(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150519
(43) 공개일자 2024년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01D 15/36 (2006.01) *A01N 57/20* (2006.01)
B01D 15/18 (2006.01) *B01D 15/34* (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01D 15/361 (2013.01)
A01N 57/20 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032418(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년07월17일
심사청구일자 2024년09월27일
(62) 원출원 특허 10-2020-7004258
원출원일자(국제) 2018년07월17일
심사청구일자 2021년07월07일
(85) 번역문제출일자 2024년09월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/042503
(87) 국제공개번호 WO 2019/018406
국제공개일자 2019년01월24일
(30) 우선권주장
62/533,944 2017년07월18일 미국(US)
62/653,736 2018년04월06일 미국(US)

(71) 출원인
바스프 에스이
독일 루트비히스하펜 암 라인 67056 칼-보슈-스트라세 38
(72) 발명자
필즈, 스티븐 크레이그
미국 21202 메릴랜드주 볼티모어 #605 엘리시아나 스트리트 1001
오버홀저, 매튜 리처드
미국 19810 델라웨어주 윌밍턴 스톤 크롭 로드 101
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 20 항

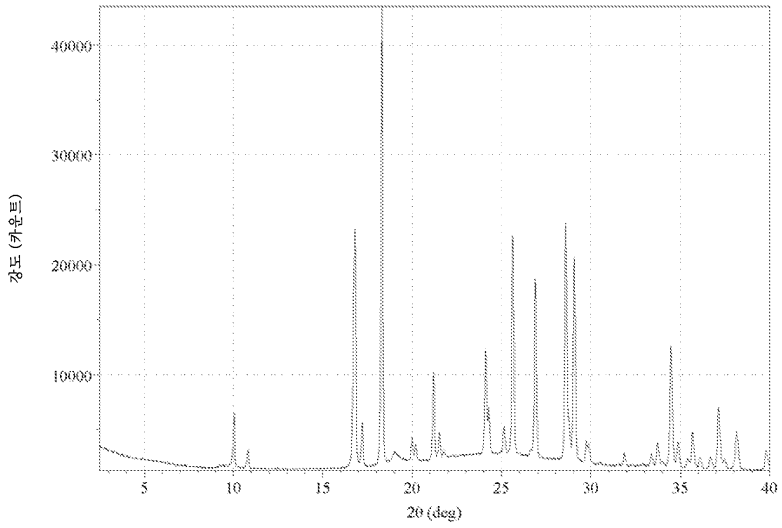
(54) 발명의 명칭 **L-글루포시네이트의 정제 방법**

(57) 요 약

L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 단리하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 방법은 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킨 후, 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 수득하는 것을 포함한다. L-글

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물을 충분한 시간 동안 승온에 적용하여 글루타메이트가 피로글루타메이트로 전환되도록 한 후, 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 수득한다. 대안적으로 글루타메이트는 효소적 전환에 의해 피로글루타메이트로 전환될 수 있다. 정제된 L-글루포시네이트는 최종 조성물 중에 L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 피로글루타메이트의 합계의 90% 이상의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 출발 조성물 중 글루타메이트의 일부는 결정화 단계를 사용하여 L-글루포시네이트로부터 분리될 수 있다. 결정질 L-글루포시네이트 암모늄을 포함하여, L-글루포시네이트 물질의 고체 형태가 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류
B01D 15/1821 (2013.01)
B01D 15/34 (2013.01)

(72) 발명자
그린, 브라이언 마이클
미국 21093 메릴랜드주 루터빌 펄스 로드 10751 스위트 300
쿨카니, 사미르
미국 06333 코네티컷주 이스트 라임 메이플 트리 레인 10108
넬슨, 제니퍼
미국 46901 인디애나주 코코모 노스 674 웨스트 750
안드레스, 페트리샤
미국 47906 인디애나주 웨스트 라파예트 시카모어 레인 2307

명 세 서

청구범위

청구항 1

L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 50 중량% 이상의 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환함으로써, L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는 방법이며,

승온에서 충분한 기간 동안 L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 L-글루포시네이트 조성물을 반응시켜 글루타메이트의 50 중량% 이상을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계; 및

피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트 (L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 피로글루타메이트의 합계의 90 중량% 이상)의 조성물을 수득하는 단계

를 포함하는 방법으로서,

상기 승온이 120℃ 내지 180℃의 온도를 포함하고,

상기 충분한 기간이 2시간 내지 18시간을 포함하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물 중 초기 글루타메이트의 일부를 먼저 결정화 및 여과에 의해 L-글루포시네이트로부터 분리한 후, 조성물 중 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 분리된 글루타메이트를, D-아미노산 옥시다제 및 트랜스아미나제 및 글루타메이트를 사용하여 D-글루포시네이트를 L-글루포시네이트로 전환시키는 효소적 반응에 재순환시키는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 피로글루타메이트로부터 L-글루포시네이트의 단리를 이온 교환을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 5

L-글루포시네이트를 제조하는 방법으로부터의 부산물로서의 2-옥소글루타르산을 정제하는 방법이며,

글루타메이트로부터의 아민 기를 사용하여 트랜스아미나제 (TA) 효소에 의해 PPO (2-옥소-4-(히드록시(메틸)포스피노일)부티르산) 를 L-글루포시네이트로 아미노화하는 단계;

이온 교환에 의해 조성물로부터 2-옥소글루타르산을 단리하여 70 중량% 이상의 2-옥소글루타르산의 조성물을 수득하는 단계; 및

70 중량% 이상의 2-옥소글루타르산을 과산화수소와 접촉시켜 70 중량% 이상의 숙신산의 조성물을 수득하는 단계

를 포함하는 방법으로서,

상기 조성물 중 초기 글루타메이트의 일부를 먼저 결정화 및 여과에 의해 L-글루포시네이트로부터 분리한 후, 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 산을 첨가하여 글루타메이트의 결정화를 유발하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 산이 황산, 염산, 인산, 포름산 및 아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방

법.

청구항 8

제6항에 있어서, 조성물을 상기 산의 첨가 전, 그 동안 또는 그 후에 승온으로 가열하는 것인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 산이 황산, 염산, 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, pH를 pH 3 내지 pH 4로 조정하는 것인 방법.

청구항 11

L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킴으로써 L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는 방법이며,

황산을 첨가하여 조성물을 pH 3.7로 만들어 글루타메이트를 결정화하고, 조성물로부터 고체 글루타메이트를 제거하는 단계;

조성물을 승온에서 충분한 기간 동안 반응시켜 나머지 글루타메이트의 50 중량% 이상을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계;

조성물의 부피를 감소시키는 단계;

조성물의 pH가 pH 6 내지 pH 7일 때까지 수산화나트륨을 첨가하는 단계;

조성물을 5℃ 내지 혼합물의 동결점 (-10 내지 -20℃)의 온도로 냉각시키며, 그 동안 황산나트륨이 침전되는 단계;

조성물로부터 황산나트륨 결정을 여과하는 단계;

조성물을 이온 교환 수지와 접촉시켜 피로글루탐산을 제거하고 70 중량% 이상의 L-글루포시네이트의 조성물을 수득하는 단계; 및

70 중량% 이상의 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 감소시키는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 고체로 감소시키는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 제초제에 사용하는데 적합한 양으로 농축시키는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 고체 글루타메이트를 여과 또는 원심분리에 의해 조성물로부터 제거하는 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 조성물의 부피를 진공 증류, 막 분리, 증발, 박막 증발, 또는 와이핑 필름 증발에 의해 감소시키는 것인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 황산나트륨 결정을 여과 또는 원심분리에 의해 조성물로부터 여과하는 것인 방법.

청구항 17

제4항 또는 제11항에 있어서, 이온 교환을 사용하여 단리된 L-글루포시네이트를 메탄올과 접촉시켜 무기 염을 침전시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트.

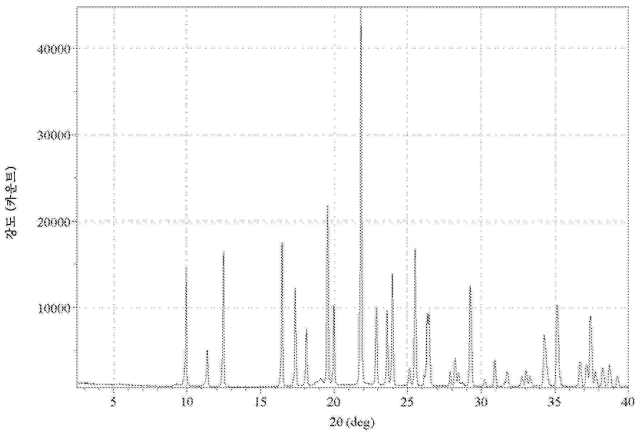
청구항 19

제18항에 있어서, XRPD 패턴이 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트.

