



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월04일

(11) 등록번호 10-1815332

(24) 등록일자 2017년12월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 209/82 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7032917
(22) 출원일자(국제) 2011년05월17일
심사청구일자 2016년05월17일
(85) 번역문제출일자 2012년12월17일
(65) 공개번호 10-2014-0095116
(43) 공개일자 2014년08월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036814
(87) 국제공개번호 WO 2011/146488
국제공개일자 2011년11월24일
(30) 우선권주장
61/345,831 2010년05월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US7169802 B2
W02010059795 A1
US07169802 B2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
세파론, 인코포레이티드
미국 19355 펜실바니아주 프레이저 무어스 로드 41
테바 산테
프랑스 라 데팡스 세텍스 92931 에스플라네드 듀 제네럴 드골 100-110
(72) 발명자
올웨이인, 손 피.
미국 19335 펜실베니아주 다우닝타운 타운쉽 라인 로드 395
그랜듀리, 아르노드
프랑스 에프-68510 엘프란츠키르츠 뒤 프린시팔 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 김병숙

(54) 발명의 명칭 **융합 피롤로카르바졸 유도체의 정제 방법**

(57) 요약

본 발명은 11-이소부틸-2-메틸-8-(2-피리미디닐아미노)-2,5,6,11,12,13-헥사히드로-4H-인다졸로[5,4-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-4-온으로 공지된 융합 피롤로카르바졸 화합물의 산 복합체를 사용한 융합 피롤로카르바졸 화합물의 정제 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 산 복합체의 결정질 형태에 관한 것이다.

(72) 발명자

피아첸차, 기

프랑스 에프-94000 크레테일 뒤 드 제네랄 르클레
르 75

로제, 세바스티앙

프랑스 에프-60190 세르누와 트루아 에투 뒤 뒤 베
르 겔랑 130

명세서

청구범위

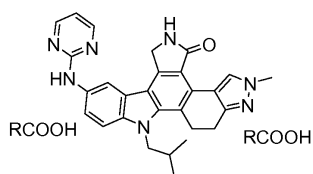
청구항 1

하기 피크:

$5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $10.51 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $15.84 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $18.33 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $20.69 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, $23.71 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타, 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췁타

를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 하는, 하기 화학식 Ia의 결정질 산 복합체.

<화학식 Ia>

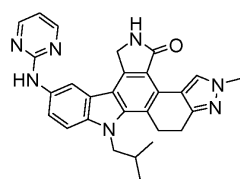


상기 식에서, R은 메틸을 나타낸다.

청구항 2

i) 하기 화학식 I의 화합물을 아세트산과 접촉시켜 화학식 Ia의 산 복합체를 형성하는 단계

<화학식 I>



; 및

ii) 생성된 화학식 Ia의 산 복합체를 결정화하는 단계

를 포함하는, 제1항의 화학식 Ia의 결정질 산 복합체의 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 Ia의 산 복합체를 탈색제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 결정화된 화학식 Ia의 복합체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 탈색제가 화학적 활성화된 활성탄인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 회수된 화학식 Ia의 결정질 복합체가 적어도 92% 순수한 것인 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 회수된 화학식 Ia의 결정질 복합체가 적어도 97% 순수한 것인 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기술분야

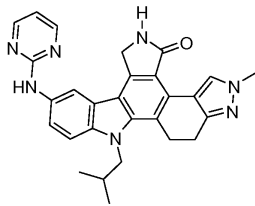
본 발명은 피롤로카르바졸 유도체 (화학식 I의 화합물 또는 화합물 I)의 산 복합체를 사용한 피롤로카르바졸 유도체의 정제 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태에 관한 것이다.

배경기술

<발명의 배경>

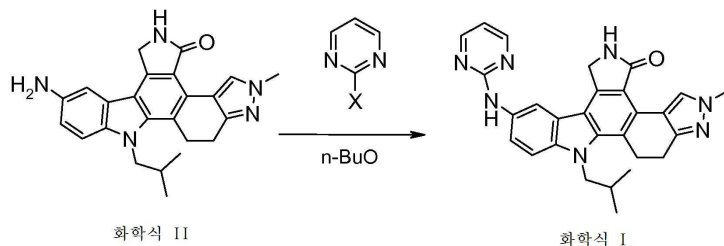
11-이소부틸-2-메틸-8-(2-피리미디닐아미노)-2,5,6,11,12,13-헥사히드로-4H-인다졸로[5,4-a]피롤로[3,4-c]카르바졸-4-온으로 공지된 특정 융합 피롤로카르바졸 화합물은 항-종양 및 항-맥관형성 활성을 갖는 강력한 경구 활성 TIE-2/VEGF-R 40 억제제이고, 하기 화학식 I로 나타낸다.

<화학식 I>



상기 화합물은 본원에서 화합물 I로 지칭된다. 미국 특허 제7,169,802호는 화합물 I 및 이의 유용성을 기재한다. 특히, 이것은 하기 반응식 1에 따른 상기 화합물의 제조 방법을 개시한다.

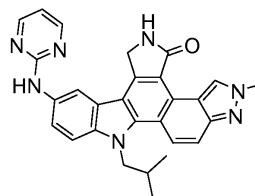
<반응식 1>



총 수율=38%

그러나, 본 발명자들은, 화합물 I이 상기 절차에 따라 약 38%의 불량한 수율 및 낮은 순도로 생성되는 것을 밝혀냈다. 특히, 이에 따라 생성된 화학식 I의 화합물이 높은 수준의 하기 화학식 IV의 부산물을 함유하는 것으로 밝혀졌다.

