에서 관찰된 관계를 설명한다.

도 2는 SNS-595 약물 물질 중 화학식 4의 화합물의 양과 약물 물질을 제조하는데 사용된 화학식 3의 화합물 중에 잔류하는 화학식 1의 화합물의 양 사이에서 관찰된 관계를 설명한다.

도 3은 SNS-595 약물 물질 중 화학식 5의 화합물의 양과 약물 물질을 제조하는데 사용된 화학식 3의 화합물 중에 잔류하는 화학식 1의 화합물의 양 사이에서 관찰된 관계를 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] **정의**

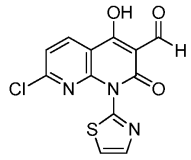
[0042] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 다른 공개문헌은 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입되어 있다.

[0043] 본원에 사용된 "SNS-595"는 (+)-1,4-다이하이드로-7-[(3S,4S)-3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피롤리딘일]-4-옥소-1-(2-티아졸릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산, 및 이러한 화합물의 임의의 이온 형태, 염, 용매화물, 예컨대 수화물, 또는 다른 형태, 및 이들의 혼합물을 지칭한다. 따라서, SNS-595를 포함하는 조성물은 (+)-1,4-다이하이드로-7-[(3S,4S)-3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피롤리딘일]-4-옥소-1-(2-티아졸릴)-1,8-나프티리딘-3-카복실산, 또는, 일부 양태에서, 이의 이온 형태, 염, 용매화물, 예컨대 수화물, 다형체, 위형(pseudomorph), 또는 이러한 화합물의 다른 형태를 포함한다. 일부 양태에서, SNS-595는 약학적으로 허용되는 염으로서 제공된다. SNS-595는 또한 AG-7352, 보렐록신(Voreloxin) 및 보사록신으로 지칭된다.

[0044] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한 SNS-595 물질"은 SNS-595로 본질적으로 이루어진, 즉, 조성물의 총 중량을

기준(중량%)으로 약 1.0% 미만의 임의의 다른 개별적인 화합물 또는 불순물을 포함하는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 하기 화학식 4의 화합물을 포함한다:

[0045] 화학식 4

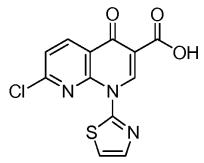


[0046]

[0047] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.5%, 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05%, 0 내지 0.03%, 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.5%, 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05%, 0 내지 0.03%, 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 갖는다. 일부 양태에서, 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.02% 이하의 화학식 4의 화합물을 갖는다.

[0048] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.04%, 약 0 내지 0.03% 또는 약 0 내지 0.02%의 하기 화학식 5의 화합물을 포함한다:

[0049] 화학식 5

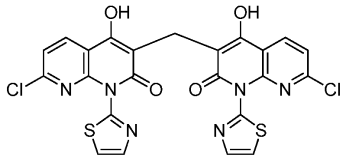


[0050]

[0051] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.04%, 0 내지 0.03% 또는 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.04%, 0 내지 0.03% 또는 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 갖는다. 일부 양태에서, 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.15% 이하의 화학식 5의 화합물을 갖는다.

[0052] 실질적으로 순수한 SNS-595 물질인 다른 조성물이 본원에 기술된다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 하기 화학식 6의 화합물을 포함한다:

[0053] [화학식 6]

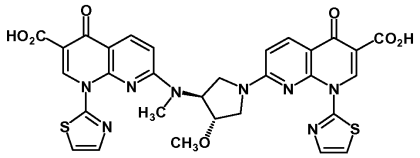


[0054]

[0055] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 6의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 6의 화합물을 갖는다.

[0056] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 하기 화학식 7의 화합물을 포함한다:

[0057] [화학식 7]

[0058] 

[0059] 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 7의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.5%, 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05%, 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 7의 화합물을 갖는다. 일부 양태에서, 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0.15% 이하의 화학식 7의 화합물을 갖는다.

[0060] 본원에 사용된 "SNS-595 물질"은 SNS-595 및 하나 이상의 다른 화합물을 포함하는 조성물을 지칭한다. 일부 양태에서, SNS-595 물질은 SNS-595 및 화학식 4의 화합물 및/또는 화학식 5의 화합물을 포함한다.

[0061] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 "약"은 지정된 값의 ± 10% 이하의 값을 지칭한다. 예를 들어, "약 0.01%"는 0.009% 내지 0.011%를 지칭하고, "약 25℃"는 22.5 내지 27.5℃를 지칭하고, "약 0.6 M"은 0.54 내지 0.66 M을 지칭한다. 일부 양태에서, "약"은 지정된 값의 ± 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1%의 값을 지칭한다. 유사하게, 값의 범위에 대하여, "약"의 사용은 언급된 범위의 상한치 및 하한치를 모두 지칭한다.

[0062] pH 값에 대하여 용어 "약"은 그러한 pH 값에 대한 허용가능한 오차가 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09 또는 0.1 pH 단위 이하임의 의미한다. 특정 양태에서, pH 값에 대한 오차는 0.02 pH 단위 이하이다(이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 문헌[Method 791 in USP XXVI (2003)] 참고).

[0063] 본원에 사용된 "수성 염기"는 하나 이상의 염기, 일부 양태에서, 하나 이상의 강한 염기(pKa > 13)의 임의의 수용액을 지칭한다. 강한 염기의 예는 비제한적으로 알칼리 및 알칼리 토 금속의 하이드록사이드, 또는 암모늄 하이드록사이드를 포함한다. 수성 염기는 유기 또는 무기 염기의 수용액일 수 있다. 일부 양태에서, 염기는 칼륨 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드 또는 암모늄 하이드록사이드의 수용액으로서 제공된다. 일부 양태에서, 수성 염기는 약 0.6 내지 1.1 M의 몰 농도를 갖는다. 일부 양태에서, 수성 염기는 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 또는 약 1.1 M의 몰 농도를 갖는 하이드록사이드의 수용액이다. 일부 양태에서, 염기는 고체 형태로 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 고체 형태는 펠렛 또는 분말이다.

[0064] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 물의 화학량론적 또는 비-화학량론적 양을 추가로 포함하는 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본원에 제공된 화합물로의 하나 이상의 용매 분자의 결합으로부터 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물(예컨대, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다. SNS-595의 용매화물은 결정질 또는 비-결정질일 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 "SNS-595 수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 갖는 SNS-595를 지칭한다. 일부 양태에서, SNS-595 수화물은 결정질 또는 비-결정질이다. 일부 양태에서, SNS-595 수화물은 SNS-595 1 몰 당 약 0.8 내지 1.2 몰 당량의 물을 포함한다. 일부 양태에서, SNS-595 수화물은 SNS-595 1 몰 당 약 1 몰 당량의 물을 포함한다.

[0066] 본원에 사용된 "탈수(dehydrating)"는 SNS-595 수화물의 SNS-595에 결합된 물을 제거하는 것을 지칭한다. 탈수 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 양태에서, 탈수는 SNS-595 수화물을 SNS-595 수화물의 SNS-595에 결합된 물을 제거할 수 있는 화합물과 접촉시킴으로써 달성된다. 이러한 화합물은 탈수 용매를 포함한다. 일부 양태에서, 용매는 흡습성 및/또는 양성자성이다. 예시적인 용매는 비제한적으로 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 당업자에게 명백한 기타 용매이다. 일부 양태에서, 용매는 무수성이다. 일부 양태에서, 용매는 무수 에탄올이다. 일부 양태에서, 무수 에탄올은 0.5% 미만의 물을 포함한다. 특정 양태에서, 탈수는 SNS-595 수화물을 무수 에탄올과 약 25 내지 80℃, 약 40 내지 80℃, 약 60 내지 80℃ 또는 약 80℃에서 접촉시킴으로써 달성된다. 일부 경우에, 탈수는 용매의 부재하에 열적 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0067] 수화물 중 물의 양은 당해 분야에서 이해되는 다수의 기술을 사용하여 분석될 수 있다. 예를 들어, 물의 양은 열중량 분석(TGA) 써모그램(thermogram)에서 관찰된 중량 손실에 근거하여 측정될 수 있다. 또한, TGA 노로부터의 배기 가스는 질량 분광 장치 또는 적외선 분광 장치와 같은 화학 분석 장치에 결합되어 가열 시 배출되는

수증기의 화학적 순도가 확인될 수 있다. 물 손실은 또한 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국 약전에 기재된 "건조 시 손실(Loss on Drying) <731>"과 같은 직접적인 중량 측정 수단에 의해 정량화될 수 있다. 칼 피셔(Karl Fischer(KF)) 분석은 수화물 샘플의 물 함량을 분석하는데 사용될 수 있다. 물 측정을 위한 전량 KF 분석은 메틀러 톨레도 DL39 칼 피셔(Mettler Toledo DL39 Karl Fischer) 적정기 또는 다른 장치에 의해 수행될 수 있다. 하나의 방법에서, 약 14 내지 32 mg의 샘플을 전량 KF 적정을 위한 하이드라날(HYDRANAL; 등록상표) - 쿨로맷(Coulomat) AD 시약을 함유하는 KF 적정 용기에 위치시키고, 60초 동안 혼합하여 용해시킨다. 이어서, 샘플을 발생 전극에 의해 적정하고, 이는 전기화학적 산화에 의해 요오드를 생성한다. 분석을 반복하여 측정의 재생가능성을 보장한다.

[0068] 본원에 사용된 "중화하는" 또는 "중화"는 용액의 pH를 중성 또는 거의 중성, 예컨대 6.0 내지 8.0, 7.0 내지 8.0 또는 7.3 내지 7.7의 pH로 조정하는 방법을 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 "미립자 물질"은 물 또는 수성 혼합물에 불용성이거나 부분적으로 가용성인 SNS-595의 합성 제제의 부산물의 결과로서 형성된 임의의 물질을 지칭한다. 일부 양태에서, 미립자 물질은 가시적인 입자를 포함한다. 린트, 유리, 금속 등과 같은 미립자를 포함하는 다른 불순물이 질병의 치료에서 인간 대상으로의 투여를 위해 허용되는 수준 이하로 SNS-595 조성물에 존재할 수 있다.

[0070] 본원에 사용된 "가시적인(visible) 입자"는 인간의 눈에 보일 수 있는, 액체 용액, 예컨대 수용액 중 불용성 또는 부분적 가용성 고체를 지칭한다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 자연 일광, 백색광, 형광등 조명 또는 백열등 하에 보일 수 있다. 다른 양태에서, 가시적인 입자는, 600 내지 7,000 lux, 900 내지 4,000 lux, 850 내지 4,650 lux 또는 2,000 내지 3,750 lux의 강도를 갖는 조명 하에 관찰되는 경우 눈에 보일 수 있다. 일부 양태에서, 입자는, 약 1 내지 60, 1 내지 30, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 5 초 동안 검사되는 경우 눈에 보일 수 있다.

[0071] 구체적인 양태에서, 가시적인 입자는, 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 유럽 약전 5.0 섹션 2.9.20에 기술된 방법에 따라 시험되는 경우 눈에 보일 수 있다. 이러한 방법에서, (1) 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 매트 블랙 패널; (2) 블랙 패널에 이어서 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 무반사 백색 패널; 및 (3) 적절한 음영처리된 백색 광원 및 적절한 광 확산기가 설치된 조정가능한 소켓을 포함하는 뷰잉 스테이션(viewing station)을 갖는 장치(예컨대, 각각 525 mm 길이를 갖는 2 개의 13 W 형광 관을 함유하는 뷰잉 조명기(viewing illuminator))를 사용한다. 뷰잉 지점에서의 조도를 2,000 lux 내지 3,750 lux로 유지하였다. 보다 높은 값이 유리 및 플라스틱 용기에 사용될 수 있다. 접착성 라벨을 시험되는 샘플을 함유하는 용기로부터 제거한다. 용기의 외면을 세척하고, 건조한다. 기포가 도입되지 않도록 하면서, 용기를 조심스럽게 스월링(swirling)하거나 뒤집고, 백색 패널 앞에서 약 5 초 동안 용기를 관찰하여 가시적인 입자가 존재하는지 측정한다. 이어서, 블랙 패널 앞에서 용기를 약 5 초 동안 관찰하여 가시적인 입자가 존재하는지 측정한다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 백색 패널에 대해서 가시적이다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 흑색 패널에 대해서 가시적이다.

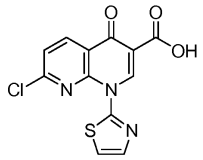
[0072] 일부 양태에서, 가시적인 입자는 50 ㎛ 이상, 75 ㎛ 이상, 100 ㎛ 이상, 150 ㎛ 이상 또는 200 ㎛ 이상의 평균 직경을 갖는다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 약 50 내지 500 ㎛, 약 50 내지 300 ㎛, 약 100 내지 500 ㎛ 또는 약 100 내지 300 ㎛의 평균 직경을 갖는다.

[0073] 본원에 사용된 "비가시적인(sub-visible) 입자"는 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국 약전 "<788> 주사에서의 미립자 물질(Particulate Matter in Injection)"에 기술된 차광 입자 계수 시험(Light Obscuration Particle Count Test) 또는 현미경 입자 계수 시험(Microscopic Particle Count Test)에 의해 검출가능한 미립자 물질을 지칭한다.

[0074] 일부 양태에서, 가시적인 및/또는 비가시적인 입자는 약물 물질 조성물의 제조 방법, 예컨대, 비제한적으로, 약물 물질의 합성 또는 제형화, 또는 조성물의 포장으로부터의 물질을 포함한다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 금속, 유리, 린트 등을 포함한다.