청구항 20

제18항에 있어서, XRPD 패턴이 도 3에 따른 것인 L-글루포시네이트.

[도 3]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호-참조

[0002] 본 출원은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된 2017년 7월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/533,944 및 2018년 4월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/653,736에 대해 우선권을 주장한다.

[0003] 분야

[0004] L-글루포시네이트의 정제 방법이 본원에 기재된다.

배 경 기 술

[0005] 제초제 글루포시네이트는 독성학적 또는 환경적 관점으로부터 가장 안전한 제초제 중 하나로 간주되는 비-선택적, 엽면-적용 제초제이다. 현재 글루포시네이트를 위한 상업용 화학적 합성 방법은 L- 및 D-글루포시네이트의 라세미 혼합물을 생성한다 (Duke et al. 2010 Toxins 2:1943-1962). 그러나, L-글루포시네이트 (또한 포스피노트리신 또는 (S)-2-아미노-4-(히드록시(메틸)포스포노일)부탄산으로 공지됨)는 D-글루포시네이트보다 훨씬 더 강력하다 (Ruhland et al. (2002) Environ. Biosafety Res. 1:29-37).

[0006] 따라서, 단지 또는 주로 활성 L-글루포시네이트 형태를 제조하는 방법이 요구된다. 이전에, 순수한 L-글루포시네이트, 또는 L-글루포시네이트가 풍부한 D- 및 L-글루포시네이트의 혼합물을 생성하는 비용 효과적인 방법은

이용가능하지 않았다.

발명의 내용

[0007] L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 단리하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 방법은 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킨 후, 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 수득하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물을 충분한 시간 동안 승온에 적용하여 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킨 후, 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 수득한다. 또 다른 실시양태에서, 효소적 전환에 의해 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킨 후, 이온 교환에 의해 조성물로부터 피로글루타메이트를 제거하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 포함하는 조성물을 수득한다. 조성물의 부피를 감소시켜 L-글루포시네이트의 농축된 용액을 수득하거나, 부피를 감소시켜 L-글루포시네이트의 고체 분말을 수득할 수 있다. 한 실시양태에서, 정제된 L-글루포시네이트는 최종 조성물 중에 L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 피로글루타메이트의 합계의 70% 이상, 80% 이상 또는 90% 이상의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 출발 조성물 중 글루타메이트의 일부는 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키기 전에 결정화 단계에 의해 L-글루포시네이트로부터 분리된다. 또한, L-글루포시네이트가 제거된 후 조성물로부터 2-옥소글루타르산 (본원에서 2-옥소글루타레이트로도 지칭됨)을 단리하는 방법이 본원에서 제공된다. 2-옥소글루타르산을, 예를 들어 이온 교환에 의해 제거하여 실질적으로 순수한 2-옥소글루타르산의 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이를 실질적으로 순수한 숙신산으로 용이하게 전환시킬 수 있다.

[0008] 본원에 기재된 방법은 L-글루포시네이트의 실질적으로 순수한 조성물을 생성한다. 추가의 실시양태에서, 상기 방법은 실질적으로 순수한 2-옥소글루타르산의 조성물을 생성한다. L-글루포시네이트 물질의 결정질 형태가 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A에 대한 Cu-Kα 방사선으로 수집된 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 열중량측정 분석 (상부 트레이스) 및 시차 주사 열량측정법 (하부 트레이스)에 의해 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A에 대해 수집된 열 데이터를 나타낸다.

도 3은 L-글루포시네이트 형태 B에 대한 Cu-Kα 방사선으로 수집된 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 4는 열중량측정 분석 (상부 트레이스) 및 시차 주사 열량측정법 (하부 트레이스)에 의해 L-글루포시네이트 형태 B에 대해 수집된 열 데이터를 나타낸다.

도 5는 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C에 대한 Cu-Kα 방사선으로 수집된 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 6은 열중량측정 분석 (상부 트레이스) 및 시차 주사 열량측정법 (하부 트레이스)에 의해 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C에 대해 수집된 열 데이터를 나타낸다.

도 7은 L-글루포시네이트 형태 D에 대한 Cu-Kα 방사선으로 수집된 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 8은 열중량측정 분석 (상부 트레이스) 및 시차 주사 열량측정법 (하부 트레이스)에 의해 L-글루포시네이트 형태 D에 대해 수집된 열 데이터를 나타낸다.

도 9는 L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E에 대한 Cu-Kα 방사선으로 수집된 XRPD 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] L-글루포시네이트 (또한 포스피노트리신 또는 (S)-2-아미노-4-(히드록시(메틸)포스포노일)부탄산으로 공지됨)의 실질적으로 정제된 조성물의 제조를 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본원에 참조로 포함된 2017년 2월 28일에 출원된 미국 특허 출원 번호 15/445,254 ("254 출원")는 L-글루포시네이트의 제조를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 D-글루포시네이트를 PPO (2-옥소-4-(히드록시 (메틸)포스피노일)부티르산)으로 산화적 탈아미노화한 후, 1종 이상의 아민 공여자로부터의 아민 기를 사용하여 PPO를 L-글루포시네이트로 특이적 아미노화시키는 것을 포함한다. 이들 2개의 반응을 합함으로써, 라세미 글루포시네이트 혼합물 중 L-글루포시네이트의 비율은 실질적으로 증가될 수 있다. 따라서, '254 출원의 방법은 라세미 D-/L-글루포시네이트 혼합물을

출발 혼합물로서 사용하고 불활성 D-형태를 활성 L-형태로 전환시킬 수 있다. '254 방법의 방법은 L-글루포시네이트, PPO, 및 D-글루포시네이트의 혼합물을 포함하는 조성물을 생성하며, 여기서 L-글루포시네이트는 L-글루포시네이트, PPO, 및 D-글루포시네이트의 혼합물 중에서 우세한 화합물이다. 글루타메이트 또는 L-글루타메이트가 PPO의 L-글루포시네이트로의 아미노화에서 아민 공여자로서 사용될 때, 글루탐산 (L-글루탐산, D-글루탐산, 또는 2종의 조합물을 지칭함)으로도 알려진 글루타메이트 (이는 L-글루타메이트, D-글루타메이트, 또는 2종의 조합물을 지칭함)는 조성물 중에 존재할 수 있다.

[0011] 반응후 혼합물 중 2-옥소글루타레이트, PPO, 및 글루탐산으로부터 L-글루포시네이트의 분리는 전형적으로 다중 작업을 필요로 하는데, 이는 이들 성분의 화학적 구조 및 화학적 특성이 매우 유사하기 때문이다. L-글루탐산이 L-글루포시네이트에 비해 고농도로 존재하고 L-글루포시네이트와 구조적으로 유사하기 때문에 이는 주요 도전 과제를 제시한다.

[0012] I. 정제 방법

[0013] L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는 방법이 본원에서 제공된다. 상기 방법은 L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것을 포함한다. 조성물을 충분한 기간 동안 승온에 적용시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트 (본원에서 피로글루탐산으로도 지칭됨)로 전환시킴으로써 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, 모두 본원에 참조로 포함된 PCT 2010/013242, 문헌 [U.S. 2003/0018202, Corma et al. (2007) Chem. Rev. 107:2411-2502, Purwaha et al. (2014) Anal. Chem. 86(12):5633-5637, Dubourg et al. (1956) Bulletin de la Societe Chimique de France 1351-1355, 및 Helv. Chim. Acta (1958) 181]를 참조한다. 대안적으로, 글루타메이트는 효소적 변형에 의해 피로글루타메이트로 전환될 수 있다. 생성된 혼합물을 양이온 교환 수지에 노출시킬 때, 글루포시네이트 (및 존재하는 경우, 글루타메이트)는 전형적으로 피로글루탐산보다 더 강하게 흡착된다. 생성된 혼합물을 음이온 교환 수지에 노출시킬 때, 피로글루탐산은 전형적으로 글루포시네이트보다 더 강하게 흡착된다.

[0014] 글루탐산의 피로글루탐산으로의 비-효소적 전환의 경우, 산성 pH가 바람직하다. 반응 혼합물이 이미 산성이 아닌 경우, 산을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 조정할 수 있다. pH를 조정하는데 사용될 수 있는 적합한 산은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 인산, 아세트산, 또는 pKa < 5인 임의의 다른 물질을 포함한다. 예를 들어 본원에 참조로 포함된 DE 3920570 C2를 참조한다. pH는 약 0.4 내지 약 7의 값, 약 1.0 내지 약 6.0의 값, 약 2.0 내지 약 5.0의 값, 또는 약 2.5 내지 약 3.5의 값으로 조정될 수 있다.