<화학식 IV>



화학식 I의 화합물의 인다졸릴 잔기에서의 2개의 수소 원자의 제거 및 이로 인한 고리계의 방향족화로부터 생성된 상기 부산물이 화학식 I의 화합물로부터 분리되기에 특히 어려운 것으로 밝혀졌다.

따라서, 제약상 허용되는 순도 (특히, 95% 초과)를 가진 화합물 I을 수득하기 위해, 몇몇 정제 단계, 특히 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 단계가 요구되었고, 이로 인해 추가로 수율이 훨씬 낮아졌다.

따라서, 종래 기술의 결점을 극복하고, 특히 만족스러운 수율 및 순도가 얻어지도록 하는, 화합물 II로부터의 화합물 I의 개선된 제조 방법에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

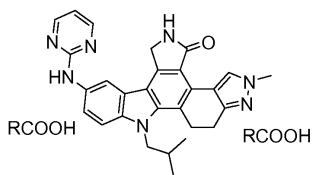
- [0015] <발명의 요약>
- [0016] 한 측면에서, 본 발명은 화합물 I의 산 복합체를 제공한다. 예상 외로, 본 발명자들은 이로 인해 이러한 복합체의 결정화가 대부분의 불순물, 특히 크로마토그래피와 같은 종래 기술에 의해 제거하기 어려운 불순물을 제거하게 하고, 이로 인해 높은 수준의 순도를 수득하는 것을 발견하였다.
- [0017] 따라서, 본 발명에 따른 화합물 I의 산 복합체는 화합물 I의 후속의 정제를 더 쉽게 만들고, 이로 인해 산업적 규모에서 운용가능한 방법을 제공한다. 특히, 이것은 크로마토그래피에 의한 정제를 위해 일반적으로 요구되는 대량 부피의 용매의 필요성을 감소시킨다.
- [0018] 본 발명의 또다른 목적은 화합물 II로부터의 화학식 I의 화합물의 산 복합체의 제조 방법을 제공하는 것이다. 유리하게는, 친핵성 치환 단계 중의 염기의 사용이 산 복합체 및 이에 따른 화학식 I의 화합물의 수율을 증가하게 할 뿐만 아니라, 생성된 불순물을 감소시킨다는 것이 증명되었다. 특히, 염기의 존재가 화합물 II의 분해를 증가시키지 않는 것으로 밝혀졌다.
- [0019] 본 발명의 또다른 목적은 화합물 I을 정제하기 위한 산 복합체의 용도를 제공하는 것이고, 특히 95% 초과 순도에 이르게 하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 또다른 목적은, 특히 부산물인 화학식 IV의 화합물을 제거하기 위해 산 복합체를 탈색제로 처리하는 단계를 포함하는, 화합물 I의 정제 방법을 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태를 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 상기 및 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명에서 개시될 것이다.

도면의 간단한 설명

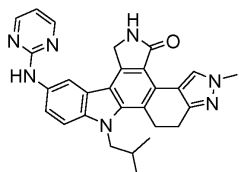
- [0023] 도 1은 화합물 I의 형태 A₀의 X-선 분말 회절분석도를 나타낸다.
- 도 2는 화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 X-선 분말 회절분석도를 나타낸다.
- 도 3은 화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia를 갖는, 하기 화학식 I의 화합물의 산 복합체를 제공한다.
- [0025] <화학식 Ia>



- [0026]
- [0027] (상기 식에서, R은 C₁-C₈ 알킬을 나타냄)
- [0028] <화학식 I>



- [0029]
- [0030] 카르복실산 RCOOH는 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 헥산산, 헵탄산 또는 옥탄산으로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

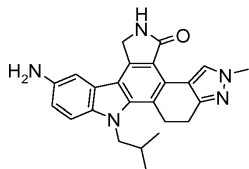
[0031] 특정 측면에서, RCOOH는 아세트산을 나타낸다. 화합물 I의 아세트산 복합체는, R이 C₁ 알킬을 나타내는 화학식 Ia의 산 복합체로 지칭될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0032] 추가의 측면에서, R은 C₂-C₈ 알킬을 나타낸다.

[0033] 추가의 측면에서, 본 발명은,

[0034] i) 용매에서 염기의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 접촉시키는 단계;

[0035] <화학식 II>



[0036]

[0037] <화학식 III>



[0038]

[0039] (상기 식에서, Hal은 Br, Cl 또는 I를 나타냄)

[0040] ii) 생성된 화학식 I의 화합물을 화학식 RCOOH의 산과 접촉시키는 단계; 및 임의로

[0041] iii) 생성된 화학식 Ia의 산 복합체를 회수하는 단계

[0042] 를 포함하는, 본원에서 정의된 화학식 Ia의 산 복합체의 제조 방법을 제공한다.

[0043] 단계 i)

[0044] 또다른 측면에서, 염기는 아민, 특히 2차 또는 3차 아민이다. 또 다른 측면에서, 아민은 트리알킬아민이다. 또 다른 측면에서, 아민은 화학식 R₁R₂R₃N을 갖고, 여기서 R₁은 C₁-C₆ 알킬을 나타내고, R₂, R₃은 H 및 C₁-C₆ 알킬로 이루어진 목록에서 독립적으로 선택된다. 바람직하게는, 아민은 트리알킬아민이고 (여기서, R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 C₁-C₆ 알킬을 나타냄), 특히 디이소프로필아민 또는 트리에틸아민이며, 트리에틸아민이 특히 바람직하다.

[0045] 유리하게는, 염기의 존재가 특히 부산물, 특히 화학식 II의 화합물의 분해와 관련된 부산물의 양을 감소시켜, 반응의 수율의 증가 및 순도의 증가 모두를 가능하게 하면서, 반응속도를 향상시킨다는 것이 밝혀졌다. 추가로, 염기가 화학식 IV의 부산물의 양을 증가시키지 않는 것이 관찰되었다.

