



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년05월06일  
(11) 등록번호 10-1260036  
(24) 등록일자 2013년04월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 211/56 (2006.01) A61K 31/4468 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2007-7009394  
(22) 출원일자(국제) 2005년09월26일  
심사청구일자 2010년09월24일  
(85) 번역문제출일자 2007년04월25일  
(65) 공개번호 10-2007-0083799  
(43) 공개일자 2007년08월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/034813  
(87) 국제공개번호 WO 2006/037043  
국제공개일자 2006년04월06일  
(30) 우선권주장  
60/614,014 2004년09월27일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02004064738 A2\*  
W02004064753 A2  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 산디에고 소렌토 밸리 블러바드 3911  
(72) 발명자  
싸이게젠, 미켈  
덴마크, 디케이-2100 코펜하겐, 에스티.  
티에이치., 실케보게이트20  
솔리앵거, 나탈리  
덴마크, 디케이-2000 프레데릭스베르크, 1.  
티브이., 팔스테르스베제 2  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인가산

전체 청구항 수 : 총 19 항

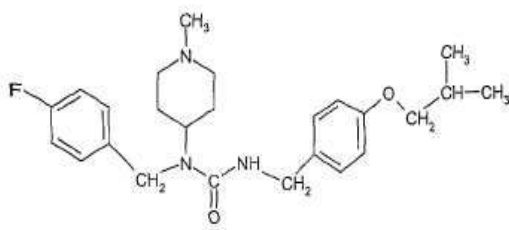
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드와그의 타르트레이트염 및 결정형의 합성

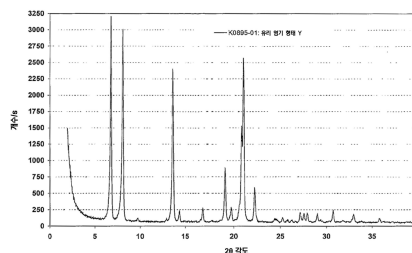
(57) 요약

화학식 1로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드가 본 발명에 개시된다. 또한 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 다양한 결정형 및 폴리모프 및 용매화합물을 포함하는 그들의 헤미 타르트레이트염이 본 발명에 개시된다

<화학식 1>



대표도 - 도1



(72) 발명자

**톨프, 보-랭나르**

스웨덴, 에스-217 43 말모, 코펜함스바겐 9씨

**앤더슨, 칼-매그너스, 에이.**

스웨덴, 에스-에스이-245 헤자르업, 페리에바겐 3

**블래터, 프리츠**

스위스, 씨에이치-4153 라이나흐, 오에린스트라췌  
67

**베르가우젠, 조르그**

독일, 로라흐 79541, 엑켄바흐베그 17

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

삭제

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

12.0, 10.7, 5.86, 4.84, 4.70, 4.57, 및 3.77 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르테이트의 결정형.

## 청구항 16

제15 항에 있어서,

12.0, 10.7, 7.4, 6.9, 6.6, 6.2, 5.86, 5.53, 5.28, 5.16, 4.84, 4.70, 4.57, 4.38, 4.09, 3.94, 3.77, 3.71, 3.49, 3.46, 3.25, 3.08, 및 2.93Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정형.

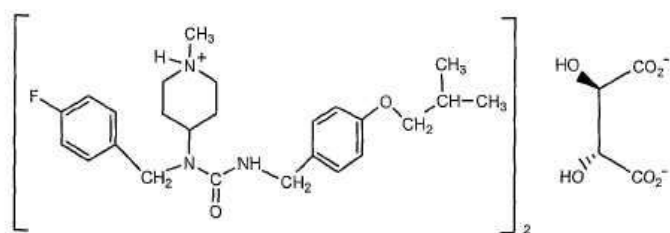
## 청구항 17

비양자성 용매 중에 고형의 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 현탁시키는 단계;

청구항 제15항의 상기 결정형의 결정 씨드를 첨가하는 동안 상기 현탁액을 교반하는 단계; 및

상기 현탁액으로부터 제15항의 상기 결정형을 분리하는 단계를 포함하는 제15항의 결정형의 제조 방법.

<화학식 4>



## 청구항 18

제17 항에 있어서,

상기 현탁시키는 단계 동안 상기 용매의 온도는 30 내지 100℃인 제조 방법.

## 청구항 19

제17 항에 있어서,

상기 비양자성 용매는 지방족 또는 환형 에테르, 카르복실릭 에스테르, 락톤, 알칸 및 지방족 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 케톤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제조 방법.

## 청구항 20

제17 항에 있어서,

상기 씨드를 첨가하는 단계는 40 내지 80℃에서 수행되는 제조 방법.

## 청구항 21

제17 항에 있어서,

0.1 내지 1 ℃/분의 속도로 상기 현탁액을 냉각시키는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

## 청구항 22

제21 항에 있어서,

상기 현탁액은 실내 온도로 냉각되는 제조 방법.

## 청구항 23

30 내지 70℃에서, 극성 및 비양자성 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐)메틸카르바미드 타르테이트의 결정형 또는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-

(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형의 혼합물을 현탁시키는 단계;

제15 항의 상기 결정형의 결정 씨드를 첨가시키는 동안 상기 현탁액을 교반시키는 단계; 및  
상기 현탁액으로부터 결정성 고체를 분리하는 단계를 포함하는 제15 항의 결정형의 제조 방법.

#### 청구항 24

0 내지 70 °C에서, 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 타르트레이트 염을 용해시키는 단계;

제15 항의 결정형의 결정 씨드를 첨가시키는 동안 50 내지 70 °C에서 상기 결과물 용액을 교반시키는 단계;  
-20 °C 내지 실내 온도로 시간당 5 내지 15 °C의 냉각속도로 상기 얻어진 현탁액을 냉각시키는 단계; 및  
상기 현탁액으로부터 결정성 고체를 분리하는 단계를 포함하는 제15 항의 결정형의 제조 방법.

#### 청구항 25

제24 항에 있어서,  
상기 용매는 테트라하이드로퓨란인 제조 방법.

#### 청구항 26

제24 항에 있어서,  
상기 용매는 아세톤, 디클로로메탄, 1,4-디옥산, 에탄올, 이소프로판올 및 아세토니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 제조 방법.

#### 청구항 27

30 내지 70°C에서, 극성 및 비양자성 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형 또는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형의 혼합물을 현탁시키는 단계;  
제15 항의 상기 결정형의 결정 씨드를 첨가시키는 동안 상기 현탁액을 교반시키는 단계; 및  
상기 현탁액으로부터 결정성 고체를 분리하는 것을 포함하는 방법으로 제조된 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 결정형.

#### 청구항 28

0 내지 70 °C에서, 테트라하이드로퓨란 또는 아세톤에서 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 타르트레이트 염을 용해시키는 단계;  
제15 항의 결정형의 결정 씨드를 첨가시키는 동안 50 내지 70 °C에서 상기 결과물 용액을 교반시키는 단계;  
-20 °C 내지 실내 온도로 시간당 5 내지 15 °C의 냉각속도로 상기 얻어진 현탁액을 냉각시키는 단계; 및  
상기 현탁액으로부터 결정성 고체를 분리하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 결정형.

#### 청구항 29

삭제

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

제15 항의 결정형 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 신경정신의학적 질병 또는 신경퇴행성 질환 치료용 약학적 조성물.

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

삭제

**청구항 58**

삭제

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

삭제

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

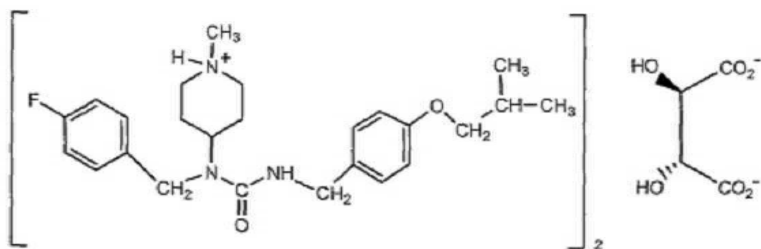
삭제

**청구항 63**

시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimetry; DSC)에 의해 측정된 177℃에서 흡열 시그널을 나타내는

하기 화학식 4로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 결정형.

<화학식 4>



#### 청구항 64

제63 항에 있어서,

상기 177℃에서의 흡열 시그널은 129 J/g의 융합 엔탈피를 가지는 결정형.

#### 청구항 65

제15 항에 있어서,

잔류 용매가 없거나, 또는 0 초과 내지 1000 ppm 미만의 잔류 용매를 포함하는 결정형.

#### 청구항 66

제15 항에 있어서,

1 $\mu$ m 내지 200 $\mu$ m 범위의 입자 크기를 가지는 결정들을 포함하는 결정형.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

본 발명은 의약 및 화학 분야와 관련된다. 보다 구체적으로, 본 발명은 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드, 이의 타르트레이트염 및 폴리모프(polymorphs) 및 이들의 합성 및 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002]

WO 01/66521은 N-아자시클로알킬-N-아릴 카르바미드류(N-azacycloalkyl-N-aralkyl carbamides) 및 카르복실산 아미드류(carboxylic acid amides)를 개시하는데, 이들은 5-HT<sub>2A</sub> 서브클래스(subclass)의 세로토닌 수용체를 포함하는 모노아민의 활성을 억제하는 효과가 있는 새로운 화합물 군을 구성한다. 이러한 화합물이 사용될 수 있는 질환의 예로, 정신분열증(schizophrenia)과 같은 신경정신의학적(neuropsychiatric) 질환 및 관련 원인 불명 정신병(idiopathic psychosis), 우울증(depression), 불안(anxiety), 수면 장애(sleep disorders), 식욕 장애(appetite disorders), 주요 우울증(major depressions), 양극성 장애(bipolar disorder), 정신병적인 소견(psychotic features) 및 뚜렛트 증후군(Tourette's Syndrome)을 동반하는 우울증과 같은 정동 장애(affective disorders)를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 유익한 치료법은 알츠하이머(Alzheimer's) 또는 헌팅턴 질환(Huntington's Disease), 고혈압, 편두통, 혈관경련(vasospasm), 허혈증(ischemia)과 같은 신경퇴행성 장애(neurodegenerative disorders)에 이차적으로 뒤따르는 정신병 뿐만 아니라 파킨슨 병의 부작용 및 약물-유도 정신병일 수 있고, 심근경색증(myocardial infarction), 혈전 또는 허혈성 뇌졸중(thrombotic or ischemic stroke), 원인 불명 및 혈전성 혈소판감소자색반(idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura) 및 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease)을 포함하는 다양한 혈전 증상(thrombotic conditions)의 일차적인 치료 및 이차적인 예방일 수도 있다.

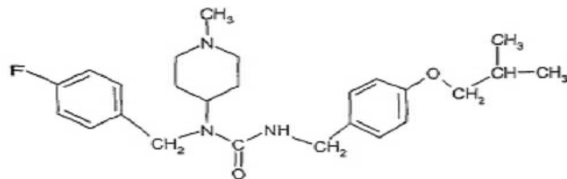
#### 발명의 상세한 설명



[0003] 발명의 개요

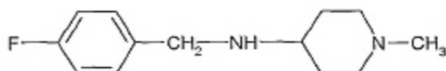
[0004] 본 명세서에 개시된 본 발명의 일 실시예는 하기 화학식 2로 표시되는 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일)아민((4-fluorobenzyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)amine)의 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는 4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl-isocyanate)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조 방법을 포함한다.

[0005] <화학식 1>



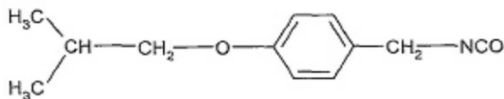
[0006]

[0007] <화학식 2>



[0008]

[0009] <화학식 3>



[0010]

[0011] 몇몇 실시예에서, 4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트의 당량(equivalent) 마다 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일) 약 0.9 내지 약 1.1 당량이 사용된다. 몇몇 실시예는 반응 후에 화학식 1로 표시되는 화합물을 분리하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 실시예에서, 분리하는 단계는 염-형성 산을 반응 후에 첨가하는 단계, 용매 제거, 침전, 또는 용매 제거 및 침전 모두에 의해 형성된 염을 분리하는 단계, 유기 용매 상과 알칼라인 수성상을 포함하는 2상 시스템(two phase system)에 분리된 염을 첨가하는 단계 및 상기 유기 용매 상으로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 염 형성 산은 광산(mineral acid), 모노- 또는 디카복실산(mono- or dicarboxylic acids), 및 술폰산(sulfonic acids)의 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서 수성상의 pH는 약 8.5보다 크다. 일 실시예에서 이러한 pH는 수성 알칼라인 메탈 하이드록사이드(aqueous alkaline metal hydroxide)를 첨가함으로써 얻어진다. 몇몇 실시예에서, 반응은 비활성 유기 용매의 존재하에서 수행된다. 몇몇 실시예에서 용매는 지방족 에테르, 지방족 카복실산의 에스테르, 알코올, 락톤, 할로겐화된 탄화수소, 및 지방족 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 케톤의 하나 또는 그 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시예에서 상기 반응은 약 -30 내지 60 °C의 온도에서 수행된다.

[0012] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 10°C/분의 가열 속도의 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimetry (DSC))로 측정하여 약 124°C의 녹는점을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 결정형(crystalline form)을 포함한다.

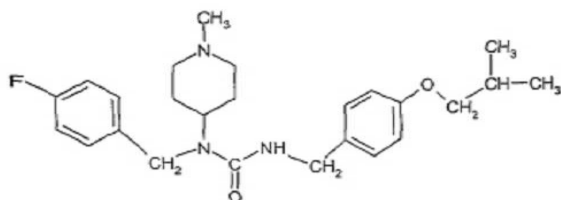
[0013] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 13.0, 약 10.9, 약 6.5, 약 4.7, 약 4.3, 약 4.22, 및 약 4.00 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 결정형 포함한다. 일 실시예에서, 결정형은 약 13.0, 약 10.9, 약 6.8, 약 6.5, 약 6.2, 약 5.2, 약 4.7, 약 4.5, 약 4.3, 약 4.22, 약 4.00, 약 3.53, 약 3.40, 약 3.28, 약 3.24, 약 3.19, 약 3.08, 약 2.91, 및 약 2.72 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0014] 본 발명에 개시된 다른 실시예에서는,

[0015] 물에 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 염을 용해시키는 단계;

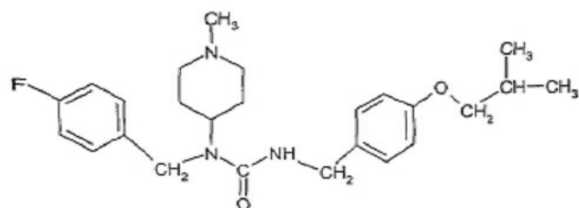
[0016] 상기 수성 염 용액에 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 용해시키기에 충분한 양의 유기 비양자성 용매를 첨가시키는 단계;

- [0017] 염기의 첨가에 의해 약 8.5 이상의 값까지 상기 수성 염 용액의 pH를 조절하는 단계;
- [0018] 상기 유기 비양자성 용매의 부분을 제거하는 단계;
- [0019] 상기 잔존하는 유기 비양자성 용액을 15℃ 이하로 냉각시키는 단계; 및
- [0020] 형성된 모든 침전물을 분리시키는 단계를 포함하는 상기 결정형의 제조 방법을 포함한다.
- [0021] <화학식 1>



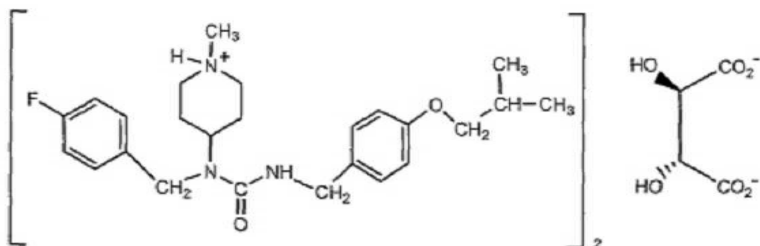
- [0022]
- [0023] 몇몇 실시예에서 화학식 1로 표시되는 화합물의 염은 헤미-타르트레이트 염이다. 몇몇 실시예는 유기 용매와 함께 수성 용액을 추출하고 상기 유기 용매의 부분을 제거하기에 앞서 유기 상을 수집하는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서 유기 용매는 탄화수소, 할로젠화된 탄화수소, 지방족 카르복실산의 에스테르, 알코올, 락톤, 에테르 및 지방족 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 케톤의 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0024] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 물에 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 헤미-타르트레이트 염을 용해시키는 단계, 상기 수성 염 용액에 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 용해시키기에 충분한 양의 유기 비양자성 용매를 첨가시키는 단계, 염기의 첨가에 의해 약 8.5 이상의 값까지 상기 수성염용액의 pH를 조절하는 단계, 유기 용매로 용액을 추출하고 모든 유기상을 수집하고, 상기 유기 비양자성 용매의 부분을 제거하는 단계, 상기 잔존하는 유기 비양자성 용액을 15℃ 이하로 냉각시키는 단계 및 형성된 모든 침전물을 분리시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 결정형을 포함한다.

[0025] <화학식 1>



- [0026]
- [0027] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메톡시프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트이다.

[0028] <화학식 4>



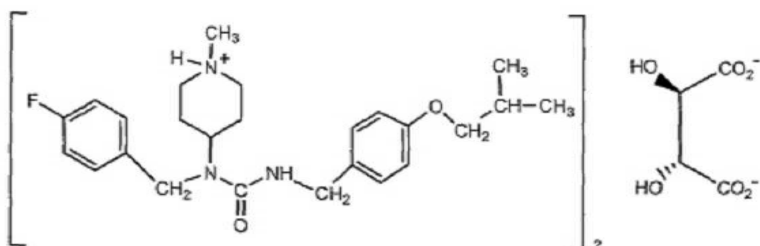
- [0029]
- [0030] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 상기 서술한 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 반응을 수행하는 단계, 상기 반응 후에 타르타르산을 첨가하는 단계 및 형성된 헤미-타르트레이트를 분리하는 단계를 포함하는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메톡시프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의

제조 방법을 포함한다. 일 실시예에서 분리하는 단계는 냉각(cooling), 용매 제거(solvent removal), 비용매의 첨가(adding a nonsolvent) 또는 이들 방법들의 조합에 의해 헤미-타르트레이트 염을 침전시키는 단계를 포함한다.

[0031] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 18.6, 약 16.7, 약 10.2, 약 6.2, 약 6.1, 약 4.63, 약 4.49, 약 4.44, 및 약 3.96 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 결정형을 포함한다. 일 실시예에서, X 선 회절 분포 패턴은 약 18.6, 약 16.7, 약 10.2, 약 8.2, 약 7.7, 약 7.4, 약 6.5, 약 6.2, 약 6.1, 약 5.86, 약 5.14, 약 5.03, 약 4.78, 약 4.69, 약 4.63, 약 4.49, 약 4.44, 약 4.35, 약 4.10, 약 3.96 및 약 3.66Å의 d 값을 가지는 피크를 포함한다.

[0032] 일 실시예에서, 상기 결정형은 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 에탄올 또는 에탄올과 이소프로판올의 혼합물에 용해시키는 단계, 약 20℃ 이하의 온도로 상기 용액을 냉각시키는 단계, 및 모든 얻어진 침전 고체를 분리시키는 단계에 의해 제조된다. 일 실시예에서, 용해 단계 동안의 온도는 약 55 내지 약 90℃이다. 일 실시예에서, 냉각 단계에서 냉각 속도는 약 0.1 내지 약 3 °C/분이다.

[0033] <화학식 4>



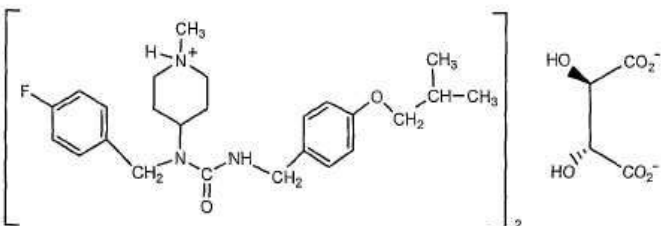
[0034]

[0035] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 17.4, 약 10.2, 약 5.91, 약 4.50, 약 4.37, 및 약 3.87 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함한다. 일 실시예는 약 17.4, 약 10.2, 약 8.8, 약 6.4, 약 5.91, 약 5.46, 약 4.99, 약 4.90, 약 4.62, 약 4.50, 약 4.37, 및 약 4.20, 약 3.87, 약 3.73, 약 3.58, 약 3.42, 및 약 2.90 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0036] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 12.0, 약 10.7, 약 5.86, 약 4.84, 약 4.70, 약 4.57, 및 약 3.77 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함하며, 이하에서는 형태 C로 언급한다. 일 실시예에서는 약 12.0, 약 10.7, 약 7.4, 약 6.9, 약 6.6, 약 6.2, 약 5.86, 약 5.53, 약 5.28, 약 5.16, 약 4.84, 약 4.70, 약 4.57, 약 4.38, 약 4.09, 약 3.94, 약 3.77, 약 3.71, 약 3.49, 약 3.46, 약 3.25, 약 3.08, 및 약 2.93Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0037] 본 발명에 개시된 다른 예는 비양자성 용매 중에 고형의 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 현탁시키는 단계 및 결정화된 형태 C의 결정 씨드를 첨가하는 동안 상기 현탁액을 교반하는 단계를 포함하는 상기 설명한 결정형의 제조 방법을 포함한다.

[0038] <화학식 4>



[0039]

[0040] 일 실시예에서, 현탁시키는 단계 동안 상기 용매의 온도는 약 30 내지 약 100℃이다. 일 실시예에서, 비양자성

용매는 지방족 또는 환형 에테르, 카르복실릭 에스테르, 락톤, 알칸 및 지방족 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 케톤으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시예에서, 씨드를 첨가하는 단계는 약 40 내지 약 80 °C에서 수행된다. 일 실시예는 약 0.1 내지 약 1 °C/분의 냉각 속도로 현탁액을 냉각시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 현탁액은 약 실온도(room temperature)로 냉각된다.

[0041] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 30 내지 70°C에서, N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형 또는 극성 및 비양자성 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형의 혼합물을 현탁시키는 단계, 결정형 C 형태의 씨드를 첨가시키는 동안 현탁액을 교반시키는 단계, 및 본 발명에 개시된 바와 같이 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리하는 단계를 포함하는 상기 설명한 결정형의 제조 방법을 포함한다.