[0015] 명시된 바와 같이, 충분한 기간 동안 조성물을 승온에 적용시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시킴으로써 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킬 수 있다. 승온은 적어도 100℃, 적어도 110℃, 적어도 120℃, 적어도 130℃, 적어도 140℃, 적어도 150℃, 적어도 160℃, 적어도 170℃, 적어도 180℃, 또는 적어도 190℃일 수 있다. 전형적으로, 승온은 약 120℃ 내지 약 180℃의 범위일 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 물질의 온도를 승온으로 증가시키기 위한 적합한 임의의 방법이 사용될 수 있고, 이는 본원에 기재된 방법 내에 포괄된다. 예를 들어, 승온은 적당한 압력 하에 오토클레이브에서 혼합물 또는 조성물을 가열하거나; 가열 맨틀, 비등 플레이트, 오일 또는 실리콘 조를 사용하여 순수하게 또는 고비점의 불활성 용매 중에서 가열하거나; 재킷 반응기 내에서 재순환시키거나; 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 열을 적용하기 위해 사용되는 임의의 다른 방법에 의해 도달될 수 있다. 열선총 및 개방형 화염의 사용이 또한 이러한 방법에 포괄된다.

[0016] 본원에서 사용되는 용어 성분의 "대부분"은 성분의 적어도 50 중량%의 양을 지칭한다. 예를 들어, 용어 "대부분"은 성분의 50 중량% 이상, 55 중량% 이상, 60 중량% 이상, 65 중량% 이상, 70 중량% 이상, 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85 중량% 이상, 90 중량% 이상, 95 중량% 이상 또는 99 중량% 이상을 지칭할 수 있다.

[0017] 특정 성분과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 정제된"은 성분이 조성물 내에 존재하는 총 성분의 합계의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상의 양으로 조성물에 존재하는 것을 의미한다.

[0018] 글루타메이트의 피로글루타메이트로의 전환은 대부분의 글루타메이트가 피로글루타메이트로 전환되도록 충분한 기간 동안 진행된다. 일반적으로, 대부분의 글루타메이트는 약 2시간 내지 약 20시간 (예를 들어, 약 2시간 내지 약 15시간) 내에 전환된다. 즉, 승온 하의 전환 시간은 약 2시간 이상, 약 3시간 이상, 약 4시간 이상, 약 5시간 이상, 약 6시간 이상, 약 7시간 이상, 약 8시간 이상, 약 9시간 이상, 약 10시간 이상, 약 11시간 이상,

약 12시간 이상, 약 13시간 이상, 약 14시간 이상, 약 15시간 이상, 약 16시간 이상, 약 17시간 이상, 약 18시간 이상, 약 19시간 이상, 또는 약 20시간 이상일 수 있다.

[0019] 반응 혼합물은 글루탐산을 피로글루탐산으로 전환시키기 전 또는 후에 농축될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 임의의 수단, 예컨대 증류, 예를 들어 진공 하의 증류, 박막 증발, 와이핑 필름 증발, 투과증발, 역삼투 등이 사용될 수 있다. 원하는 경우에, 농축에 의해 제거된 물 및 기타 휘발성 물질을 공정에서 사용하기 위해 재순환시킬 수 있다. 임의로, 반응 혼합물로부터 수증기 및 기타 휘발성 물질을 제거함으로써 반응 혼합물을 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환 동안 농축시킬 수 있는데, 이는 이러한 작동 방식이 시간 및 에너지를 가장 효율적으로 이용하기 때문이다.

[0020] 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환 후, 반응 혼합물을 흡착제 또는 다른 고체 물질로 처리하여 L-글루포시네이트의 손실 없이 색을 감소시키거나 제거할 수 있다. 적합한 흡착제는 활성 목탄 (활성탄으로도 알려짐), 골탄 등을 포함한다. 중합체 물질, 예컨대 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 4,950,332에 기재된 것들, 또는 다른 이온 교환 수지가 반응 혼합물의 탈색을 위한 상업적 작업에서 특히 유용할 수 있다. 반응 혼합물을 탈색시키기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 처리를 사용할 수 있다.

[0021] 한 실시예에서, 피로글루탐산으로의 전환 후에 동일한 반응 혼합물의 일부에 다양한 양의 활성탄을 첨가할 수 있다. 실온에서 대략 20분 동안 혼합한 후, 활성탄을 예비-세척된 셀라이트®의 층 상에서 여과할 수 있다. 이어서, 필터 케이크를 물로 세척하고, 케이크 세척물을 여과물과 합하였다. 이 실시예에서, 내부 표준으로서 피로글루탐산을 사용하여 여과물을 비처리된 샘플과 비교하여 L-글루포시네이트 회수에 대해 확인한 경우, 하기 표는 회수 및 색상 관찰을 나타낸다.

[0022]

Wt% 활성탄	L-글루포시네이트 회수	색 관찰
0.25	104%	약간 오렌지색
0.5	103%	약간 오렌지색
1.0	98%	약간 오렌지색
3.0	103%	무색
5.0	98%	무색

[0023] 한 실시양태에서, 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환 후, 반응 혼합물을 20℃ 미만의 온도로 냉각시킬 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 반응 혼합물을 반응 전에 황산을 사용하여 약 pH 3으로 조정하고, 이어서 글루탐산을 피로글루탐산으로 전환시킨 후 수산화나트륨을 사용하여 약 pH 6으로 조정하고, 이어서 반응 혼합물의 동결점 (예를 들어, 약 5℃ 이하) 바로 위의 온도로 냉각시킨다. 임의로, 반응물을 냉각 전에 상기 기재된 바와 같이 농축 및/또는 탈색시킨다. 이 절차에 대한 이점은 황산나트륨이 반응 혼합물로부터 침전 또는 결정화될 것이라는 점이다. 무수 또는 수화 형태일 수 있는 고체 황산나트륨은 실질적으로 순수하고, 여과, 원심분리, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 액체로부터 고체를 분리하기 위한 임의의 다른 적합한 수단에 의해 반응 혼합물로부터 제거될 수 있다. 임의로, 결정화를 개시하기 위해 무수 또는 수화된 황산나트륨의 시드 결정을 혼합물에 첨가할 수 있다.

[0024] 증발 농축, 냉각 결정화 및 여과의 조합에 의해 달성되는 염 제거는 막 분리 공정과 비교하여 특히 효율적이지는 않다. 기술이 널리 개발되어 있기 때문에 다양한 분리를 달성하기 위해 막 분리기가 많은 산업에서 사용되고; 통상적인 기술의 기재는 문헌 ["Unit Operations of Chemical Engineering", W. L. McCabe, J. C. Smith and P. Harriott, sixth edition; McGraw-Hill, 2001; ISBN: 0070393664]에서 찾아볼 수 있다. 문헌 ["Ultrafiltration Handbook", M. Cheryan, Technomic Publishing, 1986; ISBN: 0877624569]에 기재된 역삼투 및 한외여과는 상업적 규모로 실시되는 막 분리의 예이다. 용어 "나노여과"는 역삼투 막의 세공보다 크지만 한외여과 막의 세공보다 작은 세공을 갖는 막을 사용하는 분리를 기재하는데 사용된다. 막 세공 크기는 많은 용도에서 막이 세공 크기의 차이에 기초하여 혼합물의 성분을 분리하기 위해 선택되기 때문에 중요한 파라미터이다. 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,447,635에는 염 및 다른 저분자량 용질이 아이오파미돌의 수용액, X-선 조영제로부터 제거되고; 동시에 아이오파미돌의 용액이 농축되는 막 분리 공정이 개시되어 있다. 막 분리 공정은 생성물 스트림의 순도를 최적화하기 위해 다른 유닛 작업과 조합되어 사용될 수 있다. 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 5,811,581에는 아이오파미돌을 함유하는 수성 스트림이 크로마토그래피 분리에

이어서 막 분리 공정에 의해 먼저 정제되는 방법이 개시되어 있고; 예에는 조합 기술을 사용하여 아이오파미돌이 고순도 및 고수율로 수득될 수 있다는 것이 교시되어 있다.