[0046] 추가의 측면에서, 화학식 II의 화합물에 대한 염기의 몰비는 1 내지 2의 범위이고, 특히 약 1.5 당량이다.

[0047] 추가의 측면에서, 화학식 II의 화합물에 대한 화학식 III의 화합물의 몰비는 1 내지 2의 범위이고, 특히 약 1.5 당량이다.

[0048] 관여하는 반응 또는 시약에 대해 역효과가 없는 한, 사용되는 용매의 특성에 대한 특정 제한은 없다. 적합한 용매의 예에는 극성 용매, 특히 알코올, 특히 100℃ 초과와 비등점을 갖는 알코올, 예컨대 n-부탄올이 포함된다.

[0049] 반응은 넓은 범위의 온도에 걸쳐 발생할 수 있고, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지는 않다. 일반적으로, 반응 혼합물은 특히 100 내지 120℃ 범위의 온도에서 가열 환류된다.

[0050] 또한, 반응에 요구된 시간은 많은 요소, 특히 반응 온도 및 시약의 특성에 따라 상당히 다양할 수 있다. 반응의 진행은 HPLC에 의해 모니터링될 수 있는 한편, 일반적으로 약 18 내지 22시간의 기간이 충분하다.

[0051] 단계 ii)

[0052] 단계 ii)에 따라서, 화학식 I의 화합물은 화학식 RCOOH의 카르복실산과 접촉된다. 바람직한 실시양태에서, 카

르복실산은 단계 i)의 말미에서 생성된 반응 혼합물로 첨가된다.

[0053] 바람직하게는, 반응 혼합물로 첨가되는 RCOOH의 부피는 화학식 II 또는 I의 화합물에 대하여 1 내지 20 부피, 특히 5 내지 15 부피의 범위이다.

[0054] 반응 혼합물로 산 RCOOH를 첨가하는 온도는 중요하지 않다. 이는 특히 산 RCOOH의 비등점 및 융점 사이에서, 및 특히 60 내지 120℃의 범위에서 선택될 수 있다. 바람직하게는, 단계 i)의 반응 혼합물은 산 RCOOH가 첨가되기 전에 약 75℃로 냉각된다.

[0055] 이어서, 반응 혼합물은 일반적으로 약 10 내지 30분의 기간에 걸쳐 60℃ 내지 80℃의 범위의 온도로, 특히 75℃에서 가열된다.

[0056] 단계 iii)

[0057] 추가의 측면에서, 화학식 Ia의 산 복합체는 반응 혼합물로부터 회수된다.

[0058] 특정 실시양태에서, 단계 iii)은

[0059] a) 생성된 화학식 Ia의 산 복합체를 결정화하는 단계; 및

[0060] b) 결정화된 화학식 Ia의 복합체를 회수하는 단계

[0061] 를 포함한다.

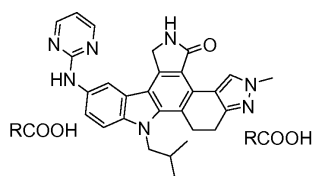
[0062] 화학식 Ia 형태의 복합체는 특히 냉각 또는 냉장, 결정 시딩, 용액 중 일부의 증발, 또는 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)와 같은 역용매의 첨가에 의한 침전을 비롯한 통상적인 방법에 의해 반응 혼합물로부터 결정화될 수 있다.

[0063] 바람직한 실시양태는 반응 혼합물을 약 20℃로 냉각시키는 단계를 포함한다. 특히, 반응 혼합물은 전형적으로 -0.1℃/분 내지 -10℃/분의 범위의 온도 냉각 속도로 표준 냉각법에 의해 신속하게 냉각될 수 있다.

[0064] 결정화된 화학식 Ia의 복합체는 여과 및 원심분리를 비롯한 임의의 통상적인 방법에 의해 분리될 수 있다. 이어서, 회수된 산 복합체의 결정은 용매로, 예컨대 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)로 세척될 수 있다.

[0065] 추가의 측면에서, 본 발명은, Cu-K α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, $5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타의 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 하는, 하기 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태를 제공한다.

[0066] <화학식 Ia>



[0067]

[0068] 상기 식에서, R은 C₁ 알킬을 나타낸다. 한 측면에서, Cu-K α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절분석도는 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타에서의 피크, 및 $5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타의 피크 중 하나 이상을 포함한다. 또다른 측면에서, Cu-K α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절분석도는 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타 및 $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타에서의 피크, 및 $5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타의 피크 중 하나 이상을 포함한다. 추가의 측면에서, Cu-K α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절분석도는 $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타에서의 피크, 및 $5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타 및 $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타의 피크 중 하나 이상을 포함한다. 추가의 측면에서, Cu-K α 방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절분석도는 $5.19 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.17 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $6.44 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $14.36 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $26.09 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타에서의 피크, 및 $10.51 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $15.84 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $18.33 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; $20.69 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타; 및 $23.71 \pm 0.2^\circ$ 2-췌타의 피크 중 하나 이상을 포함한다. 추가의 측면에서, 화학식 Ia의 결정질 아세트산 복합체는 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절분석도를 갖는다.