[0042] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 0 내지 70°C에서, 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 염을 용해시키는 단계, 결정형 C 형태의 씨드를 첨가시키는 동안 약 50 내지 70°C에서 상기 용액을 교반시키는 단계, 약 -20 내지 약 실내 온도로 시간당 약 5 내지 15°C의 냉각 속도로 상기 수득한 현탁액을 냉각시키는 단계, 및 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리하는 단계를 포함하는 상기 설명한 결정형의 제조 방법을 포함한다. 일 실시예에서, 용매는 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)이다. 다른 실시예에서, 용매는 아세톤(acetone), 에탄올, 이소프로판올(isopropanol), 디클로로메탄(dichloromethane), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 및 아세토니트릴(acetonitrile)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 30 내지 70°C에서, N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형 또는 극성 및 비양자성 용매에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형의 혼합물을 현탁시키는 단계, 결정형 C 형태의 씨드를 첨가시키는 동안 현탁액을 교반시키는 단계, 및 상기 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함한다.

[0044] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 0 내지 70°C에서, 테트라하이드로퓨란 또는 아세톤에 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 염을 용해시키는 단계, 결정형 C 형태의 씨드를 첨가시키는 동안 약 50 내지 70°C에서 상기 용액을 교반시키는 단계, 약 -20 내지 약 실내 온도로 시간당 약 5 내지 15°C의 냉각 속도로 상기 수득한 현탁액을 냉각시키는 단계, 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함한다.

[0045] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 17.2, 약 16.0, 약 6.1, 약 4.64, 약 4.54, 및 약 4.37 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 약 0 % 에서 약 6.6%의 이소프로판올 또는 에탄올을 포함하는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함한다. 일 실시예는 약 17.2, 약 16.0, 약 10.7, 약 9.8, 약 6.6, 약 6.1, 약 6.00, 약 5.73, 약 5.33, 약 5.17, 약 4.91, 약 4.64, 약 4.54, 약 4.37, 약 4.10, 약 3.91, 약 3.84, 약 3.67, 약 3.55, 약 3.42, 약 3.32, 약 3.13, 및 약 3.06 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

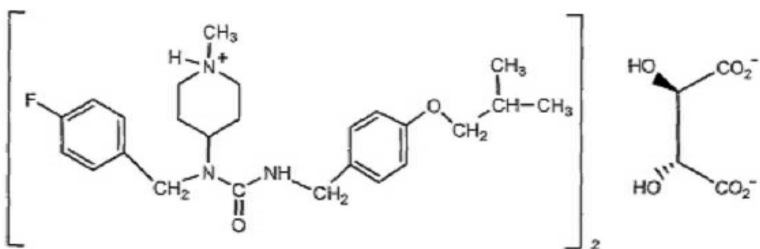
[0046] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 17.3, 약 16.2, 약 10.6, 약 9.8, 약 8.1, 약 7.5, 약 6.6, 약 6.0, 약 5.28, 약 5.09, 약 4.90, 약 4.72, 약 4.51, 약 4.39, 약 4.26, 약 4.04, 약 3.86, 약 3.70, 약 3.54, 약 3.48, 및 약 3.02 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 5% t-부틸 메틸 에테르를 포함하는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을 포함한다.

[0047] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 약 19.0, 약 16.0, 약 13.0, 약 7.8, 약 6.4, 약 6.2, 약 5.74, 약 5.29, 약 5.04, 약 4.83, 약 4.62, 약 4.50, 약 4.34, 약 4.24, 약 4.05, 약 3.89, 약 3.76, 약 3.58, 및 약 3.27 Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 3 % 테트라하이드로퓨란을 포함하는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형을

포함한다.

[0048] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 하기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0049] <화학식 4>

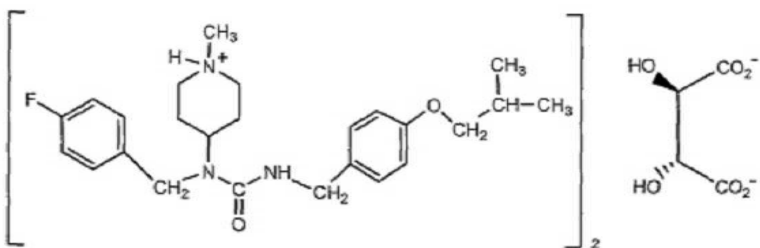


[0050]

[0051] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 상기 설명된 임의의 결정형 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0052] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물을 숙주(host)에게 전달하는 방법을 포함한다.

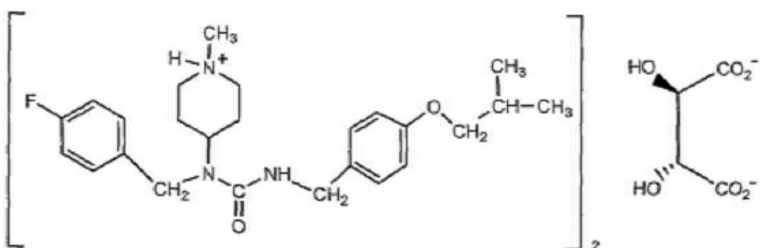
[0053] <화학식 4>



[0054]

[0055] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 모노아민 수용체의 활성을 억제하는 방법을 포함한다.

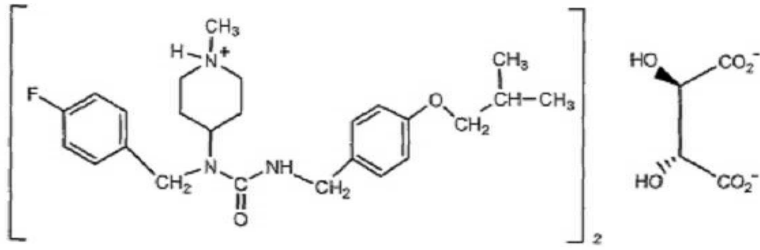
[0056] <화학식 4>



[0057]

[0058] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경정신의학적 질병(neuropsychiatric diseases)의 치료 방법을 포함한다.

[0059] <화학식 4>



[0060]

[0061] 몇몇 실시예에서, 신경정신의학적 질병은 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0062] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 신경 퇴행성 질환의 치료 방법을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 신경퇴행성 질환은 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴 병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 척수소뇌 위축증(Spinocerebellar Atrophy), 뚜렛트 증후군(Tourette's Syndrome), 프리드리히 보행실조(Friedrich's Ataxia), 마차도-조셉병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy Body Dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상 마비(Progressive Supranuclear Palsy) 및 전측 두엽 치매(Frontotemporal Dementia)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 도파민 치료와 관련된 운동장애(dyskinesia)의 치료 방법을 포함한다.

[0064] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 근육 긴장이상(dystonia), 간대성근경련증(myoclonus), 또는 도파민 치료와 관련된 떨림(tremor)의 치료 방법을 포함한다.

[0065] 본 발명에 개시된 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 실험 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈전성 질환(thrombotic condition)의 치료 방법을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 혈전성 질환은 심근경색증(myocardial infarction), 혈전성 또는 허혈성 뇌졸중(thrombotic or ischemic stroke), 원인 불명 및 혈전성 혈소판감소자색반(idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease) 및 레이노드병(Raynaud's disease)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0066] **도면의 간단한 설명**

[0067] 도 1은 화학식 1로 표시되는 유리 염기의 결정형 Y의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0068] 도 2는 화학식 4로 표시되는 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0069] 도 3은 화학식 4로 표시되는 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0070] 도 4는 화학식 4로 표시되는 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0071] 도 5는 화학식 4로 표시되는 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0072] 도 6은 화학식 4로 표시되는 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴이다.

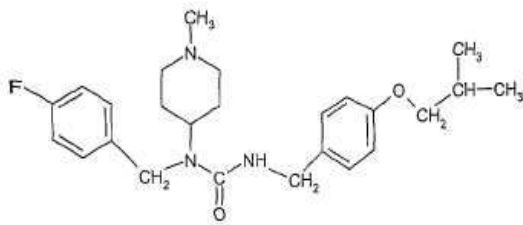
[0073] 도 7은 화학식 4로 표시되는 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴이다.

[0074] **바람직한 실시예의 상세한 설명**

[0075] 하나의 유용한 N-아자시클로알킬-N-아랄킬 카르바미드류(N-azacycloalkyl-N-aralkyl carbamides)는 화학식 1로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드이다.



[0076] <화학식 1>

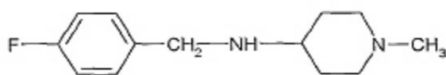


[0077]

[0078] N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 합성

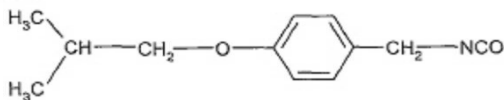
[0079] 일 실시예는 화학식 2 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일)아민)로 표시되는 화합물을 화학식 3(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트)으로 표시되는 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 방법이다.

[0080] <화학식 2>



[0081]

[0082] <화학식 3>



[0083]

[0084] 일 실시예에서, 4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl-isocyanate)의 당량(equivalent) 마다 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일)((4-fluorobenzyl)-(1-methylpiperidin-4-yl)amine) 아민 약 0.9 내지 약 1.1 당량이 사용된다. 몇몇 실시예에서, 화학식 1로 표시되는 수득된 화합물은 반응 혼합물에서 분리된다. 상술한 형성된 염은, 2상 시스템(two phase system)의 유기 용매 중의 용해(dissolution)에 의해 알칼리 수성 조건 하의 화학식 1로 표시되는 화합물을 유도(deliberation)하고, 유기 용액으로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 분리하는 단계로 대표되는, 용매 제거, 침전, 또는 용매 제거 및 침전양자 모두에 의해 분리할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl-isocyanate) 당량 마다 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일)아민 1.0 당량이 상기 반응에 사용된다. 상기 반응은 금속 염류(metal salts) 또는 보다 바람직하게는 금속 알콕사이드류(metal alkoxylates)와 같은 루이스 산을 촉매로 사용하여 진행될 수 있다. 몇몇 예로,  $MgCl_2$ ,  $FeCl_2$ ,  $FeCl_3$ ,  $FeBr_2$ ,  $Fe(SO_4)_2$ ,  $NiCl_2$ ,  $BCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $BBr_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $TiBr_4$ ,  $ZrCl_4$ ,  $BCl_3$ ,  $Al(O-C_1-C_4\text{-알킬})_3$ , 및  $Ti(C_1-C_4\text{-알킬})_3$ 를 들 수 있다. 촉매의 양은 화학식 2로 표시되는 화합물에 대하여 약 0.0001 내지 약 5 중량%일 수 있고, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 3 중량%일 수 있다.

[0085] 상기 반응은 지방족 에테르(aliphatic ethers)(예를 들면, 디에틸 에테르(diethyl ether), 메틸 프로필 에테르(methyl propyl ether), 디부틸 에테르(dibutyl ether), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(ethylene glycol dimethyl ether), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran) 또는 디옥산(dioxane) 등), 지방족 카르복실산 또는 알코올의 에스테르(예를 들어,  $C_2$ - $C_4$ 아세트산의 알킬 에스테르), 락톤(예를 들어, 발레로락톤(valerolactone)), 할로겐화된 탄화수소(halogenated hydrocarbons)(예를 들어, 디 또는 트리클로로메탄, 테트라클로로에탄), 또는 지방족  $C_3$ - $C_8$  케톤류(예를 들어, 아세톤, 메틸 프로필 케톤, 디에틸케톤 또는 메틸 i- 또는 t-부틸 케톤(methyl i- or t-butyl ketone))과 같은 비활성 유기 용매의 존재 하에서 수행된다.

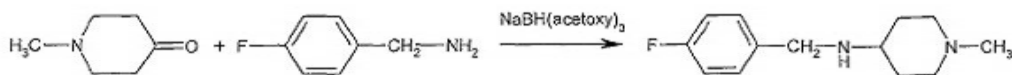
[0086] 상기 반응 온도는 바람직하게는 약  $-30^\circ C$  내지 약  $60^\circ C$ 의 범위이고, 보다 바람직하게는 약  $5^\circ C$  내지 약  $30^\circ C$ 의 범위이다. 상기 반응시간은, 온라인 공정 분석(on-line process analytics) 또는 오프라인 시료의 회수 및 분석(recovering and analyzing samples off-line)에 의해서 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 화합물의 소비를 모니터링함으로써 제어될 수 있다.

[0087] 화학식 1로 표시되는 화합물의 분리는 감소된 압력 및 낮아진 온도, 예를 들어 약  $100^\circ C$  이하, 바람직하게는 약

80℃ 이하의 감온, 감압하에서 반응 잔류물을 증류(distillation)시켜 용매를 제거하는 것을 포함하는 임의의 적합한 방법에 의해서도 이루어질 수 있다. 단리는, 용매를 일부 제거하여 농축시키고, 불순물을 여과하며, 화학식 1로 표시되는 고체 화합물을 침전시킴으로써, 또는 추가 농축(further concentration) 또는 지방족 탄화수소(예를 들어, 펜탄(pentane), 헥산(hexane), 헵탄(heptane), 옥탄(octane), 시클로헥산(cyclohexane), 메틸시클로헥산(methylcyclohexane) 또는 물)와 같은 비용매를 첨가하고, 고체를 여과하며, 건조시킴으로써 발생할 수도 있다. 단리된 화학식 1로 표시되는 화합물은 증류 또는 크로마토그래피 방법과 같은 알려진 방법에 의해 정제될 수 있다.

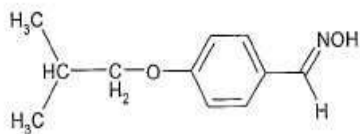
[0088] 상술한 단리 이전에, 형성된 부산물과 같은 불순물을 제거하는 것은 고순도의 화학식 1로 표시되는 화합물을 생성하기에 편리한 루트임을 확인할 수 있다. 정제(purification)는 카르바미드 염류를 형성함에 의해 효율적으로 향상됨을 추가로 확인할 수 있는데, 이는 결정성 화합물로 침전되고 용매로부터 재결정화되어 불순물을 제거시킬 수 있다. 화학식 1로 표시되는 유리(free) 카르바미드는 물 중에 염을 용해시키고, 염기를 첨가하며, 이어서 유기 용매로 카르바미드를 추출함으로써 유도될 수 있다. 이러한 유기 용액은 선택적 감압 하에서, 증류에 의해 용매를 제거하기 전에 물 및 수성 염화나트륨에 의해 세척될 수 있다. 불순물은 침전 및 2상 시스템의 물 내의 용해(dissolution)에 의해 제거될 수 있다. 여과 또는 원심 분리에 의한 용이한 단리에 염의 침전이 바람직한 경우, 유기 용매의 부분적 제거 및 깨끗한 용매의 첨가가 수행될 수 있다. 낮은 염 용해성을 가지는 적당한 용매는 탄화수소류(hydrocarbons), 할로겐화된 탄화수소류(halogenated hydrocarbons), 에테르류(ethers), 케톤류(ketones), 카르복실산 에스테르(carboxylic acid esters) 및 락톤(lactones), 아세토니트릴(acetonitrile), 및 적어도 3개의 탄소수를 가지는 알코올과 같은 비양자성(aprotic) 유기 용매이다.

[0089] 상기 설명한 반응을 위한 출발 물질은 알려지거나 이와 유사한 방법에 의해 얻어질 수 있다. 구체적으로, 화학식 2로 표시되는 화합물은 예를 들어 하기 반응식에 따라, N-메틸피페리드-4-원(N-methylpiperid-4-one)과 4-플루오로벤질아민(4-fluorobenzylamine)을 금속 하이드라이드 존재하에서 반응시켜 얻을 수 있다.



다.

[0090] 화학식 3으로 표시되는 화합물은 4- 하이드록시벤즈알데하이드(4- hydroxybenzaldehyde)와 이소부틸할로게나이드(isobutylhalogenide)(예를 들어, 이소부틸브로마이드(isobutylbromide)를 반응시켜서, 이후에 하이드록실아민(hydroxylamine)과 함께 알독심(aldoxime) 형태로 전환되게 될 4-이소부톡시벤즈알데하이드(4-isobutoxybenzaldehyde)를 형성하는 것에 의해 제조될 수 있다.



[0091]

[0092] 이 옥심(oxime)은 팔라듐 촉매와 함께 촉매반응에 의해 수소화되어(hydrogenated), 대응하는 4-이소부톡시벤질아민으로 될 수 있고, 이러한 반응에 의해 화학식 3으로 표시되는 이소시아네이트를 포스겐과의 반응에 의해서 얻을 수 있다.

[0093] N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 결정형(형태 Y)

[0094] 상기 언급한 방법을 사용하면, 화학식 1로 표시되는 화합물은 일반적으로 소량의 결정형과 혼합된, 실질적으로는 무정형의 고체 상태로 얻는다. 헤미-타르트레이트염과 같은 순수한 결정형은 어떤 조건 하에서 염기를 얻을 때, 염 형태로부터 얻을 수 있다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 이러한 결정화는 염의 재결정화에 의하거나 또는 염기 자체의 재결정화에 의해 염기를 정제시키는데 심지어 사용될 수 있다.

[0095] 따라서, 일 실시예에서 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 결정형은 녹는 점이 약 124 ℃(피크 온도)의 특징을 나타내고, 시차 열량 주사계(Differential Scanning Calometry, DSC)의 10℃/분 가열 속도로 측정되고, 이하에서는 형태 Y로 지칭된다. 형태 Y의 융합 엔탈피는 약 99 J/g이다.

[0096] 형태 Y의 X-선 분말 회절 패턴은 도 1에 묘사되어 있다. 특히 X-선 분말 회절 패턴은 약 13.0(vs), 약



10.9(vs), 약 6.8(vw), 약 6.5(s), 약 6.2(w), 약 5.2(w), 약 4.7(m), 약 4.5(w), 약 4.3(s), 약 4.22(vs), 약 4.00(m), 약 3.53(vw), 약 3.40(vw), 약 3.28(w), 약 3.24(w), 약 3.19(w), 약 3.08(w), 약 2.91(w), 및 약 2.72(w) Å의 d 값을 가지는 특징적인 피크를 나타낸다. 괄호 안의 약어는 본 발명에서 다음과 같은 의미로 사용된다.: (vs) = 매우 강한 세기(very strong intensity), (s) = 강한 세기(strong intensity), (m) = 중간 세기(medium intensity), (w) = 약한 세기(weak intensity), 및 (vw) = 매우 약한 세기(very weak intensity). 다양한 실시예들에서, 형태 Y는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로 존재하며, 잔류물은 다른 염 또는 결정형 잔류물(수화물 및 용매화합물(solvate)을 포함하는) 및/또는 화학식 1로 표시되는 화합물의 고체 형태이다.

[0097] 형태 Y는 화학식 1로 표시되는 화합물의 열동력학적으로 매우 안정한 형태이다. 분말 X-선 회절 및 DSC는 형태 Y의 결정화된 특징을 나타내고, 구성 요소의 분석은 화학식 1로 표시되는 화합물에 따른다. 화학식 1로 표시되는 결정형 Y는 흰색 분말로 얻어진다.

[0098] 화학식 1로 표시되는 화합물은 매우 다양한 유기 용매에서 용해되고, 물에서는 낮은 용해도를 보인다. 이와 대조적으로 화학식 1로 표시되는 화합물의 염은 물에 잘 녹는다. 이러한 특징은 화학식 1로 표시되는 화합물의 형태 Y의 제조를 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 형태 Y를 형성하는 공정은

[0099] a) 화학식 1로 표시되는 염, 바람직하게는 헤미-타르트레이트 염을 교반하면서 물에 용해시키는 단계;

[0100] b) 화학식 1로 표시되는 형성된 화합물을 용해시키기 위해 유기 비양자성 용매를 충분한 양으로 첨가하는 단계;

[0101] c) 염기를 첨가하여, 적어도 8.5의 수용성 염 용액의 pH값을 조절하는 단계;

[0102] d) 선택적으로 유기 용매와 함께 수성상을 추출하고, 모든 유기상을 수집하는 단계;

[0103] e) 용매의 일부분을 제거하고 15 °C 이하에서 남아있는 유기 용액을 냉각하는 단계;

[0104] f) 선택적으로 교반하는 동안 이 온도를 유지하는 단계; 및

[0105] g) 침전물을 여과시키는 단계, 고체 잔류물을 세척하는 단계 및 이를 건조시키는 단계를 포함한다.

[0106] 모액은 다시 농축되어질 수 있고, 수율을 증가시키기 위해 냉각될 수 있다. 염 형성 산은 광산(예를 들어, HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 모노- 또는 디카르복실산(예를 들어, 포름산, 아세트산, 올산산, 말론산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 숙신산), 및 술폰산(예를 들어, 메틸술폰산), 시트르산, 글루크론산(glucuronic acid), 말산, 파모산(pamoic acid), 또는 에탄-1,2-디술폰산과 같은 무기 또는 유기산으로부터 선택될 수 있다.

[0107] 적절한 용매는 톨루엔, 디 또는 트리클로로메탄, 테트라클로로에탄과 같은 할로겐화된 탄화수소, 지방족 카르복실산 또는 알코올의 에스테르(예를 들어, 아세트산의 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>알킬 에스테르)(에틸 아세테이트), 락톤류(발레로락톤), 에테르류(디에틸 에테르(diethyl ether), 메틸 프로필 에테르(methyl propyl ether), t-부틸-메틸-에테르(t-butyl-methyl-ether), 디부틸 에테르(dibutyl ether), 디메틸 에테르(dimethyl ether)), 지방족 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 케톤류(메틸 프로필 케톤, 디에틸케톤 또는 메틸 i- 또는 t-부틸 케톤(methyl i- or t-butyl ketone)) 등과 같은 탄화수소이다. c) 단계에서 pH는 바람직하게는 적어도 9.5로 조절될 수 있다. 적당한 염기로는 여기에 제한되는 것은 아니나, 수성 알칼리 또는 LiOH, NaOH, KOH 또는 Ca(OH)<sub>2</sub> 와 같은 알칼리 토금속 하이드록사이드를 포함한다.

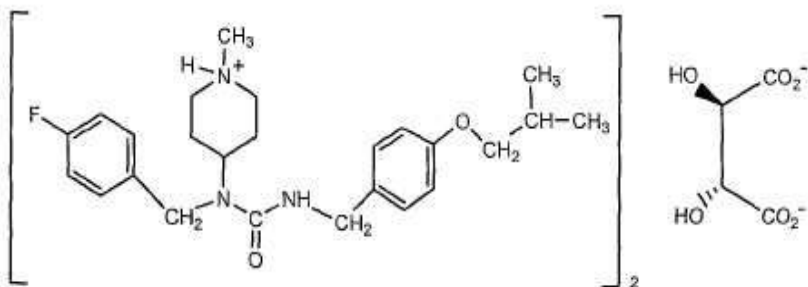
[0108] 용매의 일부분의 제거로, 유기 용매는 화학식 1로 표시되는 화합물에 대해 약 5 내지 약 30의 중량 퍼센트를 포함할 수 있도록 농축된다. 냉각 온도는 바람직하게는 약 -10 내지 약 10 °C, 가장 바람직하게는 약 0 내지 10°C이다. 이 온도에서의 저장은 선택적 교반 하에서 바람직하게는 약 30분 내지 12시간 동안 이루어질 수 있다. 잔류 용매를 제거하는 진공하에서, 비활성 기체를 흘려버리거나 또는 이들 모두에서 통상의 방법으로 수행될 수 있다.