[0025] 막은 글루탐산을 피로글루탐산으로 전환시키기 전 또는 후에 L-글루포시네이트 혼합물로부터 무기 염 및 일부 물을 제거하는데 사용될 수 있다. L-글루포시네이트를 함유하는 혼합물은 막 분리기를 통해 펌핑될 수 있고, 그 결과 무기 염 및 일부 물은 막을 통해 L-글루포시네이트 혼합물로부터 멀리 이동한다. 염은 글루탐산 전환 전 pH를 조정하기 위해 사용되는 산의 나트륨 염, 예를 들어 황산이 pH를 조정하기 위해 사용되는 경우에 황산나트륨, 또는 pH를 조정하기 위해 염산이 사용되는 경우에 염화나트륨을 포함할 수 있다. 선택된 막은 일부 글루탐산 및/또는 피로글루탐산이 염 및 물과 함께 통과하도록 할 수 있다.

[0026] 적합한 막은 셀룰로스, 폴리카르보네이트, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리술폰, 폴리락트산, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐리딘 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 천연 또는 합성 중합체로부터 제조될 수 있다. 중합체는 원하는 경우 화학적으로 개질될 수 있다. 대안적으로, 세라믹 막이 사용될 수 있다. 미국 특허 번호 3,556,305; 3,556,992; 3,628,669; 및 3,950,255는 막을 제조하는 방법 및 분리 공정에서의 그의 용도를 개시한다. 막 분리를 위한 표준 장치가 막 분리에 사용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 막이 플레이트-및-프레임 구성을 위한 편평 시트 또는 쉘-및-튜브 구성을 위한 중공 섬유 튜브를 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 구성으로 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 나선형 권취식 막 모듈은 이러한 목적을 위해 사용될 때 특히 효율적일 수 있다. 미국 특허 번호 3,228,876; 3,401,798; 및 3,682,317은 상업적 작업에 적합한 여러 막 구성을 개시하고 있다.

[0027] L-글루포시네이트 혼합물은 단일 통과 또는 여러 번의 통과로 막 분리기를 통해 펌핑되어 목적하는 수준의 탈염 및 농도에 도달할 수 있다. 생성된 탈염 및 농축된 L-글루포시네이트 혼합물을 원하는 경우에 추가로 정제할 수 있다.

[0028] L-글루포시네이트는 피로글루타메이트 및 조성물의 임의의 다른 성분으로부터 단리되어 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 조성물을 수득할 수 있다. 용어 "실질적으로 정제된 L-글루포시네이트" 또는 "실질적으로 순수한 L-글루포시네이트"는 최종 조성물 중 L-글루포시네이트의 양이 최종 조성물 중 L-글루포시네이트, 글루타메이트, 피로글루타메이트, 및 임의의 다른 성분의 합계의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상임을 나타내는데 사용된다.

[0029] 일부 경우에, 글루타메이트는 효소적 변형에 의해 피로글루타메이트로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 3,086,916을 참조한다. 이러한 방식으로, 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제 (예를 들어, E.C. 2.3.2.5)를 L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 조성물에 글루타메이트가 피로글루타메이트로 전환되도록 하는데 충분한 시간 동안 첨가할 수 있다. 전환에 충분한 시간의 양은 반응에서 사용되는 효소의 활성 및 농도에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 시간은 적어도 2시간, 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 8시간, 적어도 10시간, 적어도 12시간, 또는 그 초과일 것이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 결정화 단계를 사용하여 글루타메이트의 일부를 제거한 후 나머지 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킬 수 있다. 이러한 방식으로, 제1 단계에서, 글루타메이트의 일부는 결정화되고 여과, 원심분리, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 임의의 다른 적합한 고체-액체 분리 공정에 의해 출발 조성물로부터 제거될 수 있다. 예를 들어, 존재하는 글루타메이트의 0.1 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 1 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상 또는 20 중량% 이상이 결정화되어 출발 조성물로부터 제거될 수 있다. 결정화된 글루타메이트는 예를 들어 D-글루포시네이트의 후속적인 효소적 변형에서 재사용될 수 있다.

[0031] 결정화를 위해, 산을 첨가하여 조성물을 약 3 내지 약 5 (예를 들어, 약 3.5 내지 약 4.5, 약 3.5 내지 약 3.8, 또는 약 3.7 내지 약 4.2)의 pH로 조정할 수 있다. pH 조정에 적합한 산은 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 인산, 아세트산, 또는 pKa < 5인 임의의 다른 물질을 포함한다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 DE 3920570 C2를 참조한다.

[0032] 일부 예에서, 조성물의 온도는 조심스럽게 제어된다. 이러한 방식으로, 조성물을 약 30℃, 약 35℃, 약 40℃ 등의 온도로 가열한 후, 산을 첨가할 수 있다. 산, 예를 들어 진한 염산 또는 황산을 반응 혼합물이 들어있는 적합한 용기에 연속적으로 또는 부분적으로 느린 속도로 첨가한다. 산 첨가 동안 혼합물의 교반이 바람직하고, 이는 임의의 적합한 수단에 의해 달성될 수 있다. 충분히 혼합하면, pH 5 초과에서 일반적으로 침전 또는 결정화가 관찰되지 않기 때문에 혼합물로의 산의 첨가는 일반적으로 혼합물의 pH가 약 pH 5를 초과하는 경우 첨가

속도에 대해 일반적으로 둔감하다. 또한 실험실에서 pH 5 미만의 산 첨가는 진한 염산 또는 황산 첨가의 종료 전에 글루탐산의 결정화가 시작되도록 적합한 장비를 사용하여 소정의 적가 속도로 수행하는데, 적가 속도란 수초마다 0.1 mL 미만, 0.2 mL 미만, 0.3 mL 미만, 0.4 mL 미만의 부분을 의미한다. 예를 들어, 실험실에서 실시되는 경우, 대략 35 mL 내지 40 mL의 10 M 황산을 일정 기간 (예를 들어, 15 내지 20분)에 걸쳐, 대략 1 L 부피의 배치에 적가할 수 있다.

[0033] 이어서, 반응 혼합물을 약 35℃ 내지 약 90℃ (예를 들어, 약 40℃ 내지 약 80℃, 약 50℃ 내지 약 70℃, 또는 약 55℃ 내지 약 65℃)의 승온으로 가열하고, 승온에서 적어도 약 20분 (예를 들어, 적어도 약 25분 또는 적어도 약 30분)동안 유지시킬 수 있다. 일부 예에서, 산의 첨가와 연관된 열의 일부는 즉시 제거하지 않고, 반응 혼합물이 서서히 자기-가열되도록 한다. 기재된 바와 같이 승온에서 유지한 후, 생성된 조성물을 시간 경과에 따라 서서히 0℃로 냉각시킨다. 임의로 조성물을 수분 내지 수일의 지속시간에 걸쳐 0℃로 냉각시킬 수 있고, 반응물을 여과하기 전에 약 30분, 약 45분, 약 50분, 약 60분, 수시간에 걸쳐 또는 수일에 걸쳐 유지시킬 수 있다.

[0034] 상기 기재된 바와 같은 온도를 제어하는 것의 하나의 이점은 여과하기 용이한 고순도 글루타메이트 결정을 생성하는 것이다. 임의로, 결정화 방법은 용이한 여과에 적합한 크기로의 결정의 성장을 보조하기 위해 글루탐산 시드 결정 (예를 들어, 산 첨가 동안 혼합물에 첨가되는 글루탐산 결정, 이전 배치로부터 남은 글루탐산 결정, 또는 연속 결정화기에 존재하는 글루탐산 결정)의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0035] 상기 기재된 바와 같이 온도를 제어하는 것, 보다 특히 실온 미만으로 온도를 감소시키는 것의 또 다른 이점은 보다 많은 글루탐산이 결정화되어, 따라서 여과물에 잔류하는 글루탐산의 양이 감소될 것이라는 점이다. 임의로, 수혼화성 용매를 첨가하여 혼합물 중 글루탐산의 용해도를 추가로 감소시킬 수 있다. 수혼화성 용매의 첨가는 또한 혼합물의 동결 없이 보다 낮은 온도에 도달하도록 한다.

[0036] 반응물 또는 출발 조성물로부터 글루탐산을 결정화하는 본 발명의 방법은 용액 중 글루탐산의 양을 크게 감소시킨다. 반응 혼합물 또는 조성물 중 잔류 글루탐산은 상기 기재된 바와 같은 승온에서 피로글루탐산으로 전환될 수 있다. 생성된 피로글루탐산은 단일 이온 교환 단계 (예를 들어, 양이온 또는 음이온 교환, 양이온 교환 및 음이온 교환 단계 둘 다가 필요하지는 않음)에서 L-글루포시네이트로부터 용이하게 분리되거나, 또는 다른 분리 접근법으로, 낮은 수준의 글루탐산을 갖는 고순도 L-글루포시네이트가 생성된다.