- [0069] 바람직한 실시양태에서, R이 C₁ 알킬을 나타내는 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태는 적어도 약 92%의 순도를 갖는다. 보다 바람직한 실시양태에서, R이 C₁ 알킬을 나타내는 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태는 적어도 약 97%의 순도를 갖는다. 보다 바람직한 실시양태에서, R이 C₁ 알킬을 나타내는 화학식 Ia의 산 복합체의 결정질 형태는 적어도 약 99.5%의 순도를 갖는다.
- [0070] 유리하게는, 화학식 Ia의 복합체의 결정화가 화학식 I의 화합물의 제조 단계로부터 생성된 대부분의 불순물을 제거하도록 하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 결정화 후, 생성된 복합체는 일반적으로 92 내지 99.5% 범위의 순도 또는 그보다 높은 순도로 회수된다. 특히, 대부분의 불순물의 제거는 일반적으로 92 내지 97% 범위의 순도를 가능하게 한다. 잔류하는 불순물은 주로, 화학식 I의 산 복합체와 함께 결정화하는 경향이 있는 화학식 IV의 부산물이다. 따라서, 추가의 화학식 IV의 화합물의 제거는 99.5% 이상의 순도를 가능하게 한다.
- [0071] 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 방법에 따라 수득할 수 있는 화학식 Ia의 산 복합체를 제공한다.
- [0072] 추가의 측면에서, 본 발명은 상응하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 정제하기 위한, 또는 그의 정제 방법에 있어서의 화학식 Ia의 산 복합체의 용도를 제공한다.
- [0073] 바람직한 실시양태에서, 정제된 화학식 I의 화합물은 98% 초과, 바람직하게는 99% 초과와 순도를 갖는다.
- [0074] 추가의 측면에서, 본 발명은
- [0075] i) 본원에 정의된 화학식 Ia의 산 복합체를 상응하는 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계;
- [0076] ii) 생성된 화학식 I의 화합물을 탈색제와 접촉시키는 단계; 및 임의로
- [0077] iii) 정제된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계
- [0078] 를 포함하는, 본원에 정의된 화학식 I의 화합물의 정제 방법을 제공한다.
- [0079] 또 다른 측면에서, 화학식 Ia의 산 복합체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계는 복합체를 70℃ 내지 90℃의 범위에 포함되는 온도, 특히 약 80℃의 온도에서 건조시킴으로써 수행된다.
- [0080] 대안적으로, 화학식 Ia의 산 복합체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계는 용매에서, 특히 화학식 I의 화합물을 결정화하는데 적합한 용매에서, 예를 들어 다형체 형태 A₀하의 화학식 Ia의 복합체를 용해시킴으로써 수행될 수 있다. 화합물 I의 다형체 형태 A₀는 국제 특허 출원 제PCT/US2009/065099호에 개시되어 있고, 그 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0081] 도 1은 화합물 I의 형태 A₀의 X-선 분말 회절분석도를 나타낸다. 이는 표 1에 따른 대표적인 피크를 나타낸다.

[0082] 표 1

피크 번호	각도 [$^{\circ}$ 2세타]	d- 간격 [옹스트롬]	강도 [%]
1	6.70	13.19	100
2	7.00	12.62	67
3	8.19	10.78	63
4	10.97	8.06	16
5	13.22	6.69	15
6	13.39	6.61	51
7	13.69	6.46	84
8	14.45	6.12	8
9	15.35	5.77	6
10	15.98	5.54	11
11	16.24	5.45	59
12	16.80	5.27	16
13	17.19	5.15	5
14	17.44	5.08	41
15	18.79	4.72	11
16	19.34	4.59	35
17	19.94	4.45	5
18	20.57	4.31	15
19	21.04	4.22	13
20	21.19	4.19	7
21	21.51	4.13	13
22	21.72	4.09	13
23	22.72	3.91	8
24	23.30	3.82	10
25	23.72	3.75	5
26	24.26	3.67	91
27	27.05	3.29	23
28	28.64	3.11	7
29	31.26	2.86	6

[0083]

[0084]

특히, 다형체 형태 A₀하의 화학식 I의 화합물을 결정화하는데 적합한 용매는 1-부탄올; 1-펜탄올; 1-프로판올; 2-부탄올; 2-부타논; 2-펜타논; 3-펜타논; 아세톤; 아세토니트릴; 부티로니트릴; 클로로벤젠; 시클로헥산; 디클로로메탄; 디-이소프로필-아민; 디메틸-술폭시드; EGDE; 에탄올; 에틸 아세테이트; 에틸렌 글리콜; 헵탄; iPrOH; 이소프로필 아세테이트; 메탄올; 메틸 아세테이트; 메틸 에틸 케톤; 메틸 이소프로필 케톤; 메틸 tert-부틸 에테르; n-부틸-아세테이트; 펜탄올; 프로파니트릴; 피리딘; sec-부탄올; 테트라히드로푸란; 테트라히드로 피란; 톨루엔; 트리에틸아민; 물; 자일렌; 및 이들의 혼합물 (6:4의 N-메틸피롤리돈:물; 1:1의 N-메틸피롤리돈:물; 9:1의 1-2 디클로로메탄:N-메틸피롤리돈; 7:3의 1-2 디클로로메탄:이소프로필 아세테이트 포함)로 이루어진 목록에서 선택될 수 있다.

[0085]

복합체의 용해는 교반하에 60℃ 내지 80℃ 범위의 온도, 특히 약 70℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0086]

산 복합체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 반응의 진행은 RX 회절에 의해 모니터링될 수 있다. 따라서, 전환 반응은 화학식 Ia의 산 복합체 전체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는데 충분한 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0087]

바람직한 실시양태에서, 생성된 화학식 I의 화합물은, 특히 화학식 I의 화합물을 결정화하고 결정을 단리시켜, 탈색제를 사용한 처리 단계 전에 반응 혼합물로부터 회수된다.

[0088]

결정화는 특히 냉각 또는 냉장, 결정 시딩, 용액 중 일부의 증발, 또는 역용매의 첨가에 의한 침전을 비롯한 임의의 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0089]

바람직한 실시양태는 전형적으로 -0.1 내지 -10℃/분 범위의 온도 냉각 속도로, 특히 표준 냉각법에 의해 반응 혼합물을 약 10℃로 신속하게 냉각시키는 단계를 포함한다.