[0109] N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 형성

[0110] 화학식 1로 표시되는 화합물은 물에서 낮은 용해도를 가진다. 따라서, 몇몇 실시예에서, 화합물의 제형은 물에 녹고 따라서 생체 이용율을 강화시키고, 약물 조성물의 제조 및 제형을 위한 가공 특성을 증가시킨다. N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트는 특별히 적합하다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 일 실시예는 화학식 4로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페

리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르테이트를 제공한다.

[0111] <화학식 4>



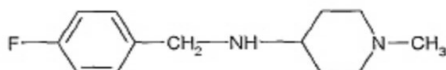
[0112]

[0113] 화학식 4로 표시되는 화합물은 염 형성산으로 타르타르 산을 사용하는 상기에서 설명한 바와 같은 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하기 위한 공정의 부분에 통합됨으로써 제조될 수 있다. 대체적으로 타르테이트염은 화학식 1로 표시되는 화합물을 타르타르산과 반응시켜 형성될 수 있다.

[0114] 일 실시예에서, N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르테이트는 다음의 방법에 따라 형성되고, 그 방법은;

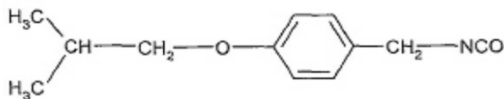
[0115] a) 하기 화학식 2 (4-플루오로벤질)-(1-메틸피페리딘-4-일)아민)로 표시되는 화합물 약 0.9 내지 1.1 당량을 하기 화학식 3(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸-이소시아네이트)으로 표시되는 화합물 1 당량과 반응시키는 단계;

[0116] <화학식 2>



[0117]

[0118] <화학식 3>



[0119]

[0120] b) 타르타르산을 첨가하는 단계; 및

[0121] c) 상기 얻은 현탁액으로부터 화학식 1로 표시되는 화합물의 헤미-타르테이트를 단리시키는 단계를 포함한다.

[0122] 헤미-타르테이트는 또한 냉각, 용매 제거, 비용매의 첨가 또는 이들 방법의 조합에 의한 침전을 통해 얻어질 수 있다. 일 실시예에서, 헤미-타르테이트를 위해 예를 들어, 이소프로필 아세테이트, 케톤(아세톤 또는 2-부타논(2-butanone)), 및/또는 테트라하이드로퓨란과 같은 낮은 용해도를 가지는 하나 이상의 용매가 b) 단계에 첨가된다. b) 단계의 온도는 약 15 내지 30 °C가 바람직하다. 헤미-타르테이트는 침전되고 현탁액을 형성하며, 바람직하게는, 실온 상태에서 반응 혼합물로부터 고체를 여과하기 전에 약 3일 정도 교반할 수 있다. 고체 잔류물은 세척될 수 있고, 이후 진공하에서 약 50 °C에 이르기까지 건조될 수 있다.

[0123] 화학식 4로 표시되는 헤미-타르테이트는 고수율 및 고순도로 얻어진다. 모액은 일상적인 방법으로서 화학식 4로 표시되는 헤미-타르테이트를 보다 많이 단리하는데 사용될 수 있다. 헤미-타르테이트는 화학식 1로 표시되는 유리 염기 형태로 전환되는 것과 용액으로부터 염기를 단리하는 것에 의해 추가로 정제될 수 있고, 이는 타르타르 산의 첨가에 의해 헤미-타르테이트를 재-침전하는데 사용될 수 있다.

[0124] N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)카르바미드 헤미-타르테이트의 결정형의 형성(형태 A 내지 C)

[0125] 화학식 4로 표시되는 화합물이 다수의 결정형으로 얻을 수 있다는 것은 놀라운 일이다. 상기 방법에 의한 이러한 결정성 고체 형태는 이하에서는 결정형 A로 언급한다. 결정형 A는 FT 적외선 분광기(FT infrared spectroscopy)와 결합된 열중량측정(thermogravimetric analysis) 분석에서 또는 칼 시셔 적정(Karl Fishcer titration)에 의해 예증된 바와 같이, 일반적으로 물을 포함한다. 물 함량은 약 2 내지 3 중량 퍼센트의 범위일

수 있고, 이는 일반적으로 헤미-하이드레이트에 대응된다. 그러나, 물은 오직 약하게 결합되어, 단지 실온 이상에서도 중량 상실이 시작되어 약 150 °C에서 완료된다. 물은 긴시간(약 20시간 정도까지) 동안 건조 질소에 의해 처리되어 쉽게 제거될 수 있다. 형태 A는 물이 없는 상태에서 존재할 수 있다. DSC는 약 70J/g의 융합 엔탈피와 함께, 무수물 형태 A의 녹는점이 약 133 내지 135 °C(피크온도)임을 나타낸다. 형태 A는 습기에 노출되어 있을 때, 특히나 75% 이상의 상대 습도에 노출되어 있을 때 상당한 물의 흡수를 나타낸다. 상대 습도가 50% 이하로 떨어질 때에는 물이 방출된다. 화학식 4로 표시되는 화합물은 결정형 A는 메탄올 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물에 잘 녹는다. 결정형 A는 상기 공정에 따라 제조될 때 결정형 C(아래에 설명되듯이) 소량을 포함할 수 있다.

[0126] 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴은 도 2에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 약 18.6(s), 약 16.7(vs), 약 10.2(s), 약 8.2(m), 약 7.7(w), 약 7.4(w), 약 6.5(w), 약 6.2(m), 약 6.1(vs), 약 5.86(w), 약 5.14(m), 약 5.03(m), 약 4.78(m), 약 4.69(m), 약 4.63(s), 약 4.49(s), 약 4.44(vs), 약 4.35(m), 약 4.10(m), 약 3.96(s) 및 약 3.66(m)Å의 d 값을 가지는 특징적인 피크를 보여준다. 다양한 실시예들에서, 형태 A는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 잔류물인 다른 결정형 (수화물 및 용매화합물 (solvates)을 포함하여) 및/또는 무정형과 함께, 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체로 나타난다.

[0127] 결정형 A는 선택적으로 이소프로판올과 혼합되어, 에탄올로부터 결정화되는 제어된 방법으로 제조될 수 있다. 따라서 일 실시예는 결정형 A의 제조를 위한 공정으로,

[0128] a) 승온(elevated temperature) 하에서, 화학식 4로 표시되는 화합물을 에탄올 또는 에탄올과 이소프로판올의 혼합물에 용해시키는 단계;

[0129] b) 천천히 20°C 이하의 온도에서 용액을 냉각시키는 단계; 및

[0130] c) 침전된 고체를 여과시키고, 이를 건조시키는 단계를 포함한다.

[0131] 몇몇 실시예에서, 에탄올 및 이소프로판올의 혼합액은 이소프로판올에 대해 약 15, 보다 바람직하게는 10의 부피%를 포함할 수 있다. 에탄올은 바람직한 용매이다. 선택적으로 건조된 이소프로판올과의 혼합물에서, 건조된 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다. 몇몇 실시예에서, 승온은 약 55에서 90 °C이고, 바람직하게는 약 55에서 약 65 °C이다. 혼합액은 승온에서 화학식 4로 표시되는 화합물이 완전히 용해될 때까지 교반된다. 천천히 냉각되는 것은 약 0.1 내지 약 3°C/분, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 2 °C/분, 가장 바람직하게는 0.2 내지 1 °C/분의 냉각 속도를 의미할 수 있다. 결정화는 약 50°C 이하에서 시작되고, 약 한시간 동안 이러한 온도에서 교반될 때 두꺼운 페이스트 형태가 생성될 수 있음이 관찰되었다. 다시 더 높은 온도로 가열하고, 다시 냉각하는 경우 일반적으로 현탁액을 얻을 수 있고, 약 40 내지 50°C에서 교반될 수 있으며, 약 20 °C 이하, 바람직하게는 약 5 내지 약 15 °C의 온도로 더 냉각될 수 있다. 교반 후 냉각 속도는 약 0.1 내지 약 3°C/분, 바람직하게는 약 0.3 내지 1 °C/분이다. 이후 결정성 고체 여과물은 여과되고 필터 케이트(filter cake)를 통해 약 25 내지 약 40 °C 이하의 온도에서, 바람직하게는 약 30°C에서 흡입 건조 공기(sucking dry air)에 의해 건조된다. 건조는 선-건조된 고체를 진공상태에서 주위 온도(ambient temperature) 또는 승온에서 일정시간 동안 유지함으로써 완성될 수 있다.

[0132] 화학식 4로 표시되는 화합물은 상기 화합물을 예를 들어 물과 같은 용매에 용해 및 이 용액을 동결 건조(lyophilizing)하는 것에 의해 완전히 무정형의 형태로 전환될 수 있다. 무정형의 형태는 다른 폴리모프(polymorphic) 또는 슈도-폴리모프(pseudo-polymorphic) 형태의 제조에 사용될 수 있다.

[0133] 일 실시예에서, 화학식 4로 표시되는 화합물의 다른 결정형은 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸-에틸 케톤, 또는 아세토니트릴을 용매로 하여 재현 가능한 방qjqdmfh 상평형(phase equilibration) 공정을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 결정성 고체는 이하에서 결정형 B로 언급한다. 결정형 B는 FT 적외선 분광기와 결합된 열중량측정 분석에서 또는 칼 시서 적정에 의해 예증된 바와 같이, 일반적으로 물을 포함한다. 물 함량은 약 3.4 중량 퍼센트의 범위일 수 있고, 이는 일반적으로 주위 상태(ambient condition)에서 안정한 일수화물(이론적인 함량은 3.5%가된다)임을 알려준다. 그러나, 물은 오직 약하게 결합되어, 단지 실온 및 20% 이하의 낮은 습도에서 관찰되고, 형태 B는 물이 존재하지 않는 상태(water free state)에서도 존재한다. 약 71J/g의 융합 엔탈피와 함께, 무수화물의 형태B의 녹는점은 약 135 °C이다. 형태 B는 습기에 노출되어 있을 때, 특히나 80% 이상의 상대 습도에 노출되어 있을 때, 상당한 물의 흡수를 나타낸다. 그러나 형태 A에서 관찰되는 흡습성(hygroscopicity)은 덜 두드러지고, 약 90%의 높은 상대 습도에서는 조해(deliquescence)하지 않는다.

[0134] 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴은 도 3에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 약 17.4(vs), 약

10.2(s), 약 8.8(w), 약 6.4(w), 약 5.91(vs), 약 5.46(w), 약 4.99(m), 약 4.90(m), 약 4.62(m), 약 4.50(vs), 약 4.37(vs), 및 약 4.20(w), 약 3.87(vs), 약 3.73(w), 약 3.58(m), 약 3.42(w), 및 약 2.90(w) Å의 d 값을 가지는 특징적인 피크를 나타낸다. 다양한 실시예들에서, 형태 B는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 잔류물인 다른 결정형 (수화물 및 용매화합물을 포함하여) 및/또는 무정형과 함께, 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체로 나타난다.

[0135] 결정형 B는 다양한 공정에 의해 제어된 방법으로 제조될 수 있다. 일 실시예에서, 결정형 B는 메틸에틸케톤, 헵탄, 톨루엔, 아세토니트릴 또는 에틸 아세테이트와 같은 비-용매를 사용하여, 0 내지 40 °C에서, 물 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 극성 용매 안에서 용액으로부터 침전되고, 이어서 실질적으로 실내 온도에서 상평형을 이룬다. 다른 방법은 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 에탄올/메틸에틸케톤, 에탄올/아세톤, 물에 포화된 에틸 아세테이트, 선택적인 온도사이클(temperature cycles)을 수반하는 실내 온도 내지 약 40°C의 온도 하에서, 약 1 부피%의 물을 함유하는 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴과 같은 용매 중에 결정형 A 또는 C 또는 이들의 혼합물과 같은 다른 결정형의 현탁액의 평형이다. 선택적인 온도 사이클을 수반하는 약 0 내지 45 °C의 온도 하에서 화학식 1로 표시되는 화합물의 무정형 물질의 현탁액의 평형은 형태 B의 제조를 위한 더 나은 방법이다. 적절한 용매는 헵탄, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트 또는 물에 포화된 터서리-부틸메틸에테르 또는 물에 대해 1 부피%를 함유하는 에틸 아세테이트/에탄올이다.

[0136] 헤미-타르트레이트 제조로부터의 결정형 A는 일정 범위까지 다른 폴리모프 형태를 포함할 수 있다는 것이 관찰되었고, 추가 연구로 폴리모프는 수화물도 아니고 용매화합물도 아니라는 것이 밝혀졌다. 결정성 고체는 이하에서 결정형 C로 언급한다. 결정형 C는 결정형 A 또는 B의 현탁액 평형에 의해 제조될 수 있고, 바람직하게는 형태 C의 결정 씨드를 첨가함에 의해 제조될 수 있다. 결정형 C는 열적으로 또는 화학적으로 형태 A 또는 형태 B보다 안정하다. 결정형 C는 형태 A보다 물을 덜 흡수한다. 약 95%의 상대 습도에서 물 흡수는 겨우 약 1%이고, 어떤 조해(deliquescence)나 흡습성(hygroscopicity)도 보이지 않는다. 흡습성에 대해 노출은 결정형을 변화시키지는 않는다. 결정형 C는 오픈된 용기 안에서 75%의 상대 습도에서 안정하고, 약 60°C에 이를 때까지, 물을 흡수하지 않는다. 열중량측정 분석은 150°C 이하에서 약 0.9%의 무게 감소를 나타내고, 이는 흡수된 물에 기인하였다 가열 속도(heating rate) 20 °C에서의 DSC의 조사를 통해 융합 엔탈피 약 129J/g의 177°C에서의 흡열 시그널을 볼 수 있다. 이 시그널은 녹는(피크)온도에 기인하고, 이 물질의 첫번째 분해는 170 °C 이상에서 관찰된다. 결정형 C의 용해도는 매우 높다. 결정형 C는 약물의 제조 및 제형에서 활성 화합물로 매우 적절하다.

[0137] 형태 C의 X선 분말 회절 패턴은 도 4에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 d 값이 12.0(w), 10.7(vs), 7.4(vw), 6.9(vw), 6.6(vw), 6.2(w), 5.86(m), 5.53(w), 5.28(m), 5.16(m), 4.84(vs), 4.70(m), 4.57(s), 4.38(m), 4.09(w), 3.94(w), 3.77(s), 3.71(m), 3.49(w), 3.46(w), 3.25(w), 3.08(w), 및 2.93(w) Å로 표현된 특징적인 피크를 나타낸다. 다양한 실시예들에서, 형태 C는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 잔류물인 다른 결정형 (수화물 및 용매화합물을 포함하여) 및/또는 무정형과 함께, 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체로 나타난다.

[0138] 일 실시예에서, 공정은 대 단위로 약학적 활성 화합물을 산업적으로 생산하기 위해, 순수한 결정형 C의 제조를 위해 제공된다. 가열되고 이후 냉각된 용액으로부터의 결정화로 쉽게 결정형 C가 만들어지지 않는다는 것을 알았다. 더 나아가, 형태 C는 결정형 A 또는 B가 극성 또는 비양자성 용매의 존재 안의 현탁액에서 평형상태가 되고, 형태 C의 결정 씨드가 첨가될 때, 제어된 방법으로 만들어질 수 있다는 것을 발견했다. 결정 씨드를 사용하는 것을 대신하여, 출발 물질은 화학식 4로 표시되는 화합물의 제조 후에 몇몇 결정 형태 C를 포함하는 것을 사용할 수 있다. 현탁액에서의 고체는 1 내지 200 μm의 범위, 바람직하게는 2 내지 100 μm의 입자 크기를 가지는 결정을 가질 수 있고, 이는 여과되고 제거되며 보통의 상태, 예를 들어 진공 상태에서 60°C에서 건조될 수 있다. 얻어진 입자 크기는 제조 스케일, 용매 또는 사용된 용매 혼합물, 냉각 속도 및 첨가된 결정 씨드의 수에 의존적일 수 있다.

[0139] 결정형 C의 제조를 위한 하나의 방법은 현탁액의 형성을 비양자성 용매, 승온에서 교반과 동시에, 선택적으로 형태 C의 결정 씨드를 첨가하여, 순수한 형태 C에서 실질적으로 전환이 완료될 때까지, 화학식 4로 표시되는 고체화합물의 현탁액을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0140] 공정의 온도는 20 내지 100 °C일 수 있고, 바람직하게는 40 내지 80°C일 수 있다. 형태 C로의 전환을 위한 적절한 용매는 지방족 또는 고리형 에테르, 카르복실릭 에스테르, 락톤, 알칸 및 지방족 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 케톤류로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 형태 C의 결정 씨드의 첨가는 바람직하게는 고체 형태가 부분적으로 녹을 때 수행되고, 포화된 용액은 고체 형태가 현탁될 때 형성된다. 씨드는 바람직하게는 40 내지 80 °C의 온도 범위, 보다 바



람직하게는 55 내지 65 ℃에서 수행될 수 있다. 현탁액의 교반 시간은 30 분 내지 수일일 수 있고, 보다 바람직하게는 30분에서 6시간일 수 있다. 현탁액은 여과 또는 원심 분리에 의한 고체의 분리 전에 천천히 냉각되고, 냉각 속도는 0.1에서 1 ℃/분 일 수 있다. 냉각은 실온 또는 그 이하에 가까운 것을 종결 온도로 하여 수행될 수 있다.

- [0141] 일 실시예는
- [0142] a) 무정형 형태 및 결정형 A, B, C, D, E 또는 F 또는 이들의 혼합물을 극성 및 비양자성 용매에서 30 내지 70 ℃의 온도에서 교반하여 현탁시키는 단계;
- [0143] b) 30 내지 70 ℃의 온도에서 교반을 계속하고, 결정형 C가 출발 물질에서 나타나지 않을 때, 결정형 C의 결정 씨드를 첨가하는 단계;
- [0144] c) 결정형 C의 형성이 완료될 때까지, 30 내지 70 ℃의 온도에서 교반하는 것을 계속하는 단계;
- [0145] d) 상기 공정의 종결 온도로 냉각시키는 단계;
- [0146] e) 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리시키는 단계; 및
- [0147] f) 선택적으로 세척하고 이후 결정화된 고체를 건조시키는 단계를 포함하는 화학식 4로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 타르트레이트의 결정형 C의 제조를 위한 공정이다.
- [0148] 결정형 A는 출발 물질로서 사용될 수 있으나 상기 공정은 형태 B, D, E, 및 F와 함께 또는 무정형 형태와 함께 수행될 수 있다. 출발 물질은 사용에 앞서 건조되는 것이 유용할 수 있다. 진공 상태에서 40 ℃에서 건조하는 것은 형태 C의 제조에 있어서 불이익하여, 일반적으로 원하지 않는 잔류 용매(예를 들어, 알코올, 물 또는 이들의 혼합)를 제거하기에 충분하다. 형태 C의 결정화를 위해 적절한 용매는 에테르, 카르복실릭 에스테르, 락톤 및 지방족 케톤으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 구체적인 예들 및 바람직한 용매는 디에틸에테르, 프로필 메틸 에테르, t-부틸 메틸 케톤, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤이다. 바람직한 용매는 케톤이고, 가장 바람직한 용매는 메틸 에틸 케톤 및 테트라하이드로퓨란이다. 출발 물질로 사용될 때 결정형 A 또는 B의 현탁액 내에서의 양은 임계적인 것은 아니고, 현탁액이 적용되는 온도에서 교반될 수 있을 정도에서 선택될 수 있다. a) 단계에서 온도는 바람직하게는 약 실내 온도이다.
- [0149] b) 및 c) 단계에서 온도는 10 내지 60 ℃의 범위일 수 있다. 높거나 낮은 온도 사이의 온도 사이클을 적용하는 것이 유리할 수 있다. 첨가된 결정 씨드의 양은 결정형 A 및/또는 B에 대하여 0.01 내지 10 중량%의 범위 일 수 있고, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량 %일 수 있다. 결정 씨드의 첨가는 일반적으로 결정형의 전환을 가속화시키기 위해 선호될 수 있다.
- [0150] 단계 c)에서의 교반은 수시간 내지 수일 동안 계속될 수 있으며, 예를 들어 0.5 시간에서 3일 동안, 바람직하게는 2시간 내지 약 2일 동안 계속될 수 있다. 변형(transformation)/전환 시간은 실질적으로 규모, 온도, 사용한 용매, 교반 강도(agitating intensity) 및 현탁액에 첨가되는 결정 씨드의 양에 따라 결정된다. 상기 전환 시간은, 온라인 공정 분석(on-line process analytics) 또는 오프라인 시료의 회수 및 분석(recovering and analyzing samples off-line)에 의해서 모니터링함으로써 제어될 수 있다.
- [0151] 결정성 고체의 분리는 원심 분리 또는 여과에 따라 수행될 수 있다. 생성물은 예를 들어, 용매로 세척될 수 있고 선택적으로 진공 하에서 여과 케이크를 통해 당겨질 수 있는 건조 비활성 가스를 이용하여 또는 용매를 제거 시키기에 충분한 시간 동안 진공을 적용함으로써 건조될 수 있다. 더 건조시키는 것은 진공하에서일 수도 있고 및/또는 약 80 적당한 온도에서일 수도 있다. 형태 C가 여과 및 건조에 있어서 탁월한 특성을 보여준다는 점과, 본질적으로 잔류 용매가 제거된 고체 물질이 수득되는 바, 즉, 잔류 용매는 1000ppm 이하, 바람직하게는 200ppm 이하이다.
- [0152] 결정형 C가 선택된 용매 중에 화학식 4로 표시되는 화합물의 용액으로부터 결정화시키고, 승온 하에 결정형 C의 씨드를 첨가하여 제조될 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 따라서, 일실시예에서, 결정형 C의 제조 방법은
- [0153] a) 무정형 형태 및 결정형 A, B, C, D, E 또는 F 또는 이들의 혼합물을 극성 및 비양자성 용매에서 0 내지 70 ℃의 온도에서 교반하여 현탁시키는 단계;
- [0154] b) 교반을 계속하고, 결정형 C의 결정 씨드를 승온, 바람직하게는 약 50 내지 70 ℃, 보다 바람직하게는 55 내지 65 ℃에서 용액에 첨가하는 단계;