[0037] 한 실시양태에서, 음이온 교환 수지는 주위 온도 또는 승온에서 약염기성, 중성 또는 산성 pH에서 피로글루탐산, 2-옥소글루타레이트, 및 PPO로부터 L-글루포시네이트를 정제하기 위해 사용된다. 일부 예에서, L-글루포시네이트와 음이온 교환 수지 사이의 상호작용은 음이온 교환 수지와 각각의 2-옥소글루타레이트, PPO 및 피로글루타메이트 사이의 상호작용만큼 강하지 않을 수 있다. 상호작용 거동의 차이를 사용하여 L-글루포시네이트의 정제를 수행할 수 있다. 이 절차에서, 음이온 교환 수지는 적합한 용기, 예컨대 탱크 또는 칼럼에 충전될 수 있다. 일부 예에서, 음이온 교환 수지는 적합한 무기 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 수용액을 사용하여 히드록시 형태로 전환된다. 일부 경우에, 음이온 수지는 황산 또는 무기 술페이트 또는 비술페이트 염을 사용하여 비술페이트 형태의 술페이트로 전환된다. 이어서, 수지를 외부 가열 (예를 들어, 용기의 재킷에서 열 전달 유체를 흐르게 하는 것)을 통해 또는 용기를 통해 목적하는 온도에서 유체를 펌핑하는 것에 의해 또는 이들 둘 다에 의해 목적하는 온도에서 평형화시킨다. 수지를 묽은 산, 묽은 염기 및/또는 물을 사용하여 목적하는 pH에서 평형화시킨다. 글루탐산 고리화 단계로부터 반응 혼합물을 수득할 수 있고, 이는 임의로 상기 기재된 바와 같이 농축될 수 있고/거나 임의로 상기 기재된 절차에 따라 탈색될 수 있고, 수지와 동일한 pH로 조정될 수 있다. 반응 혼합물은 또한 수지와 동일한 온도로 조정되고, 전형적으로 하향 유동 모드로 용기 내 음이온 교환 수지를 통해 펌핑될 수 있다. 용기에서 배출되는 유출물은 부분으로 수집될 수 있다. 대부분의 L-글루포시네이트를 함유하는 유출물의 부분은 함께 합하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 용액을 형성할 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않으면서, 피로글루탐산, 2-옥소글루타르산, PPO, 및 다른 불순물이 음이온 교환 수지와 상호작용하여 상기 성분들이 L-글루포시네이트과 비교하여 상이한 속도로 칼럼을 통해 이동하고, 따라서 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트가 별도의 용액 내에 수집되도록 한다.

[0038] 상기 기재된 바와 같이, 많은 종류의 상업적으로 입수가능한 음이온 교환 수지를 사용하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 제조할 수 있다. 적합한 수지의 예는 가교 공중합체 백본 (예를 들어, 모노비닐 단량체, 예컨대 스티렌, 아크릴레이트 등, 및 폴리비닐 가교제, 예컨대 디비닐벤젠 등으로 제조된 것)으로 구성된 것을 포함한다. 둘 다 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 3,458,976 및 6,924,317은 적합한 공중합체 백본 물질을 생성하는데 사용될 수 있는 다른 모노비닐 단량체 및 폴리비닐 가교제를 개시하고 있다. 미세다공성 및 거

대다공성을 비롯한 다양한 다공성으로 제조된 수지를 사용할 수 있다. 용어 "미세다공성" 및 "거대다공성"은 고체 입자 내의 세공의 크기 범위를 지칭한다. 세공 크기를 결정하기 위한 2개의 통상적인 방법은 질소 흡착-탈착 및 수은 세공측정법이다 (문헌 [W. C. Connor et al. 1986 Langmuir 2(2):151-154] 참조). 관련 기술분야의 통상의 기술자는 거대다공성 물질이 거대세공 및 메소세공 둘 다를 함유하고; 메소세공 범위는 크기가 약 20 옹스트롬 내지 약 500 옹스트롬이고, 거대세공은 크기가 약 500 옹스트롬 초과인 것으로 이해된다. 미세다공성 물질은 20 옹스트롬 미만의 크기의 미세세공을 갖는다. PCT/US 2016/063219를 참조하며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 겔형 수지, 예컨대 미국 특허 번호 4,256,840 및 5,244,926 (둘 다 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것들은 미세다공성인 것으로 간주되고, 또한 사용될 수 있다. 구형 또는 거의 구형인 형태를 의미하는 비드 형태의 수지 입자가 본 방법에서 특히 유용하다. 비드는 균일 (또한 "단분산"으로 공지됨), 가우스, 또는 다분산인 입자 크기 분포일 수 있다. "균일" 또는 "단분산"은 비드의 적어도 90 부피%가 부피 평균 입자 직경의 약 0.8 내지 약 1.2배, 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15배의 입자 직경을 갖는 것을 의미한다. 본원에 참조로 포함되는 PCT/US 2016/063220을 참조한다.

[0039] 수지는 1종 이상의 유형의 아민으로 관능화함으로써 음이온 교환 수지로 전환될 수 있다. 수지를 관능화시킬 수 있는 한 방법은 미국 특허 번호 6,924,317에 기재된 바와 같이 공중합체를 클로로메틸화 반응에 적용시키고 이어서 1급 아민, 2급 아민, 3급 아민, 아미노알콜, 폴리아민 또는 암모니아와 반응시키는 것이다. 음이온 용량을 ASTM D2187-94 (2004년 재승인됨)에 따라 측정시 음이온 용량이 그램당 약 0.1 내지 약 4 밀리당량인 음이온 교환 수지가 본 방법에 사용하는데 적합하다. 1급 및 2급 아민으로 관능화된 수지는 약염기 음이온 수지로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 강염기 음이온 교환 수지로서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 3급 아민 및 3급 폴리아민으로 관능화된 수지가 본 방법에 사용하는데 특히 적합하다. 한 실시양태에서, 강염기 음이온 교환 수지 및 약염기 음이온 교환 수지의 혼합물을 사용하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 제조한다.

[0040] 수지 입자의 크기는 이온 교환 공정에 사용되는 장비에서 허용가능한 압력 강하에서의 정제를 달성하도록 선택될 수 있다. 본 방법에서 사용되는 수지 입자의 바람직한 중앙 부피 평균 직경은 약 10 마이크로미터 내지 약 2000 마이크로미터 범위이고; 중앙 직경의 특히 유용한 범위는 약 100 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터이다. 적합한 수지의 예는 도웩스(DOWEX)™ 마라톤(MARATHON)™ A, 도웩스™ 모노스피어(MONOSPHERE)™ 550A, 도웩스™ 모노스피어™ MSA, 도웩스™ XUR-1525-L09-046, 실험적, 겔-유형, 300 μm 범위의 균일한 입자 크기, 강염기 음이온 수지, 유형 I (트리메틸아민 4급 암모늄, 클로라이드 형태, 다우 케미칼 캄파니(Dow Chemical Company)로부터 입수), 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0041] 일부 예에서, 승온이 분리에 사용된다. 칼럼에 공급된 반응 혼합물뿐만 아니라 칼럼 자체는 약 25℃ 내지 약 30℃, 약 30℃ 내지 약 35℃, 약 35℃ 내지 약 40℃, 약 45℃ 내지 약 50℃, 약 50℃ 내지 약 55℃, 약 55℃ 내지 약 60℃, 약 60℃ 내지 약 65℃, 또는 약 65℃ 내지 약 70℃의 온도에서 유지될 수 있다. 칼럼의 온도는 재킷 칼럼에서 가열 유체를 유동시키거나, 가열 맨틀을 사용하여 칼럼 벽에 적용하거나, 가열된 인클로저 내부의 칼럼을 유지함으로써 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다른 가열 수단에 의해 유지될 수 있다.

[0042] 분리는 약 pH 0.4 내지 pH 8의 pH 범위; 즉 약 pH 0.4, 약 pH 0.6, 약 pH 1, 약 pH 2, 약 pH 3, 약 pH 4, 약 pH 5, 약 pH 6, 약 pH 7, 또는 약 pH 8에서 수행될 수 있다. pH 조정을 위해 사용될 수 있는 산은 염산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 메탄술폰산 등을 포함한다. pH 조정에 사용될 수 있는 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄 등을 포함한다.