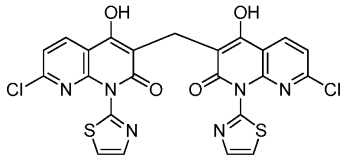
[0075] 특정 양태에서, 가시적인 및/또는 비가시적인 입자는 하기 화학식 5의 화합물 및/또는 하기 화학식 6의 화합물 및/또는 하기 화학식 7의 화합물 중 하나 이상을 포함한다:

[0076] 화학식 5



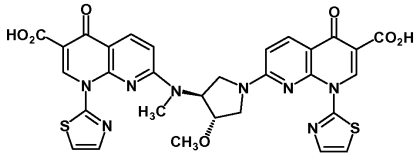
[0077]

[0078] 화학식 6



[0079]

[0080] 화학식 7



[0081]

[0082] 본원에 사용된 "가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않는"은 가시적인 입자를 함유하지 않는 SNS-595를 포함하는 액체(예컨대, 수성) 조성물을 지칭한다. 일부 양태에서, 조성물은, 상기 논의된 유럽 약전 5.0 섹션 2.9.20에 의해 기술된 방법에 의해 판단되는 경우 가시적인 입자를 함유하지 않는다.

[0083] 본원에 사용된 "비가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않는"은 비가시적인 입자를 함유하지 않는 SNS-595를 포함하는 액체(예컨대, 수성) 조성물을 지칭한다.

[0084] 본원에 사용된 "안정한"은, 용기 또는 바이알에 저장되는 경우, 특정 시간, 예컨대 1, 3, 6 또는 9 개월 동안, 가시적인 또는 비가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않은 채 유지될 수 있거나, 또는 특정 양의 가시적인 및/또는 비가시적인 입자를 유지할 수 있는 SNS-595를 포함하는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않고 가시적인 입자에 대하여 6 개월 동안 안정한 수성 조성물은 기준 출발 시점(예컨대, 조성물이 제조되고/되거나 용기에 첨가되는 시간)으로부터 조성물이 제조된 후 6 개월까지의 기간 동안 임의의 시점에서 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않는 것으로 판단되는 수성 조성물을 지칭한다. 또한, 안정한 조성물이 벌크 조성물인 경우, 조성물은 많은 용기, 예컨대 바이알로 분배될 수 있고, 이때 로트의 제조 시 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않는 분배된 조성물을 함유하는 임의의 용기는 특정 시간, 예컨대 1, 3, 6 또는 9 개월 동안 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않은 채 유지될 수 있다. 일부 양태에서, 조성물은 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 또는 25 일 동안 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 적어도 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42 또는 48 개월 동안 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 제조 시부터 안정하다.

[0085] 본원에 사용된 "제조 시"는 SNS-595 조성물 또는 SNS-595를 포함하는 용기가 제조되는 시점을 지칭한다. 일부 양태에서, "제조 시"는 목적하는 양의 실질적으로 순수한 SNS-595 물질, 소르비톨, 물 및 메탄설폰산이 혼합되는 시간을 지칭한다. 다른 양태에서, "제조 시"는 목적하는 양의 실질적으로 순수한 SNS-595 물질, 소르비톨, 물 및 메탄설폰산이 혼합되고, 용기, 예컨대 바이알에 첨가되는 시간을 지칭한다. 일부 양태에서, 시간은 조성물 또는 SNS-595를 포함하는 용기가 제조된 후 7 일, 6 일, 5 일, 4 일, 3 일, 2 일 또는 1 일 미만이다. 일부 양태에서, 시간은 조성물 또는 SNS-595를 포함하는 용기가 제조된 후 20, 16, 12, 8, 4 또는 2 시간 미만이다.

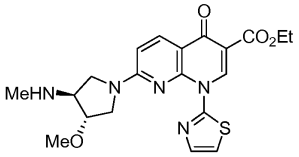
[0086] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 비제한적으로 본원에 제공된 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 특정 산성 조건 하에, 화합물은 다양한 무기 및 유기 산과 광범위한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 약리학적으로 허용되는 음이온을 포함하는 염, 예컨대, 비제한적으로 아세테이트, 벤젠설폰에이트, 벤조에이트, 바이카본에이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에더테이트, 캄실레이트, 카본에이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에더테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루콘에이트, 글루탐에이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르

신에이트, 하이드라바민, 하이드록시나프토에이트, 이세티온에이트, 락테이트, 락토바이온에이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설폰에이트(메실레이트), 메틸설페이트, 무스케이트, 납실레이트, 나이트레이트, 판토텐에이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투론에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 숙신에이트, 설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 트라이에티오다이드 및 파모에이트를 형성하는 산이다. 특정 염기성 조건 하에, 화합물은 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온과 함께 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 비제한적인 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속 염, 및 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨 및 철 염을 포함한다.

[0087] 본원에 사용된 "재처리(reprocessing)"는 SNS-595(전형적으로 화학식 3의 화합물의 비누화에 의해 수득됨)가 두 번째 또는 그 이상의 비누화 조건을 거침을 지칭한다. 일부 양태에서, SNS-595는 1 회 초과로 재처리된다. 일부 양태에서, 비누화 조건은 수성 나트륨 하이드록사이드, 에탄올 및 아세트산을 이용한다. 일부 양태에서, 비누화 조건은 화학식 3의 화합물을 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 SNS-595 수화물을 형성하고, SNS-595 수화물을 탈수시킴을 포함한다.

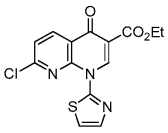
[0088] 본원에 사용된 "실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물"은 하기 화학식 3의 화합물로 본질적으로 이루어진 조성물을 지칭한다:

[0089] 화학식 3

[0090] 

[0091] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.3%, 0 내지 0.25%, 0 내지 0.2%, 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.01%의 하기 화학식 1의 화합물을 포함할 수 있다:

[0092] 화학식 1

[0093] 

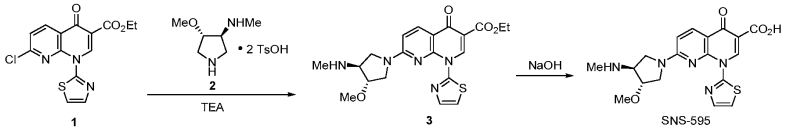
[0094] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.3%, 0 내지 0.25%, 0 내지 0.2%, 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 1의 화합물로 본질적으로 이루어질 수 있다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.3%, 0 내지 0.25%, 0 내지 0.2%, 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 1의 화합물을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 이러한 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.1% 또는 0 내지 0.05%의 화학식 1의 화합물을 포함한다.

[0095] 본원에 제공된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 또는 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물의 순도, 및 본원에 언급된 다른 화합물의 양은 당업자에 의해 사용되는 표준 분석 방법, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정될 수 있다. 이러한 적용에서, "0"의 임의 성분을 갖는 조성물에 대한 언급은 적어도 이러한 성분의 측정된 양이 이러한 분석 방법을 사용하는 검출 한계보다 낮거나, 0.001% w/w 이하임을 의미한다.

[0096] **제조 방법**

[0097] 국제 특허공개 제 WO 2007/146335 호 및 미국 가출원 제 61/141,856 호는 SNS-595 화합물의 합성을 위한, 당해 분야에 공지된 예시적인 방법을 기술한다. 반응식 2에 제시된 바와 같이, 이러한 합성은 트라이에틸아민 또는 N,N-다이이소프로필에틸아민의 존재 하에 화학식 2의 화합물과 반응하여 화학식 3의 화합물을 형성하는 중간체 1을 통해 진행된다. 이어서, 화학식 3의 화합물의 에스터 기는 가수분해되어 SNS-595를 제공한다.

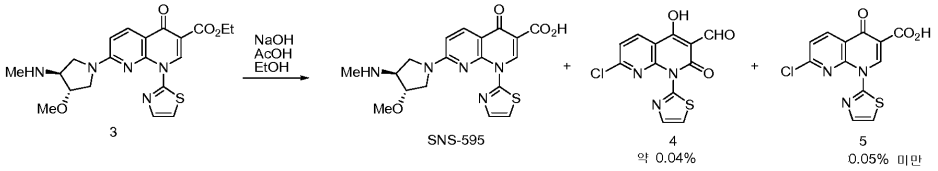
[0098] [반응식 2]



[0099]

[0100] 그러나, 이러한 방법이 진행되는 경우, 여러 가지 불순물이 형성될 수 있다. 구체적으로, 반응식 3에 제시된 바와 같이, 염기성 조건 하의 화학식 3의 화합물의 비누화에 이어서, SNS-595 외에 약 0.04%의 화학식 4의 화합물 및 0.05% 미만의 화학식 5의 화합물이 반응 생성물에서 관찰될 수 있다.

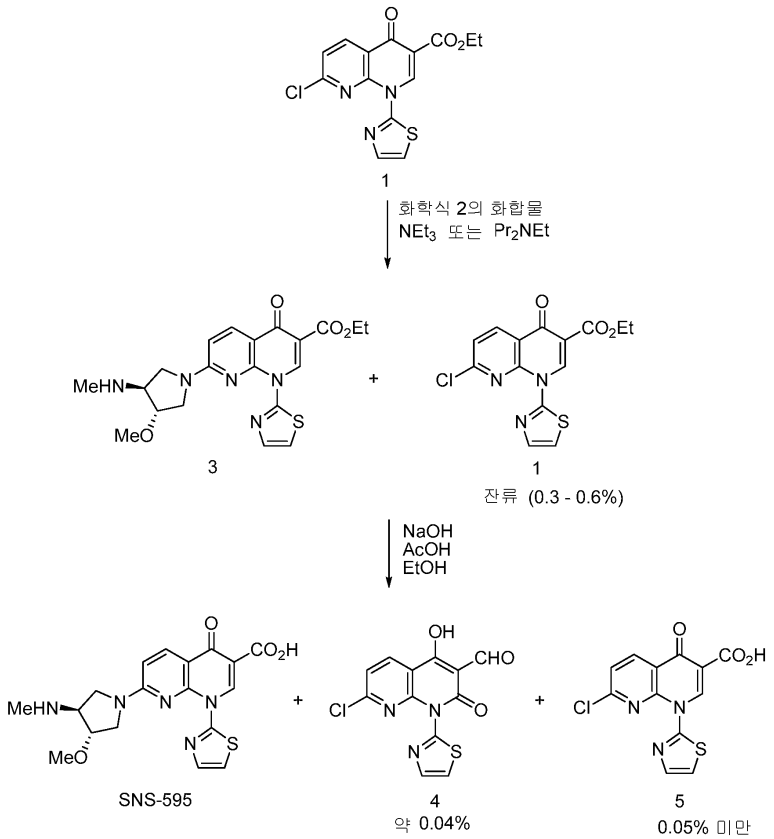
[0101] [반응식 3]



[0102]

[0103] 어떠한 이론에도 얽매임이 없이, 화학식 5의 화합물은 비누화 단계 중 화학식 1의 화합물의 존재에 의해 생성될 수 있다. 실제로, 반응식 4에 제시된 바와 같이, 트라이에틸아민 또는 N,N-다이이소프로필에틸아민의 존재 하의 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물의 반응으로부터 단리된 생성물은 약 0.3 내지 0.6 중량%의 잔류하는 화학식 1의 화합물을 함유할 수 있다.

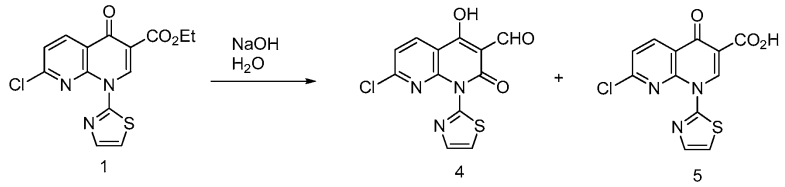
[0104] [반응식 4]



[0105]

[0106] 어떠한 이론에도 얽매임이 없이, 화학식 4의 화합물은 물의 1,4-첨가반응을 통한, 화학식 1의 화합물과 하이드록사이드의 반응의 생성물일 수 있다. 실제로, 화학식 1의 화합물이 수성 나트륨 하이드록사이드로 처리되는 경우, 반응식 5에 예시된 바와 같이, 화학식 5의 화합물 외에 화학식 4의 화합물이 수득될 수 있다.

[0107] [반응식 5]



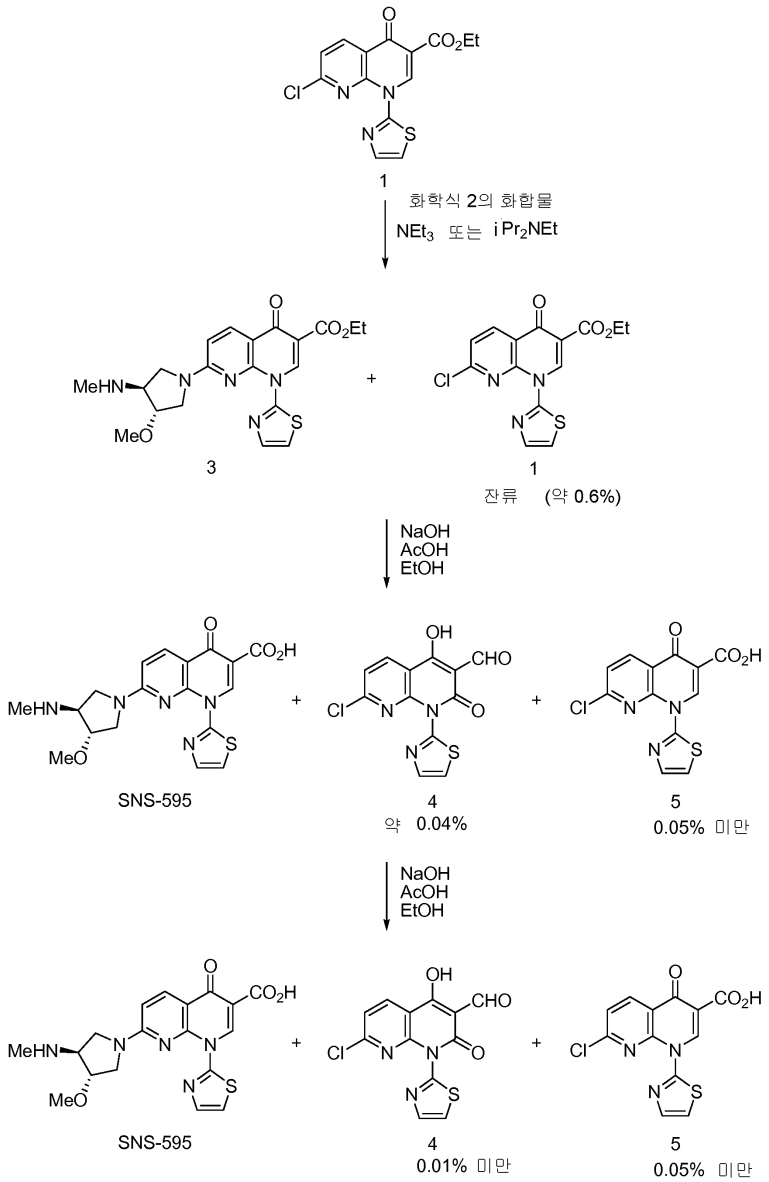
[0108]

[0109] **재처리 방법**

[0110] 특정 양태에서, SNS-595 물질의 재처리에 의해 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 방법이 제공된다.