- [0155] c) 결정형 C의 형태로 있는 화학식 4로 표시되는 화합물로 전환되기에 충분한 시간 동안 동일한 온도에서 현탁액을 형성하는 교반(agitation)을 계속하는 단계;
- [0156] d) 수득된 현탁액을 시간 당 5 내지 15 °C의 냉각 속도로, -20°C 내지 실내 온도로, 바람직하게는 0 내지 25 °C까지 냉각시키는 단계;
- [0157] e) 상기 현탁액으로부터 결정화된 고체를 분리시키는 단계; 및
- [0158] f) 선택적으로 세척하고 이후 결정화된 고체를 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0159] a) 단계에서 화학식 4로 표시되는 화합물의 양을 결정하여, 농축된 용액을 얻는다. 도달할 수 있는 농도는 용매 또는 사용된 용매 혼합물 및 출발 물질의 용해도에 의존적이다. 테트라하이드로퓨란 및 테트라하이드로퓨란을 포함하는 혼합물은 전형적으로 형태 A의 200mg/ml이 환류 온도(reflux temperature)에서 용해될 수 있기 때문에 바람직하다. 그러나 출발 물질을 용해시키는 어떤 적당한 용매라도 사용될 수 있다. 이에 제한되지 않으나, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, 에탄올, 이소프로판올, 디클로로메탄, 2,4-디옥산, 및 아세토니트릴을 포함한다. a) 단계에서 온도는 바람직하게는 40 내지 70 °C이다. b) 단계에서 첨가되는 결정 씨드의 양은 화학식 4로 표시되는 화합물의 용해된 양에 대하여 0.1 내지 15 중량%일 수 있고, 바람직하게는 2 내지 10 중량%일 수 있다. c) 단계에서, 교반(agitation) 시간은 규모에 의존적이고 약 20 분 내지 약 24시간, 보다 바람직하게는 25분 내지 12시간, 가장 바람직하게는 30분에서 6시간일 수 있다. d) 단계에서 냉각 속도는 바람직하게는 시간 당 8 내지 12 °C이다. 교반은 24시간에 이르기까지, 바람직하게는 18시간, 보다 바람직하게는 14시간 동안 냉각 온도 범위에서 냉각 후에 계속될 수 있다. 위에서 설명한 공정으로 얻은 물질은 잔류 출발 물질을 예를 들어, 결정형 C에 대하여, 20 중량% 또는 10 중량% 이하의 양으로 포함할 수 있다. 이러한 혼합물은 또한 약물 제형에 매우 적합하다.
- [0160] N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)카르바미드 헤미-타르트레이트의 용매 화합물 형성(형태 D 내지 F)
- [0161] 몇몇 실시예에서, 화학식 4로 표시되는 화합물은 어떤 용매와 다양한 용매화합물을 형성할 수 있다. 슈도-폴리모프 형태는 약물 제형 또는 다른 폴리모프 형태의 생산을 위해 사용될 수 있다. 몇몇 실시예에서 이러한 용매화합물은 용매화된 형태(solvated form), 즉 각 용매의 충분한 양을 포함하는 형태로 존재하거나 또는 비-용매화된 형태(non-solvated form) 즉 용매가 제거된 형태(solvent-free)로 존재할 수 있고, 이 경우 결정화구조는 본질적으로 유지된다.
- [0162] 이와 같은 용매화합물은 이소프로판올 내의 결정형 A 또는 화학식 4로 표시되는 화합물의 무정형 형태의 현탁액 평형에 의해 형성된다. 약 30분간 질소하에서 건조시킨 후에, 형성된 용매화합물은 이소프로판올에 대해 약 6.0 내지 6.6 중량 퍼센트를 포함한다. 헤미-이소프로판올레이트(hemi-isopropanolate)를 위한 이론적 수치는 이소프로판올의 5.6%이므로, 헤미-용매화합물이 형성되었다고 결론지을 수 있다. 이소프로판올과 함께 헤미-용매화합물은 오픈된 저장 용기에서 53%의 상대 습도에 노출될 때 안정하다. 이후에는 이런 형태를 결정형 D로 언급한다.
- [0163] 형태 D의 X-선 분말 회절 패턴은 도 5에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 17.2(s), 16.0(m), 10.7(w), 9.8(w), 6.6(m), 6.1(s), 6.00(m), 5.73(w), 5.33(w), 5.17(m), 4.91(m), 4.64(s), 4.54(vs), 4.37(vs), 4.10(m), 3.91(m), 3.84(m), 3.67(w), 3.55(m), 3.42(m), 3.32(w), 3.13(w), 및 3.06(m) Å의 d 값을 가지는 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 제29 항의 결정형.Å로 표현된 특징적인 피크를 보여준다. 다양한 실시예들에서, 형태 D는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 다른 결정형 잔류물(수화물 및 용매화합물을 포함하는) 및/또는 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체 형태이다.
- [0164] 화학식 4로 표시되는 화합물의 무정형 형태가 주위 온도에서, t-부틸 메틸 에테르(TBME) 내에서 상평형(phase equilibration)을 이루고 있을 때 TBME 용매화합물은 형성될 수 있다. TBME의 내용물은 10 °C 가열 속도에서 열중량측정(thermogravimetry)에 의해 측정했을 때, 화학식 4의 화합물에 대해 약 5 중량%이다. 이러한 형태는 이후에 결정형 E로 언급된다.
- [0165] 형태 E의 X선 분말 회절 패턴은 도 6에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 d 값이 17.3(vs), 16.2(m), 10.6(m), 9.8(m), 8.1(w), 7.5(w), 6.6(m), 6.0(vs), 5.28(m), 5.09(s), 4.90(m), 4.72(vs), 4.51(m), 4.39(s), 4.26(s), 4.04(m), 3.86(w), 3.70(w), 3.54(m), 3.48(m) 및 3.02(w) Å로 표현된 특징적인 피크를 보여준다. 다양한 실시예들에서, 형태 E는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 다

른 결정형 잔류물(수화물 및 용매화합물을 포함하는) 및/또는 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체 형태이다.

[0166] 테트라하이드로퓨란(THF) 내의 용액으로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정화는 비화학양론적(non-stoichiometrical) THF 용매화합물이고, 이는 10 °C 가열 속도에서 열중량측정에 의해 측정했을 때, 화학식 4로 표시되는 화합물에 대해 약 0 내지 약 3 % THF를 포함한다. 용매 방출은 주위 온도 이상에서 시작되어 130 °C 근처에서 완료된다. 여기에 개시된 이러한 형태는 결정형 F로 언급된다.

[0167] 형태 F의 X-선 분말 회절 패턴은 도 7에 나타나 있다. 구체적으로 X-선 분말 회절 패턴은 d 값이 19.0(w), 16.0(m), 13.0(m), 7.8(w), 6.4(m), 6.2(m), 5.74(w), 5.29(w), 5.04(m), 4.83(m), 4.62(m), 4.50(m), 4.34(m), 4.24(vs), 4.05(m), 3.89(m), 3.76(m), 3.58(w), 및 3.27(m) Å로 표현된 특징적인 피크를 보여준다. 다양한 실시예들에서, 형태 F는 적어도 약 50%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 98%의 양으로, 다른 결정형 잔류물(수화물 및 용매화합물(solvate)을 포함하는) 및/또는 화학식 4로 표시되는 화합물의 고체 형태이다.

[0168] 안정성(Stability) 및 약학적 제형(Pharmaceutical Formulations)

[0169] 앞서 언급한대로, 화학식 4로 표시되는 화합물은 약학적 제형에서 모노아민 수용체, 바람직하게는 5-HT<sub>2A</sub> 서브클래스의 세로토닌 수용체의 활성을 억제하는 활성 화합물 또는 프로드럭(pro-drug)으로 특히 적당하다. 화학식 4로 표시되는 화합물은 수용성 시스템에서 좋은 용해도를 가지고 유리 염기는 생리적 pH범위에서 얻어지고, 높은 생체이용율을 제공한다. 화학식 4로 표시되는 화합물은 또한 높은 저장 안정성(storage stability)을 지닌다.

[0170] 결정 형태 C는 모든 발견된 결정 형태 중에서 가장 안정한 형태임이 밝혀졌다. 결정 형태 A 및 B는 실내 온도에서 안정하고, 형태 C의 존재하에서 안정하며 결정 형태 C와 공존할 수 있다는 것 또한 밝혀졌다. 결정 형태 A, B 및 특히 C는 여러가지 종류에 적당하며 심지어 습기가 있는 구성 요소가 있더라도, 제형의 광범위한 범위를 가진다. 이러한 새로운 결정형, B, 및 특히 C는 제조에 유리하고, 편리한 결정 크기 및 형태에 기인하여 다루기가 쉽고, 다양한 종류의 제형의 생산 조건하에서 매우 좋은 안정성을 가지며, 저장 안정성 및 높은 용해도 및 높은 생체이용율 등의 장점을 가진다. 결정 형태 D, E 및 F는 또한 약제학적 제형에 사용될 수 있다.

[0171] 형태 C는 화학적으로 매우 안정하며, 쉽게 제형화되어 정제나 다른 약학적으로 허용 가능한 형태로 만들어질 수 있다. 이의 높은 열적 안정성에도 불구하고 이의 수용성에 대한 용해도는 약 50 내지 100 mg/ml 이상일 만큼 우수한 용해도 특성을 나타내고 있다. 형태 A, B, C, D, E 및 F는 200mg/ml 이상의 높은 수용성 용해도를 나타낸다. 모든 형태의 용해도는 수용성의 환경에서 pH에 의존적이다.

[0172] 형태 A 및 B는 주위 물 분압(ambient water partial pressures)하(예를 들어, 상대 습도 20% 내지 75% 사이)에서 충분한 안정성을 나타낸다. 심지어, 형태 A 및 B는 수용 환경에서 예를 들어, 물 또는 용매-물 혼합액과의 과립화와 같은 약학적 공정에 매우 적합하다.

[0173] 따라서, 몇몇 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시예에서 화학식 4로 표시되는 화합물은 결정형 A, B 및 C 군에서 선택된다.

[0174] 필요한 화학식 4로 표시되는 화합물의 양은 실질적으로 제형의 종류 및 투여기간 동안의 원하는 복용량에 따라 결정된다. 경구용 제형에 있어서 양은 0.1 내지 500mg, 바람직하게는 0.5 내지 300 mg, 보다 바람직하게는 1 내지 100mg일 수 있다. 경구용 제형은 캡슐제, 정제, 환제 및 트로키제와 같은 고체 제형일 수 있고, 수용성 현탁제, 엘릭실제 및 시럽제와 같은 액체 제형일 수도 있다. 고체 및 액체 제형은 화학식 4로 표시되는 화합물을 액체 또는 고체 식품에 혼입(incorporation)하는 것 또한 포함한다. 액체 제형은 또한 침제(infusion) 또는 주사제(injection)와 같은 비경구용 투약(parenteral applications)을 위한 염류의 용액을 포함한다.

[0175] 본 발명에 개시된 결정성 결정형은 분말(미분화된 입자(micronized particles)), 과립(granules), 현탁액(suspensions) 또는 용액(solutions)으로서 직접적으로 사용될 수 있거나, 구성 성분들을 혼합함에 있어서 약학적으로 허용 가능한 요소(ingredient)들과 조합될 수 있고, 선택적으로 정교하게 이들을 나누고 이후 하드하거나 소프트한 젤라틴과 같은 예들로 구성된 캡슐제를 충전하거나, 정제, 환제 또는 트로키제를 압축하거나, 현탁액, 엘릭실제 및 시럽제를 위한 담체에 이들을 현탁시키거나 용해시킬 수 있다. 코팅은 압축 이후에 적용되어 환제를 형성할 수 있다.

[0176] 약학적으로 허용 가능한 요소들은 제형의 다양한 종류에 따라 잘 알려져 있고, 천연의 또는 합성의 폴리머류, 부형제(excipients), 윤활제(lubricants), 계면활성화제(surfactants), 감미제(sweetening) 및 향미제(flavouring agents), 코팅 물질(coating materials), 보존제(preservatives), 염색제(dyes), 증점제

(thickener), 첨가물(adjuvants), 항균제(antimicrobial agents), 항산화제(antioxidants) 및 다양한 제형 종류를 위한 담체와 같은 바인더(binders)를 예로 들 수 있다.

[0177] 바인더를 위한 실시예로 검 트라가칸트(gum tragacanth), 아카시아(acacia), 전분(starch), 젤라틴(gelatine) 및 디카르복실(dicarboxylic acids) 산의 호모-또는 코-폴리에스테르류(homo-or co-polyesters), 알킬렌 글리콜류(alkylene glycols), 폴리알킬렌 글리콜류(polyalkylene glycols) 및/또는 지방족 하이드록실 카르복실산류(aliphatic hydroxyl carboxylic acids)와 같은 생물학적으로 분해가능한 폴리머류를 들 수 있다; 디카르복실산류의 호모-또는 코 폴리아미드류(polyamides), 알킬렌 디아민류(alkylene diamines), 및/또는 지방족 아미노 카르복실산류(aliphatic amino carboxylic acids); 폴리에스테르-폴리아미드-코-폴리머류(polyester-polyamide-co-polymers)에 대응하는, 폴리아나하이드라이드류(polyanhydrides), 폴리ortho에스테르류(polyorthoesters), 폴리포스파젠(polyphosphazene) 및 폴리카르보네이트류(polycarbonates). 생물학적으로 분해 가능한 폴리머류는 선형일 수도 있고, 분지되거나 가교된(crosslinked) 구조일 수도 있다. 특정 예들로, 폴리-글리콜 산(polyglycolic acid), 폴리-락트 산(poly-lactic acid) 및 폴리-d,l-락타이드/글리콜라이드(poly-d,l-lactide/glycolide)를 들 수 있다. 폴리머류의 다른 예들로 폴리옥사알킬렌류(polyoxaalkylenes)(예를 들어, 폴리옥사에틸렌(polyoxaethylene), 폴리옥사프로필렌(polyoxapropylene) 및 이들을 혼합한 폴리머류), 폴리-아크릴아미드(poly-acrylamides) 및 하이드록실알킬레이티드 폴리아크릴아미드류(hydroxylalkylated polyacrylamides), 폴리-말레 산(poly-maleic acid) 및 이들의 에스테르 또는 -아미드류, 폴리-아크릴산(poly-acrylic acid) 및 이들의 에스테르 또는 아미드류, 폴리-비닐알콜(poly-vinylalcohol) 및 이들의 에스테르류 또는 에테르류, 폴리-비닐이미다졸(poly-vinylimidazole), 폴리비닐피롤리돈(poly-vinylpyrrolidone), 및 키토산(chitosan)과 같은 천연 폴리머와 같은 물에 녹는 폴리머류를 들 수 있다.

[0178] 부형제의 예로 디칼슘포스페이트(dicalcium phosphate)와 같은 포스페이트를 들 수 있다.

[0179] 윤활제의 예로 천연 또는 합성의 오일류, 지방류, 왁스류 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 지방산 염을 들 수 있다.

[0180] 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양성 또는 중성일 수 있다. 계면활성화제의 예로 레시틴(lecithin), 인지질(phospholipids), 옥틸 술페이트(octyl sulfate), 데실 술페이트(decyl sulfate), 도데실 술페이트(dodecyl sulfate), 테트라데실 술페이트(tetradecyl sulfate), 헥사데실 술페이트(hexadecyl sulfate) 및 옥타데실 술페이트(octadecyl sulfate), Na 올리에이트(Na oleate) 또는 Na 카프레이트(Na caprate), 1-아실아미노에탄-2-술폰산(1-acylaminoethane-2-sulfonic acids), 1-옥탄오일아미노에탄-2-술폰산(1-octanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 1-데카노일아미노에탄-2-술폰산(1-decanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 1-도데카노일아미노에탄-2-술폰산(1-dodecanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 1-테트라데카노일아미노에탄-2-술폰산(1-tetradecanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 1-헥사데카노일아미노에탄-2-술폰산(1-hexadecanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 1-옥타데카노일아미노에탄-2-술폰산(1-octadecanoylaminoethane-2-sulfonic acid), 및 타우로콜로틸 산(taurocholic acid) 및 타우로데옥시콜릭 산(taurodeoxycholic acid), 담즙산(bile acids) 및 그들의 염, 콜린산(cholic acid), 데옥시콜릭산(deoxycholic acid) 및 소듐 글리코콜레이트류(sodium glycocholates), 소듐 카프레이트(sodium caprate) 또는 소듐 라우레이트(or sodium laurate), 소듐 올리에이트(sodium oleate), 소듐 라우릴 술페이트(sodium lauryl sulphate), 소듐 세틸 술페이트(sodium cetyl sulphate), 술페이트화된 피마자유(sulfated castor oil) 및 소듐 디옥틸-술포숙시네이트(sodium dioctyl-sulfosuccinate)와 같은 것, 코카미도프로필베타인(cocamidopropylbetaine) 및 라우릴베타인(laurylbetaine), 지방 알코올류(fatty alcohols), 콜레스테롤류(cholesterols), 글리세롤 모노-또는 디스테아레이트(glycerol mono-or -distearate), 글리세롤 모노-또는 디올리에이트(glycerol mono-or -dioleate) 및 글리세롤 모노-또는 디팔미테이트(glycerol mono-or -dipalmitate) 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트(polyoxyethylene stearate)

[0181] )를 들 수 있다.

[0182] 감미제의 예로 수크로스(sucrose), 프룩토스(fructose), 락토스(lactose) 또는 아스파탐(aspartam)을 들 수 있다.

[0183] 향미제의 예로는 페퍼민트(peppermint), 윈터그린(wintergreen) 오일 또는 체리나 오렌지향의 과일 향을 들 수 있다.

[0184] 코팅 물질의 예로는 젤라틴(gelatine), 왁스(wax), 셸락(shellac), 슈거(sugar) 또는 생물학적으로 분해 가능한



폴리머류를 들 수 있다.

[0185] 보존제의 예로는 메틸 또는 프로필파라벤류(propylparabens), 소르빅산(sorbic acid), 클로로부타놀(chlorobutanol), 페놀(phenol) 및 티메로살(thimerosal

[0186] )을 들 수 있다.

[0187] 첨가제의 예로는 프라그란스류(fragrances)를 들 수 있다.

[0188] 증점제의 예로는 합성 폴리머류(synthetic polymers), 지방산류(fatty acids) 및 지방산의 염 및 에스테르류 및 지방 알코올류(fatty alcohols)을 들 수 있다.

[0189] 항산화제의 예로는 비타민류, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 D, 또는 비타민 E, 식물성 추출물 또는 물고기 기름 일 수 있다.

[0190] 액체 담체의 예로는 물, 에탄올과 같은 알코올류, 글리세롤, 프로필렌 글리콜(propylene glycol), 액체 폴리 에틸렌 글리콜류(liquid polyethylene glycols), 트리아세틴(triacetin) 및 오일류를 들 수 있다. 고체 담체의 예로는 탈크(talc), 점토(clay), 미세결정성 셀룰로스(microcrystalline cellulose), 실리카(silica), 알루미나(alumina) 및 이들과 유사한 것을 들 수 있다.

[0191] 약학적 제형은 슈가류(sugars), 버퍼류(buffers) 또는 염화나트륨(sodium chloride)과 같은 등장 물질(isotonic agents) 또한 포함할 수 있다.

[0192] 본 발명에 개시된 염류는 기포발생 정제(effervescent tablet) 또는 분말로 제형화 될 수 있고, 이들은 수성 환 경에서 분해되어 마실수 있는 용액을 제공한다.

[0193] 시럽제 또는 엘릭실제는 본 발명에 개시된 염, 감미제로 수크로스 또는 프룩토스, 메틸파라벤과 같은 보존제, 염색제 및 향미제를 포함할 수 있다.

[0194] 서방성 제형(Slow release formulations)은, 위장관을 통한 체액과 접촉하여 활성 성분의 방출이 정교하게 제어 되고, 혈장 플라즈마에서 활성 성분이 실질적으로 변함없으면서도 효과적인 수준을 유지하기 위한 것으로, 본 발명에 개시된 염으로부터 제조될 수 있다. 화학식 4로 표시되는 화합물은 생물학적으로 분해 가능한 폴리머, 물에 녹는 폴리머 또는 이들 양자의 혼합물 및 임의적으로 선택할 수 있는 적절한 계면활성제의 폴리머 매트릭 스 내에서 이러한 목적을 위해 매몰될 수 있다. 매몰은 폴리머 매트릭스 안에 미분화된 입자(micro-particles)가 포섭(incorporation)되는 것을 의미한다. 제어된 방출 제형(controlled release formulations)은 또한 미세 입자로 분산된 피막형성(encapsulation)또는 알려진 분산(dispersion) 또는 유화 코팅 기술(emulsion coating technologies)을 통해 유화됨으로써 얻을 수 있다.

[0195] 본 발명의 화학식 4로 표시되는 화합물은 또한 동물에게 치료에 효과적인 제제(therapeutic effective agent)의 조합을 투여하는데 사용된다. 이러한 병용 치료(combination therapy)는 적어도 추가적으로 분산되거나 제형에 용해될 수 있는 치료제(therapeutic agent)를 더 사용하여 수행될 수 있다. 본 발명의 화학식 4로 표시되는 화 합물 및 이들의 제형 각각은 주어진 질환을 치료하기 위해 효과적인 다른 약물과 함께 투여되어, 병용 치료를 제공할 수 있다.

[0196] 본 발명에 개시된 결정형 및 약학적 조성물은 정신병(psychosis), 정동 장애(affective disorders), 치매(dementia), 신경병적 고통(neuropathic pain) 및 고혈압을 포함하는 신경정신적인 질환(neuropsychiatric disease)을 효과적으로 치료하는데 매우 적합하다.

[0197] 일 실시예는 결정형 A, B 및 C와 같은, 결정형 A, B 및 C와 같은 화학식 4로 표시되는 화합물의 유효량을 숙주(host)에게 투여하는 것을 포함하는, 화학식 1로 표시되는 화합물을 숙주에게 전달하는 방법이다. 보다 구체적인 실시예는 모노아민 수용체, 바람직하게는 5-HT<sub>2A</sub> 서브클래스의 세로토닌 수용체의 활성을 억제하는데 유용한 약 제(medicament)의 제조를 위해 화학식 4로 표시되는 화합물을 사용하는 것이다.

[0198] 일 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함에 의해, 정신병(psychosis), 정신 분열증(schizophrenia), 정신 분열 정동 장애(schizoaffective disorders), 조증(mania), 정신증적 우울증(psychotic depression), 정 동 장애(affective disorders), 치매(dementia), 불안 장애(anxiety), 수면 장애(sleep disorders), 식욕 장애(appetite disorders), 양극성 장애(bipolar disorder), 고혈압(hypertension)에 이차적으로 뒤따르는 정신병(psychosis), 편두통(migraine), 혈관경련(vasospasm), 허혈성 질환(ischemia), 근육 장애(motor tics), 떨림(tremor), 정신 운동 지연(psychomotor slowing), 운동느림증(bradykinesia) 및 신경병적 고통(neuropathic

pain)로 이루어진 군으로부터 선택된 신경정신적인 질환을 포함하는 신경정신적인 질환의 치료 방법이다.

[0199] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 파킨슨병(Parkinson's disease), 헌팅턴 병(Huntington's disease), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 척수소뇌 위축증(Spinocerebellar Atrophy), 뚜렛 증후군(Tourette's Syndrome), 프리드리히 보헤일조(Friedrich's Ataxia), 마차도-조셉병(Machado-Joseph's disease), 루이 소체 치매(Lewy Body Dementia), 근육긴장이상(Dystonia), 진행성 핵상 마비(Progressive Supranuclear Palsy) 및 전측 두엽 치매(Frontotemporal Dementia)로 이루어진 군으로부터 선택된 신경퇴행성 질환의 치료 방법이다.