[0090]

결정화된 화학식 I의 화합물은 여과 및 원심분리를 비롯한 임의의 통상적인 방법에 의해 단리될 수 있다. 이어서, 회수된 화학식 I의 화합물의 결정은 용매, 예를 들어 이소프로필 아세테이트로 세척될 수 있다. 이어서, 단리된 생성물은 진공하에 건조될 수 있다.

[0091]

특정 측면에서, 화학식 I의 화합물을 탈색제와 접촉시키는 단계는 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 또는 화합물 I을 용해시킬 수 있는 임의의 용매, 또는 이들의 임의의 2종 또는 3종의 혼합물로 이루어진 목록에서 선택된 용

매에서 수행된다.

- [0092] 추가의 측면에서, 탈색제는 활성화된 활성탄, 특히 스팀 또는 화학적 활성화된 활성탄이다. 적합한 활성화된 활성탄의 예에는 LSMTM, L3STM, 3STM, DARCO G60TM (스팀 활성화된 활성탄용), 및 CPLTM, ENO PCTM, CAP SUPERTM (화학적 활성화된 활성탄용)의 상표명하에 전형적으로 세카(Ceca) 또는 노리트(Norit) 제조업체로부터 제공되는 활성탄이 있다. 바람직한 활성탄은 ENO PCTM 활성탄이다.
- [0093] 유리하게는, 탈색제가 화학식 I의 화합물과 함께 (또는 화학식 Ia의 산 복합체 각각과 함께) 반응 혼합물에 존재할 수 있는 임의의 잔여 부산물, 특히 화학식 IV의 부산물을 흡착에 의해 실질적으로 제거하도록 하는 것이 밝혀졌다.
- [0094] 이어서, 정제된 화학식 I의 화합물은 반응 혼합물을 여과하고, 진공하에 용매를 증발시켜 회수될 수 있다.
- [0095] 이어서, 회수된 화학식 I의 화합물은 특히 다형체 형태 A₀하에 임의로 재결정화될 수 있다. 특정 측면에서, 화학식 I의 화합물은 이소프로필아세테이트 중에 용해되고, 이어서 다형체 형태 A₀의 형성이 완결될 때까지 약 10 °C 내지 20°C의 온도로 냉각될 수 있다.
- [0096] 이어서, 정제된 화학식 I의 화합물의 결정은 임의의 통상적인 방법에 의해, 특히 원심분리에 의해 회수되고, 이소프로필아세테이트와 같은 용매로 세척될 수 있다.
- [0097] 또다른 측면에서, 본 발명은
- [0098] i) 용매에서 본원에 정의된 화학식 Ia의 산 복합체를 탈색제와 접촉시키는 단계;
- [0099] ii) 생성된 화학식 Ia의 산 복합체를 상응하는 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계; 및 임의로
- [0100] iii) 정제된 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계
- [0101] 를 포함하는, 본원에 정의된 화학식 I의 화합물의 정제 방법을 제공한다.
- [0102] 탈색제로 처리하는 단계 (단계 i), 및 화학식 Ia의 산 복합체를 화학식 I의 화합물로 전환시키는 단계 (단계 ii)는 본원에 개시된 절차와 동일한 절차에 따라 수행될 수 있다.
- [0103] 추가의 측면에서, 생성된 정제된 화학식 I의 화합물은 산 부가염, 바람직하게는 모노산(monoacid) 부가염을 수득하기 위해 산과 추가로 반응된다.
- [0104] 또다른 측면에서, 산은 파라톨루엔술포산 (PTSA)이다.
- [0105] 본원에 사용된 하기 용어 및 표현은 명시된 의미를 갖는다.
- [0106] 본원에 사용된 용어 "약"은 특정 값의 $\pm 10\%$ 의 값의 범위를 지칭한다. 예를 들어, 어구 "약 50 mg"은 50 mg의 $\pm 10\%$, 즉 45 내지 55 mg을 포함한다.
- [0107] 본원에 사용된 용어 "복합체"는 1개의 화학식 I의 화합물 분자와 2개의 산 RCOOH 분자의 비공유 결합된 회합물을 지칭한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소아밀, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 헥실, 옥틸 등을 지칭한다. 바람직한 저급 알킬기는 1 내지 4개의 탄소를 함유하는, 상기 정의된 알킬기이다. "C1-C4 알킬"과 같은 표시는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "용매"는, 고려된 반응 온도 (용매의 응고점에서부터 비등점까지 달라질 수 있음)에서, 또 다른 물질 (전형적으로 고체임)을 완전히 또는 부분적으로 용해시킬 수 있고, 출발 시약, 중간체 또는 생성물에 대하여 반응하지 않는 물질 (전형적으로 액체임)을 의미한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "역용매"는 화합물이 실질적으로 불용성인 용매를 의미한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "탈색제"는 액체 반응 혼합물로부터 착색된 불순물, 특히 방향족 불순물을 흡착시킬 수 있는, 넓은 표면적을 가진 다공성 또는 미분된 탄소 (특히, 활성화된 것)를 지칭한다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "부피" 또는 "V"는, 비율을 지칭하는 경우, (리터/킬로그램) (L/kg) 비를 의미한다.

[0113] **실시예**

[0114] 본 발명의 다른 특징은 하기 예시적인 실시양태의 설명 중에 분명해질 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 실례를 위해 제공되고, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0115] 물질 및 방법

[0116] 화합물 II는 세파론(Cephalon)에 의해 공급되었고 (전형적 순도 > 92% LCAP), 이는 WO-2005/063763의 실시예 I-29의 제법에 따라 제조될 수 있다.