[0111] 상기한 바와 같이, 화학식 1의 화합물과 화학식 2의 화합물의 반응은 화학식 3의 화합물 및 잔류하는 화학식 1의 화합물의 혼합물의 형성을 야기할 수 있다. 수성 염기(즉, 비누화 조건)에 의한 이러한 혼합물의 후속 처리는 SNS-595, 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물의 혼합물의 형성을 야기할 수 있다. 그러나, 혼합물이 비누화 조건을 다시 거치는 경우(즉, 재처리되는 경우), 생성된 생성물은, 반응식 6에 제시된 바와 같이, 보다 적은 양의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595를 함유할 수 있다.

[0112] [반응식 6]



[0113]

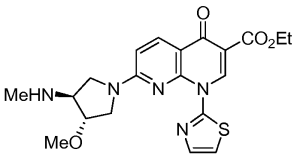
[0114] 추가 실험은 이러한 재처리의 수 회 사이클이 조성물 중 화학식 4의 화합물의 잔류량을 연속적으로 더욱 감소시

키는데 사용될 수 있음을 나타냈다. 일부 양태에서, 재처리는 화학식 4의 화합물의 수준을 전통적인 방법, 예컨대 당해 분야 또는 본원에 개시된 방법에 의한 검출 한계 미만까지 감소시키는데 충분하도록 수 회에 걸쳐 수행된다.

[0115] 특정 양태에서, 재처리는 SNS-595 수화물을 수성 염기로 가용화시키고, 이어서 산으로 중화시키고, 이어서 탈수시킴으로써 수행된다.

[0116] 특정 양태에서, (a) 하기 화학식 3의 화합물을 제 1 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 1 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; (b) 단계 (a)로부터의 1 차 SNS-595 수화물을 탈수시키고, 탈수된 생성물을 제 2 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 2 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; 및 (c) 단계 (b)로부터 제조된 2 차 SNS-595 수화물을 탈수시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 단계를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 본원에 제공된다:

[0117] 화학식 3

[0118] 

[0119] 제 1 및 제 2 수성 염기는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 양태에서, 단계 (a) 및 (b)의 제 1 및 제 2 수성 염기는 각각 독립적으로 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드 또는 리튬 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 단계 (a) 및 (b)의 제 1 및 제 2 수성 염기는 각각 독립적으로 나트륨 하이드록사이드 또는 리튬 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 제 1 및 제 2 수성 염기는 각각 나트륨 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 제 1 또는 제 2 수성 염기는 각각 독립적으로 약 0.6 내지 1.1 M의 몰 농도를 갖는다. 일부 양태에서, 제 1 또는 제 2 수성 염기는 하이드록사이드의 수용액이고, 이때 제 1 또는 제 2 수성 염기는 각각 독립적으로 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 또는 약 1.1 M의 몰 농도를 갖는다.

[0120] 탈수 단계는 독립적으로 당업자에게 공지된 탈수 용매에 의한 처리에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 탈수는, 물질을 흡습성 및/또는 양성자성 용매에 의해 탈수되도록 처리함으로써 달성될 수 있다. 예시적인 용매는 비제한적으로 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 및 아세톤을 포함한다. 일부 양태에서, 탈수 용매는 무수성이다.

[0121] 일부 양태에서, 단계 (b) 또는 (c)의 SNS-595 수화물은 에탄올에 의해 탈수된다. 일부 양태에서, 에탄올은 무수성이다. 구체적인 양태에서, 무수 에탄올은 0.5% 미만의 물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (c)의 2 차 SNS-595 수화물은 약 25 내지 80 ℃, 약 40 내지 80 ℃, 약 60 내지 80 ℃ 또는 약 80 ℃의 온도에서 무수 에탄올에 의해 탈수된다.

[0122] 중화 단계는 독립적으로 당업자에게 공지된 임의의 산에 의해 달성될 수 있다. 무기 산, 유기 산 또는 이들의 조합이 이용될 수 있다. 산은 또한 수성일 수 있다. 예시적인 산은 비제한적으로 아세트산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 시트르산, 카본산, 인산, 옥살산 또는 질산을 포함한다. 일부 양태에서, 중화는 아세트산에 의해 달성된다. 일부 양태에서, 중화 단계는 pH를 6.0 내지 8.0으로 조정한다. 특정 양태에서, pH는 7.0 내지 8.0으로 조정된다. 특정 양태에서, pH는 약 7.3 내지 7.7로 조정된다.

[0123] 특정 양태에서, 단계 (a) 및 (b)의 제 1 및 제 2 수성 염기는 각각 나트륨 하이드록사이드이고; 중화 동안 pH는 아세트산에 의해 약 7.3 내지 7.7로 조정되고; 단계 (a) 및 (b)는 에탄올의 존재 하에 수행되고; 탈수 단계는 약 25 내지 80 ℃의 온도에서 무수 에탄올에 의해 달성된다.

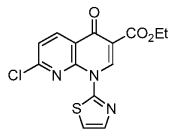
[0124] 수성 염기 반응 및 중화는 당업자에게 공지된 유기 용매의 존재 하에 수행될 수 있다. 특정 양태에서, 용매는 수성 염기로 처리되는 경우 SNS-595 수화물을 용해시킬 수 있고, 동시에 후속 중화 후 SNS-595 수화물을 침천시킬 수 있다. 일부 양태에서, 단계 (a) 또는 단계 (b)는 에탄올 또는 메탄올의 존재 하에 수행된다. 일부 양태에서, 단계 (a) 또는 단계 (b)는 에탄올의 존재 하에 수행된다. 일부 양태에서, 단계 (a) 및 단계 (b)는 각각 에탄올의 존재 하에 수행된다. 단계 (a) 또는 (b)를 수행하기에 적합한 에탄올 또는 메탄올의 부피는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 특정 양태에서, 단계 (a) 또는 단계 (b)는 에탄올 또는 메탄올의 존재 하에 수행되고, 이때 수성 염기는 약 1 내지 약 20 부피%의 에탄올 또는 메탄올이다. 구체적인 양태에서, 수성 염기는

약 3, 5, 10 또는 15 부피%의 에탄올이다.

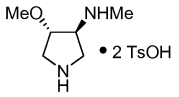
[0125] 일부 양태에서, 단계 (c)로부터 수득된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.03%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (c)로부터 수득된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.02%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (c)로부터 수득된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (c)로부터 수득된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.03%, 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다.

[0126] 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2의 화합물의 반응에 의해 수득될 수 있다:

[0127] 화학식 1

[0128] 

[0129] 화학식 2

[0130] 

[0131] 화학식 1의 화합물은 당업자에 의해 적절한 것으로 간주되는 임의의 공급원 또는 방법에 의해 제조되거나 수득될 수 있다. 예시적인 방법은 국제 특허공개 제 WO 2007/146335 호에 기술되어 있고 이의 전체 내용이 본원에 참고로 혼입된다.

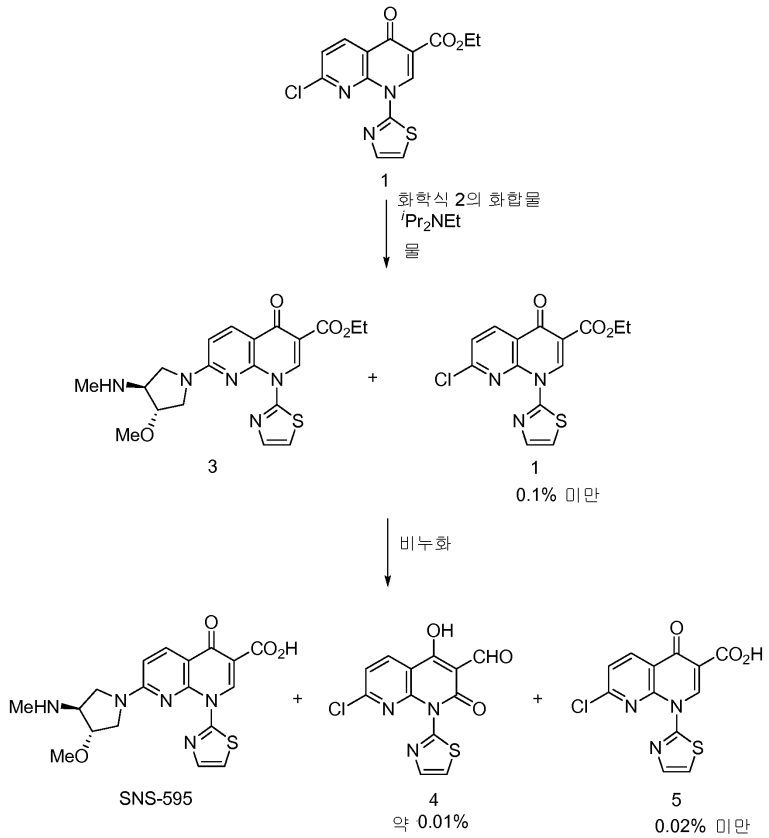
[0132] 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.7%의 화학식 1의 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재한다. 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.6%의 화학식 1의 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재한다. 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.3%의 화학식 1의 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재한다. 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.7%, 0 내지 0.6% 또는 0 내지 0.3%의 화학식 1의 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재한다. 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.7%, 0 내지 0.6% 또는 0 내지 0.3%의 화학식 1의 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재한다. 일부 양태에서, 화학식 3의 화합물은 혼합물의 총 중량을 기준으로 0 내지 0.7%, 0 내지 0.6% 또는 0 내지 0.3%의 화학식 1의 화합물로 본질적으로 이루어진 혼합물로서 존재한다.

[0133] **습윤 N,N-다이이소프로필에틸아민 방법**

[0134] 특정 양태에서, 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물과 아세토나이트릴 중 N,N-다이이소프로필에틸아민(DIPEA) 및 물의 존재 하에 반응시켜 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물을 수득할 수 있고, 이어서, 수성 염기와 반응시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 수득할 수 있다.

[0135] 화학식 1의 화합물을 화학식 2의 화합물과 아세토나이트릴 중 DIPEA 및 물의 존재 하에 반응시키는 경우, 반응이 물의 부재 하에 수행되는 경우와 비교하여, 보다 낮은 수준의 화학식 1의 화합물 불순물을 갖는 화학식 3의 화합물이 수득됨이 관찰되었다. 반응식 7에 제시된 바와 같이, 수성 염기에 의한 후속 비누화는, 물의 부재 하에 DIPEA 중 화학식 1의 화합물과 화학식 2의 화합물의 반응과 비교하여, 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물 둘다가 보다 낮은 수준으로 존재하는 SNS-595를 제공할 수 있다.

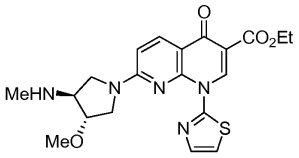
[0136] [반응식 7]



[0137]

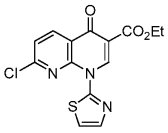
[0138] 일부 양태에서, 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 DIPEA 및 물 중에서 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 수득함으로써, 화학식 3의 화합물을 제조한다:

[0139] 화학식 3



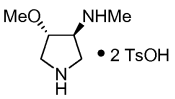
[0140]

[0141] 화학식 1



[0142]

[0143] 화학식 2



[0144]

[0145] 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 0.5 내지 10%의 물이 사용된다. 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 2 내지 8%의 물이 사용된다. 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 4 내지 6%의 물이 사용된다.

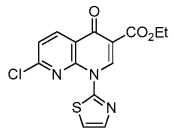
[0146] 일부 양태에서, 물은 반응의 초기, 도중 또는 종결 시에 첨가될 수 있다.

[0147] 일부 양태에서, 방법은 약 25 ℃에서 수행된다. 일부 양태에서, 반응 혼합물을 가열하여 화학식 1의 화합물의 소비를 수행할 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 초기에 약 25 ℃, 및 이어서 보다 높은 온도에서 수행된다.

일부 양태에서, 보다 높은 온도는 환류 온도 미만이다. 구체적인 양태에서, 반응 출발 시의 온도는 25 ℃이고, 이러한 온도는 목적하는 시간 동안 유지되고, 이어서 온도는 약 40 내지 50 ℃까지 상승하고, 목적하는 제 2 기간 동안 약 40 내지 50 ℃에서 유지된다. 추가 양태에서, 본 방법은 초기에 약 12 시간 동안 약 25 ℃의 온도에서 수행되고, 이어서 약 40 내지 45℃의 온도에서 약 3 내지 5 시간 동안 수행된다.

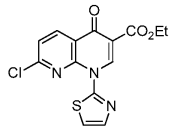
[0148] 일부 양태에서, 수득된 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물은 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05% 또는 약 0 내지 0.03%의 하기 화학식 1의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 수득된 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물은 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.03%의 화학식 1의 화합물을 포함한다:

[0149] 화학식 1

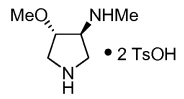
[0150] 

[0151] 일부 양태에서, (a) 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 DIPEA 및 물 중에서 반응시켜 실질적으로 순수한 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; (b) 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물을 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 1 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; 및 (c) 단계 (a)에서 수득한 1 차 SNS-595 수화물을 탈수시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 단계를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 본원에 제공된다:

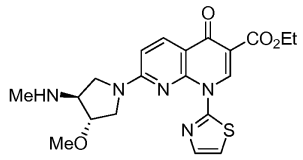
[0152] 화학식 1

[0153] 

[0154] 화학식 2

[0155] 

[0156] 화학식 3

[0157] 

[0158] 일부 양태에서, 단계 (a)는 아세토나이트릴의 존재 하에 수행된다.