[0043] 이온 교환 분리 분야에 공지된 바와 같이, 수지는 재사용을 위해 재생될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 3,458,439에는 음이온 수지의 재생 방법이 기재되어 있다. 이러한 재생 공정에서, 수지는 이전에 흡착된 성분들이 수지로부터 탈착되어 분리를 위해 바람직한 형태로 수지를 복귀시키는 용액 또는 용액들로 처리된다. 전형적으로, 용액은 산 또는 염기 및 임의로 무기 염, 예컨대 염화나트륨, 인산나트륨, 황산나트륨, 황산암모늄 등을 함유한다. 한 실시양태에서, 음이온 교환 수지는 가성 염수 (즉, 수산화나트륨 및 염화나트륨의 혼합물), 산성 염수 (예를 들어, 염화나트륨 및 수산화나트륨의 혼합물), 염화나트륨과 함께 또는 염화나트륨 없이 황산, 또는 염화나트륨 단독을 사용하여 재생될 수 있다. 가성 염수의 유용한 조성물은 약 0.01 M 내지 약 0.5 M의 수산화나트륨 농도 및 약 0.1 M 내지 약 1.5 M의 염화나트륨 농도를 포함한다. 산성 염수의 유용한 조성물은 약 0.01 M 내지 약 0.5 M의 염산 농도 및 약 0.1 M 내지 약 1.5 M의 염화나트륨 농도를 포함한다. 일부 예에서, 산성 염수는 약 0.1 M 내지 약 1.5 M의 황산 농도 및 약 0.1 M 내지 약 1.5 M의 염화나트륨 농도를 포

함한다. 임의로, 황산을 사용하여 pH 1로 조정된 물을 사용할 수 있다.

[0044] 특정 재생 방법은 본원에 기재된 방법의 실행에 사용될 때 유리할 수 있다. 음이온 교환 수지 재생 방법과 조합되는 경우, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 제조하는데 사용되는 방법은 또한 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산 (본원에서 2-옥소글루타레이트로도 지칭됨)을 제조하는데 사용될 수 있다. 실질적으로 정제된 2-옥소글루타레이트 또는 실질적으로 순수한 2-옥소글루타레이트에 의해 최종 조성물 중 2-옥소글루타레이트의 양은 최종 조성물 중 2-옥소글루타르산, L-글루포시네이트, 글루타메이트, 숙신산 및 피로글루타메이트의 합계의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상의 양인 것으로 의도된다. 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산은 본 방법을 사용한 단리 후에 용이하고 효율적으로 숙신산 (식품 첨가제 및 식이 보충제로서 사용됨)으로 전환될 수 있다.

[0045] 일부 예에서, 실질적으로 정제된 2-옥소글루타레이트는 본원에 기재된 방법에 따라 L-글루포시네이트를 정제함으로써 고농도로 수득될 수 있다. 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피 방법 (예를 들어, 음이온 교환 수지)에서 용리액으로서 수산화나트륨 및 염화나트륨의 수용액 (예를 들어, 0.1 M NaOH 및 1.5 M NaCl의 수용액)을 사용하는 것은 고농도의 실질적으로 순수한 2-옥소글루타레이트를 생성할 수 있다. 2-옥소글루타레이트는 PPO의 아미노화의 부산물이고, '254 출원에 기재된 공정에서 재사용될 수 없다. 칼럼에서 배출되는 분획에 수집된 2-옥소글루타레이트는 실온에서 과량의 묽은 과산화수소와 2-옥소글루타레이트를 접촉시킴으로써 숙신산으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [A. Lopalco and V. J. Stella (2016) J. Pharm. Sci. 105:2879-2885]을 참조한다.

[0046] 숙신산은 넓은 범위의 상업적 제품 중의 성분으로서 또는 그를 위한 출발 물질로서 높은 부피로 사용된다. 이러한 방법에 의해 제조된 실질적으로 정제된 숙신산은, 원하는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 수단에 의해 추가로 정제되고/되거나 단리될 수 있다. 실질적으로 정제된 숙신산 또는 실질적으로 순수한 숙신산에 의해, 최종 조성물 중 숙신산의 양은 최종 조성물 중 숙신산, L-글루포시네이트, 글루타메이트, 2-옥소글루타레이트 및 피로글루타메이트의 합계의 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 또는 95% 이상인 것으로 의도된다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 양이온 교환 수지를 사용하여 피로글루탐산, 2-옥소글루타레이트, 및 PPO로부터 L-글루포시네이트를 정제할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 절차는 2개의 단계로 수행될 수 있다. 제1 단계에서, 글루탐산 고리화 단계로부터의 반응 혼합물을 적합한 산을 사용하여 수소 형태로 전환된 양이온 교환 수지와 혼합할 수 있다. 이러한 산은 진한 염산, 황산, 인산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 및 메탄술폰산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, 글루탐산 고리화 단계로부터의 반응 혼합물은 산성 pH, 즉 약 7.0 미만의 pH (예를 들어, 약 0.5 내지 약 1.0, 약 1.0 내지 약 2.0, 약 2.0 내지 약 3.0, 약 3.0 내지 약 4.0, 약 4.0 내지 약 5.0, 약 5.0 내지 약 6.0, 또는 약 6.0 내지 약 6.9)의 pH로 조정된다. 임의로, 글루탐산 고리화 단계로부터의 반응 혼합물은 양이온 수지와의 혼합 전에 상기 기재된 바와 같이 농축 및/또는 탈색될 수 있다. 수지와 혼합될 때, L-글루포시네이트 및 잔류 글루탐산은 수지 상에 흡착되는 반면, 2-옥소글루타레이트, PPO 및 피로글루타메이트는 흡착되지 않는다. 적합한 기간 후에, 불순물을 함유하는 액체는 L-글루포시네이트를 함유하는 수지로부터 분리될 수 있다. 임의로, L-글루포시네이트의 흡착이 완료된 후, 수지는 수지로부터 L-글루포시네이트를 제거하지 않고 불순물을 함유하는 잔류 용액을 대체하는 적합한 액체, 예컨대 물로 세척될 수 있다.

[0048] 제2 단계에서, L-글루포시네이트를 함유하는 수지를 수용성 염기와 혼합하여 L-글루포시네이트가 수지로부터 탈착되게 하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 용액을 형성할 수 있다. 양이온 수지로부터의 L-글루포시네이트의 제거에 적합한 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 이소프로필아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 등을 포함한다. 상기 절차는 수지 및 용액을 상기 기재된 바와 같은 회분식 모드로 또는 유동 모드로 접촉시킴으로써 작동될 수 있으며, 여기서 수지는 용기 내에 고정 상태로 유지되고 용액은 이를 통과한다. 절차는 적합한 온도, 예를 들어 약 20℃ 내지 약 70℃에서 수행될 수 있다. 즉, 약 25℃ 내지 약 65℃, 약 30℃ 내지 약 60℃, 또는 약 40℃ 내지 약 50℃ 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 수지는 이를 적합한 산, 예컨대 염산, 황산 등, 또는 상기 기재된 바와 같은 산 및 무기 염의 혼합물과 접촉시킴으로써 재생될 수 있다.

[0049] 상이한 유형의 상업적으로 입수가능한 양이온 교환 수지가 상기 기재된 바와 같은 정제를 위해 사용될 수 있다. 양이온 교환 수지로서 사용하는데 적합한 수지는 다양한 다공성, 즉 마이크로다공성 또는 미세다공성을 갖는 공중합체 백본으로 구성될 수 있다. 겔형 양이온 교환 수지가 또한 적합하다. 적합한 수지는 균일, 가우스 또는 다분산 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 비드 모양 및 균일 입자 크기 분포를 갖는 것이 본 방법에 바람직할

수 있다. 본 방법에서 사용되는 수지 입자의 바람직한 평균 부피 평균 직경은 약 10 마이크로미터 내지 약 2000 마이크로미터 범위이고, 중앙 직경의 특히 유용한 범위는 약 100 마이크로미터 내지 약 1000 마이크로미터이다.

[0050] 수지를 술폰화 반응에 적용함으로써 수지를 강산 양이온 교환 수지로 전환시킬 수 있다. 술폰화는 수지가 다양한 술폰화제, 예컨대 삼산화황, 진한 황산, 클로로술폰산, 발연 황산 등과 접촉되는 경우에 발생한다 (모두 본원에 참조로 포함된 미국 특허 번호 2,500,149; 2,527,300; 및 2,597,439 참조). 일부 수지 예컨대 카르복실산 단량체를 포함하는 것은 약산 양이온 수지로서 기능할 수 있다 (미국 특허 번호 4,062,817 및 4,614,751, 둘 다 본원에 참조로 포함됨). 양이온 용량을 ASTM D2187-94 (2004년에 재승인됨)에 의해 측정시 그램당 약 0.1 내지 약 4 밀리당량의 양이온 용량을 갖는 양이온 교환 수지가 본 방법에 사용하는데 적합하다. 적합한 수지의 예는 도웩스™ 50WX8, 도웩스™ 모노스피어™ 99 K/350, 도웩스™ 모노스피어™ C, 도웩스™ 마라톤™ MSC, 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 것을 포함한다.