[0117] 트리에틸아민은 SAFC로부터 구매하였다 (전형적 순도 > 99%). 2-브로모피리미딘은 아크로스(Acros)로부터 구매하였다 (전형적 순도 > 98%). 용매는 SDS 카를로 에르바(SDS Carlo Erba)로부터 구매하였다 (전형적 순도: PPS 등급).

[0118] HPLC

[0119] 화학식 I의 화합물의 약물 물질의 정체, 검정 및 순도를 측정하기 위해 역상 HPLC 방법을 개발하고 정성화하였다. 27분에 걸친 55-85% 유기 구배를 사용하고, 270 nm에서의 흡광도를 측정하여, 엑스테라(Xterra) MS C18 컬럼 (150 x 4.6 mm, 5 μ m 팩킹)상에서 분석을 수행하였다.

[0120] 분석 매개변수

[0121] 컬럼 : 엑스테라 MS C18, 150 x 4.6 mm, 5 μ

[0122] 컬럼 온도: 30°C

[0123] 주입 부피: 10 μ L

[0124] 검출: UV, 270 nm

[0125] 유속: 1.0 mL/분

[0126] 실행 시간: 27 분

[0127] 이동상 A: 10 mM 수성 암모늄 아세테이트

[0128] 이동상 B: 50:50의 아세토니트릴 / 메탄올 중의 10 mM 암모늄 아세테이트

[0129] 구매:

시간 (분)	%A	%B
0.0	45	55
7.0	40	60
11.0	40	60
23.0	15	85
23.1	45	55
27.0	45	55

[0130]

[0131] X-선 분말 회절 (XRPD)

[0132] Cu K α 방사선을 이용한 리가쿠 미니플렉스 II(Rigaku Miniflex II) 회절계를 사용하여 화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체에 대한 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 생성하였다.

[0133] 도 2는 화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 X-선 분말 회절분석도를 나타낸다. 이는 표 2에 따른 대표적인 XRPD 피크를 나타낸다.

[0134] 표 2 : 결정화된 화학식 Ia의 아세트산 복합체의 XRPD 피크

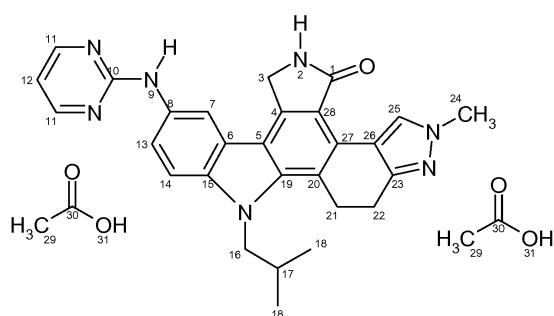
피크 번호	각도 (2-세타)	d-간격 (Å)	강도 I (%)
1	5,19	17,01	17,5
2	6,17	14,31	53,3
3	6,44	13,71	100,0
4	8,38	10,54	1,7
5	10,51	8,41	13,0
6	11,03	8,01	8,6
7	12,34	7,17	8,1
8	13,19	6,71	2,0
9	14,36	6,16	29,7
10	15,20	5,82	1,2
11	15,84	5,59	14,9
12	16,19	5,47	8,5
13	17,19	5,15	4,8
14	17,51	5,06	4,1
15	18,33	4,84	16,7
16	19,51	4,55	2,8
17	20,69	4,29	17,2
18	21,51	4,13	5,9
19	22,39	3,97	5,1
20	22,98	3,87	8,5
21	23,71	3,75	13,1
22	24,89	3,57	5,4
23	26,09	3,41	33,8
24	26,73	3,33	4,0
25	27,84	3,21	1,5
26	28,28	3,15	1,5
27	28,55	3,12	1,6
28	29,52	3,02	2,9
29	29,85	2,99	5,5
30	30,87	2,89	2,5
31	32,06	2,79	1,6
32	33,02	2,71	2,5
33	33,80	2,65	1,0
34	34,13	2,62	1,0
35	34,84	2,57	2,7
36	35,21	2,55	2,1
37	36,38	2,47	3,4
38	36,81	2,44	5,9

[0135]

[0136] 핵 자기 공명 (NMR)

[0137] 용매로서 CDCl_3 를 사용하여, 400 MHz (^1H 스펙트럼용) 및 100 MHz (^{13}C 스펙트럼용)에서 작동하는 브루커 아반스 (Bruker Avance) AV-400 분광기 상에서 NMR 스펙트럼을 획득하였다.

[0138] 도 3은 화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다. 이는 표 3에 따른 대표적인 피크를 나타낸다. 0.88 (화합물 I에 상응함) 및 2.13 (아세트산에 상응함)에서의 피크는 1개의 화학식 I의 화합물 분자에 대한 2개의 아세트산 분자의 존재를 확인하였다.



[0139]

[0140] <표 3>

위치	기	¹ H δ/ TMS (ppm)	¹³ C δ/ TMS (ppm)
1	C	-----	174.03
2	NH	8.58	-----
3	CH ₂	4.86	44.64
4	C	-----	117.68
5	C	-----	116.78
6	C	-----	118.29
7	CH	8.22	112.73
8	C	-----	149.76
9	NH	-----	-----
10	C	-----	160.25
11	CH	8.41	157.93
12	CH	6.72	111.75
13	CH	7.59	119.81
14	CH	7.41	110.51
15	C	-----	138.87
16	CH ₂	4.35	53.21
17	CH	2.22	30.31
18	CH ₃	0.88	20.21
19	C	-----	139.77
20	C	-----	122.07
21	CH ₂	2.98	21.00
22	CH ₂	3.48	25.68
23	C	-----	141.77
24	CH ₃	3.95	38.77
25	CH	8.82	132.41
26	C	-----	127.47
27	C	-----	114.38
28	C	-----	138.87
29	CH ₃	2.13	21.56
30	C=O	-----	175.87
31	OH	-----	-----