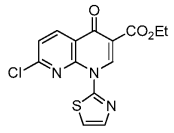
[0159] 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 0.5 내지 10%의 물이 사용된다. 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 2 내지 8%의 물이 사용된다. 일부 양태에서, 아세토나이트릴 중 4 내지 6%의 물이 사용된다.

[0160] 일부 양태에서, 물은 반응의 초기, 도중 또는 종결 시에 첨가될 수 있다.

[0161] 일부 양태에서, 방법은 약 25 ℃에서 수행된다. 일부 양태에서, 반응 혼합물을 가열하여 화학식 1의 화합물의 소비를 수행할 수 있다. 일부 양태에서, 방법은 초기에 약 25 ℃, 및 이어서 보다 높은 온도에서 수행된다. 일부 양태에서, 보다 높은 온도는 환류 온도 미만이다. 구체적인 양태에서, 반응 출발 시의 온도는 25 ℃이고, 이러한 온도는 목적하는 시간 동안 유지되고, 이어서 온도는 약 40 내지 50 ℃까지 상승되고, 목적하는 제 2 기간 동안 약 40 내지 50 ℃에서 유지된다. 일부 양태에서, 단계 (a)는 초기에 약 25 ℃의 온도, 및 이어서 약 40 내지 45℃의 온도에서 수행된다. 구체적인 양태에서, 단계 (a)는 초기에 약 12 시간 동안 약 25 ℃의 온도에서 수행되고, 이어서 약 40 내지 45℃의 온도에서 약 3 내지 5 시간 동안 수행된다. 일부 양태에서, 단계 (a)는 약 25 ℃에서 수행된다.

[0162] 일부 양태에서, 수득된 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물은 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.1%, 약 0 내지 0.05% 또는 약 0 내지 0.03%의 하기 화학식 1의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 수득된 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물은 0 내지 0.1%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.03%의 화학식 1의 화합물을 포함한다:

[0163] 화학식 1

[0164] 

[0165] 일부 양태에서, 수성 염기는 칼륨 하이드록사이드, 나트륨 하이드록사이드 또는 리튬 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 수성 염기는 나트륨 하이드록사이드 또는 리튬 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 수성 염기는 나트륨 하이드록사이드이다. 일부 양태에서, 수성 염기는 약 0.6 내지 1.1 M의 몰 농도를 갖는다. 일부 양태에서, 수성 염기는 약 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0 또는 약 1.1 M의 몰 농도를 갖는 하이드록사이드의 수용액이다.

[0166] 일부 양태에서, 단계 (b)는 에탄올 또는 메탄올의 존재 하에 수행된다. 일부 양태에서, 단계 (b)는 에탄올의 존재 하에 수행된다. 단계 (b)를 수행하기에 적합한 에탄올 또는 메탄올의 부피는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 특정 양태에서, 단계 (b)는 에탄올 또는 메탄올의 존재 하에 수행되고, 이때 수성 염기는 약 1 내지 약 20 부피%의 에탄올 또는 메탄올이다. 구체적인 양태에서, 수성 염기는 약 3, 5, 10 또는 약 15 부피%의 에탄올이다.

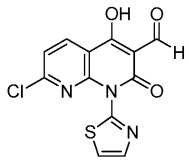
[0167] 일부 양태에서, 단계 (b)에서 화학식 3의 화합물과 수성 염기를 반응시킨 후 산을 첨가하여 pH를 6.0 내지 8.0으로 조정한다. 적합한 산은 비제한적으로 아세트산, 염산, 황산 등을 포함한다. 특정 양태에서, 산은 아세트산이다. 특정 양태에서, pH는 약 7.3 내지 7.7로 조정된다.

[0168] 특정 양태에서, 단계 (b)의 수성 염기는 나트륨 하이드록사이드이고; 단계 (b)에서 화학식 3의 화합물을 나트륨 하이드록사이드와 반응시킨 후 pH는 아세트산에 의해 약 7.3 내지 7.7로 조정되고; 단계 (b)는 에탄올의 존재 하에 수행된다.

[0169] 일부 양태에서, 단계 (c)의 1 차 SNS-595 수화물은 에탄올에 의해 탈수된다. 일부 양태에서, 에탄올은 무수성이다. 구체적인 양태에서, 무수 에탄올은 0.5% 미만의 물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (c)의 1 차 SNS-595 수화물은 약 25 내지 80 ℃, 약 40 내지 80 ℃, 약 60 내지 80 ℃ 또는 약 80 ℃의 온도에서 무수 에탄올에 의해 탈수된다.

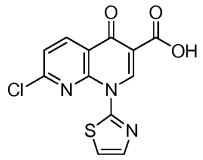
[0170] 특정 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 하기 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다:

[0171] 화학식 4

[0172] 

[0173] 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 갖는다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다:

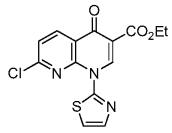
[0174] 화학식 5



[0175]

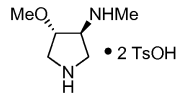
[0176] 일부 양태에서, 단계 (b)로부터 제조된 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 재처리된다. 일부 양태에서, (a) 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 DIPEA 및 물의 존재 하에 반응시켜 실질적으로 순수한 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계; (b) 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물을 제 1 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 1 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; (c) 단계 (b)에서 수득한 1 차 SNS-595 수화물을 탈수시켜 SNS-595 물질을 제조하는 단계; (d) 단계 (c)로부터의 SNS-595 물질을 제 2 수성 염기와 반응시키고, 이어서 중화시켜 2 차 SNS-595 수화물을 제조하는 단계; 및 (e) 단계 (d)에서 수득한 2 차 SNS-595 수화물을 탈수시켜 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 단계를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 본원에 제공된다:

[0177] 화학식 1



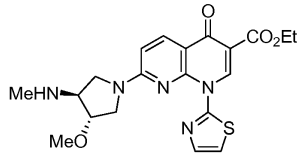
[0178]

[0179] 화학식 2



[0180]

[0181] 화학식 3



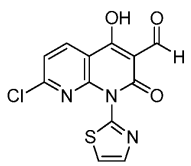
[0182]

[0183] **조성물**

[0184] 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 제공된다. 실질적으로 순수한 SNS-595 물질로 본질적으로 이루어진 조성물이 또한 제공된다. 실질적으로 순수한 SNS-595 물질로 이루어진 조성물이 또한 제공된다.

[0185] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.03%의 하기 화학식 4의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.03%, 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다:

[0186] 화학식 4



[0187]

[0188] 일부 양태에서, SNS-595, 및 약 0.03 중량% 이하, 약 0.02 중량% 이하 또는 약 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 0.03 중량% 이하, 0.02 중량% 이하 또는 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진

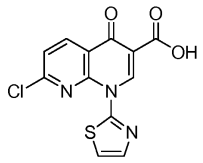
다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 0.03 중량% 이하, 0.02 중량% 이하 또는 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 이루어진다.

[0189] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 제조 시 약 0 내지 0.03%, 약 0 내지 0.02% 또는 약 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 제조 시 0 내지 0.03%, 0 내지 0.02% 또는 0 내지 0.01%의 화학식 4의 화합물을 포함한다.

[0190] 일부 양태에서, SNS-595, 및 제조 시 약 0.03 중량% 이하, 약 0.02 중량% 이하 또는 약 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 0.03 중량% 이하, 0.02 중량% 이하 또는 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 0.03 중량% 이하, 0.02 중량% 이하 또는 0.01 중량% 이하의 화학식 4의 화합물로 이루어진다.

[0191] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 총 중량을 기준으로 약 0 내지 0.04%의 하기 화학식 5의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 약 0 내지 0.03% 또는 약 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 0 내지 0.04%, 0 내지 0.03% 또는 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다:

[0192] 화학식 5

[0193] 

[0194] 일부 양태에서, SNS-595, 및 약 0.04 중량% 이하, 약 0.03 중량% 이하 또는 약 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 0.04 중량% 이하, 0.03 중량% 이하 또는 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 0.04 중량% 이하, 0.03 중량% 이하 또는 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 이루어진다.

[0195] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 제조 시 약 0 내지 0.04%, 약 0 내지 0.03% 또는 약 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 제조 시 0 내지 0.04%, 0 내지 0.03% 또는 0 내지 0.02%의 화학식 5의 화합물을 포함한다.

[0196] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 SNS-595, 및 제조 시 약 0.04 중량% 이하, 약 0.03 중량% 이하 또는 약 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 0.04 중량% 이하, 0.03 중량% 이하 또는 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 0.04 중량% 이하, 0.03 중량% 이하 또는 0.02 중량% 이하의 화학식 5의 화합물로 이루어진다.

[0197] 일부 양태에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 총 약 0 내지 0.07%의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 총 약 0 내지 0.05%의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 실질적으로 조성물은 총 약 0 내지 0.03%의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 총 0 내지 0.07%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.03%의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함한다.

[0198] 일부 양태에서, SNS-595 및 총 약 0.07 중량% 이하, 약 0.05 중량% 이하 또는 약 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 총 0.07 중량% 이하, 0.05 중량% 이하 또는 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 총 0.07 중량% 이하, 0.05 중량% 이하 또는 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 이루어진다.

[0199] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 제조 시 총 약 0 내지 0.07%, 약 0 내지 0.05% 또는 약 0 내지 0.03%의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 제조 시 총

0 내지 0.07%, 0 내지 0.05% 또는 0 내지 0.03%의 조합된 화학식 4의 화합물 또는 화학식 5의 화합물을 포함한다.

[0200] 일부 양태에서, SNS-595, 및 제조 시 총 약 0.07 중량% 이하, 약 0.05 중량% 이하 또는 약 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 총 0.07 중량% 이하, 0.05 중량% 이하 또는 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 SNS-595, 및 제조 시 총 0.07 중량% 이하, 0.05 중량% 이하 또는 0.03 중량% 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 이루어진다.

[0201] SNS-595 및 물을 포함하는 용액 중 화학식 5의 화합물의 존재는 비가시적인 미시적(microscopic) 입자를 야기할 수 있다. 미시적이거나 비가시적인 입자의 존재는 당업자에 의해 적절한 것으로 간주되는 임의의 기술에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 입자의 수는 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입되고 하기 기술된 문헌[USP-NF General Chapter 788]에서 특정된 차광 방법에 의해 측정될 수 있다. 다르게는, 플로우 이미징(flow imaging) 기술(브라이트웰 테크놀로지스 인코포레이티드(Brightwell Technologies, Inc.)로부터 이용가능한 기술)이 조성물의 미립자 물질 함량을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0202] 일부 양태에서, 약 100 mg의 실질적으로 순수한 SNS-595 물질이 매 10 ㎖의 조성물에 존재하고; 조성물이 80 개 이하, 70 개 이하, 60 개 이하, 50 개 이하, 40 개 이하, 30 개 이하, 20 개 이하, 15 개 이하, 10 개 이하 또는 5 개 이하의 입자(조성물 10 ㎖ 당 25 ㎛ 이상)를 갖는 조성물이 제공된다.

[0203] 일부 양태에서, 약 100 mg의 SNS-595가 매 10 ㎖의 조성물에 존재하고; 조성물이 3,000 개 이하, 2,500 개 이하, 2,000 개 이하, 1,500 개 이하, 1,000 개 이하, 800 개 이하, 645 개 이하, 600 개 이하, 300 개 이하 또는 100 개 이하의 입자(조성물 10 ㎖ 당 10 ㎛ 이상)를 갖는 조성물이 제공된다.

[0204] 일부 양태에서, SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 0.3 mg 이하, 0.2 mg 이하 또는 0.1 mg 이하의 화학식 4의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질(예컨대, 용액 100 ㎖ 중에서 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 mg 당 3 mg 이하의 화학식 4의 화합물)의 수용액이다. 일부 양태에서, 조성물은 소르비톨을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 소르비톨은 소르비톨의 4.5% 수용액을 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 조성물은 메탄설폰산을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 메탄설폰산은 pH 2.5의 용액을 제공하는 양으로 존재한다.

[0205] 일부 양태에서, 조성물은 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595 및 화학식 4의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 0.3 mg 이하의 화학식 4의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 조성물이다. 상기 용액의 분취액, 예컨대 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 또한 제공된다.

[0206] 조성물은 SNS-595 1 g 당 0.4 mg 이하, 0.3 mg 이하 또는 0.2 mg 이하의 화학식 5의 화합물, 및 SNS-595를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질(예컨대, 용액 100 ㎖ 중에서 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 mg 당 0.4 mg 이하의 화학식 5의 화합물)의 수용액이다. 일부 양태에서, 조성물은 소르비톨을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 소르비톨은 소르비톨의 4.5% 수용액을 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 조성물은 메탄설폰산을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 메탄설폰산은 pH 2.5의 용액을 제공하는 양으로 존재한다.

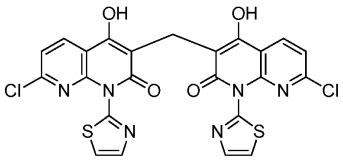
[0207] 일부 양태에서, 조성물은 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595 및 화학식 5의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 0.4 mg 이하의 화학식 5의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 수용액이다. 상기 용액의 분취액, 예컨대 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 또한 제공된다.