[0200] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 도파민 치료와 관련된 운동장애(dyskinesia)를 치료하는 방법을 포함한다.

[0201] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 근육긴장이상(dystonia), 간대성근경련증(myoclonus), 또는 도파민 치료와 관련된 떨림(tremor)을 치료하는 방법을 포함한다.

[0202] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 심근경색증(myocardial infarction), 혈전성 또는 허혈성 뇌졸중(thrombotic or ischemic stroke), 원인 불명 혈소판감소자색반 및 혈전성 혈소판감소자색반(idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease) 및 레이노드병(Raynaud's disease)을 포함하는 혈전성 질환(thrombotic condition)을 치료하는 방법을 포함한다.

[0203] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 알코올 중독, 아편 중독 및 니코틴 중독과 같은 중독증(addiction)을 치료하는 방법이다.

[0204] 다른 실시예는 화학식 4로 표시되는 화합물을 투여함으로써, 성욕 감퇴 또는 사정 장애(ejaculatory problems)를 치료하는 방법이다.

## [0205] 실험예

### [0206] 실험 과정

[0207] 분말 X-선 회절(Powder X-ray Diffraction (PXRD)): PXRD는 CuK $\alpha$  방사능을 사용하는 필립스 1710(Philips 1710) 분말 X-선 회절기에서 수행되었다. d-간격은 1.54060 Å의 파장을 사용하여, 2 $\theta$  값으로부터 계산되었다. 일반적으로 2 $\theta$  값은  $\pm 0.1$  내지  $0.2^\circ$ 의 오차범위 내에 있었다. d-간격 수치에 관한 실험적 오차는 피크의 위치에 따라 달라졌다.

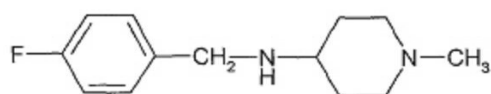
[0208] 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimetry, 이하, DSC라 한다): 형태 A의 특징을 위해서 질소 하에서 밀봉된 금 시료 팬에서, 형태 B의 특징을 위해서는 상대 습도 약 50%하에서 밀봉된 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) DSC 7. 가열 속도는 10 K/분이다. 모든 녹는점은 시작 온도(onset temperatures)보다는 DSC 측정의 피크 온도로부터 얻어졌다.

[0209] FT-라만 분광계(FT-Raman Spectroscopy): 브루커 RFS100(Bruker RFS100). Nd: YAG 1064 nm 여기(excitation), 100 mW 레이저 파워(laser power), Ge-검출기, 64 스캔, 25-3500  $\text{cm}^{-1}$ , 2  $\text{cm}^{-1}$  분해능.

[0210] TG-FTIR: 열중량 측정(Thermogravimetric measurements)은 브루커 FTIR 분광기 벡터 22(핀홀이 있는 시료 팬, 질소 분위기, 가열 속도 10 K/분)과 함께 니츠 열-미량천칭(Netzsch Thermo-Microbalance) TG209에 의해 수행되었다.

[0211] HPLC: HPLC 측정은 HPLC 1090M, 컬럼 씨메트리(Column Symmetry) C18, 3.0 150 mm에서 수행되었다.

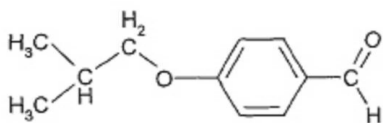
[0212] 실험예 1: N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드의 제조



[0213] a) 의 제조

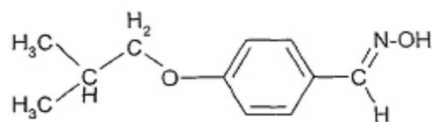
[0214] 트리아세톡시 보로하이드라이드(triacetoxy borohydride) 6.5 kg을 1.5 시간 이상 동안 메탄올 30L 중의 4-플루오로벤질아민 3.50 kg 및 N-메틸피페리딘-4-온(N-methylpiperidin-4-one) 3.17 kg의 용액에, 27  $^\circ\text{C}$  이하의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 22 $^\circ\text{C}$ 에서 15시간 동안 교반하였다. 잔류 아민을 겔 크로마토그래피(4-플루오로벤질아민: <5%)에 의해 체크하였다. 물 13.6 kg 중의 소듐 하이드록사이드(12.1 kg) 30% 용액을

75분 동안 20 ℃ 이하의 온도를 유지하면서 첨가하였다. 메탄올을 증류하여 26L의 잔류 부피가 되게 하였다. 에틸아세테이트 26L를 첨가하였고, 용액을 15분 동안 교반하였으며, 상(phase)은 15분 동안 따라내고(decanted), 하층의 수성 상태의 상은 버렸다. 에틸 아세테이트를 73 내지 127 ℃ 에서 유기 상으로부터 감압 상태에서 증류하였다. 이러한 상태에서 잔류물은 이러한 방법에 따라 제조된 이차적 크루드 배치에서 혼화하였다. 이후, 결합된 생성물을 139 내지 140℃/20mbar 에서 증류하여 11.2 kg의 생성물을 만들었다(> 82%).



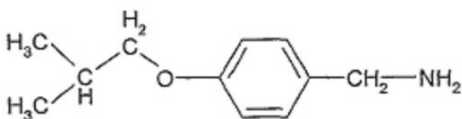
[0215] b) 의 제조

[0216] 4-하이드록시벤즈알데하이드(4.0 kg) 및 에탄올(20 L)을 에탄올(15 L) 중의 이소부틸 브로마이드(9.0 kg)의 용액에 첨가하였다. 포타슘 카르보네이트(13.6 kg)를 첨가하였고, 현탁액을 5일 동안 74 내지 78℃에서 환류(reflux)하였다. 잔류 4-하이드록시벤즈알데하이드를 HPLC(< 10%)에 의해 체크하였다. 현탁액은 20℃로 냉각되어 다음 단계에서 사용하였다.



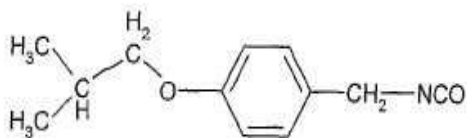
[0217] c) 의 제조

[0218] 하이드록실아민(수중에서 50%, 8.7 kg)을 전 단계인 b) 단계로부터 수득된 생성물(174 L, 176 kg) 및 에탄올(54L)에 첨가하였다. 현탁액을 3시간 동안 환류하였다(77℃). b) 단계의 화합물 중 반응에 참여하지 않은 잔류량은 HPLC (< 5%)로 체크하였다. 현탁액을 30℃로 냉각시켰고, 여과시켰으며 여과기는 에탄올(54 L)로 세척하였다. 용액을 감압하에서 30℃에서 증류에 의해 농축하여 잔류량이 67 리터의 부피를 가지도록 하였다. 용액은 25℃로 냉각시켰고 물(110 L)을 첨가하였다. 현탁액을 30℃에서 감압하에서 증류에 의해 농축하여 잔류량이 102 리터의 부피를 가지도록 하였다. 페트롤 에테르(petrol ether)(60 내지 90 분획(fraction), 96L)을 혼합물에 첨가하였고, 혼합물은 가열시켜 환류(70℃)되도록 하였다. 용액을 40 ℃로 냉각시켰고, 결정화를 씨드(seed)에 의해 개시되도록 하였다. 현탁액을 5℃로 냉각하였고, 4시간 동안 교반하였다. 생성물을 원심분리시키고, 케이크 상태를 페트롤 에테르(60 내지 90 분획(fraction), 32 L)로 세척하였다. 젖은 케이크 형태를 약 40℃에서 건조하여 16 kg의 생성물(63%)을 생성하였다.



[0219] d) 의 제조

[0220] 전 단계인 c)의 생성물(15.7 kg)은 에탄올(123L)에 녹아 있었다. 아세트산(8.2 kg) 및 5% 젖은 숯(charcoal, 1.1 kg) 상의 팔라디움을 첨가하였다. 옥심(oxime)을 22℃ 및 1.5 바(bar) 하에서 4시간 동안 수소화하였다. 옥심의 소모를 HPLC(정보의 수집을 위해)에 의해 체크하였다. 촉매를 여과시키고, 용매를 감압하에서 36℃에서 증류하여, 최종 부피가 31L가 되도록 하였다. 에틸 아세테이트(63L)를 첨가하였고, 혼합물을 가열하여 용해될 때까지 환류(75℃)시켰다. 용액을 45℃로 냉각시키고, 씨드에 의해 결정화를 개시하였다. 현탁액을 6 내지 10℃로 냉각시키고, 2.5 시간 동안 교반하였다. 생성물을 원심분리하였고, 케이크 형태는 에틸 아세테이트(2x0.8 L)로 2번 세척하였다. 젖은 케이크 형태를 약 40℃의 온도에서 건조하여 8kg(41%)을 생성하였다.



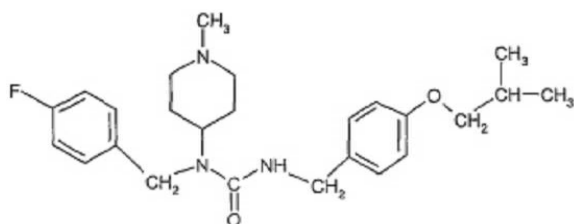
[0221] e) 의 제조

[0222] 수성 소듐 하이드록사이드(30%, 5.0 kg)을 헵탄(heptane, 41 L)에 녹아 있는 전 단계인 d)로부터 얻은 생성물

(7.9 kg)의 현탁액에 첨가하였다. 용액을 47℃로 가열시켰고, 15 분 동안 교반하였으며 15분 이상 동안 따라내었다. pH를 체크하였고(pH>12) 수성상태의 상을 분리하였다. 용매를 감압하에서 47 내지 65℃에서 증류에 의해 제거하였다. 헵탄을 첨가하였고(15 L) 감압하에서 58 내지 65℃에서 증류에 의해 제거하였다. 헵탄을 첨가하였고(7 L), 용액을 여과하였다. 여과기를 헵탄으로 세척하였다(7 L). 용매를 감압하에서 28 내지 60℃에서 증류에 의해 제거하였다. 테트라하이드로퓨란(THF, 107 L) 및 트리에틸아민(TEA, 6.8 kg)를 첨가하였고 온도를 22℃로 고정하였다. 다른 반응기에서, 포스겐(5.0 kg)을 이미 -3℃로 냉각된 테트라하이드로퓨란(88 L)에 도입하였다. THF 및 TEA 용액을 3시간 50분 동안 -3 ℃를 유지하는 포스겐 용액에 첨가하였다. 반응기(reactor)를 테트라하이드로퓨란(22 L)으로 세척하였다. 혼합물을 45분 동안 20℃에서 교반하였고 이후 90분 동안 환류(65℃)시켰다. 용매를 감압하에서 25 내지 30℃에서 증류하여 149 L의 부피의 잔류물을 얻었다. 포스겐을 없애는 것을 제어하였다. 이러한 단계에서 포스겐은 여전히 존재할 수 있고 질소를 현탁액에 버블링(bubbling)시켜 현탁액을 탈기시켰다. 이러한 수행을 통해 상기 용액에 대한 포스겐의 농도는 0.075 ppm이하로 될 수 있었다. 현탁액을 여과시키고, 테트라하이드로퓨란(30 L)으로 세척하였다. 용매를 감압하에서 20 내지 25℃에서 증류하여 잔류물의 부피는 40 L가 되도록 하였다. 최종 부피를 테트라하이드로퓨란(11 L)의 첨가에 의해 약 52 리터로 조절하였다. 용액을 분석하고, 다음 단계에서 사용하였다.

[0223] f) 화학식 1로 표시되는 표제 화합물의 제조

[0224] <화학식 1>



[0225]

[0226] 전 단계인 e)단계에서 얻은 생성물(51 L)을 17℃에서, 테트라하이드로퓨란(132 L)에 존재하는 a)단계로부터 얻은 생성물(7.3 kg)의 용액에 한 시간 동안 첨가하였다. 테트라하이드로퓨란(12 L)으로 상기 라인을 세척하였고 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 첫 단계로부터 얻은 잔류 생성물을 HPLC에 의해 체크하였다. 용매를 20 내지 38℃에서 감압하에서 증류하여 제거하고, 잔류물이 165L가 되도록 하였다. 숏(노릿(Norit) SX1-G, 0.7kg)을 첨가시키고, 혼합물을 15분 동안 교반하고 여과하였다. 라인을 테트라하이드로퓨란(7 L)으로 세척하였고, 용매를 감압하, 20 내지 25℃에서 증류에 의해 제거하여, 잔류물이 30 L의 부피가 되도록 하였다. 이소프로필 아세테이트(96 L)를 첨가하여, 화학식1로 표시되는 표제 화합물의 용액을 얻었고, 이는 작은 양의 불순물을 포함하는데, 이는 전 반응으로부터의 부 생성물이다. 시료로부터 용매를 제거하는 것은 실질적으로 무정형 고체를 생성하였다.

[0227] 정제되지 않은 생성물을 포함하는 용액을 헤미-타르트레이트의 직접적인 제조와, 동시에 적절한 용매로부터 결정화를 거친 헤미-타르트레이트를 경유한 유기 염기의 정제에 사용하였다.

[0228] 실험예 2: 화학식 1로 표시되는 화합물의 순수 결정형 Y의 제조

[0229] 아래에서 설명될 실험예 10에 따라 제조된 타르트레이트 염 15.78g을 130ml의 물에 녹였다. 500ml의 TBME를 첨가하였고, pH를 2 N의 NaOH용액을 첨가하여 9.8로 조정하였다. 흰색 고체의 침전 이후, 수성상을 500ml의 TBME에 의해 5번 추출하였다. 유기 상을 농축하여 약 400ml가 남도록 하였다. 용액을 6℃에서 보관하였다. 침전물을 여과하고, TBME에 의해 세척하였고, 마지막으로 5시간 동안 진공에서 건조하였다. 흰색 고체의 수율은 8.24g이었다. 모액을 4분의 1이 될때까지 농축하였고, 6℃에서 보관하였다. 침전물을 여과하였고, 18시간 동안 진공에서 건조하였다. 흰색 분말의 수율은 1.6g이었다.

[0230] PXRD는 결정성 시료를 나타낸다. 도 1에 나타낸 분말 X-선 회절 패턴(PXRD) 및 Å 단위의 d-간격 치에 대응하는 2θ에서의 특징적인 피크는 표 1에 정리하였다. 라만 분광기는 결정성 체형을 나타낸다. 타르타르산으로부터 얻어한 라만 피크도 발견되지 않았다. TG-FTIR은 60 내지 150℃에서 약 0.4%의 중량 감소를 나타내고, 이는 TBME의 유도(libération)에 기인하였다. 약 190℃ 이상에서, 시료는 분해를 시작하였다. DSC(-50 내지 210℃, 10℃/분)는 124℃에서 녹는점을 나타내었다.

[0231] 표 1: 결정형 Y(유리 염기)의 d-간격(d-Spacings)

각도[°2θ]	d-간격[Å]	세기(정성적)
6.8	13.0	vs
8.1	10.9	vs
13.0	6.8	vw
13.7	6.5	s
14.4	6.2	w
17.0	5.2	w
19.1	4.7	m
19.7	4.5	w
20.8	4.3	s
21.0	4.22	vs
22.2	4.00	m
25.2	3.53	vw
26.2	3.40	vw
27.1	3.28	w
27.5	3.24	w
27.9	3.19	w
29.0	3.08	w
30.7	2.91	w
33.0	2.72	w

[0232]

[0233] 표 2에 기재된 11개 용매에 대한 유리 염기의 대략적인 용해도는 실내 온도에서 측정하였다.

[0234] 표 2: 다양한 용매 내에서의 화학식 1로 표시되는 결정성 유리 염기의 대략적인 용해도.

[0235]

용매	용해도(mg/ml)
아세톤	100
에탄올	260
에틸 아세테이트	<30
이소프로판올	100
테트라하이드로퓨란	>250
아세토니트릴	<50
디클로로메탄	>500
1,4-디옥산	140
메탄올	170
톨루엔	<70
물	<4

[0236] 실험예 3: 실험예 1(f)에서 얻은 용액으로부터 화학식 4로 표시되는 헤미-타르트레이트의 제조.

[0237] a) 정제하지 않은 생성물 염 형성(crude product salt formation)

[0238] 실험예 1 (f)에 따른 이소프로필 아세테이트(96 L) 중의 화학식 1로 표시되는 화합물의 용액에, 23℃에서 전에 만들어진 수증 타르타르산(1.7 kg) 및 테트라하이드로퓨란(23 L) 용액을 첨가하였다. 잔류 현탁액을 2.5일 동안 22℃에서 교반하였다. 타르트레이트 생성물을 원심 분리하였고, 케이크 형태를 이소프로필 아세테이트(4 x 23 L)로 4 번 세척하였다. 모액의 전체 107 kg은 나중에 타르트레이트 염을 얻는데 사용되어야하므로 비축해두었다. 젖은 케이크 형태를 약 40℃에서 건조하여 8.3 kg(50%)의 생성물을 생성하였다.

[0239] b) 정제



- [0240] a) 단계에서 얻은 정제되지 않은 생성물(8.1 kg)을 22℃에서, 광물이 제거된 물(41 L) 중에 용해시켰다. 이소프로필 아세테이트(40 L), 30%의 수성 소듐 하이드록사이드(4.3 kg) 및 소듐 클로라이드(2 kg)를 첨가하였다. pH를 체크하였고(>12) 용액을 15분간 교반하였다. 용액을 15분에 걸쳐 따라내었고, 수성상을 분리하였다. 수성상(aqueous phase)을 이소프로필 아세테이트(12 L)로 재추출하였다. 광물이 제거된 물(20 L) 및 소듐 클로라이드(2 kg)를 결합된 유기 상에 첨가하였고, 용액을 15분 동안 교반하였고, 15분 이상의 시간 동안 따라내었고, 수성상을 버렸다. 숯(charcoal)(0.4kg)을 첨가하였고, 혼합물은 20분 동안 교반한 후 여과하였다. 라인을 이소프로필 아세테이트(12 L)로 세척한 뒤에, 용매를 감압하에서 20 내지 25℃에서 제거하였다. 헵탄(49 L)을 첨가하고 현탁액을 15분 동안 약 40℃에서 교반하였다. 이후, 용매 8L를 감압하에서 38 내지 41℃에서 제거하였다. 슬러리를 20℃로 냉각하였고 한 시간 동안 교반하였다. 생성물을 원심분리하였고, 케이크 형태는 헵탄(5 L)으로 세척하였다. 화학식 1로 표시되는 젖은 화합물(11 L)을 에탄올(28 L)에 45℃에서 용해시켰다. 에탄올(11 L) 중의 타르타르산(0.72 kg)을 45℃에서 첨가하였고 라인을 에탄올(9 L)로 세척하였다. 용액을 43℃로 냉각하였고, 화학식 1로 표시되는 화합물의 타르타레이트염과 함께 씨드화된 후, 슬러리를 35℃에서 30분간 냉각하였고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였으며 -5℃로 냉각하였다. 14시간 후 동일 온도에서 생성물을 원심 분리하였고 에탄올(2x6 L)으로 2번 세척하였다. 모액 전체 42kg을 타르타르레이트 염을 수득하기 위한 다음 용도에 사용하기 위하여 비축하였다. 젖은 케이크 형태를 약 45℃로 76 시간 동안 건조하여 생성물 4 kg을 만들었다.
- [0241] c) 모액으로부터 추가적인 분리
- [0242] 추가적인 생성물을 다음과 같은 방법으로 보관된 모액으로부터 얻었다. 단계 a)로부터 수득한 정제되지 않은 타르트레이트 모액(107kg) 및 단계 b)로부터의 화학식 1로 표시되는 타르트레이트 모액(42 kg)의 용액으로부터, 용매를 감압하에서 24 내지 26 ℃에서 증류에 의해 제거하여, 잔류 부피가 27L가 되게 하였다. 광물을 제거한 물(25L)을 첨가하였고, 혼합물을 잔류 부피가 32L가 될때까지 감압하에서 24 내지 26 ℃에서 증류에 의해 농축하였다. 이소프로필 아세테이트(30L) 및 30%의 수성 소듐 하이드록사이드(2.7 kg)를 첨가하였다. pH를 체크하였고(>12) 용액을 15분간 교반하였다. 용액을 15분에 걸쳐 따라내었고, 수성상을 분리하였다. 수성상(aqueous phase)을 이소프로필 아세테이트(6 L)로 재추출하였다. 광물이 제거된 물(9 L) 및 소듐 클로라이드(0.9 kg)를 결합된 유기 상에 첨가하였고, 용액을 15분 동안 교반하였고, 15분 이상의 시간 동안 따라내었으며, 수성상을 버렸다. 숯(0.3 kg)을 첨가하였고, 혼합물을 20분 동안 교반하였고 여과하였다. 라인을 이소프로필 아세테이트(8 L)로 세척한 뒤에, 용매를 감압하에서 20 내지 25℃에서 제거하여, 잔류 부피는 12L가 되도록 하였으나, 건조시킨 것은 아니다. 헵탄(25 L)을 30 ℃에서 첨가하였고, 슬러리를 20 ℃로 냉각하였고 1.5 시간 동안 교반하였다. 생성물을 원심 분리하였고 케이크는 헵탄(2×5 L)으로 세척하였다. 젖은 케이크(4.3kg)는 45 ℃에서 에탄올(23 L)에 용해시켰다. 에탄올(7.5L)에 대한 타르타르산(0.58kg)의 용액을 45 ℃에서 첨가시켰고, 라인을 에탄올(6 L)로 세척하였다. 용액을 20분간 교반하였고(생성물을 위한 결정화) 슬러리를 35℃에서 30분간 냉각시켰으며, 이 온도에서 한시간 동안 교반하였고 -5℃까지 냉각시켰다. 이 온도에서 14시간 이후에, 생성물을 원심분리하였고 에탄올(2x4 L)로 두번 세척하였다. 젖은 케이크를 약 45 ℃에서 80 시간 동안 건조하여 3.3 kg의 생성물을 얻었다.
- [0243] 양 생성물의 PXRD는 결정화된 시료 및 무정형 부분 및 결정형 C의 소량 존재 가능성을 나타내는 높은 기저선(baseline)을 나타낸다. PXRD는 고체 생성물이 화학식 4로 표시되는 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 결정형 A를 실질적으로 포함한다는 것을 밝히고 있다. 결정형 A는 열중량 분석(thermogravimetric analysis)(2.2%의 손실은 물 및 용매 소량에 기인하였다)에서 열에 종속적인 것으로 밝혀진 물을 포함한다. 그 양은 결정형 A가 헤미-수화물(물 함량의 이론적 수치 1.8%)이었다는 것을 나타낸다. 그러나 물은 오직 약하게 결합되어, 무게 감소가 주위 온도 이상에서 나타나고 약 150 ℃에서 완결되었다. 물은 오랫동안(약 20시간에 이르기까지) 건조된 질소와 함께 처리됨에 의해 쉽게 제거할 수 있다. 약 70 J/g의 융합 엔탈피(피크 온도, DSC에 의해 측정된)와 함께, 무수물 형태 A의 녹는 점은 약 133 내지 135 ℃이다. 형태 A는 75% 이상의 상대 습도와 같은 습기에 노출되었을때 상당한 양의 물을 흡수한다. 물은 상대 습도가 50% 및 그 이하로 떨어졌을 때 방출되었다. 이러한 태양은 조해성 있는 고체에서는 전형적인 것이다.
- [0244] 대략적인 용해도는 다양한 용매에서 포화된 용액의 제조 및 용매 제거 이후에 용해된 물질의 중량 측정에 의해 측정되었다. 결과는 표 3에 나타낸다.