[0141]

[0142] 실시예 1 : 화학식 Ia의 아세트산 복합체의 제조

[0143]

반응기를 약 20℃에서 화학식 II의 화합물 (12.99 kg; 1 당량) 및 부탄올-1 (130 L; 10 V)로 충전하였다. 혼합물을 20℃에서 5분간 교반하였다 (80 rpm). 20℃에서 트리에틸아민 (6.82 L; 1.5 당량) 및 2-브로모 피리미딘 (7.79 kg; 1.5 당량)을 첨가하였다. 이어서, 100 rpm에서 교반된 반응 혼합물을 20시간 이상 가열 환류시켰다 (TM=117℃, HPLC로 반응이 완결된 것을 확인하고, 필요에 따라, 환류를 지속함). 혼합물을 60℃로 냉각시킨 후, 아세트산 (195 L)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 가열하고 (고체 입자의 소멸), 15분간 교반하였다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고 (-0.3℃/분), 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 원심분리에 의해 분리하고, 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 진공하에 건조시켜, 92%의 수율 및 96.5%의 순도로 17.9 kg의 화학식 Ia의 아세트산 복합체를 수득하였다.

[0144]

실시예 2 : 다형체 변환을 통한 화학식 I의 화합물로의 아세트산 복합체의 전환

[0145]

반응기를 약 20℃에서 실시예 1의 아세트산 복합체 (9.02 kg; 1 당량), 및 이소프로필 아세테이트 (390 L; 40 V)로 충전하였다. 혼합물을 15분간 20℃에서 교반하였다 (80 rpm). 70℃로 가열한 후, 다형체 형태 A₀의 형성이 완결될 때까지 (RX에 의해 반응의 완결을 확인함) 혼합물을 80 rpm에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 적어도 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 원심분리에 의해 분리하고, 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 진공하에 건조시켜, 형태 A₀로서 6.11 kg의 조질의 화합물 I을 수

득하였다 (수율 = 85.6%).

[0146] 실시예 3 : 활성탄 처리 및 정제된 화학식 I의 화합물로의 다형체 변화

[0147] 반응기를 약 20℃에서 조절의 형태 A₀의 화학식 I의 화합물 (4.040 kg; 1 당량), 디클로로메탄 (222 L; 40 V) 및 에탄올 (56 L; 10 V)로 충전하였다. 혼합물을 15분간 20℃에서 교반하여 (80 rpm), 완전히 투명한 용액을 수득하였다. 혼합물을 50% w/w 활성화된 활성탄 렌즈 (2 x 1kg; 49.5% w/w)로 정제하였다. 이어서, 액체를 0.3 μm 쿠노(Cuno) 여과 카트리지를 통해 여과하여, 불용성 입자 (활성화된 활성탄)를 제거하였다. 용매를 진공하에 증발 건조시켰다. 이소프로필 아세테이트 (265 L; 58 V)를 혼합물로 첨가하고, 50 L의 공비 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 혼합물을 20℃로 냉각시킨 후, 다형체 형태 A₀의 형성이 완결될 때까지 (RX/DSC에 의해 반응의 완결을 확인하였고, 필요에 따라, 70℃로 가열함) 혼합물을 80 rpm에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. 침전된 고체를 원심분리에 의해 분리하고, 이소프로필 아세테이트로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 진공하에 건조시켜, 형태 A₀의 화합물 I을 수득하였다 (3.280 kg; 수율 = 81.19%; 순도 = 99.2%).

[0148] 실시예 4 : 화학식 I의 화합물의 PTSA (모노토실레이트)와의 산 부가염의 제조

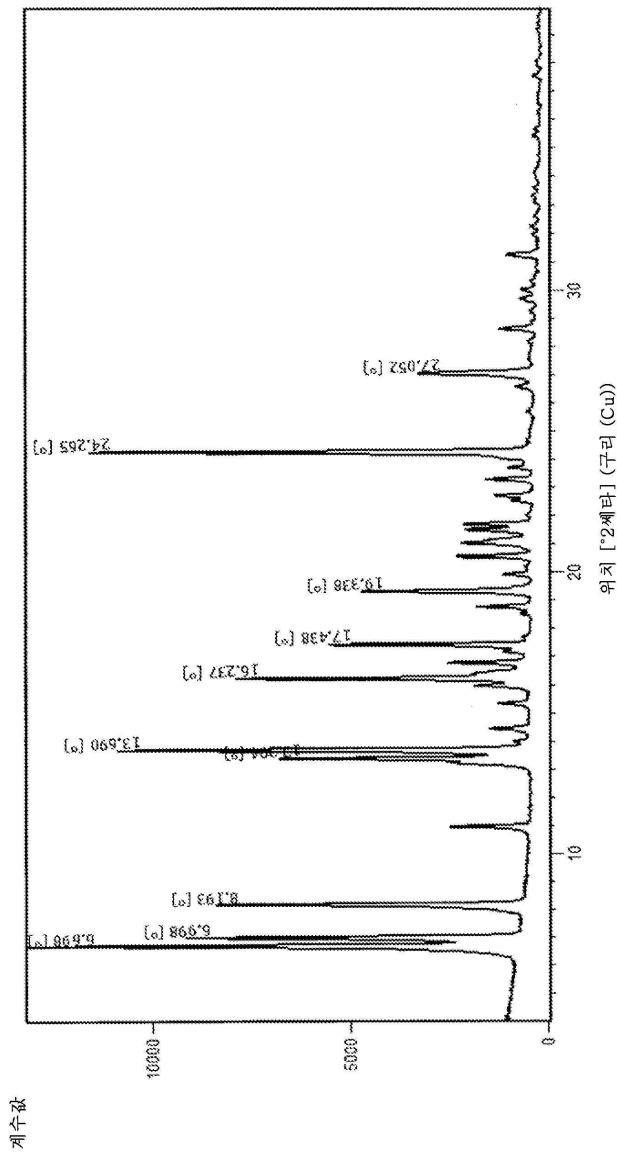
[0149] 반응기를 약 20℃에서 형태 A₀의 화학식 I의 화합물 (6.075 kg; 1 당량) 및 디클로로메탄 (92 L; 15 V)으로 충전하였다. 혼합물을 15분간 20℃에서 교반하였다 (80 rpm). 혼합물을 10℃로 냉각시킨 후, 파라톨루엔 술폰산 (PTSA - 2.417 kg; 1 당량)을 분할 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 80 rpm에서 교반하였다. 이어서, MTBE (122 L; 15 V)를 공급 용기를 통해 분할 첨가하였다. 혼합물을 적어도 1시간 45℃로 가열하였다 (RX/DSC에 의해 반응의 완결을 확인하였고, 필요에 따라, 점측을 지속함). 혼합물을 10℃로 냉각시킨 후, 침전된 고체를 여과에 의해 분리하고, MTBE로 세척하였다. 생성물을 40℃에서 진공하에 건조시켜, 화학식 I의 화합물의 PTSA와의 부가염을 수득하였다 (8.045 kg; 수율 = 97.3%; 순도 = 99.1%).