[0208] 조성물은 SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 총 0.7 mg 이하의 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 포함한다. 조성물은 SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 0.4 mg 이하, 0.3 mg 이하 또는 0.2 mg 이하의 화학식 5의 화합물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 실질적으로 순수한 SNS-595 물질(예컨대, 용액 100 ㎖ 중에서 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 mg 당 4 mg 이하의 화학식 5의 화합물)의 수용액이다. 일부 양태에서, 조성물은 소르비톨을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 소르비톨은 소르비톨의 4.5% 수용액을 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 조성물은 메탄설폰산을 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 메탄설폰산은 pH 2.5의 용액을 제공하는 양으로 존재한다.

[0209] 일부 양태에서, 조성물은 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595, 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 총 0.7 ㎎ 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 수용액이다. 상기 용액의 분취액, 예컨대 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 또한 제공된다.

[0210] 또한, SNS-595 및 물을 포함하는 용액 중 화학식 4의 화합물의 존재는 가시적인 입자의 형성을 야기할 수 있다. 어떠한 이론에도 얽매임이 없이, 가시적인 입자는 화학식 4의 화합물로부터 유도될 수 있는 하기 화학식 6의 화합물을 포함할 수 있다. 어떠한 이론에도 얽매임이 없이, 폼알데하이드에 노출되는 경우, 화학식 4의 화합물은 화학식 6의 화합물을 형성하도록 반응할 수 있다. 실제로, 화학식 4의 화합물이 폼알데하이드로 처리되는 경우, 화학식 6의 화합물의 형성이 관찰되었다:

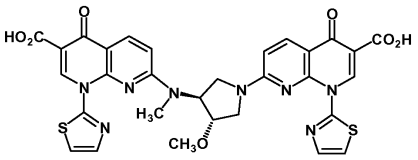
[0211] 화학식 6

[0212] 

[0213] 일부 양태에서, 당해 분야에 공지된 방법과 비교되는 경우, 보다 적은 양의 화학식 4 및 5의 화합물을 포함하고, 이에 따라, 보다 적은 양의 입자, 예컨대 화학식 6의 화합물을 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 방법(이때, 이러한 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 수용액으로 제공됨)이 제공된다.

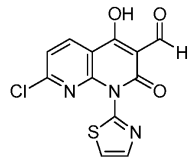
[0214] 일부 양태에서, 당해 분야에 공지된 방법과 비교되는 경우, 보다 적은 양의 하기 화학식 7의 화합물을 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 제조하는 방법이 제공된다:

[0215] 화학식 7

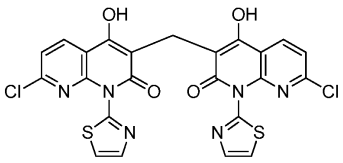
[0216] 

[0217] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하되, 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않고, 시간에 걸쳐 안정한 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 조성물은 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20 또는 25 일 동안 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 또는 42 개월 동안 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 제조 시부터 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 폼알데하이드와 접촉하는 경우 안정하다. 일부 양태에서, 조성물은 하기 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물로 변형시킬 수 있는 화합물과 접촉하는 경우 안정하다:

[0218] 화학식 4

[0219] 

[0220] 화학식 6

[0221] 

[0222] 논의된 바와 같이, 가시적인 입자는, 일부 양태에서, 50 ㎛ 이상, 75 ㎛ 이상, 100 ㎛ 이상, 150 ㎛ 이상 또는

200 ㎛ 이상의 평균 직경을 갖는다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 약 50 내지 500 ㎛, 약 50 내지 300 ㎛, 약 100 내지 500 ㎛ 또는 약 100 내지 300 ㎛의 평균 직경을 갖는다.

[0223] 결정도 및 결정벽(crystalline habit)은 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 결정도 및 결정벽은 편광 현미경에 의해 평가될 수 있다. 일부 양태에서, 가시적인 입자는 결정질 분말이다. 일부 양태에서, 가시적인 입자의 결정벽은 약 45 내지 약 150 ㎛ 또는 약 50 내지 약 100 ㎛의 평판형 입자이다.

[0224] 조성물 내의 가시적인 입자의 검출은 당업자에 의해 적절한 것으로 간주되는 임의의 기술에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 가시적인 입자는 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 유럽 약전 5.0 섹션 2.9.20에 특정된 방법에 의해 검출될 수 있다. 특정한 예시적인 기술이 아래에 더욱 상세히 기술된다.

[0225] 일부 양태에서, 가시적인 입자의 존재는 약 2,000 내지 3,750 lux의 조도에서 측정된다.

[0226] 일부 양태에서, 가시적인 입자는 화학식 6의 화합물을 포함한다.

[0227] 일부 양태에서, 가시적인 입자는 화학식 7의 화합물을 포함한다.

[0228] 일부 양태에서, 당해 분야에 공지된 방법과 비교되는 경우, 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 미국 약전 "<788> 주사에서의 미립자 물질"에 기술된 차광 입자 계수 시험에 의해 검출되는 보다 적은 양의 비가시적인 입자를 포함하는 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조 방법이 제공된다. 일부 양태에서, 비가시적인 입자는 화학식 5, 6 및/또는 7의 화합물 중 하나 이상을 포함한다.

[0229] 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공되고, 이때 조성물은 차광에 의해 측정된 6,000 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상), 3,000 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상) 또는 1,000 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상)를 함유한다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공되고, 이때 조성물은 차광에 의해 측정된 600 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상), 300 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상) 또는 100 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상)를 함유한다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공되고, 이때 조성물은 현미경 평가에 의해 측정된 3,000 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상), 1,500 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상) 또는 300 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 10 ㎛ 이상)를 함유한다. 일부 양태에서, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 포함하는 조성물이 본원에 제공되고, 이때 조성물은 현미경 평가에 의해 측정된 300 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상), 150 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상) 또는 30 개 이하의 비가시적인 입자(바이알 당 25 ㎛ 이상)를 함유한다.

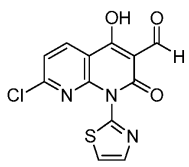
[0230] 일부 양태에서, 조성물은 소르비톨을 포함한다. 추가 양태에서, 조성물은 메탄설폰산을 포함한다. 추가 양태에서, 소르비톨은 소르비톨의 4.5% 수용액을 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 메탄설폰산은 2.5의 pH를 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 조성물은 안정하다.

[0231] 일부 양태에서, 조성물은 100 mg의 실질적으로 순수한 SNS-595 물질, 450 mg의 D-소르비톨, 물 및 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어지고, 이때 메탄설폰산은 2.5의 pH를 제공하는 양으로 존재하고, 물은 10 ㎖의 총 조성물 부피를 제공하는 양으로 존재한다. 일부 양태에서, 조성물은 안정하다.

[0232] 일부 양태에서, 조성물은 물, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질, 소르비톨 및 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진다. 일부 양태에서, 조성물은 안정하다.

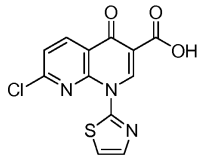
[0233] 일부 양태에서, SNS-595 및 0.03 중량% 이하의 하기 화학식 4의 화합물로 본질적으로 이루어진 조성물이 제공된다:

[0234] 화학식 4

[0235] 

[0236] 일부 양태에서, SNS-595 및 0.04 중량% 이하의 하기 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진 조성물이 제공된다:

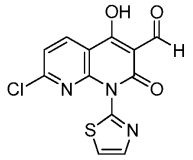
[0237] 화학식 5



[0238]

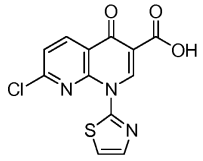
[0239] 일부 양태에서, SNS-595, 및 총 0.07 중량% 이하의 하기 화학식 4의 화합물 및 하기 화학식 5의 화합물로 본질적으로 이루어진 조성물이 제공된다:

[0240] 화학식 4



[0241]

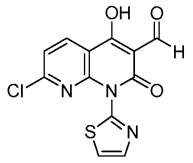
[0242] 화학식 5



[0243]

[0244] 일부 양태에서, SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 0.3 mg 이하의 하기 화학식 4의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다:

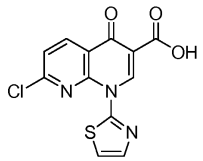
[0245] 화학식 4



[0246]

[0247] 일부 양태에서, SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 0.4 mg 이하의 하기 화학식 5의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다:

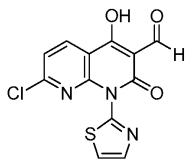
[0248] 화학식 5



[0249]

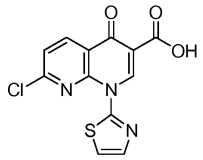
[0250] 일부 양태에서, SNS-595, 및 SNS-595 1 g 당 총 0.7 mg 이하의 하기 화학식 4의 화합물 및 하기 화학식 5의 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다:

[0251] 화학식 4



[0252]

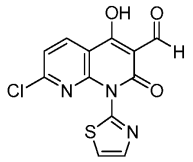
[0253] 화학식 5



[0254]

[0255] 일부 양태에서, 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595 및 하기 화학식 4의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 3 mg 이하의 화학식 4의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 조성물이 제공된다. 일부 양태에서, 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 제공된다:

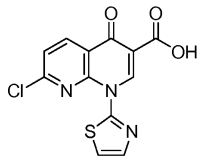
[0256] 화학식 4



[0257]

[0258] 일부 양태에서, 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595 및 하기 화학식 5의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 4 mg 이하의 화학식 5의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 수용액이 제공된다. 일부 양태에서, 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 제공된다:

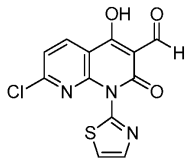
[0259] 화학식 5



[0260]

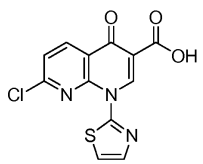
[0261] 일부 양태에서, 용액 100 ㎖ 당 (a) SNS-595 및 하기 화학식 4의 화합물 및 하기 화학식 5의 화합물로 이루어진 실질적으로 순수한 SNS-595 물질 10 g(이때, 실질적으로 순수한 SNS-595 물질은 1 g 당 총 7 mg 이하의 조합된 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물을 함유함); (b) 4.5 g의 소르비톨; 및 (c) 2.5의 pH를 제공하기에 충분한 메탄설폰산으로 본질적으로 이루어진 수용액이 제공된다. 일부 양태에서, 10 ㎖의 상기 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제품이 제공된다:

[0262] 화학식 4



[0263]

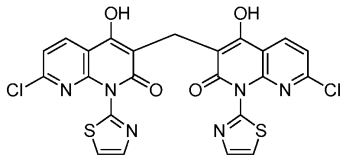
[0264] 화학식 5



[0265]

[0266] 하기 화학식 6의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다:

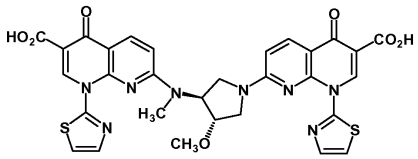
[0267] 화학식 6



[0268]

[0269] 하기 화학식 7의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 또한 제공된다:

[0270] 화학식 7



[0271]

[0273] **실시예**

[0274] 청구된 대상 발명의 특정 양태가 하기 비제한적인 실시예에 의해 설명된다.

[0275] **실시예 1: 재처리에 의한 화학식 4의 화합물의 감소**

[0276] 상기한 바와 같이, 화학식 1의 화합물과 화학식 2의 화합물의 반응은 화학식 3의 화합물 및 잔류하는 화학식 1의 화합물의 혼합물의 형성을 야기할 수 있다. 수성 염기에 의한 이러한 혼합물의 후속 처리(즉, 예를 들어, 수성 나트륨 하이드록사이드를 사용하는 비누화 조건)는 SNS-595, 화학식 4의 화합물 및 화학식 5의 화합물의 혼합물의 형성을 야기할 수 있다. 그러나, 이러한 혼합물이 다시 비누화 조건, 즉 재처리를 거치는 경우, 생성된 생성물은 상기 반응식 6에 제시된 바와 같이, 보다 적은 양의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595를 함유할 수 있다.

[0277] 화학식 4의 화합물의 잔류 수준에 대한 SNS-595 물질의 재처리의 효과를 평가하기 위하여 실험을 수행하였다. 이러한 실험의 결과를 하기 표 1에 제시한다.

표 1

재처리에 의한 화학식 4의 화합물의 감소

실험	엔트리	규모	섞인 화합물 4(실제)	NaOH 처리 후 화합물 4	재처리 후 화합물 4
			중량%	면적%	면적%(중량%)
1	1	1 g	1	0.70	0.06
	2		없음	0.06	< 0.01
	3			<0.01	< 0.01
2	4	1 g	1	0.89	0.06
	5		없음	0.06	ND
3	6	25 g	0.3	NA	0.01 (0.033)
4	7	25 g	0.2	NA	0.005 (0.015)
5	8	25 g	0.1	NA	0.002 (0.003)
6	9	40 g	0.02 [1]	NA	(0.004)
7	10	200 g	0.02 [1]	NA	(0.005)
8	11	1.49 kg	0.02 [1]	NA	(< 0.005)
9	12	1.2 kg	0.02 [1]	NA	(< 0.015)

[0278]

[0279] [1] 0.02%의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595를 사용하였다

[0280] NA = 이용불가능; ND = 검출되지 않음

[0281] 실험 1:

[0282] 물(5 ㎖)중 나트륨 하이드록사이드(0.15 g)의 용액에 SNS-595(0.98 g), 화학식 4의 화합물(0.010 g) 및 에탄올(EtOH)(1 ㎖)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하였고, 여액의 HPLC 분석은 약 0.7 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈다. 아세트산을 천천히 첨가함으로써, 여액의 pH를 6으로 조정하고, 용액을 가열하여 SNS-595 수화물을 침전시켰다. 슬러리를 냉각하고 여과하여 SNS-595 수화물을 수득하였다. 고체의 HPLC 분석은 0.06 면적%의 화학식 4의 화합물을 가짐을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 10 배 감소가 발생하였음을 나타낸다. 수성 나트륨 하이드록사이드(6 ㎖ 물 중 0.18 g) 및 EtOH(1 ㎖)를 사용하여 고체를 다시 재처리하고, 수성 아세트산으로 pH를 조정하였다. 가열 후, 고체를 여과하여 0.01% 미만의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595 수화물을 수득하였고, 이는 오염물의 양이 추가로 6 배 이상 감소되었음을 나타낸다.