[0245] 표 3: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 A의 대략적인 용해도.

[0246]

용매	용해도(mg/ml)
1,4-디옥산	~ 2
2-프로판올	~ 1
아세톤	~ 2
아세톤/물(1:1)	> 200
아세토니트릴	~ 2
디클로로메탄	> 30
디메틸술폭사이드	> 200
에탄올	> 10
에틸 아세테이트	< 1
2-프로판올/물(9:1)	< 1
메탄올	> 100
메틸 에틸 케톤	< 1
t-부틸 메틸 에테르	< 1
테트라하이드로퓨란	> 5
톨루엔	< 1
물	> 300

[0247] 실험예 4: 화학식 1로 표시되는 정제되지 않은 유리 염기로부터 화학식 4로 표시되는 헤미-타르트레이트의 제조.

[0248] 실험예 1 (f)의 정제되지 않은 생성물 (5.5kg)을 45℃에서 에탄올(28L) 중에 녹였다. 에탄올 내에 (+)-L-타르타르산(0.72kg)을 45 ℃에서 첨가하였고, 라인을 에탄올 9 L로 세척하였다. 용액을 43 ℃에서 냉각시켰고, 화학식 4로 표시되는 헤미-타르트레이트와 함께 씨드를 첨가하였다. 슬러리를 30 분 이상 35℃까지 냉각시켰고, 이 온도에서 한 시간 동안 교반하였으며 -5 ℃까지 교반 하에 냉각시켰다. 이 온도에서 14 시간 동안 교반한 후에, 생성물을 원심 분리하였고, 에탄올(2×6 L)로 2 번 세척하였다. 젖은 케이크를 45℃에서 76 시간 동안 건조시켜, 생성물 4.0 kg을 생성하였다(83%, 타르타르산에 기초하여). 생성물의 PXRD는 폴리모프 A가 형성되었음을 나타내었다.

[0249] 실험예 5: 화학식 1로 표시되는 정제되지 않은 유리 염기로부터 화학식 4로 표시되는 헤미-타르트레이트의 제조.

[0250] 실험예 1 (f)의 정제되지 않은 생성물 (4.3kg)을 45℃에서 에탄올(23L) 중에 녹였다. 에탄올 내에 (+)-L-타르타르산(0.58kg)을 45 ℃에서 첨가하였고, 라인을 에탄올 6 L로 세척하였다. 용액을 20분간 교반하였고(고체 침전물의 형성), 슬러리를 30 분 이상 35℃까지 냉각시켰다. 이 온도에서 한 시간 동안 교반하였으며 -5 ℃까지 교반하에 냉각시켰다. 이 온도에서 14 시간 동안 교반한 후에, 생성물을 원심 분리하였고, 에탄올(2×4 L)로 2 번 세척하였다. 젖은 케이크를 45℃에서 80 시간 동안 건조시켜, 생성물 3.3 kg을 생성하였다(85%, 타르타르산에 기초하여). 생성물의 PXRD는 폴리모프 A가 형성되었음을 나타내었다.

[0251] 실험예 6: 수성 용액의 동결건조(lyophilization)을 통한 화학식 4로 표시되는 화합물의 무정형 형태의 제조

[0252] 화학식 1로 표시되는 정제되지 않은 유리 염기 2.02g를 실내 온도에서, 23±2 ℃에서 8.0 ml 의 물(플루카 번호(Fluka no.)95306)에 용해시켰다. 수득된 용액은 0.22 μm 밀리포아 여과 유닛(millipore filtration unit)을 통과시켜 여과시켰고 여과된 용액은 100 ml의 라운드 글라스 플라스크로 옮겨졌다. 투명한 용액은 드라이 아이스(고체 CO<sub>2</sub>), 베드 안, -78 ℃에서 얼렸고, 연속해서 얼려진 용액과 함께 글라스 플라스크는 동결 건조기(lyophilizer)에 연결되었다. 동결건조기의 타입: 크라이스트(CHRIST), 베타(BETA)2-8 LD-2, 초기 압력은 약 0.10 mbar이었고, 냉각 트랩 온도는 -82℃였고, 종결 압력은 0.007mbar였다. 약 15 시간 후에, 동결건조는 완결되었고, 플라스크는 연결되지 않았다. 수득된 흰색 고체 분말은 DSC 및 분말 X-선 회절에 의해 특징지어졌다. 수득된 생성물의 PXRD는 완전한 무정형 상태를 보이고 DSC 측정 유사한 것은 글라스 전이 온도가 54 ℃이고 ΔC<sub>p</sub>가 0.5 J/g/℃인 것을 나타낸다.

[0253] 실험예 7: 재 결정화에 의한 결정성 순수 형태 A의 제조

[0254] 순수 에탄올(750ml)에서 실험예 5로부터 생성물 142.5 g을 현탁시켰다. 흰색 현탁액을 교반하에서 30 분 이상

70 ℃로 가열하였다. 60 ℃에서부터, 용액은 선명한 황색이었다. 용액을 천천히 냉각시켰고, 생성물을 약 48 ℃에서 결정화시켰다. 48 ℃에서 15℃로 냉각하는 것은 4 시간 이상에서 수행되었다. 현탁액을 15℃에서, 1.5 시간 동안 교반하였다. 이후 두터운 현탁액이 형성되었다. 침전물을 진공하에서 여과시켰고, 70ml의 순수 에탄올로 두 번 세척하였고, 진공하에서 40 ℃에서 건조시켰다. 건조 무게는 135.2(95% 수율)이었다.

[0255] 이 생성물을 다시 교반하에 850 ml 순수 에탄올에서 현탁시켰고, 75℃까지 30분 이상 가열하였다. 용해를 완결되었고, 용액은 58 내지 60℃에서 무색이었다. 용액을 75 ℃에서 여과시켰고, 라인을 50ml 순수 에탄올로 세척하였고, 용액을 교반하에 냉각하였다. 결정화는 48 ℃에서 시작하였다. 생성물은 42 내지 44 ℃에서 결정화되었고, 부피가 큰 침전물이 형성되었다. 현탁액을 하루밤동안 실내 온도에서 냉각하였다. 현탁액을 20 내지 22 ℃에서 여과시켰고, 50 ml 의 순수 에탄올로 두 번 세척하였다. 흰색의 고체 생성물은 48시간 이상 진공하에서 42 ℃에서 건조하였다. 건조 중량은 123.6 g(92% 수율)

[0256] 표 4 : 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 A의 d-간격

각도[°2θ]	d-간격[Å]	세기(정성적)
4.7	18.6	s
5.3	16.7	vs
8.7	10.2	s
10.8	8.2	m
11.5	7.7	w
12.0	7.4	w
13.6	6.5	w
14.3	6.2	m
14.6	6.1	vs
15.1	5.86	w
17.2	5.14	m
17.6	5.03	m
18.6	4.78	m
18.9	4.69	m
19.1	4.63	s
19.8	4.49	s
20.0	4.44	vs
20.4	4.35	m
21.6	4.10	m
22.4	3.96	s
24.3	3.66	m
25.7	3.47	w
26.6	3.35	w
29.3	3.05	w

[0257] 실험예 8: 재결정화에 의한 결정성 순수 형태 A의 제조

[0258] 실험예 5에서 수득된 화학식 4로 표시되는 화합물 105.0g을 교반하에서 65℃에서 순수 에탄올 560ml에 용해시킨 후, 냉각 속도 1 ℃/분에서 48 ℃까지 냉각시켰다. 결정화는 이러한 온도에서 몇분 후에 시작되었고, 현탁액을 1시간 안에 비후한 페이스트 형태로 전환하였다. 현탁액을 다시 60℃로 가열하였고, 1 ℃/분의 속도로 48℃로 냉각하였다. 수득된 현탁액을 교반하였고 3 ℃/시간의 냉각 속도로 15 ℃까지 냉각하였다. 결정성 침전물을 여과에 의해 분리하였고, 병은 50ml의 순수 에탄올로 세척하였고 5℃로 냉각하였다. 결정성 잔류물을 18 시간 동안 30 ℃로 공기를 통해 건조하고 난 뒤 진공하에서 실내 온도에서 40시간 동안 건조하여 결정성 생성물 98.1g을 얻었다. PXRD는 생성물이 폴리모프 A임을 보여주었다. 열중량계(TG-FTIR)은 약 2.5 %의 중량 감소를 보였고, 이는 물 및 소량의 에탄올 때문이다.

[0260] 실험예 9: 재결정화에 의한 결정성 순수 형태 A의 제조

[0261] 실험예 3 (b)에서 수득된 화학식 4로 표시되는 화합물 21.0g을 교반하에서 65℃에서 순수 에탄올 112ml에 용해시킨 후, 냉각 속도 1 ℃/분에서 48 ℃까지 냉각시켰다. 결정화는 이러한 온도에서 몇분 후에 시작되었고, 현탁액은 1시간 안에 비후한 페이스트 형태로 전환되었다. 현탁액을 다시 60℃로 가열하였고, 1 ℃/분의 속도로 48 ℃로 냉각하였다. 수득된 현탁액을 교반하였고 3 ℃/시간의 냉각 속도로 15 ℃까지 냉각하였다. 결정성 침전물을 여과에 의해 분리하였고, 병은 10ml의 순수 이소프로판올로 세척하였고 5℃로 냉각되었다. 결정성 잔류물을 18 시간 동안 25 ℃로 질소하에 건조하고 진공하에서 실내 온도에서 20시간 동안 건조하여 결정성 생성물 19.9g



을 얻었다. PXRD는 생성물이 형태 D와 유사한 폴리모프 A임을 알려주었다. 열중량계(TG-FTIR)은 약 7.7 %의 중량 감소를 보였고, 이는 물 및 이소프로판올 때문이다. 생성물은 다시 30 °C에서 공기를 통해 20시간 건조될 수 있고, 약 5%의 이소프로판올 및 물의 중량 손실이 있는 생성물을 생성했다.

[0262] 실험예 10: 재결정화에 의한 결정성 순수 형태 A의 제조

[0263] 실험예 3 (b)에서 수득된 화학식 4로 표시되는 화합물 150.0g을 교반하에서 65°C에서 순수 에탄올 112ml에 용해시킨후, 냉각 속도 1 °C/분에서 48 °C까지 냉각시켰다. 결정화는 이러한 온도에서 몇분 후에 시작되었고, 현탁액은 1시간 안에 비후한 페이스트 형태로 전환되었다. 현탁액은 다시 60°C로 가열되었고, 1 °C/분의 속도로 48 °C로 냉각하였다. 수득된 현탁액은 교반하였고 3 °C/시간의 냉각 속도로 15 °C까지 냉각하였다. 결정성 침전물은 여과에 의해 분리되었고, 병은 10ml의 순수 에탄올로 세척하였고 5°C로 냉각되었다. 결정성 잔류물은 진공하에서 40 °C에서 50 시간 동안 첫번째로 건조하여 146g의 결정성 생성물을 생성하고, 이는 PXRD에 따르면 순수한 폴리모프 A였다.

[0264] 실험예 11: 현탁액 평형에 의한 결정성 순수 형태 A의 제조

[0265] 실험예 3 (b)에서 수득된 화학식 4로 표시되는 화합물 20mg을 용매내에서 현탁시키고, 18에서 40 °C를 순환하는 다양한 온도에서 4일 동안 교반시켰다. 생성물은 다음의 용매를 사용하는 경우에 있어서, PXRD 또는 라만 분광기에 의해 결정형 A로 밝혀졌다. 용매는 에탄올, 이소프로판올, 헵탄, 메틸 에틸 에테르, t-부틸 메틸 에테르 (TBME), 에탄올 및 TBME, 에탄올/헵탄, 물로 포화된 TBME이다.

[0266] 실험예 12: 무정형 형태로부터 현탁액 평형에 의해 결정성 순수 형태 A의 제조

[0267] 실험예 6 에서 수득된 무정형의 화합물 64mg을 1.0 ml의 테트라하이드로퓨란에서 현탁시키고, 18 시간 동안 5 °C에서 교반하였다. 고체는 여과시켰고, 질소 하에서 실내온도에서 2시간 동안 건조시켰다. PXRD 또는 라만 분광기에 의해 결정형 A로 밝혀졌다.

[0268] 실험예 13: 무정형 형태로부터 현탁액 평형에 의해 결정성 순수 형태 A의 제조

[0269] 실험예 6 에서 수득된 무정형의 화합물 20mg을 500 μl의 에탄올/아세톤(1:1)에서 현탁시키고, 3일 동안 실내온도에서 40°C를 순환하면서 교반하였다. 라만 분광기에 의해 결정성 A임이 밝혀졌다.

[0270] 실험예 14: 무정형 형태로부터 현탁액 평형에 의해 결정성 순수 형태 A의 제조

[0271] 실험예 6 에서 수득된 무정형의 화합물 20mg을 500 μl의 테트라하이드로퓨란에서 현탁시키고, 3일 동안 실내온도에서 40°C를 순환하면서 교반하였다. 라만 분광기에 의해 결정성 A임이 밝혀졌다.

[0272] 실험예 15: 안티-용매 메틸 에틸 케톤(anti-solvent methyl ethyl ketone)으로 침전하여 결정형 B의 제조

[0273] 실험예 3 (b)로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 약 160mg을 포함하는 수성 용액의 600 μl를 5 °C에서 10ml 메틸 에틸 케톤(MEK)에 첨가하였다. 현탁액은 3일 동안 교반하였다. 5ml MEK는 첨가되었고 교반을 5시간 동안 계속하였다. 고체를 여과시켰고, 12시간 동안 실내 온도에서 공기를 통해 건조시켰다. PXRD 또는 라만 분광기에 의해 결정형 B로 밝혀졌다. 열중량계(TG-FTIR)은 약 2.5 %의 중량 감소를 보였고, 이는 물 때문이다. X-선 분말 회절 패턴은 도 3에 나타내었고 A 단위의 d-간격 치에 대응하는 2θ에서의 특징적인 피크는 표 5에 나타난다.

[0274] 표 5: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 B의 d-간격

각도[°2 $\theta$ ]	d-간격[Å]	세기(정상적)
5.1	17.4	vs
8.7	10.2	s
10.0	8.8	w
13.7	6.4	w
15.0	5.91	vs
16.2	5.46	w
17.8	4.99	m
18.1	4.90	m
19.2	4.62	m
19.7	4.50	vs
20.3	4.37	vs
21.1	4.20	w
23.0	3.87	vs
23.8	3.73	w
24.8	3.58	m
26.1	3.42	w
30.8	2.90	w

[0275]

[0276] 실험예 16: 안티-용매 헵탄(anti-solvent heptane)으로 침전하여 결정형 B의 제조

[0277] 메틸렌 클로라이드 중에 실험예 3 (b)에 따른 화학식 4로 표시되는 화합물 135 mg을 함유하는 용액 2.0 ml를 실내 온도에서 3.0ml 헵탄에 첨가하였다. 형성된 현탁액을 24시간 동안 교반시켰고, 이후 여과되었고, 8시간 동안 실내 온도에서 공기를 통해 건조되었다. PXRD 또는 라만 분광기에 의해 결정형 B로 밝혀졌다. DSC측정으로 약 63 J/g의 멜팅 엔탈피(melting enthalpy)에서 약 131 °C의 녹는점을 나타내었다.

[0278] 실험예 17: 안티-용매 톨루엔(anti-solvent toluene)으로 침전하여 결정형 B의 제조

[0279] 메틸렌 클로라이드 중에 실험예 3 (b)에 따른 화학식 4로 표시되는 화합물 135 mg을 포함하는 용액 2.0 ml를 실내 온도에서 3.0ml 톨루엔에 첨가하였다. 형성된 현탁액을 24시간 동안 교반시켰고, 이후 여과하고, 14시간 동안 실내 온도에서 공기를 통해 건조하였다. PXRD 또는 라만 분광기에 의해 결정형 B로 밝혀졌다. DSC측정으로 약 71 J/g의 멜팅 엔탈피(melting enthalpy)에서 약 129 °C의 녹는점을 나타내었다.

[0280] 실험예 18: 안티-용매 아세토니트릴(anti-solvent acetonitrile)으로 침전하여 결정형 B의 제조

[0281] 메틸렌 클로라이드 중에 실험예 3 (b)에 따른 화학식 4로 표시되는 화합물의 135 mg을 함유하는 용액 2.0 ml를 실내 온도에서 3.0ml 아세토니트릴에 첨가하였다. 형성된 현탁액은 24시간 동안 교반되었고, 이후 여과되었고, 18시간 동안 실내 온도에서 공기를 통해 건조되었다. 라만 분광기에 의해 결정형 B로 밝혀졌다.

[0282] 실험예 19: 안티-용매 에틸 아세테이트(anti-solvent ethyl acetate)으로 침전하여 결정형 B의 제조

[0283] 메탄올 중에 실험예 3 (b)로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 210 mg을 용액 1.5 ml를 실내 온도에서 10 ml 에틸 아세테이트에 첨가하였다. 약 50%의 에틸 아세테이트/메탄올 용매 혼합물이 실내 온도에서 증발될 때까지 어떤 생성물도 침전되지 않았다. 현탁액 결과물을 15°C에서 18시간 동안 교반하였고, 이후 여과하였고 실내 온도에서 공기를 통하여 12시간 동안 건조하였다. 라만 분광기에 의해 결정형 B로 밝혀졌다.

[0284] 실험예 20: 아세토니트릴에서 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0285] 실험예 3 (b)로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 20 mg을 아세토니트릴에서 현탁시키고, 18 내지 40 °C를 순환하는 온도에서 4일 동안 교반시킨 후, 여과시키고 실내 온도에서 18시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B임이 확인되었다.

[0286] 실험예 21: 에틸 아세테이트에서 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0287] 실험예 3 (b)로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 20 mg을 6 ml의 에틸 아세테이트에서 현탁시키고, 18 내지 40 °C를 순환하는 온도에서 4일 동안 교반시킨 후, 여과시키고 실내 온도에서 18시간 동안 공기를 통하여 건조

시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B임이 확인되었다.

[0288] 실험예 22: 에탄올/MEK에서 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0289] 실험예 3 (b)로부터 화학식 4로 표시되는 화합물의 20 mg을 5 ml의 에탄올/MEK에서 현탁시키고, 18 내지 40 °C를 순환하는 온도에서 4일 동안 교반시킨 후, 여과시키고 실내 온도에서 18시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B임이 확인되었다.

[0290] 실험예 23: 에틸 아세테이트로 포화된 물에서 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0291] 실험예 6으로부터 물질 20 mg을 500  $\mu$ l의 물로 포화된 에틸/아세테이트에서 현탁시키고, 실내 온도에서 40°C를 순환하는 온도에서 3일 동안 교반시킨 후, 여과시키고 실내 온도에서 8시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B임이 확인되었다.

[0292] 실험예 24: 1%의 물을 포함하는 아세토니트릴에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0293] 실험예 6로부터 물질 20 mg을 1%의 물을 포함하는 500  $\mu$ l의 아세토니트릴에서 현탁시키고, 실내 온도에서 40°C를 순환하는 온도에서 3일 동안 교반시킨 후, 여과시키고 실내 온도에서 16시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B임이 확인되었다.

[0294] 실험예 25: 에틸 아세테이트/물에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0295] 실험예 6으로부터 물질 1.0 g을 10ml의 에틸 아세테이트 및 100  $\mu$ l의 물에 현탁시키고, 실내 온도에서 100시간 교반하였고 이후, 여과시키고 실내 온도에서 18시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기 및 분말 X-선 회절에 의해 결정형 B 750mg가 얻어졌음이 확인되었다.

[0296] 실험예 26: 에탄올/MEK에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0297] 실험예 3 (b)로부터의 화학식 1로 표시되는 화합물 20mg을 7ml의 에탄올/MEK (1:1)에 현탁시키고, 18 내지 40°C를 순환하는 온도에서 4일 동안 교반하였고, 이후, 여과시키고 실내 온도에서 18시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0298] 실험예 27: 헵탄에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0299] 실험예 6으로부터의 물질 60mg을 1.0 ml의 헵탄에 현탁시키고, 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 고체는 여과시키고 40°C에서 한시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0300] 실험예 28: 에틸 아세테이트에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0301] 실험예 6으로부터의 물질 62mg을 1.0 ml의 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 고체는 여과시키고 40°C에서 한시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0302] 실험예 29: 아세토니트릴에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0303] 실험예 6로부터의 물질 62mg을 1.0 ml의 헵탄에 현탁시키고, 5°C에서 18시간 동안 교반하였다. 고체는 여과시키고 22 °C에서 2시간 동안 질소를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0304] 실험예 30: MEK에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0305] 실험예 6로부터의 물질 149mg을 3.0 ml의 MEK에 현탁시키고, 실내 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 고체는 여과시키고 22°C에서 30 분 동안 질소를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0306] 실험예 31: 에틸 아세테이트로 포화된 물에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0307] 실험예 6으로부터의 물질 20mg을 물과 함께 포화된 500  $\mu$ l 에틸 아세테이트에서 현탁시키고, 실내 온도에서 40 °C를 순환하는 온도에서 3일 동안 교반하였고, 이후 여과시키고, 실내 온도에서 6시간 동안 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0308] 실험예 32: 용매 혼합물을 포함하는 물에서의 무정형 형태와의 현탁액 평형에 의한 결정형 B의 제조

[0309] 실험예 6으로부터의 물질 70mg을 1%의 물을 포함하는 2.0 ml 에틸 아세테이트/에탄올에서 현탁시키고, 5°C에서

실내 온도를 순환하는 온도에서 1일 동안 교반시켰다. 교반은 10℃에서 5일 동안 계속되었다. 고체는 여과되었고, 15분 동안 실내온도에서 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 B가 얻어졌음이 확인되었다.