[0150] 실시예 5 : 화학식 II의 화합물로부터의 화학식 I의 유리 염기로서의 화학식 I의 화합물의 제조

[0151] 반응기를 약 20℃에서 화학식 II의 화합물 (1 당량) 및 부탄올-1 (10 V)로 충전하였다. 혼합물을 5분간 20℃에서 교반하였다 (80 rpm). 트리에틸아민 (1.4 당량) 및 2-브로모 피리미딘 (1.4 당량)을 20℃에서 첨가하였다. 이어서, 100 rpm에서 교반되는 반응 혼합물을 적어도 20시간 가열 환류시켰다 (TM=117℃, HPLC에 의해 반응의 완결을 확인하였고, 필요에 따라, 환류를 지속함). 혼합물을 75℃로 냉각시킨 후, 아세트산 (5 V)을 첨가하였다. 고체 입자가 소멸할 때까지 혼합물을 75℃에서 교반하였다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시켰다 (-0.3℃/분). 침전된 고체 (습윤의 화합물 I / 화학식 Ia의 아세트산 복합체)를 원심분리에 의해 분리하고, 메틸-tert-부틸-에테르 (MTBE)로 세척하였다. 생성물을 진공하에 80℃에서 건조시켜, 화학식 I의 유리 염기로서 화합물 I을 수득하였다.

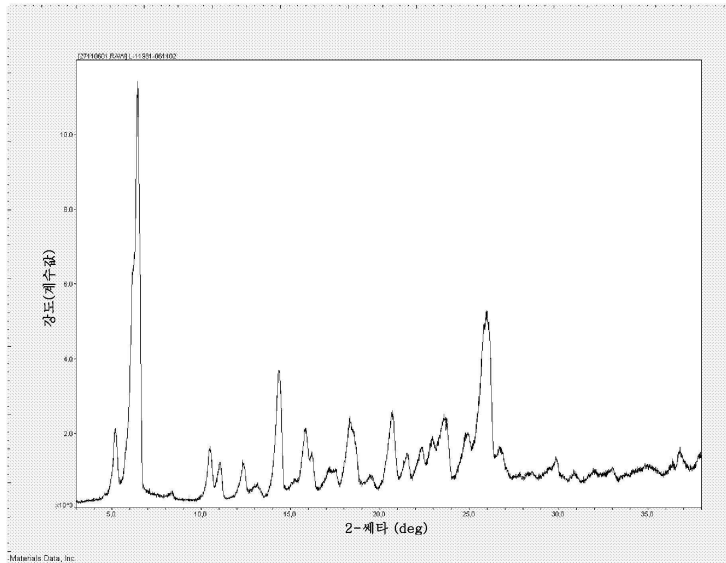
도면

도면1



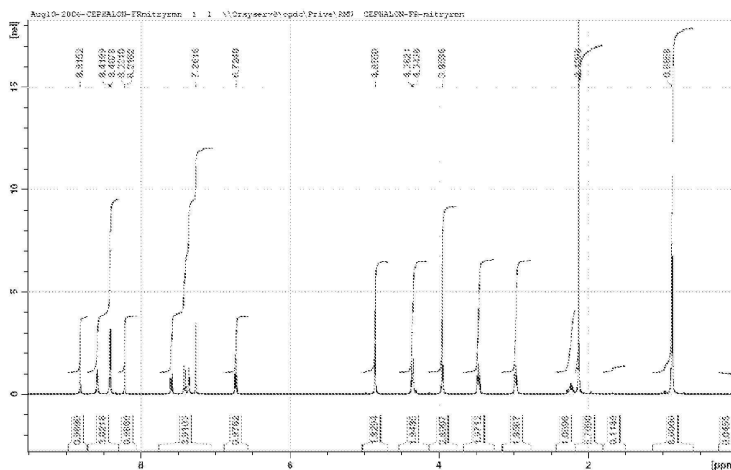
화합물 I의 형태 A₀의 X-선 분말 회절분석도

도면2



화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 X-선 분말 회절분석도

도면3



화학식 I의 화합물의 아세트산 복합체의 ^1H NMR 스펙트럼