[0283] 실험 2: SNS-595(약 1 g)를 1%의 화학식 4의 화합물과 섞었다. 재처리 조건(즉, NaOH에 의한 처리)에 따른 섞인 샘플의 HPLC 분석은 0.89 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈다. 이어서, 이러한 물질을 pH 조정하고, 고체를 상기한 바와 같이 단리하였다. HPLC 분석은 0.06 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 상기 제 1 실험과 일치하는, 화학식 4의 화합물의 약 10 배 감소가 발생하였음을 나타낸다. 다시 재처리 조건을 거치는 경우에, 이러한 물질은 검출가능한 화학식 4의 화합물이 존재하지 않는 SNS-595 물질을 제공하였고, 이는 이러한 오염물의 양이 6 배 이상 감소되었음을 나타낸다.

[0284] 규모확장성 실험:

[0285] 실험 3 내지 9를 이러한 방법의 규모확장성을 평가하기 위하여 수행하였다. 실험 8에 대한 과정을 예시적인 과정으로서 제공한다. 실험 3 내지 9에 대한 결과를 하기에 요약하고, 표 1에 제시한다.

[0286] 대규모 재처리를 위한 예시적인 과정(실험 8):

[0287] 물(4.8 kg)중 NaOH(0.2 kg)의 용액에 화학식 4의 화합물(약 0.24 중량%)을 갖는 SNS-595(1.49 kg)를 첨가하였다. 혼합물에 EtOH(0.13 kg)를 첨가하였다. 용액을 여과하고, 수성 아세트산을 천천히 첨가하여 여액의 pH를 7.3 내지 7.7로 조정하였다. 혼합물을 55 내지 65 ℃까지 가열하고, 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 및 EtOH로 세척하고, 진공 하에 건조하여 0.013 중량%의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595 수화물(1.36 kg)을 수득하였다. 수화물(1.36 kg)을 67 내지 78 ℃에서 EtOH(23 kg) 중에 슬러리화시킴으로써 탈수하였다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 진공 하에 65 내지 75 ℃에서 건조하여 0.005% 미만의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595 물질(1.0 kg)을 수득하였다.

[0288] 규모확장성 실험의 요약:

[0289] 실험 3에서, 0.3%의 화학식 4의 화합물을 갖는 25 g의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. 생성된 SNS-595의 HPLC 분석은 0.01 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 30 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0290] 실험 4에서, 0.2%의 화학식 4의 화합물을 갖는 25 g의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. 생성된 SNS-595의 HPLC 분석은 0.005 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 40 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0291] 실험 5에서, 0.1%의 화학식 4의 화합물을 갖는 25 g의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. 생성된 SNS-595의 HPLC 분석은 0.002 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 50 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0292] 실험 6에서, 0.02%의 화학식 4의 화합물을 갖는 40 g의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. 생성된 SNS-595의 HPLC 분석은 0.004 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 5 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0293] 실험 7에서, 0.02%의 화학식 4의 화합물을 갖는 200 g의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. 생성된 SNS-595의 HPLC 분석은 0.005 면적%의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 4 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0294] 실험 8에서, 0.02%의 화학식 4의 화합물을 갖는 1.49 kg의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. HPLC 분석은 0.005 면적% 미만의 화학식 4의 화합물을 나타냈고,

이는 화학식 4의 화합물의 약 4 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0295] 실험 9에서, 0.02%의 화학식 4의 화합물을 갖는 1.2 kg의 SNS-595가 재처리 조건(즉, 나트륨 하이드록사이드)을 거치게 하고, pH 조정하고, 탈수하였다. HPLC 분석은 0.015 면적% 미만의 화학식 4의 화합물을 나타냈고, 이는 화학식 4의 화합물의 약 2 배 감소가 발생하였음을 나타낸다.

[0296] **실시예 2: 화학식 6의 화합물의 양의 감소**

[0297] 논의된 바와 같이, SNS-595 용액 중 화학식 4의 화합물의 존재는, 어떠한 이론에도 얽매임이 없이, 화학식 6의 화합물을 포함하는 가시적인 입자의 형성에 의해 확인될 수 있다. 시간에 따른 화학식 6의 화합물의 형성에 대한 화학식 4의 화합물 수준을 감소시키는 효과를 평가하기 위하여 실험을 수행하였다.

[0298] 4 개의 상이한 샘플 약물 제품 용액을 하기 표 2에 약술된 다양한 수준의 화학식 4의 화합물을 갖는 약물 물질로부터 제조하였다. 샘플 1은 실험 6(실시예 1에 기술됨)으로부터 수득한 재처리된 제품을 사용하였고, 0.005% 미만의 화학식 4의 화합물을 가졌다. 화학식 4의 화합물을 외부 첨가하는 경우, 화학식 4의 화합물을 먼저 5 mM NaOH 수용액에 용해시켰다. 총 2%의 NaOH 수용액을 농도 목적을 위한 각각의 약물 제품 샘플에 첨가하였다.

[0299] 다양한 약물 제품 샘플을 0.22 ㎛ PVDF 스테리컵(SteriCup) 필터를 통해 2회 여과하였다. 이러한 예비-오토클레이브처리(pre-autoclaving)된 여과된 약물 제품 샘플을 제조 및 실온에서의 차광 저장 후 6 일에 이들의 화학식 4의 화합물 함량에 대해 분석하였다. 도 1 및 표 2는 약물 제품 내의 화학식 6의 화합물의 양이 SNS-595 약물 물질 내의 화학식 4의 화합물의 수준과 직접적인 관련이 있음을 나타낸다.

[0300] 이어서, 여과된 약물 제품 샘플을 30 ㎖ 쇼트(Schott) 유리 바이알에 충전하고, 마개로 막았다. 바이알 충전 및 마개로 막기를 라미나 플로우 후드(laminar flow hood)에서 수행하였다. 이러한 연구에 사용된 바이알 및 마개를 여과된 물로 세정하고, 사용 전에 라미나 플로우 후드에서 건조하였다. 바이알은 탈발열원처리(depyrogenating)되지 않았고, 마개는 사용 전에 멸균처리되지 않았다. 충전되고 마개로 막은 바이알을 크림프-밀봉(crimp-sealing)하고, 오토클레이브처리하고, 40 ℃/75% 상대 습도(RH)에서 차광하여 똑바로 세워 저장하였다. 65 일 저장한 후, 바이알을 가시적인 입자의 존재에 대해 검사하고, 화학식 6의 화합물 함량에 대해 HPLC로 분석하였다. 0.01% 미만의 화학식 4의 화합물을 갖는 샘플(엔트리 1)의 분석은 생성된 약물 제품이 65 일 후에 가시적인 입자를 갖지 않고, 검출가능한 양의 화학식 6의 화합물을 갖지 않음을 나타냈다. 0.02% 이상의 화학식 4의 화합물을 갖는 샘플을 사용한 실험은 동일한 시간 동안 화학식 6의 화합물 및 가시적인 입자의 상당한 형성을 나타냈다(샘플 2 내지 4). 65 일 후 화학식 6의 화합물의 양은 SNS-595 물질 내의 화학식 4의 화합물의 초기량과 직접적인 관련이 있다.

표 2

[0301] 화학식 6의 화합물 수준에 대한 화학식 4의 화합물의 효과

샘플	약물 물질 내의 화학식 4의 명목 화합물 (% w/w)	화학식 6의 화합물 (㎍/바이알) 약 6 일 후	화학식 6의 화합물 (㎍/바이알) 65 일 후
1	< 0.01	0.0	0.0
2	0.02	0.6	7-9
3	0.04	약 2	14-19
4	0.20	약 9	16-24

[0302] **실시예 3: 습윤 DIPEA에 의한 화학식 4 및 5의 화합물의 감소**

[0303] DIPEA의 존재 하의 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물 사이의 반응에 대한 물의 효과를 평가하기 위하여 실험을 수행하였다. 반응 개시 동안의 물 첨가의 효과를 반응 종결 시의 물 첨가와 비교하기 위한 실험을 또한 수행하였다.

[0304] 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 물의 부재 하에 40 내지 45 ℃에서 반응시켰고, 생성물의 분석은 0.26 내지 0.31 면적%의 잔류하는 화학식 1의 화합물을 나타냈다.

[0305] 제 2 시리즈의 실험에서, 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 실온에서 12 시간 동안 반응시키고, 이어서, 3 내지 5 시간 동안 40 내지 45 ℃까지 가열하였다. 이러한 실험에서, 물을 반응의 개시 시에 첨가하였다.

생성물의 분석은 0.01 내지 0.08 면적%의 잔류하는 화학식 1의 화합물을 나타냈다.

[0306] 제 3 시리즈의 실험에서, 화학식 1의 화합물 및 화학식 2의 화합물을 실온에서 12 시간 동안 반응시키고, 이어서, 3 시간 동안 45 ℃까지 가열하였다. 이러한 실험에서, 물을 반응의 종결 시에 첨가하였다. 생성물의 분석은 0.03 내지 0.09 면적%의 잔류하는 화학식 1의 화합물을 나타냈다.

[0307] 상기 실험을 하기 표에 요약하였다.

표 3

[0308]

SNS-595 합성에서 물의 효과				
반응 조건	물(부피)	규모	잔류하는 화합물 1 (면적%) *	비고
DIPEA, 40-45 °C	0	50 g	0.26 0.31	물 없음
DIPEA, 실온, 12시간 이어서 40-45℃까지 가열함, 3-5시간	0.5	1 g	0.05	개시 시 물을 첨가함
		10 g	0.08	
		50 g	0.08	
		100 g	0.05	
		1 kg	0.01	
DIPEA, 실온, 12시간 이어서 40-45℃까지 가열함, 3시간	0.5	10 g	0.03	실온에서 12시간 후 물을 첨가함
		10 g	0.05	
		50 g	0.09	
		100 g	0.07	

[0309] * 275 nm에서 분석됨

[0310] 상기 표 3에 기술된 실험에 대한 예시적인 과정이 아래에 기술된다.

[0311] 아세토나이트릴(ACN; 10 ℓ) 중 화학식 2의 화합물(1.55 kg)의 슬러리에 DIPEA(4 ℓ) 및 물(0.5 ℓ)을 첨가하였다. 화학식 1의 화합물(1 kg) 및 ACN(1 ℓ)을 상기 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 2 내지 6 시간 동안 약 45 ℃까지 가열하였다. 냉각 후, 생성물을 여과하고, ACN(4 ℓ)으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 화학식 3의 화합물(1.1 kg)을 수득하였다. HPLC 분석은 이러한 물질이 0.1% 미만의 화학식 1의 화합물을 함유함을 나타냈다.

[0312] SNS-595의 제조 중에 야기되는 화학식 4의 화합물 수준에 대한 잔류하는 화학식 1의 화합물 수준의 영향을 측정하기 위한 실험을 수행하였다. 이러한 실험은 화학식 3의 화합물 중 화학식 1의 화합물 수준과 생성된 SNS-595 물질 중 화학식 4의 화합물 수준 사이의 관계를 증명하였다. 실험실 규모의 실험은 또한 0.1% 미만의 화학식 1의 화합물을 갖는 화학식 3의 화합물 물질의 사용이 0.01% 미만의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595 물질을 제공함을 증명하였다. 이러한 실험의 결과를 표 4 및 도 2에 요약한다.

표 4

[0313]

SNS-595 내의 화학식 4의 화합물 수준에 대한 화학식 3의 화합물 중 잔류하는 화학식 1의 화합물의 영향			
엔트리	규모	화합물 1 면적%	화합물 4 (중량%)
1	0.15 kg	0.50	0.04
2	0.75 kg	0.60	0.05
3	2.1 kg	0.64	0.04
4	5 kg	0.24	0.02
5	10 g	0.08	0.007
6	50 g	0.09	0.008
7	1 kg	0.01	< 0.005

[0314] 상기 표 4에 기술된 실험에 대한 예시적인 과정을 하기 기술한다.

[0315] 화학식 3의 화합물(0.9 kg)(0.1% 미만의 화학식 1의 화합물을 갖음)을 물(3.3 kg) 및 EtOH(0.16 ℓ) 중 나트륨 하이드록사이드(0.14 kg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 약 12 시간 동안 교반하고, 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여액의 pH를 수성 아세트산에 의해 7.3 내지 7.7까지 조정하였다. 생성된 혼합물을 2 내지 4 시간 동안 약 60 ℃까지 가열하고, 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물 및 EtOH로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 생성된 SNS-595 수화물을 약 70 ℃에서 약 4 시간 동안 EtOH(20 ℓ) 중에서 슬러리화시키고, 냉각하고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH로 세척하고, 진공 하에 55 내지 75 ℃에서 건조하여 0.005% 미만의 화학식 4의 화합물을 갖는 SNS-595 물질(0.66 kg)을 수득하였다(표 4, 엔트리 7).

[0316] 유사한 방식으로, SNS-595 내의 화학식 5의 화합물 수준에 대한 잔류하는 화학식 1의 화합물의 영향을 측정하기 위한 실험을 수행하였다. 이러한 실험은 화학식 3의 화합물 내의 화학식 1의 화합물 수준과 SNS-595 내의 화학식 5의 화합물 수준 사이의 관계를 증명하였다. 이러한 실험의 결과를 하기 표 5 및 도 3에 요약한다.