[0310] 실험예 33: 아세톤에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 C의 제조

[0311] 실험예 3(b)로부터의 화학식 4로 표시되는 화합물 20mg을 1 ml의 아세톤에서에서 현탁시키고, 형태 C 결정 씨드 2mg을 첨가시켰고, 현탁액은 4일 동안 18 내지 40℃를 순환하는 온도에서 교반하였고, 이후 여과되었고, 1시간 동안 실내 온도에서 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 C가 얻어졌음이 확인되었다.

[0312] 실험예 34: 테트라하이드로퓨란(THF)에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 C의 제조

[0313] 실험예 3(b)로부터의 화학식 4로 표시되는 화합물 20mg을 500  $\mu$ l의 THF에서 현탁시키고, 형태 C 결정 씨드를 2mg 첨가시켰고, 현탁액은 3일 동안 18 내지 40℃를 순환하는 온도에서 흔들려졌고(agitated), 이후 여과되었고, 3시간 동안 실내 온도에서 공기를 통하여 건조시켰다. 라만 분광기에 의해 결정형 C가 얻어졌음이 확인되었다.

[0314] 실험예 35: 테트라하이드로퓨란(THF)에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 C의 제조

[0315] 실험예 3(b)로부터의 화학식 1로 표시되는 화합물 255mg을 5.0 ml의 THF에서 현탁시키고, 형태 C 결정 씨드를 25mg 첨가시켰고, 현탁액은 40시간 동안 40℃의 온도에서 교반시키고, 이후 여과시키고, 15분 동안 실내 온도에서 질소를 통하여 건조시켰다. PXRD 및 라만 분광기에 의해 결정형 C가 얻어졌음이 확인되었다.

[0316] 실험예 36: 테트라하이드로퓨란(THF)에서의 폴리모프 A와의 현탁액 평형에 의한 결정형 C의 제조

[0317] 실험예 3(b)로부터의 화학식 1로 표시되는 화합물 1.0 g을 6.0 ml의 THF에서 현탁시키고, 형태 C 결정 씨드를 50mg 첨가시켰고, 수득된 현탁액은 50시간 동안 실내 온도에서 교반시키고, 이후 여과시키고, 45분 동안 실내 온도에서 공기를 통하여 건조시켰다. PXRD 및 라만 분광기에 의해 결정형 C가 얻어졌음이 확인되었다. TG-FTIR는 0.9% 보다 작은 중량의 감소를 보여주었고, 이는 물에 기인하였다. 동적 방사 흡수 실험(dynamic pour absorption experiments)는 폴리모프 C가 물을 흡수하지 않고, 수화물을 형성하며 흡습성(hygroscopicity)을 나타냄을 보였다. DSC 실험은 약 129 J/g의 융합 엔탈피에서 177 ℃에 가까운 녹는점을 나타냈다.

[0318] X-선 회절 분석 패턴은 도 4에 나타내고 A 단위의 d-간격 치에 대응하는 2 $\theta$ 에서의 특징적인 피크는 표 6에 나타난다.

[0319] 표 6: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 C의 d-간격

각도[°2 $\theta$ ]	d-간격[Å]	세기(정상적)
7.3	12.0	w
8.2	10.7	vs
11.9	7.4	vw
12.8	6.9	vw
13.5	6.6	vw
14.3	6.2	w
15.1	5.86	m
16.0	5.53	w
16.8	5.28	m
17.2	5.16	m
18.3	4.84	vs
18.9	4.70	m
19.4	4.57	s
20.3	4.38	m
21.7	4.09	w
22.5	3.94	w
23.6	3.77	s
24.0	3.71	m
25.5	3.49	w
25.7	3.46	w
26.1	3.41	w
27.5	3.25	vw
29.0	3.08	w
30.5	2.93	w

[0320]

[0321] 실험예 37: 폴리모프 C의 씨드 물질의 제조

[0322] 실험예 3(b)로부터의 화학식 1로 표시되는 화합물 25 g을 100 ml의 THF에서 현탁시키고, 현탁액은 3일 동안 30 °C 에서 교반시켰다. 고체는 여과시키고 40°C에서 2시간 동안 감압하에서 건조시켰다. 순수한 폴리모프 C가 23.3g 얻어졌음이 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다. 물질은 이후 실험에서 결정 씨드로 사용되었다.

[0323] 실험예 38: 폴리모프 C의 제조

[0324] 실험예 9로부터의 결정성 물질 6.0 g을 30 ml의 MEK에서 현탁시키고, 50 °C에서 교반하였다. 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 100mg을 2시간 후에 첨가하였고, 실내 온도에서 80 시간 동안 교반을 계속하였다. 결정성 고체는 여과시켰고 45 °C에서 18시간 동안 건조시켰다. 폴리모프 A를 소량 포함하는 폴리모프 C 4.7 mg이 얻어졌고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 중량의 감소를 보이지 않았다.

[0325] 실험예 39: 폴리모프 C의 제조

[0326] 실험예 9로부터의 결정성 물질 6.0 g을 30 ml의 THF에서 현탁시키고, 50 °C에서 교반하였다. 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 100mg을 2시간 후에 첨가하였고, 실내 온도에서 80 시간 동안 교반을 계속하였다. 결정성 고체는 여과시켰고 45 °C에서 18시간 동안 건조시켰다. 폴리모프 A를 소량 포함하는 폴리모프 C 4.7 g이 얻어졌고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 0.5% 보다 작은 중량의 감소를 보여주었고, 이는 THF에 기인하였다.

[0327] 실험예 40: 폴리모프 C의 제조

[0328] 실험예 8로부터의 결정성 물질 6.0 g을 40 ml의 THF에서 현탁시키고, 50 °C에서 교반하였다. 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 150mg을 2시간 후에 첨가하였고, 40°C에서 104 시간 동안 교반을 계속하였다. 실험예 37에서 얻은 결정 씨드의 두번째 부분 200mg을 30시간 후에 첨가하였다. 결정성 고체를 여과시켰고 45 °C에서 18시간 동안 건조시켰다. 폴리모프 A를 소량 포함하는 폴리모프 C 5.0 g이 얻어졌고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 0.5% 내지 0.8%의 중량 감소를 보여주었고, 이는 THF에 기인하였다.

[0329] 실험예 41: 폴리모프 C의 제조



- [0330] 실험예 8로부터의 결정성 물질 6.0 g을 40 ml의 MEK에서 현탁시키고, 50 °C에서 교반하였다. 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 150mg을 2시간 후에 첨가하였고, 40°C에서 104 시간 동안 교반을 계속하였다. 실험예 37에서 얻은 결정 씨드의 200mg의 두번째 부분을 30시간 후에 첨가하였다. 결정성 고체를 여과시켰고 45 °C에서 18시간 동안 건조시켰다. 폴리모프 A를 소량 포함하는 폴리모프 C 5.4 g이 얻어졌고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 중량 감소를 나타내지 않았다.
- [0331] 실험예 42: 순수한 폴리모프 C의 제조
- [0332] 실험예 8로부터의 결정성 물질 7.0 g을 50 ml의 아세톤에서 현탁시키고, 50 °C에서 교반하였다. 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 200mg을 2시간 후에 첨가하였고, 40°C에서 104 시간 동안 교반을 계속하였다. 실험예 37에서 얻은 결정 씨드의 200mg의 두번째 부분을 30시간 후에 첨가하였다. 비후한 페이스트를 형성하였고 10ml의 아세톤을 첨가하였다. 교반을 50 °C에서 29시간 동안 계속하였다. 현탁액을 10°C까지 냉각하였고, 이 온도에서 14시간 동안 교반하였다. 결정성 고체는 여과되었고, 45 °C에서 4.5 시간 동안 공기를 주입하여 건조시켰다. 순수한 폴리모프 C 6.3 g을 얻었고, PXRD에 의해 확인하였다.
- [0333] 실험예 43: 순수한 폴리모프 C의 제조
- [0334] 실험예 10으로부터의 결정성 물질 50.0 g을 310 ml의 MEK에서 현탁시키고, 50 °C에서 (600 rpm으로) 교반하였다. 실험예 37(10ml의 MEK 내의 현탁액)로부터 얻은 결정 씨드 1.5 g을 2시간 후에 첨가하였다. 50°C에서 52 시간 동안 교반을 계속하였다. 현탁액을 15°C까지 냉각하였고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 결정성 고체는 여과되었고 진공하에서 16시간 동안 50 °C에서 건조시켰다. 순수한 폴리모프 C 44.2 g을 얻었고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 중량 감소를 나타내지 않았다(용매가 없는 생성물).
- [0335] 실험예 44: 순수한 폴리모프 C의 제조
- [0336] 실험예 10으로부터의 결정성 물질 50.0 g을 360 ml의 MEK에서 현탁시키고, 50 °C에서 (600rpm으로) 교반하였다. 실험예 37(10ml의 MEK 내의 현탁액)로부터 얻은 결정 씨드 1.5 g을 2시간 후에 첨가하였다. 50°C에서 35.5 시간 동안 교반을 계속하였다. 현탁액을 15°C까지 냉각하였고, 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 결정성 고체를 여과시켰고 진공하에서 16시간 동안 50 °C에서 건조시켰다. 순수한 폴리모프 C 41.5 g이 얻어졌고, PXRD에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 중량 감소를 나타내지 않았다(용매가 없는 생성물).
- [0337] 실험예 45: THF내의 용액으로부터 순수한 폴리모프 C의 제조
- [0338] 실험예 10로부터의 결정성 물질 7.0 g을 35 ml의 THF에서 현탁시키고, 65 °C로 가열하였다. 결정형 A는 완전히 용해되었고, 용액은 60°C로 냉각되었다. 이후 실험예 37(1.0ml의 THF 내의 현탁액)로부터 얻은 결정 씨드 0.35g을 첨가하였고 60°C에서 약 30분 동안 교반을 계속하였으며, 현탁액을 0.15°C/분의 냉각 속도로 10°C까지 냉각시켰고, 이 온도에서 2시간 동안 교반을 계속하였다. 결정성 고체를 여과하였고 진공하에서 16시간 동안 50 °C에서 건조시켰다. 순수한 폴리모프 C 4.5 g이 얻어졌고, PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다.
- [0339] 실험예 46: 용액으로부터 형태 C의 직접적인 제조
- [0340] 실험예 10로부터의 결정성 물질 2.0 g을 실내 온도에서 10 ml의 THF에서 현탁시켰다. 65 °C까지 현탁액을 가열시켜서 투명한 용액을 얻었다. 이러한 용액은 60°C로 냉각되었고, 실험예 37로부터 얻은 결정 씨드 100mg을 용액에 첨가하였다. 이 온도에서 현탁액을 천천히 더 농축하였고, 이 현탁액을 한 시간 동안 60 °C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 현탁액을 10°C/시간의 냉각 속도로 10°C까지 냉각하였다. 5 시간 후에, 10°C에 도달하였고, 교반을 하룻밤 동안, 약 14 시간 동안 계속하였으며 수득된 고체를 여과하고 진공하에 50 °C에서 2 시간 동안 건조하여 순수한 결정형 C를 얻었다.
- [0341] 실험예 47: 폴리모프 C로 하는 안정성 시험(stability tests)
- [0342] a) 열적 처리
- [0343] 실험예 3(b) (폴리모프 A), 25 (폴리모프 B), 및 36(폴리모프 C) 로부터의 화합물들을 밀봉된 앰플에 보관하여 1 주일 동안 100°C에 노출시켰다. 폴리모프 A 및 B는 조해성있는 조밀한 물질(deliquescent compact materia l)인 반면, 폴리모프 C는 실질적으로 변화되지 않고 결정성 자유롭게 흐르는 분말로 남아있다. 생성물은 HPLC로 분석되었고 순도는 분해를 통해 화학적 안정성을 알려주기 위해 측정되었다. 폴리모프 A는 25.9%, 폴리모프 B는 28.3% 및 폴리모프 C는 99.7%의 순도를 나타내었고, 이를 통해 폴리모프 C가 높은 안정성을 보임을 입증하였다.

[0344] 실험예 48: 습도(humidity)에 노출

[0345] 실험예 3(b) (폴리모프 A), 25 (폴리모프 B), 및 36(폴리모프 C)로부터의 화합물들을 오픈된 용기에 보관하여 1 주일 및 2 주일 동안 60 °C에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 폴리모프 A에서 2.8%의 물 함량이 측정되었고 HPLC 순도는 80%이었다. 폴리모프 B는 폴리모프 C로 전환되었고, 1.9%의 물 함량이 측정되었으며 HPLC 순도는 94.6%였다. 폴리모프 C는 변화되지 않은 상태로 있었고 HPLC 순도는 99.7%였다.

[0346] 실험예 49: 출발 물질로서 폴리모프 A를 사용하여 결정형 E의 제조

[0347] 물 내에서 실험예 3(b)에 따른 화학식 4로 표시되는 화합물 160mg을 포함하는 용액 600  $\mu$ l를 5°C에서 10 ml 이소프로판올에 첨가하였다. 결정성 고체가 침전되었고 현탁액은 5 °C에서 5시간 동안 교반되었다. 결정성 고체는 여과시켰고 질소하에서 1시간 동안 실내온도에서 건조시켰다. 결정형 D 164mg이 얻어졌고 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 약 8%의 중량 감소를 보여주었고, 이는 이소프로판올 및 물에 기인하였다.

[0348] 실험예 50: 출발 물질로서 무정형 형태를 사용하여 결정형 E의 제조

[0349] 실험예 6에서 얻은 물질 200mg을 16.0ml의 이소프로판올에 현탁시켰다. 40 °C에서 18시간 동안 교반되었다. 결정성 고체는 여과시켰고 질소하에서 1시간 동안 실내온도에서 건조시켰다. 결정형 D 178mg이 얻어졌고 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다. TG-FTIR는 170 °C 이하에서, 약 6.6 %의 중량 감소를 보여주었고, 이는 이소프로판올에 기인하였다(이론적인 이소프로판올의 감소치는 5.6%이었고, 건조시 용매는 제거하기 어렵다).

[0350] X-선 분말 회절 패턴은 도5에 나타나고 Å 단위의 d-간격 치에 대응하는 2 $\theta$ 에서의 특징적인 피크는 표 7에 나타난다.

[0351] 표 7: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 D의 d-간격

각도[°2 $\theta$ ]	d-간격[Å]	세기(정성적)
5.1	17.2	s
5.5	16.0	m
8.3	10.7	vw
9.0	9.8	w
13.4	6.6	m
14.5	6.1	s
14.8	6.00	m
15.5	5.73	w
16.6	5.33	w
17.1	5.17	m
18.1	4.91	m
19.1	4.64	s
19.5	4.54	vs
20.3	4.37	vs
21.7	4.10	m
22.7	3.91	m
23.2	3.84	m
24.2	3.67	w
25.1	3.55	m
26.0	3.42	m
26.9	3.32	w
28.5	3.13	w
29.2	3.06	m

[0352]

[0353] 실험예 51: 출발 물질로서 무정형 형태를 사용하여 결정형 E의 제조

[0354] 실험예 6에서 얻은 물질 70mg을 1.0ml의 t-부틸 메틸 에테르(TBME)에 현탁시켰다. 40 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 결정성 고체는 여과시켰고 질소하에서 1시간 동안 40 °C에서 건조시켰다. 결정형 E 58mg이 얻어졌고 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다.

[0355] 실험예 52: 출발 물질로서 무정형 형태를 사용하여 결정형의 제조

[0356] 실험예 6에서 얻은 물질 150mg을 4.0ml의 TBME에 현탁시켰다. 현탁액은 실내 온도에서 26시간 동안 교반되었다. 결정성 고체는 여과시켰고 공기하에서 실내 온도에서 5 분간 건조시켰다. 결정형 E 121 mg이 얻어졌고 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다. TG-FTIR(10 °C/분)는 실온 이상에서 시작되어 150 °C 이하에서 완결되는데, 약 5.1 %의 중량 감소를 보여주었고, 이는 TBME에 기인하였다. TBME의 양은 TBME-용매화합물의 존재를 알려준다.

[0357] X-선 분말 회절 패턴은 도 6에 나타내고 Å 단위의 d-간격 치에 대응하는 2θ에서의 특징적인 피크는 표 8에 나타난다.

[0358] 표 8: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 E의 d-간격

각도[°2θ]	d-간격[Å]	세기(정성적)
5.1	17.3	vs
5.5	16.2	m
8.4	10.6	m
9.0	9.8	m
10.9	8.1	w
11.8	7.5	w
13.5	6.6	m
14.7	6.0	vs
16.8	5.28	m
17.4	5.09	s
18.1	4.90	m
18.8	4.72	vs
19.7	4.51	m
20.2	4.39	s
20.8	4.26	s
22.0	4.04	m
23.0	3.86	w
24.0	3.70	w
25.2	3.54	m
25.6	3.48	m
29.6	3.02	w

[0359]

[0360] 실험예 53: 출발 물질로서 무정형 형태를 사용하여 결정형 F의 제조

[0361] 실험예 6에서 얻은 물질 250 mg을 65°C에서 교반하에 5.5ml의 테트라하이드로퓨란(THF)에 용해시켰다. 용액은 20 °C까지 냉각시켰고, 이때 비후한 페이스트 형태가 형성되었다. 3ml의 THF를 첨가하였고, 교반은 40 °C에서 1 시간 동안 계속하였다. 현탁액을 20°C까지 냉각시켰고, 교반을 3시간 동안 계속하였다. 결정성 고체를 여과시켰고 공기하에서 실내 온도에서 30 분간 건조시켰다. 결정형 F는 214 mg이 얻어졌고 PXRD 및 라만 분광기에 의해 확인되었다. TG-FTIR(10 °C/분)는 실온 이상에서 시작되어 130 °C 이하에서 완결되는데, 약 3.0 %의 중량 감소를 보여주었고, 이는 THF에 기인하였다. THF의 양은 비-화학양론적(non-stoichiometric)인 THF-용매화합물(THF-solvate)의 존재를 알려준다(이론적 모노-THF-용매화합물의 양은 12.5% THF이다).

[0362] X-선 분말 회절 패턴은 도 7에 나타내고 Å 단위의 d-간격 치에 대응하는 2θ에서의 특징적인 피크는 표 9에 나타난다.

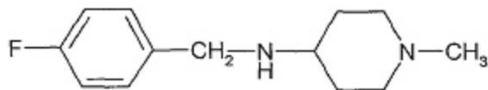


[0363] 표 9: 화학식 4로 표시되는 화합물의 결정형 F의 d-간격

각도[°2θ]	d-간격[Å]	세기(정성적)
4.6	19.0	w
5.5	16.0	m
6.8	13.0	m
11.3	7.8	w
13.7	6.4	m
14.2	6.2	m
14.6	6.1	w
15.4	5.74	w
16.7	5.29	w
17.6	5.04	m
18.3	4.83	m
19.2	4.62	m
19.7	4.50	m
20.5	4.34	m
20.9	4.24	vs
21.9	4.05	m
22.8	3.89	m
23.7	3.76	m
24.9	3.58	w
27.2	3.27	m

[0364]

[0365] 실험예 54: N-(4-플루오로벤질)-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드 헤미-타르트레이트의 제조

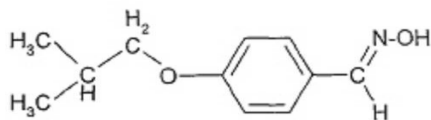


[0366]

a) 의 제조

[0367]

N-메틸-4-피페리돈(N-Methyl-4-pipendone (SM, 16.0 kg)) 및 4-플루오로벤질아민(17.7 kg, 1.00 당량)을 15 내지 19 °C에서 메탄올(110.2 kg, 8.70 -v/w SM)에 용해시켰고, 질소 하에 5% 팔라듐/C(0.59 kg, 3.68% - w/w SM)를 첨가시켰다. 벌크(bulk)를 23 내지 27°C까지 가열하였고, 수소 흡수가 멈출때까지(~11시간) 동일한 온도에서 ~5 바(bar)에서 수소화시켰다. 잔류 SM은 GC에 의해 체크하였고(이민(imine)<5%), 벌크는 투명하게 되었으며(1575 + GF92 여과지(filter papers)), 라인온 메탄올(5.1 kg, 0.40 - v/w SM)로 세척되었다. 용매는 감압(P = 265-60 mbar, T=35~40°C)하에서 증류되었고 오일이 들어있는 잔류물은 진공 상태에서 135 내지 140 °C, 8 내지 0.5 mbar에서 분별 증류에 의해 정제되어 생성물 22.15 kg(70%)을 제공하였다.



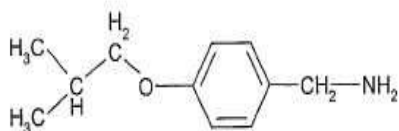
[0368]

b) 의 제조

[0369]

4-하이드록시벤즈알데하이드(SM, 60.0 kg)을 T = 15-25°C에서 디메틸포름아미드(dimethylformamide (142.5 kg, 2.50 -v/w SM))에 용해시켰고, 이후 고체 포타슘 카르보네이트(137.2 kg, 2.02 당량) 및 포타슘 이오다이드(8.1 kg, 0.10 당량)을 T <30 °C에서 첨가하였고 현탁액은 T=78-82°C까지 가열하였다. 농축기의 온도는 15°C로 고정하였고 이소부틸브로마이드(134.8 kg, 2.00 당량)가 4-5시간에 걸쳐 T=78-82 °C에서 현탁액에 첨가되었다. 첨가의 마지막에 있어서, 혼합물을 ~3시간 동안 T=78-82 °C에서 교반하였고, 잔류 SM은 HPLC(SM < 5%)에 의해 체크하였다. 현탁액을 T=20-30°C까지 냉각하였고, 100% 에탄올(213.1 kg, 4 50 -v/w SM)로 희석되었고, 15분간 T=20-30 °C에서 교반하였고, 마지막으로 카르보네이트 및 포타슘 브로마이드 과량을 제거하기 위해 원심 분리하였다. 라인 및 케이크를 100% 에탄올(82.4 kg, 1.74 -v/w SM)로 세척하였고, 이후 물 내의 50% 하이드록실아민

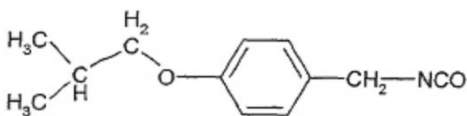
(hydroxylamine, 48.8 kg, 1.5 당량)을 첨가하여, 실내 온도에서 여과하였으며, 이후 벌크는 T=73-77℃까지 가열시켰고 이 온도에서 2 시간 동안 교반시켰다. 시료는 ICP(아카-11-알데히드(Aca-11-aldehyde) < 5%)를 위해 채취되었고 이후 벌크(bulk)는 감압(270-150 mbar, 45-55 ℃) 하에서 ~6 부피로 농축되었으며, T=45-55 ℃에서 잔류물은 물(404.5 kg, 6.74 -v/w SM)에 담겨있고, 잔류 에탄올은 진공(270-150 mbar, 45-55℃, 잔류 부피 ~10.4) 하에서 증류되었다. 벌크(bulk)는 벤젠 60-90(236.9 kg, 5.64 -v/w SM)으로 희석되었고 환류(reflux, T = ~60℃)에서 가열되어 완전한 용해(~15분, 가시적 체크(visual check))에 이르렀다. 용액을 8-12℃까지 냉각시켰고(결정화는 T~17 ℃에서 일어나고, 필요한 경우 씨드를 ~12℃에서 첨가한다), 이후 0-5℃까지 냉각하였다. T=0-5℃에서 2시간 동안 교반한 후, 벌크를 원심분리하였고 케이크를 벤젠 60-90(59.4 kg, 1.41 -v/w SM)을 두 부분으로 나누어 세척하고, 감압하에서 T=40℃에서 건조시켜서 생성물 86.7kg(91.3%)을 얻었다.