[0051] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 병행 또는 연속 작업에서 유동 모드의 효율적인 작업을 위해, 예를 들어 미국 특허 번호 4,001,113에 개시된 것들과 같은 수지를 함유하는 다수의 용기가 사용될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 병행 작업은 각각 이온 교환 수지를 함유하는 여러 유사한 용기에서 반응 혼합물의 동시 정제를 가능하게 한다. 연속 작업에서, 수지 용기에서 배출되는 바람직하지 않은 순도의 부분적으로 정제된 L-글루포시네이트 용액을 새로운 또는 재생된 수지를 함유하는 후속 용기에 공급하여 정제 공정을 계속한다. 부분적으로 정제된 L-글루포시네이트 용액을 후속 용기에 공급한 직후, 수지와 혼합되지 않은 반응 혼합물을 동일한 용기에 공급한다. 이러한 방식으로, 반응 혼합물의 위치는 후속 용기로 이동한다. 이러한 공정을 다른 용기로 연속으로 반복한다. 일부 예에서, 사용된 수지는 일부 용기에서 재생되고, 부분적으로 정제된 L-글루포시네이트 용액은 다른 용기에서 새로운 또는 재생된 수지에 공급된다. 이러한 방법은 연속식 작업에 특히 적합하다.

[0052] 임의로, 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트를 함유하는 이온 교환 단계에서 배출되는 용액의 부피를 수혼화성 유기 용매와 접촉시켜 무기 염의 침전을 야기할 수 있다. 이러한 목적에 유용할 수 있는 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 1-메틸-2-프로판올, 1,2-프로판디올 및 1,2-에탄디올을 포함한다. 메탄올은 다수의 실시양태에서 특히 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이온 교환 단계로부터 수득된 용액의 부피를 황산나트륨 침전물이 형성되도록 하나 이상의 부피 (예를 들어, 4 부피)의 메탄올과 접촉시킨다. L-글루포시네이트를 거의 함유하지 않거나 L-글루포시네이트를 함유하지 않는 침전물은 용이하게 제거될 수 있다.

[0053] 크기 배제 또는 겔 여과 크로마토그래피로 공지된, 분자 크기를 기초로 하는 크로마토그래피 방법이 또한 반응 혼합물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는데 사용될 수 있다. 크기 배제 크로마토그래피에서, 용액을 특정 세공 크기 분포를 갖는 수지를 함유하는 용기를 통해 통과시킨다. 어떠한 특정 이론에 얽매이지는 않지만, 수지의 세공으로 들어가기에 너무 큰 용질은 비교적 빠르게 용기를 통해 통과하고; 이들 용질은 수지 입자 내로 이동하는 것이 배제된다. 세공으로 들어가기에 충분히 작은 용액은 수지 입자 내로 이동할 것이고, 따라서 장기간 동안 용기 내에 잔류할 것이다. 용질 크기 이외의 다른 요인, 예를 들어 용질 구조, 농도, 염의 존재, 용액 pH 등이 또한 수득된 분리 정도에 영향을 줄 수 있다. 용질의 분리는 수지와의 상호작용의 다중 모드, 즉 크기 배제 및 흡착 또는 이온 교환 또는 둘 다와의 조합에 의해 일어날 수 있는 것이 가능하다. 상기 기술의 기재는 문헌 [Modern Size Exclusion Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration", second edition, A. M. Striegel, et al., John Wiley and Sons, Inc., 2009; ISBN 9780471201724]에서 찾아볼 수 있다.

[0054] L-글루포시네이트 혼합물은 혼합물을 적합한 크기 배제 수지의 용기를 통해 통과시킴으로써 정제될 수 있다. 크기가 더 작고 형상이 더 작은 혼합물의 성분은 L-글루포시네이트에 비해 용기 내에서 더 긴 체류 시간을 가질 것이다. 혼합물 내의 모든 또는 일부의 L-글루포시네이트는 무기 염, 피로글루탐산 및/또는 글루탐산을 비롯한 다른 성분 전에 칼럼으로부터 용리될 것이다.

[0055] 크기 배제 크로마토그래피에 유용한 수지는 이온 교환 수지에 대해 상기 기재된 바와 같이, 관능화하여 또는 관능화 없이 제조될 수 있다. 미국 특허 번호 3,857,824 및 4,314,032 및 영국 특허 GB1135302 A에는 크기 배제 크로마토그래피를 위한 수지 비드를 제조하기 위한 추가의 방법이 개시되어 있다. 적합한 수지는 여러 제조업체로부터 상업적 규모로 입수가능하며, 토요펄(Toyopearl)® HW-40, 토소 바이오사이언스(Tosoh Bioscience)의 제품, 세파비스(SEPABEADS)™ SP825L, 디아이온(DIAION)™ HP20SS 및 디아이온(DIAION)™ HP2MGL, 미츠비시 케미칼 캄파니의 제품; 및 세파덱스(Sephadex)® G-10, GE 라이프 사이언시스 (GE Life Sciences)의 제품이 포함

되지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0056] 모의 이동 크로마토그래피 ("SMB")의 기술을 이온 교환 수지 또는 크기 배제 수지와 조합하여 사용하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 제조할 수 있다. SMB는 수많은 간행물 예컨대, 문헌 ["Simulated Moving Bed Technology: Principles, Design and Process Applications", A. Rodriguez; Butterworth-Heinemann, 2015; ISBN:978-0128020241] 및 미국 특허 번호 2,985,589; 4,182,633; 4,319,929; 4,412,866; 5,102,553; 7,229,558; 및 7,931,751에 기재되어 있으며, 이들은 모두 본원에 참조로 포함된다. SMB 작업은 수지 및 액체 스트림, 예를 들어, 조 공급 스트림 및 용리액 스트림을 효율적으로 이용한다. SMB의 또 다른 이점은 방법이 상업적인 규모에서 반응 혼합물의 연속 정제에 사용될 수 있다는 것이다. SMB 기술에서, 여러 용기는 연속적인 루프를 형성하도록 직렬로 연결된다. 각각의 용기는 성분들의 분리에 적합한 수지를 함유한다. 밸브 및 파이프는 각각의 용기에 대해 적어도 4종의 상이한 유형의 유체의 통과를 위해 각각의 용기에 연결되고; 이러한 목적을 위해 사용되는 밸브의 예는 미국 특허 번호 6,431,202에 기재되어 있다. 이들 유체는 정제될 혼합물, 용리액, 급속-이동 성분 또는 성분들의 실질적으로 정제된 스트림, 및 저속-이동 성분 또는 성분들의 실질적으로 정제된 스트림으로 구성된다. 정제되는 혼합물 및 용리액은 공정에 입력되고 (개별적으로, 개별적인 용기에 공급됨을 의미함), 급속-이동 성분(들) 및 저속-이동 성분(들)이 공정으로부터 회수된다. SMB에서 사용되는 수지, 용리액, 온도 및 유량은 실질적으로 정제된 생성물이 급속-이동 성분 스트림 또는 저속-이동 성분 스트림 중에서 수득되도록 선택된다. 어떠한 특정 이론에도 얽매이지는 않으나, 상기 기술은 상기 수지와의 혼합물 중 성분들의 차별적인 상호작용을 이용하며, 이는 연속적인 루프를 통한 성분들의 상이한 변환 속도를 초래한다. 그 결과, 수지는 더 큰 효율로 이용될 수 있고 용리액의 부피는 최소화될 수 있다. 동일한 방식으로, 상기 방법은 L-글루포시네이트가 급속-이동 성분 또는 저속-이동 성분일 수 있도록 설계될 수 있다.

[0057] 한 실시양태에서, SMB 분리는 전처리 단계와 조합될 수 있고, 여기서 혼합물의 1종 이상의 성분은 SMB 작업 전에 혼합물을 흡착제와 접촉시킴으로써 제거된다. 제거된 이러한 성분은 PPO, 2-옥소글루타레이트 및 착색체를 포함한다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, SMB 분리는 이전에 기재된 바와 같은 막 분리 절차와 조합된다. 원하는 경우, 막 분리 단계를 사용하여 용액으로부터 무기 염 및/또는 물을 제거할 수 있다. 막 분리 절차는 SMB 분리 전 또는 후에 실시될 수 있다.

[0059] 본원에 기재된 방법은 ^{1}H NMR에 의해 결정시 대략 80% 이상 (예를 들어, 약 85% 이상, 약 87% 이상 또는 약 90% 이상)의 미반응 글루탐산을 제거하고, HPLC 및 다른 분석 방법이 백분율을 결정하기 위해 또한 사용될 수 있다.