표 5

[0317]

SNS-595 내의 화학식 5의 화합물 수준에 대한 잔류하는 화학식 1의 화합물의 영향

엔트리	규모	화합물 1 면적%	화합물 5 (중량%)
1	0.75 kg	0.60	0.106
2	2.1 kg	0.64	0.077
3	5 kg	0.24	0.028
4	50 g	0.3	0.019
5	50 g	0.2	0.016
6	50 g	0.1	0.011
7	50 g	0.1	0.011
8	1 kg	0.01	<0.01

[0318] **실시예 4: 주사 또는 정맥 내 주입에 적합한 약학 조성물 및 입자 불순물의** 측정

[0319] 적합한 SNS-595 약학 조성물의 예시적인 예는 메탄설폰산에 의해 pH 2.5로 조정된 4.5% 소르비톨 수용액 1 ㎖ 당 10 ㎎의 실질적으로 순수한 SNS-595 약물 물질을 포함한다. 이러한 용액을 제조하기 위한 하나의 프로토콜은 100 ㎎/10 ㎖ 프레젠테이션을 위해 하기 과정을 포함한다: 100 ㎎의 실질적으로 순수한 SNS-595 물질(본원에 기술된 방법에 따라 제조됨) 및 450 ㎎의 D-소르비톨을 증류수에 첨가함; 부피를 10 ㎖의 부피가 되도록 함; 및 생성된 용액의 pH를 메탄설폰산에 의해 2.5로 조정함.

[0320] 생성된 SNS-595 조성물은 가시적인 입자가 본질적으로 존재하지 않고 안정하다.

[0321] 상기한 바와 같이, 미립자 물질의 존재를 임의의 편리한 기술을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 가시적인 입자의 존재는 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 유럽 약전 5.0 섹션 2.9.20에 기술된 방법에 따라 측정될 수 있다. 구체적으로, (1) 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 매트 블랙 패널; (2) 블랙 패널에 이어서 수직 위치로 고정된 적절한 크기의 무반사 백색 패널; 및 (3) 적절한 음영처리된 백색 광원 및 적절한 광 확산기가 설치된 조정가능한 소켓을 포함하는 뷰잉 스테이션을 갖는 장치(예컨대, 각각 525 ㎜ 길이를 갖는 2 개의 13 W 형광 관을 함유하는 뷰잉 조명기)를 사용한다. 뷰잉 지점에서의 조도를 2,000 lux 내지 3,750 lux로 유지한다. 접착성 라벨을 용기로부터 제거한다. 용기의 외면을 세척하고, 건조한다. 기포가 도입되지 않도록 하면서, 용기를 조심스럽게 스월링하거나 뒤집고, 백색 패널 앞에서 약 5 초 동안 용기를 관찰하여 가시적인 입자의 존재를 측정한다. 이어서, 블랙 패널 앞에서 용기를 약 5 초 동안 관찰하여 가시적인 입자의 존재를 측정한다. 각각의 패널 앞에서 관찰하여 가시적인 입자가 검출되는 경우, 상응하는 용기를 불합격시킨다.

[0322] 또한, 이의 전체 내용이 본원에 참고로서 혼입된 문헌[USP-NF General Chapter 788]에 기술된 차광 입자 계수 시험이 사용될 수 있다. 구체적으로, 입자의 크기 및 크기에 따른 입자의 수의 자동 측정을 가능하게 하는, 광 차단의 원리에 기초한 적합한 장치가 사용된다. 장치는 10 ㎛ 내지 25 ㎛의 공지된 구형 입자의 확산을 사용하여 교정될 수 있다(문헌[USP Particle Count Reference Standard]). 이러한 표준 입자는 입자-부재 물에서 분산된다. 분산 중에 입자의 응집을 방지하기 위하여 주의하여야 한다.

[0323] 시험을 미립자 물질을 제한하는 조건 하에, 예를 들어 라미나 플로우 캐비넷에서 수행한다. 사용된 유리 제품 및 여과 장치를 막 필터를 제외하고는 따뜻한 세제 용액을 사용하여 매우 조심스럽게 세척하고, 충분한 양의 물로 세정하여 모든 미량의 세제를 제거한다. 사용 직전에, 입자-부재 물을 사용하여, 장치를 상부로부터 저부로, 외부 및 이어서 내부로 세정한다.

[0324] 기포가 검사되는 제제에 도입되지 않도록, 특히 측정이 수행될 용기로 제제의 분획이 이송되는 경우에, 조심해서 다룬다. 환경이 시험에 적합한지, 유리 제품이 적절히 청소되었는지, 그리고 사용될 물이 입자-부재인지를 조사하기 위하여, 하기 시험을 수행한다: 하기 방법에 따라서, 각각 5 ㎖의 입자-부재 물의 5 개의 샘플 내의 미립자 물질을 측정함. 10 ㎛ 이상의 크기의 입자의 수가 조합된 25 ㎖에 대하여 25 개를 초과하는 경우, 시험을 위해 취해진 예방책이 충분하지 않은 것이다. 환경, 유리 제품 및 물이 시험에 적합할 때까지 예비 단계를 반복한다.

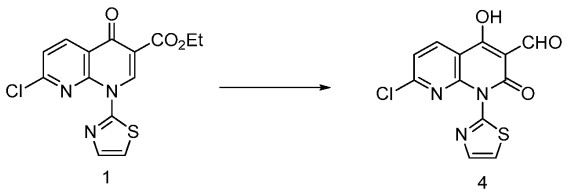
[0325] 용기를 연속적으로 20 회 천천히 뒤집어서 샘플의 내용물을 혼합한다. 필요에 따라, 밀봉 폐쇄부를 조심스럽게 제거한다. 용기 개구의 외면을 입자-부재 물의 제트를 사용하여 청소하고, 폐쇄부를 제거하여, 내용물의 어떠한 오염도 피한다. 샘플을 2 분 동안 방치하는 것과 같은 적절한 조치, 또는 초음파처리에 의해 기포를 제거한다.

[0326] 25 ㎖ 미만의 부피를 갖는 소부피 비경구 제품의 경우, 10 개 이상의 단위의 함량이 깨끗한 용기 내에서 조합되어 25 ㎖ 이상의 부피를 수득하고; 적합한 수의 바이알의 내용물을 혼합하고 입자-부재 물 또는 적절한 입자-부재 용매(입자-부재 물이 적합하지 않은 경우)로 25 ㎖까지 희석함으로써 시험 용액을 제조할 수 있다. 25 ㎖ 이상의 부피를 갖는 비경구 제품이 개별적으로 시험될 수 있다.

[0327] 시험 견본의 수는 통계학적으로 건전한 평가를 가능하게 하는 수이다. 25 ㎖ 이상의 부피를 갖는 대부피 비경구제 또는 소부피 비경구제를 위하여, 10 개 미만의 단위가 적절한 샘플링 계획에 근거하여 시험될 수 있다.

[0328] 각각 5 ㎖ 이상인 4개의 샘플을 견본으로부터 제거하고, 각각 10 ㎛ 및 25 ㎛ 이상의 직경을 갖는 입자를 계수한다. 제 1 샘플로부터 수득한 결과를 무시하고, 견본에 대한 입자의 평균 수를 계산한다.

[0329] **실시예 5: 화학식 4의 화합물의 합성**

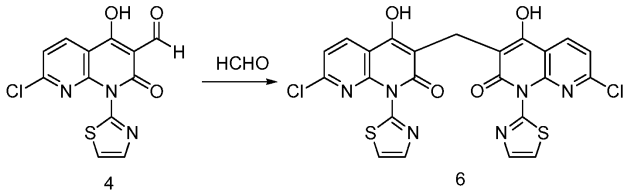


1 4

[0330]

[0331] 화학식 1의 화합물(100 g; 1.0 당량)을 물(625 ㎖) 및 EtOH(125 ㎖) 중 LiOH-H_2O(25 g; 0.25 당량)의 용액에 첨가하였다. 생성된 슬러리를 혼합하고, 25 내지 30 ℃에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 물(500 ㎖) 및 EtOH(500 ㎖)로 세척하였다. 이어서, 고체를 50 ℃에서 진공 하에 밤새 건조하여 화학식 4의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.95(s, 1H), 8.5(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95(d, J = 4 Hz, 1H), 7.88(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, DMSO-d_6): 193.0, 171.2, 162.0, 155.6, 153.7, 152.0, 140.9, 137.9, 124.4, 119.9, 110.9, 106.4; MS: m/z 310, 308$(M+H)^+$.

[0332] **실시예 6: 화학식 6의 화합물의 합성**



4 6

[0333]

[0334] 화학식 4의 화합물(10 g)을 아세트산(500 ㎖)에 용해시켰다. 생성된 슬러리를 15 분 동안 실온에서 질소 대기하에 교반하였다. 이어서, 슬러리를 37% 폼알데하이드 수용액(4.5 ℓ)을 함유하는 10 ℓ 3-목 환저 플라스크에 첨가하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 60 내지 62 ℃에서 교반하고, 25 내지 30 ℃까지 냉각하였다. 이어서,

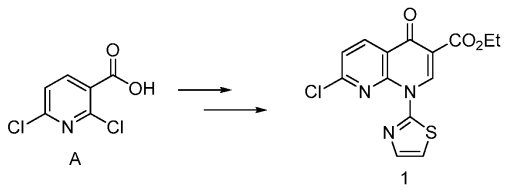
반응 혼합물을 여과하고, 생성된 백색 분말을 진공 하에 25 내지 30 ℃에서 밤새 건조하였다. 고체를 아세트산(150 mℓ)에 다시 현탁하고, 3 일 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 여과하고, 고체를 진공 하에 밤새 건조하여 화학식 6의 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.38(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97(d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.89(d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.46(d, J = 8 Hz, 2H), 3.89(s, 2H); MS: m/z 571, 573, 575$(M+H)^+$.

[0335] 이의 결정도 및 결정벽을 평가하기 위하여 화학식 6의 화합물을 편광 현미경으로 분석하였다. 화학식 6의 화합물은 강한 복굴절을 나타내므로, 편광 현미경에 의해 결정질 분말인 것으로 나타난다. 결정벽은 아세트산으로부터 단리된 평판 50 내지 100 ㎛의 결정벽이다.

[0336] **실시예 7: 2,6-다이클로로니코틴산 및 N-Boc-3-피롤린으로부터의 실질적으로** 순수한 SNS-595 물질의 제조

[0337] 2,6-다이클로로니코틴산으로부터 화학식 1의 화합물의 제조

[0338] 테트라하이드로푸란(THF) 중 카본일다이이미다졸(CDI)(16.4 kg)의 용액을 THF 중 2,6-다이클로로니코틴산(화합물 A)(16 kg)의 슬러리에 첨가하였다. 약 2 시간 후, 에틸 칼륨 말론에이트($EtO_2CCH_2CO_2K$)(19.4 kg), 트라이에틸아민(25.9 kg) 및 마그네슘 클로라이드(11.9 kg)를 첨가하고, 반응물을 약 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 묽은 HCl로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 농축하고, 수성 NaCl 및 $NaHCO_3$의 혼합물로 세척하였다. 유기 층을 메틸사이클로헥산으로 희석하고, 진공 증류에 의해 건조하였다. 용액을 약 90 내지 110 ℃에서 트라이에틸오르토 폼에이트(17.1 kg) 및 아세트산 무수물(59 kg)로 처리하였다. 반응이 완료된 것으로 판단된 후, 과량의 아세트산 무수물을 메틸사이클로헥산을 사용하는 증류에 의해 제거하였다. 조질 제품을 THF 중 2-아미노티아졸(8.2 kg)의 용액으로 처리하였다. 약 2 시간 후, 반응 혼합물을 칼륨 카본에이트(13.6 kg)로 처리하고, 혼합물을 약 6 시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 생성물을 침전시키고, 여과에 의해 단리하고, ACN-물 및 ACN으로 세척하고, 건조하여 화학식 1의 화합물(13.1 kg)을 수득하였다.

[0339] 

[0340] 화학식 2의 화합물 N-Boc-3-피롤린의 제조

[0341] (±)-3-브로모-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(2)(문헌[Tetrahedron Asymmetry, 12 (2002) 2989-2997])

[0342] 용기의 온도를 0 내지 10 ℃로 유지하면서, N-Boc-3-피롤린 B(296 g, 1.75 몰)를 아세토나이트릴(ACN, 1,800 mℓ) 및 물(296 mℓ) 중 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸하이단토인(270 g, 0.94 몰)의 슬러리에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 반응이 완료되었다고 판단(TLC 또는 HPLC)될 때까지 교반하였다. 반응을 5% 나트륨 티오설페이트 수용액(600 mℓ)의 첨가에 의해 급랭시키고, 생성물을 다이클로로메탄(2 x 750 mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(300 mℓ) 및 염수(200 mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4(75 g) 상에서 건조하고, 감압하에 농축하여 화합물 B(450 g)를 수득하고, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0343] 6-옥사-3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카복실산 tert-부틸 에스터(화합물 D)

[0344] 나트륨 하이드록사이드(NaOH, 1.55 ℓ, 2 N)의 수용액을 화합물 C(450 g, 1.69 몰)에 첨가하고, 반응물을 대략 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 다이클로로메탄(2 x 1.25 ℓ)으로 추출하고, 합한 유기 층을 중성 pH가 될 때까지 물(2 x 750 mℓ)로 세척하고, 이어서 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 감압 하에 증발시켜 에폭사이드 D(291.0 g)를 수득하였다.

[0345] (±)-3-하이드록시-4-메틸아미노-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(화합물 E)

[0346] 메틸아민 수용액(40% 용액, 812 mℓ, 3.8 몰)을 실온에서 에폭사이드 D(140 g, 0.65 몰)에 첨가하고, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 과량의 메틸아민을 감압 하에 증류에 의해 제거하였다. 다이이소프로필 에터(800 mℓ)를 수득한 잔사에 첨가하고, 혼합물을 약 30 분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 다이이소프로필 에터

(200 ㎖)로 세척하고, 이어서 건조하여 화합물 E(135 g)를 수득하였다.

[0347] (±)-3-하이드록시-4-메틸아미노-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(화합물 E)(화합물 C로부터)

[0348] 브로모하이드린(화합물 C)(10 g)을 실온에서 40% 수성 메틸아민(50 ㎖) 및 나트륨 바이카본에이트(3.1 g)로 처리하여 화합물 E(8.5 g)를 수득하였다.