[0370] c) 의 제조

[0371] 전 단계인 b) 단계로부터의 생성물(SM, 40.0 kg)를 T = 20-25℃에서 100% 에탄올(229.5 kg, 7.26 -v/w SM)에 용해시켰고, 이후 무수 래니-니켈(anhydrous Raney-Nickel (5.8 kg, 14.6% -w/w SM))을 질소(KIF < 300 ppm 될 때까지, 촉매를 100% 에탄올로 세척한다) 하에 첨가하였으며, 현탁액을 T = -8--12℃까지 냉각하였다. 암모니아 가스(45.8 kg, 13 당량)를 진공하에서 ~8시간에 걸쳐 삽입관(cannula)을 통해 첨가하였고, 이후 현탁액을 T=48-50℃까지 가열하였다(내부 압력은 ~2.5 bar까지 상승한다). 벌크는 T=48-50 ℃ 및 압력=4 바에서 수소 흡수가 멈추고(~9 시간) 잔류 SM을 HPLC(SM < 0.5%)에 의해 체크할때까지 수소화되었다. 현탁액을 T=10-15℃까지 냉각시켰고, 암모니아 과량이 제거되었으며, 벌크는 투명하게 되었고(1575 + GF92 여과지(filter papers) + 여과기에 셀트록스 층(celtroxe layer on the filter)) 라인은 100% 에탄올(63.4 kg, 2.00 -v/w SM)로 세척하였다. 용매를 감압(P = 870-13 mbar, T = 42-50℃)하에서 증류하였고, 기름기 있는 녹색의 잔류물을 100% 에탄올(50.7 kg, 1.60 -v/w SM) 및 에틸 아세테이트(150.1 kg, 4.17 -v/w SM)로 희석하였으며 T=20-25℃까지 냉각하였다. 아세트산(19.9 kg, 1.60 당량)을 천천히 첨가하여 온도를 첨가 동안에 증가시켰으며(+ ~14 ℃), 벌크는 환류(T~ 70℃)까지 가열되어 완전한 용해에 도달하였다. 용액을 40-42 ℃까지 냉각시켰고, 씨드를 첨가하였으며 이후 현탁액을 결정화 온도(T = ~41℃)에서 30 분간 교반하였고, T=0-5℃까지 냉각하였고 이 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 벌크를 원심 분리하였고, 케이크를 차가운 에틸 아세테이트(2 x 9.4 kg, 2 x 0.26 -v/w SM)로 세척하였으며, 진공하에서 T=50 ℃에서 건조하여 아미노 아세테이트 형태 33.6 kg(67.9%)을 제공하였다.

[0372] 마실 수 있는 물(potable water)(42.2 kg, 1.60 Vol)에서 아미노 아세테이트 형태(26.4 kg)의 용액을 30%의 소듐 하이드록사이드(35.4 kg, -2.41당량)에 의해 T=10-25 ℃에서 염기화하고 이후 생성물을 T = 43-47 ℃에서 톨루엔(91.4 kg, 4.00 Vol)에서 추출하였다. 벌크를 T = 43-47 ℃에서 따라내었고(decanted), pH는 필요한 경우 30% NaOH를 첨가하여 14로 보정하였고, 상을 분리하였다. 유기 상을 마실 수 있는 물(35.1 kg, 1.33 Vol)에 의해 세척하였고, 이후 진공(P = 170-20 mbar, 표시됨(indicative)) T = 48-50 ℃하에서 건조하여 농축시켜 기름기 있는 잔류물과 함께 생성물을 만들었다.



[0373] d) 의 제조

[0374] c) 단계에서 얻은 생성물을 무수 톨루엔(68.5 kg, KF < 300 ppm, 3.00 Vol)에 용해시켰고, 용액을 스크러버(scrubber)가 갖춰진 포스젠화 반응기(phosgenation reactor)로 전달하여 라인을 무수 톨루엔(10.3 kg, 0.45 Vol)으로 세척하였다. 톨루엔 용액을 T = 0-5℃까지 냉각시켰고, 수소 클로라이드(hydrogen chloride)(가스, 4.0 kg, 1.00 당량.)를 3시간 내에 삽입관으로 최고 온도 10℃(Tmax=10℃)에서 천천히 도입하였다. 첨가의 종말에 있어서, 벌크는 T=97-103℃까지 가열하였고, 포스젠(16.6 kg, 1.5 당량)을 천천히 삽입관을 통해 도입하였다. 첨가의 종말에 있어서 혼합물을 추가적인 30분 동안 T=97-103℃에서 교반하였고, 반응은 IPC(TLC, 출발 물질 < 1%)에 의해 체크하였고 벌크는 T = 80-85 ℃까지 냉각시켰다. 용액을 동일한 온도에서 진공(P = 500 mbar, 표시됨(indicative)) 하에서 ~2.1 부피(Vol)로 농축하였고, 벌크는 체크하여 잔류 포스젠이 존재하지

않음을 확인하였고, 정제되지 않은 이소시아네이트 용액을 20-25℃까지 냉각시켰고, 드럼으로 방출시켜 분석하였다.

[0375] e) 화학식 4로 표시되는 표제 화합물의 제조:

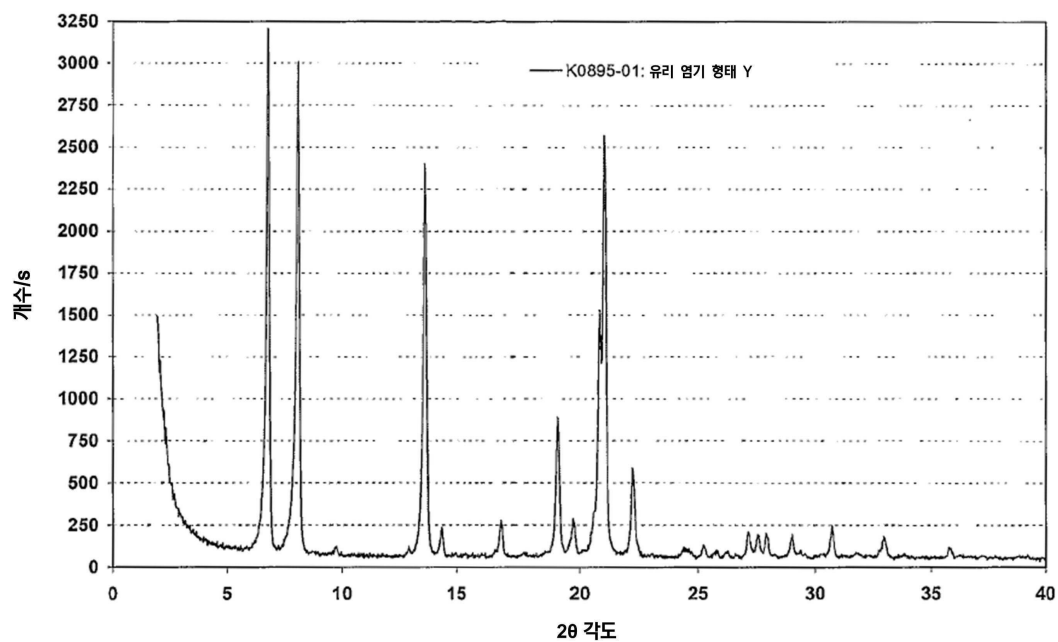
[0376] d)단계에서 얻은 생성물((-30% 톨루엔 용액, 1 당량)을 T = 38-42 ℃에서 40 분 내에 단계 THF(189.5 kg, 9.80 -v/w SM) 내의 a)에서 얻은 생성물(SM, 21.8 kg) 의 용액에 첨가하였다. 첨가의 종결점에서, 라인을 THF(9.7 kg, 0.50 v/w SM)로 세척하였고, 벌크는 T = 38-42℃에서 투명한 용액을 얻을 때(~3 시간)까지 교반하였으며 시료는 IPC(TLC, 아카-11-플루오라민(Aca-11-Fluoramine) < 1%)를 위해 채취되어, 유레아(urea) 형성의 완결을 체크하였다. 용매를 감압(P = 170-70 mbar, T = 22-25 ℃) 하에서 증류하였고, 고체 잔류물을 T = 40-45℃에서 100% 에탄올(132.5 kg, 7.69 -v/w SM)에 용해시켰다. 앞서 준비된 100% 에탄올(96.0 kg, 5.57 -v/w SM) 내의 L-(+)-타르타르산(8.1 kg, 1.10 당량.) 용액을 T = 40-45 ℃에서 첨가하였고, 라인을 100% 에탄올(3.3 kg, 0.19 -v/w SM)로 세척하였다. 용액을 35-38℃에서 냉각하였고 씨드를 첨가하였으며, 현탁액을 결정화 온도(T = ~37℃)에서 30분 동안 교반하였으며, 2시간 이내에 T = 0-5 ℃에서 냉각시켰다. 그리고 이 온도에서 추가적으로 2시간 동안 교반하였다. 벌크를 원심 분리하였고 케이크를 차가운 100% 에탄올(2 x 18.9 kg, 2 x 0.65 -v/w SM)로 세척하였으며 정제되지 않은 생성물의 건조 중량을 LOD(~ 46%)에 기초하여 측정하였다.

[0377] 정제되지 않은 타르트레이트 생성물(36.7 kg, SM, LOD로 측정한 것에 기초하여 측정된 건조 중량)은 환류(T = ~75℃)에서 100% 에탄올(205.4 kg, 7.08 -v/w SM, 포함된 적은 생성물을 포함하는 알코올)에 용해시키고, 이후 용액은 절대 0.3μ 카트리지(absolute 0.3 μ cartridge)를 통하여 환류 온도에서 여과시켰고 라인을 뜨거운 100% 에탄올(5.9 kg, 0.21 -v/w SM)로 행구었다. 용액을 48-50 ℃까지 냉각시켰고, 씨드를 첨가하였으며 현탁액을 결정화 온도(T = -49℃)에서 30분간 교반하였고, 2 시간 내에 T = 20-22℃에서 냉각시켰다. 그리고 이 온도에서 추가적으로 2시간 동안 교반시켰다. 벌크를 원심 분리 하였고, 케이크를 선-여과된 차가운 100% 에탄올(2 x 18.9 kg, 2 x 0.65 -v/w SM)에 의해 세척하였으며 생성물을 진공 하에서 적어도 60시간 동안 T = 45 ℃에서 건조시켰다.

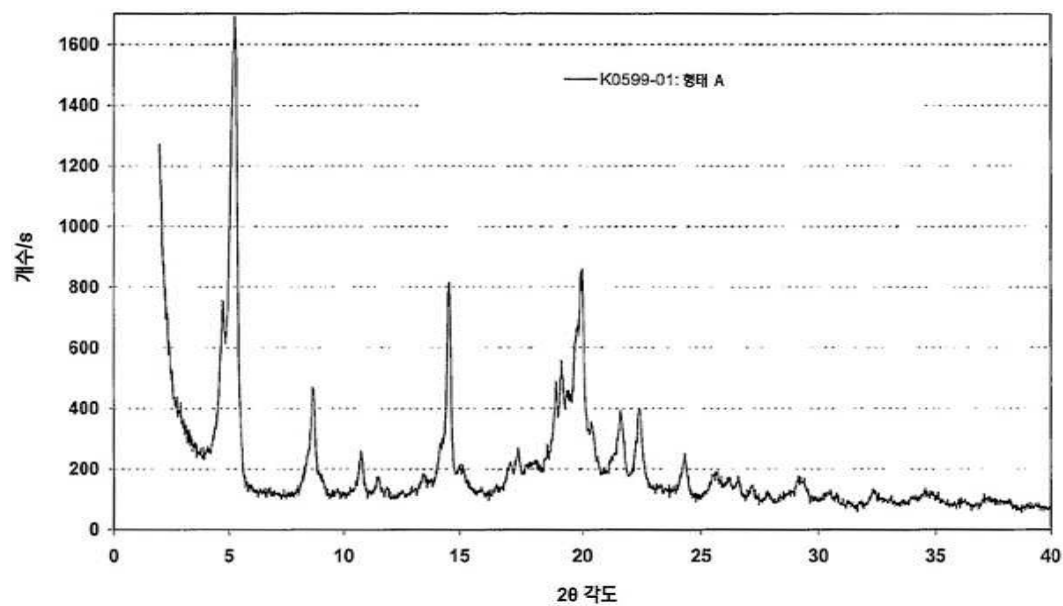
[0378] 미리 여과되고 가스가 제거된 메틸 에틸 케톤(pre-filtered and degassed methyl ethyl ketone, 149.3 kg, 7.00 Vol) 내에서의 화학식 4로 표시되는 화합물(SM, 26.5 kg)의 현탁액을 T = 58-63℃로 가열시켰고, 이 온도에서 질소 분위기 하에서 8시간 동안 교반시켰다. IPC(powder X-ray, DSC, IR) 를 위한 시료를 각각 2시간 교반 시 채취하였다. 혼합물을 ~4.5 시간 내에 T=12-17℃까지 냉각시켰고, 동일한 온도에서 ~2시간 동안 교반하였으며, 이후 생성물을 원심 분리하고 케이크를 차가운(15 ℃), 선-여과되고 가스가 제거된 메틸 에틸 케톤(2x10.7 kg, 2x0.50 Vol)으로 세척하였다. 젖은 생성물을 ~15시간 동안 진공에서(in vacuo) T = 12-17 ℃에서 건조시켰고, 방출되고 질소하에 포장하여 화학식 4로 표시되는 표제 화합물의 형태 C 25.2kg(51.1%) 을 제공하였다.

도면

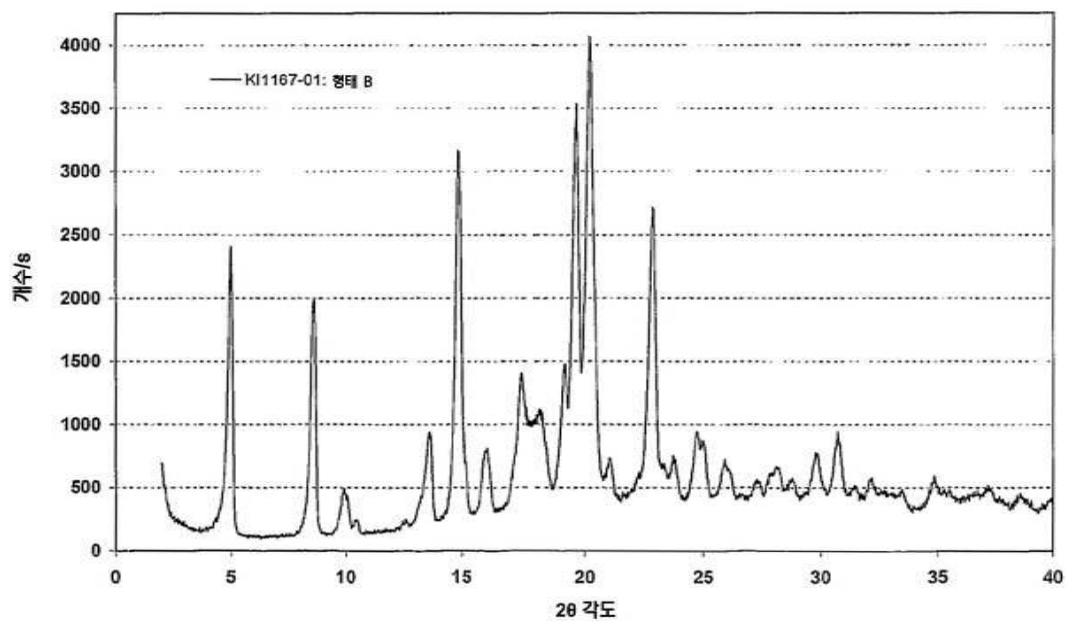
도면1



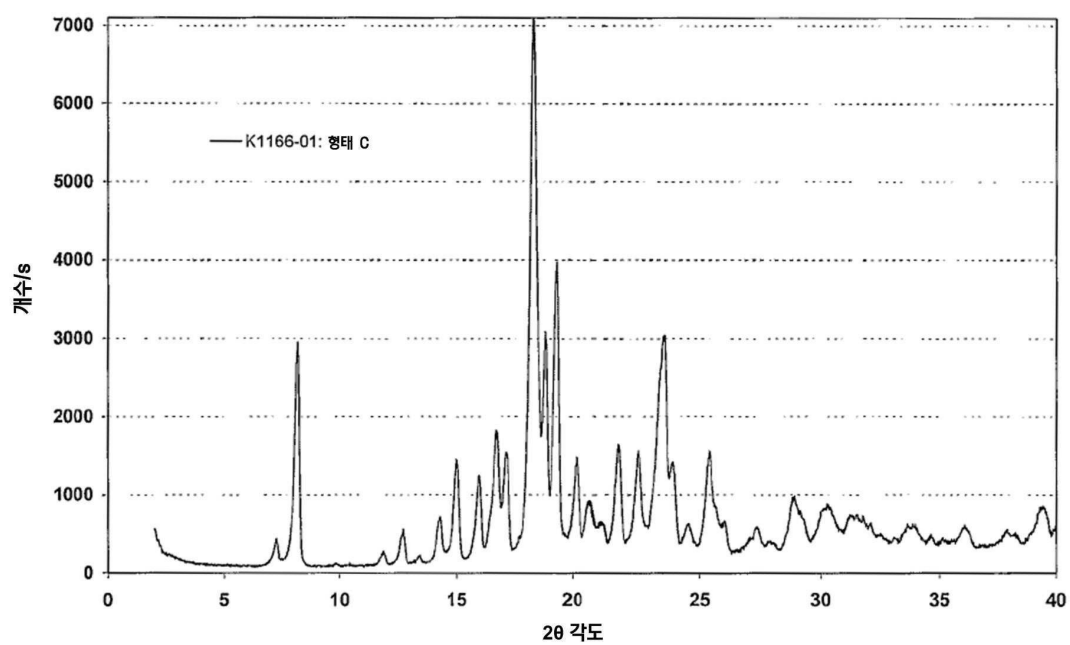
도면2



도면3

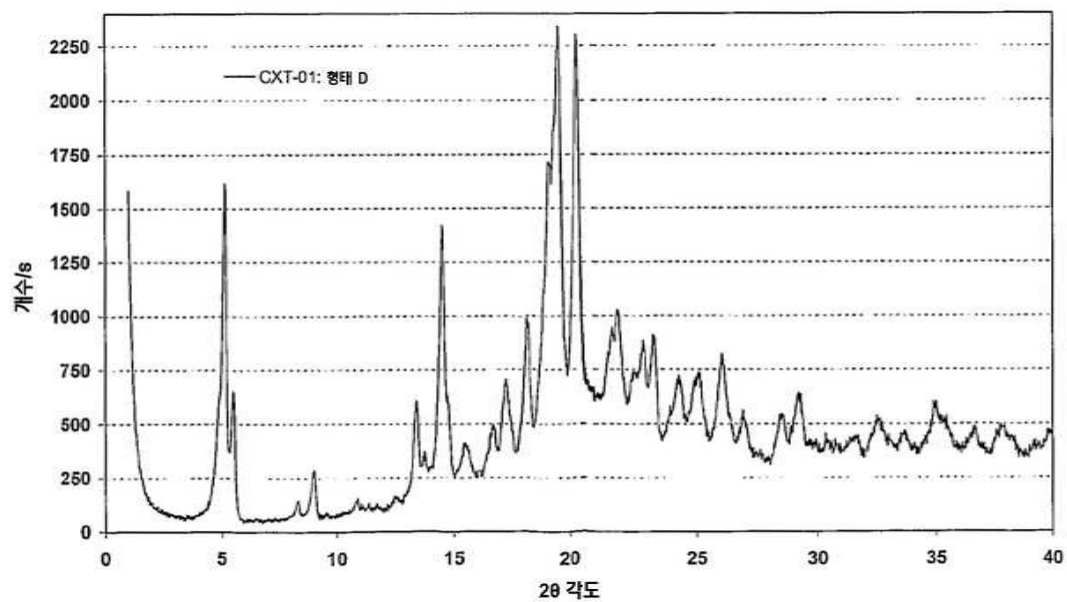


도면4

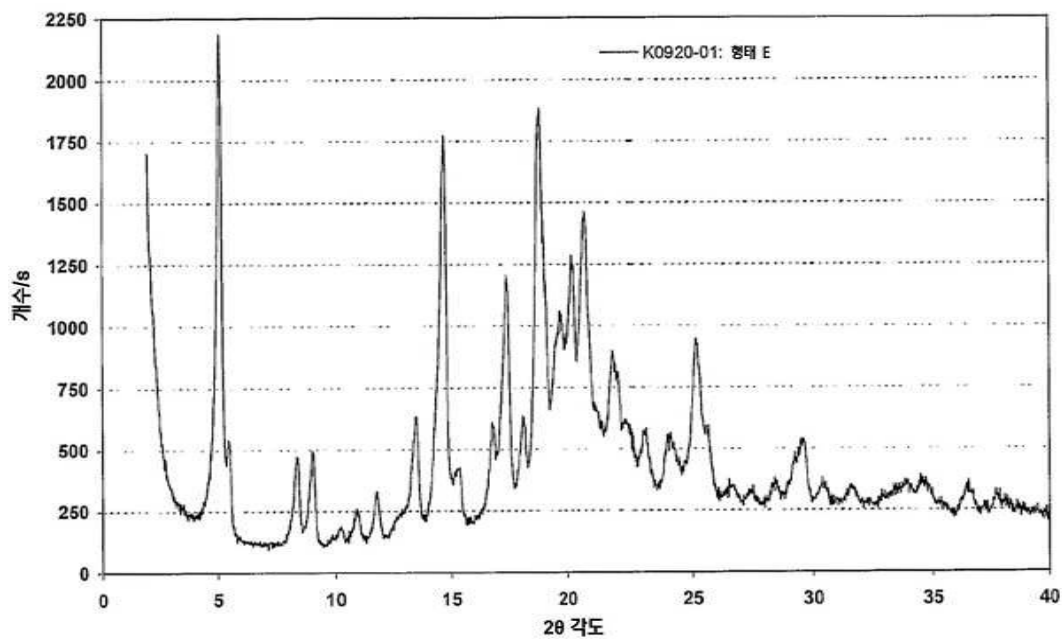




도면5



도면6



도면7