[0349] L-(-)-말산을 사용하는 (±)-3-하이드록시-4-메틸아미노-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터의 용해

[0350] 아미노알콜(화합물 E)(100 g, 0.46 몰)을 실온에서 아세톤(600 ㎖) 및 물(13 ㎖)의 혼합물에 용해시켰다. 반응 혼합물을 약 40 ℃까지 가열하고, L-(-)-말산 (62 g, 0.48 몰)을 첨가하였다. 혼합물을 약 50 내지 55 ℃까지 가열하여 투명한 용액을 형성하고, 이어서 실온까지 점진적으로 냉각시키고, 이어서, 5 내지 10 ℃까지 냉각시켰다. 형성된 결정을 여과하고, 아세톤(2 x 70 ㎖)으로 세척하고, 감압 하에 건조하여 S 대 R 거울상 이성질체 (S:R) = 100:0의 키랄 HPLC 비에 의한 순도를 갖는 말레이트 염 F(60 g, 37%)를 수득하였다.

[0351] 화합물 G로의 전환, 및 키랄 HPLC(키랄셀(Chiralcel) OD-H SC\522; 이동상:헥산:IPA 95:5; 1 ㎖/분)에 의한 생성된 화합물 G의 분석에 의해, 작은 샘플을 거울상 이성질체 순도에 대해 분석하였다. S-거울상 이성질체에 대한 체류 시간은 7.725 분이다.

[0352] (L)-(-)-피로글루탐산을 사용하는 (±)-3-하이드록시-4-메틸아미노-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터의 용해

[0353] 아세톤(120 ㎖) 및 물(4 ㎖) 중 (L)-(-)-피로글루탐산(3.58 g)에 의해 화합물 E(10 g)를 용해시켜 피로글루탐에이트 염(5.7 g)을 수득하였다. 아세톤-물로부터 결정화시켜 94:6의 부분입체 이성질체 비를 갖는 4.2 g의 PGA 염을 수득하였다. 아세톤-물로부터 추가로 재결정화시켜 부분입체 이성질체적으로 순수한 PGA 염(2.3 g, 99% de 초과)을 수득하였다.

[0354] L-(-)-말산 염(화합물 F)으로부터 3-(tert-부톡시카본일-메틸-아미노)-4-하이드록시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(화합물 G)의 제조

[0355] K_2CO_3(68.0 g, 0.49 몰)을 메탄올(MeOH, 220 ㎖) 중 화합물 F(57 g, 0.16 몰)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. Boc 무수물(40 g, 0.18 몰)을 약 1 시간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하고, 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 교반하였다(약 2 시간). 메탄올을 약 55 내지 60 ℃에서 감압하에 증류시키고, 물(150 ㎖)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 메틸 tert-부틸 에터(MTBE, 2 x 150 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(200 ㎖) 및 염수(100 ㎖)로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 감압 하에 농축하여 백색 고체로서 화합물 G(52 g)를 수득하였다.

[0356] 3-(tert-부톡시카본일-메틸-아미노)-4-메톡시-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(화합물 H)

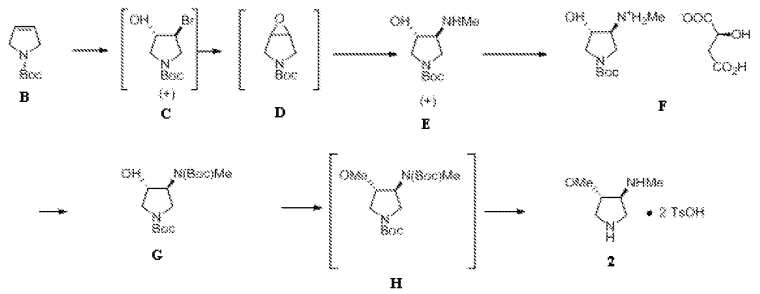
[0357] THF(150 ㎖) 중 화합물 G(52 g, 0.16 몰)의 현탁액을 실온에서 약 30 분 동안 교반하고, -10 내지 -15 ℃로 냉각하였다. 칼륨 헥사메틸다이실릴아미드(KHMDS, THF 중 40 용액, 144 ㎖, 0.256 몰)의 용액을, 온도를 -5 내지 -15 ℃로 제어하면서, 천천히 첨가하였다. 15 분 후, 다이메틸 설페이트(18.7 ㎖, 1.20 몰)를, 온도를 -10 내지 0 ℃로 유지하면서 반응 혼합물에 적가하고, 이어서, 생성된 반응 혼합물을 이러한 온도에서 약 30 분 동안 교반하였다. 물(100 ㎖), 및 이어서 아세트산(50 ㎖)을 첨가함으로써, 반응 혼합물을 급랭시켰다. 생성물을 메틸 tert-부틸 에터(2 x 150 ㎖)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(100 ㎖) 및 염수(50 ㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 감압 하에 증발시켜 오일로서 화합물 H(54 g)를 수득하였다.

[0358] 톨루엔-4-설폰산(2:1)을 사용하여 제조된 (+)-(4-메톡시-피롤리딘-3-일)-메틸-아민(화학식 2의 화합물)

[0359] THF(180 ㎖) 및 MeOH(90 ㎖) 중 화합물 H(54.0 g, 0.163 몰)의 용액에 p-톨루엔 설폰산 일수화물(84 g, 0.442 몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5 시간 동안 55 내지 60 ℃까지 가열하였고, 이때 탈보호가 완료되었다. 약 40 내지 45 ℃까지 냉각한 후, 화학식 2의 화합물의 종결정(0.2 g)을 반응 혼합물에 첨가하여 즉각적인 결정화를 유발하였다. 슬러리를 40 내지 45 ℃에서 약 30 분 동안 유지한 후, 0 내지 5 ℃까지 점진적으로 냉각하였다. 0 내지 5 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하고, THF(2 x 50 ㎖)로 세척하고, 건조하여 HPLC 순도 = 98.9%를 갖는 백색 고체로서 토실레이트 염인 화학식 2의 화합물(66 g)을 수득하였다.

[0360] HPLC 조건은 다음과 같다: 컬럼: 키랄셀 AD - H, SC\523; 이동상: 헵탄:IPA(0.5% TFA) = 85:15; 유속: 1.0 ㎖/분, 및 실행 시간: 20 분.

[0361] 화학식 2의 화합물은 12.66 분의 체류 시간을 가진다. 거울상 이성질체적 과량의 상기 물질은 99% ee 초과이었다.

[0362] 

[0363] 재처리를 통한 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조

[0364] 약 5 ℃의 ACN 중 화학식 2의 화합물(8.0 kg)의 슬러리에 DIPEA(8.7 kg)를 첨가하였다. 약 15 분 후, 화학식 1의 화합물(5.0 kg)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 3 시간 동안 약 45 ℃까지 가열하고, 냉각하고, 생성물을 여과하였다. 필터 케이크를 ACN으로 세척하고, 건조하여 화학식 3의 화합물을 수득하였다.

[0365] 물(19.5 kg) 중 NaOH(0.8 kg)의 용액에 화학식 3의 화합물(5.5 kg) 및 EtOH(0.5 kg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세트산을 첨가하여 여액을 pH 7.3 내지 7.7까지 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 약 2 시간 동안 약 55 내지 약 65 ℃까지 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 물 및 이어서 EtOH로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조하였다. 조질 생성물을 약 80 ℃에서 EtOH 중에서 슬러리화시켰다. 냉각 후, 생성물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 건조하여 SNS-595 혼합물을 수득하였다.

[0366] 이어서, 물(4.8 kg) 중 NaOH(0.2 kg)의 용액에, 상기한 바와 같이 수득한 SNS-595 혼합물(1.49 kg) 및 EtOH(0.13 kg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 수성 아세트산(0.9 kg 아세트산 및 2.9 kg 물로부터 제조됨)을 첨가하여 여액을 pH 7.3 내지 7.7까지 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 약 2 시간 동안 약 55 내지 65 ℃까지 가열하였다. 상온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 물 및 이어서 EtOH로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조하였다. 조질 생성물을 약 80 ℃에서 슬러리화시켰다. 냉각 후, 생성물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 건조하여 실질적으로 순수한 SNS-595 물질을 수득하였다.

[0367] 습윤 N,N-다이이소프로필에틸아민을 통한 실질적으로 순수한 SNS-595 물질의 제조

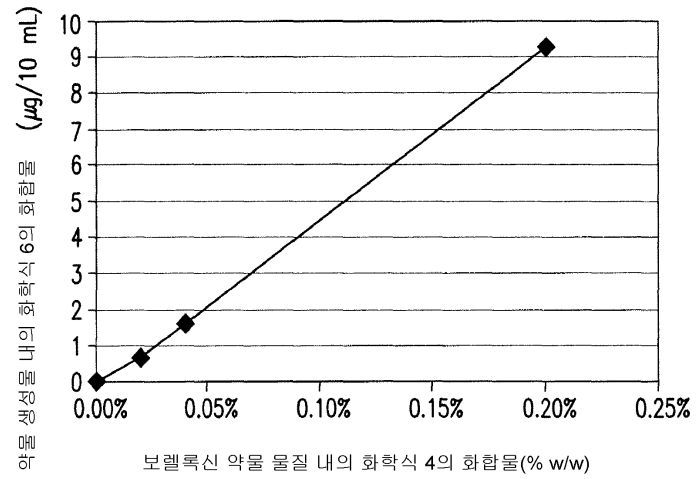
[0368] 아세토나이트릴(ACN; 10 ℓ) 중 화학식 2의 화합물(1.55 kg)의 슬러리에 다이이소프로필에틸아민(DIPEA; 4 ℓ) 및 물(0.5 ℓ)을 첨가하였다. 용액에 화학식 1의 화합물(1 kg) 및 아세토나이트릴(1 ℓ)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 12 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 2 내지 6 시간 동안 약 45 ℃까지 가열하였다. 냉각 후, 생성물을 여과하고, ACN(4 ℓ)으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 화학식 3의 화합물(1.1 kg)을 수득하였다. HPLC 분석은 이러한 물질이 0.1% 미만의 화학식 1의 화합물을 함유함을 나타냈다.

[0369] 물(3.3 ℓ) 중 NaOH(0.135 kg)의 용액에 실질적으로 순수한 화학식 3의 화합물(0.9 kg) 및 EtOH를 첨가하였다. 가수분해가 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수성 아세트산을 첨가하여 여액을 pH 7.3 내지 7.7까지 산성화시켰다. 이어서, 혼합물을 약 2 시간 동안 약 55 내지 65 ℃까지 가열하였다. 상온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 물 및 이어서 EtOH로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조하였다. 조질 생성물을 약 80 ℃에서 EtOH 중에서 슬러리화시켰다. 냉각한 후, 생성물을 여과하고, EtOH로 세척하고, 건조하여 실질적으로 순수한 SNS-595 물질(0.66 kg)을 수득하였다.

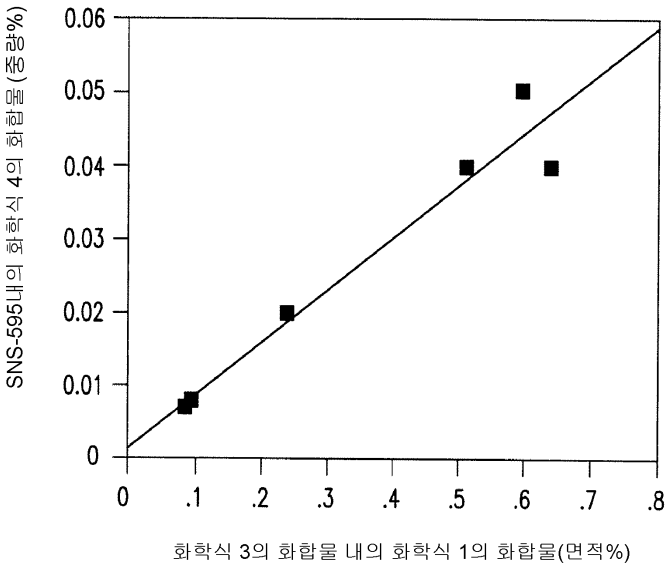
[0370] 청구된 대상 발명의 상기 양태는 단지 예시의 목적이고, 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 특정 화합물, 물질 및 과정의 수많은 등가물을 확인하고 인정할 수 있다. 이러한 모든 등가물은 청구된 대상 발명의 범위에 속하는 것으로 간주되고, 첨부된 특허청구범위에 의해 포괄된다.

도면

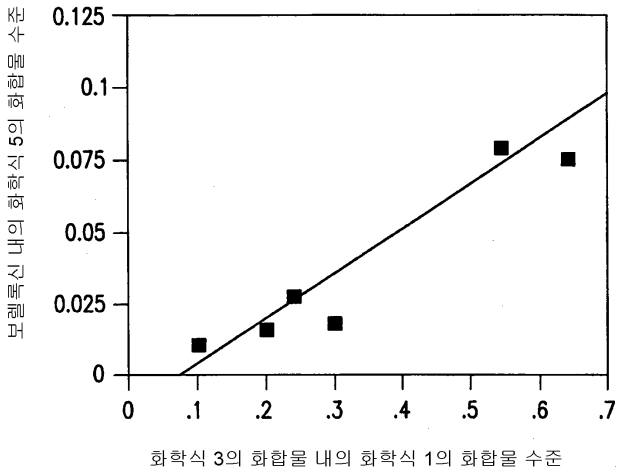
도면1


약물 생성물 내의 화학식 6의 화합물 (μg/10 mL)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
0.00%
0.05%
0.10%
0.15%
0.20%
0.25%
보렐록신 약물 물질 내의 화학식 4의 화합물(% w/w)

도면2


SNS-595내의 화학식 4의 화합물(중량%)
0.06
0.05
0.04
0.03
0.02
0.01
0
0
.1
.2
.3
.4
.5
.6
.7
.8
화학식 3의 화합물 내의 화학식 1의 화합물(면적%)

도면3


0.125
0.1
0.075
0.05
0.025
0
0
.1
.2
.3
.4
.5
.6
.7
보렐록신 내의 화학식 5의 화합물 수준
화학식 3의 화합물 내의 화학식 1의 화합물 수준