[0060] 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트는 이러한 방법에 의해 단리된다. 따라서, 상기 방법은 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트 조성물을 제공한다. L-글루포시네이트의 형태는 결정질, 액체, 오일, 또는 무정형 고체일 수 있다. 예를 들어, L-글루포시네이트의 실질적으로 순수한 조성물은 순수한 L-글루포시네이트가 70% 초과인 물질 또는 30% 미만의 D-글루포시네이트, PPO, 2-옥소글루타레이트, 피로글루타메이트, 글루타메이트, 또는 출발 물질에 존재하거나 물질의 반응 동안, 가열 동안 또는 냉각 동안에 도입된, 물을 제외한 다른 불순물로 오염된 물질; 순수한 L-글루포시네이트 80% 초과이거나 또는 20% 미만의 D-글루포시네이트, PPO, 2-옥소글루타레이트, 피로글루타메이트, 글루타메이트, 또는 출발 물질에 존재하거나 물질의 반응 동안, 가열 동안 또는 냉각 동안에 도입된, 물을 제외한 다른 불순물로 오염된 물질; 순수한 L-글루포시네이트가 85% 초과이거나 또는 15% 미만의 D-글루포시네이트, PPO, 2-옥소글루타레이트, 피로글루타메이트, 글루타메이트, 또는 출발 물질에 존재하거나 물질의 반응 동안, 가열 동안 또는 냉각 동안에 도입된, 물을 제외한 다른 불순물로 오염된 물질; 순수한 L-글루포시네이트가 90% 초과이거나 또는 10% 미만의 D-글루포시네이트, PPO, 2-옥소글루타레이트, 피로글루타메이트, 글루타메이트, 또는 출발 물질에 존재하거나 물질의 반응 동안, 가열 동안 또는 냉각 동안에 도입된, 물을 제외한 다른 불순물로 오염된 물질; 순수한 L-글루포시네이트가 95% 초과이거나, 또는 5% 미만의 D-글루포시네이트, PPO, 2-옥소글루타레이트, 피로글루타메이트, 글루타메이트, 또는 출발 물질에 존재하거나 물질의 반응 동안, 가열 동안 또는 냉각 동안 도입된, 물을 제외한 다른 불순물로 오염된 물질을 포함한다.

[0061] 한 실시양태에서, 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트를 함유하는 이온 교환 단계에서 배출되는 용액의 부피는 직접 제초 생성물로 제제화될 수 있는 농축물로 감소될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 임의의 농축 수단, 예컨대 증류 (진공 하에서의 증류 포함), 박막 증발, 와이핑 필름 증발, 뿐만 아니라 막을 이용하는 방법, 예컨대 투과증발, 역삼투, 나노여과, 한외여과 등이 사용될 수 있다. 원하는 경우, 농축에 의해 제거된 물 및 용매를 공정으로 재순환시킬 수 있다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 농축된 L-글루포시네이트 용액은 침전 또는 결정화가 일어날 때까지 상기 기재된 임의의

방법을 추가로 사용하여 농축될 수 있다. 임의로, 용매 또는 용매 혼합물은 물의 증발을 돕기 위해, 고체 L-글루포시네이트의 순도를 증가시키기 위해, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 수율을 증가시키기 위해, 또는 고체 입자의 크기 및/또는 형태를 변형시키기 위해 공정 내의 임의의 지점에서 첨가될 수 있다. 적어도 10 중량%의 수용해도를 갖는 용매가 이러한 목적에 특히 적합하다. 유용한 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 1-메틸-2-프로판올, 1,2-프로판디올, 1,2-에탄디올, 트리에틸아민, 이소프로필아민 및 수산화암모늄을 포함한다. 침전 또는 결정화에 의해 생성된 고체 물질을 여과하고 건조시켜 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트를 함유하는 고체를 수득할 수 있다. 원하는 경우, 여과물을 공정으로 다시 재순환시킬 수 있다. 임의의 적합한 여과 장비 및 건조 장비가 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 원하는 경우, 농축에 의해 제거된 물 및 용매(들)를 공정으로 재순환시킬 수 있다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 함유하는 이온 교환 단계에서 배출되는 용액의 부피는 침전 또는 결정화가 일어날 때까지 농축될 수 있고, 이어서 존재하는 물 및 다른 휘발성 물질의 증발은 실질적으로 건조 고체가 수득될 때까지 계속될 수 있다. 이 방법을 사용하는 것의 하나의 이점은 여과 단계가 필요하지 않다는 것이다. 임의로, 용매 또는 용매 혼합물, 예컨대 물과 공비혼합물을 형성하는 용매, 예를 들어 톨루엔, 1-부탄올, t-아밀 알콜 등을 물의 증발을 돕기 위해 임의의 지점에서 첨가할 수 있다. 임의로, 상기 기재된 바와 같이 고체 입자의 크기 및/또는 형상을 변형시키기 위해 성분을 첨가할 수 있다. 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 함유하는 고체는 분말, 과립형 입자, 큰 덩어리, 또는 이들의 혼합물로서 수득될 수 있다. 회전 증발기 (회전식 증발기), 교반형 팬 건조기, 수평축 교반 건조기 등을 포함하여, 이러한 절차를 수행하기 위한 임의의 적합한 장치가 사용될 수 있다. 원하는 경우, 건조된 고체의 균질화를 수행할 수 있다. 원하는 경우, 공정 동안 제거된 물 및 용매(들)를 재순환시킬 수 있다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 함유하는 이온 교환 단계에서 배출되는 용액의 부피는 분무 건조기로 전달될 수 있다. 용액은 분무 건조기로 전달되기 전에 부분적으로 농축될 수 있고, 부분적으로 농축된 혼합물은 용액의 형태일 수 있거나, 또는 대안적으로 침전 또는 결정화가 일어나는 경우에는 슬러리의 형태일 수 있다. 분무 건조 후에 수득된 고체는 분말 또는 과립 형태일 수 있고, 실질적으로 순수한 L-글루포시네이트를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 건조된 입자 또는 다른 성분의 유동성을 개선시킬 수 있는 작용제를 분무 건조 전에 농축 용액 또는 슬러리 내로 혼합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다른 물질 예컨대 제제 성분이 분무 건조 전에 용액 또는 부분적으로 농축된 혼합물 내로 혼합될 수 있다.

[0065] II. 고체 형태

[0066] 결정질 형태 및 무정형 형태를 포함하여, 다수의 L-글루포시네이트의 고체 형태가 또한 본원에서 제공된다.

[0067] 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 암모늄 형태 A가 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.1, 10.8, 16.8, 17.2, 18.3, 20.0, 20.2, 21.2, 21.5, 24.1, 24.3, 25.1, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 29.7, 29.9, 31.9, 33.4, 33.7, 34.5, 34.9, 35.4, 35.7, 36.1, 36.7, 37.1, 37.5, 38.2, 및 39.8 °2Θ, ± 0.2 °2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 예를 들어, 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 31개의 이러한 피크를 포함할 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, 형태 A는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.1, 16.8, 18.3, 21.2, 24.1, 24.3, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 및 34.5 °2Θ, ± 0.2 °2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.1, 16.8, 18.3, 21.2, 24.1, 24.3, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 및 34.5 °2Θ, ± 0.2 °2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 실질적으로 도 1에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 형태 A는 대략 1.4:1의 글루포시네이트:암모늄 비를 나타내는 이온 크로마토그래피에 의해 분석되었다. 일부 실시양태에서, 형태 A는 대략 119 내지 대략 123℃ 범위의 개시점을 갖는 흡열을 나타내는 시차 주사 열량측정법 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 곡선은 실질적으로 도 2에 도시된 DSC 곡선을 따른다.

[0069] L-글루포시네이트 암모늄 형태 A는 하기 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 암모늄 형태 A의 제조는 L-글루포시네이트 암모늄을 극성 용매 (예를 들어, 이소프로판올 또는 메탄올), 또는 극성 용매 및 물의 혼합물과 합하고; 생성된 슬러리를 약 20℃ 내지 약 50℃ 범위의 온도에서 1시간 내지 14일 범위의 기간 동안 유지하고; 슬러리로부터 형태 A를 단리하는 것을 포함한다.

[0070] 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 형태 B가 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.0, 11.4, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.1, 25.5, 26.1, 26.3, 26.4, 27.9, 28.2, 28.4, 28.7, 29.2, 30.2, 30.9, 31.6, 31.7, 32.7, 33.0, 33.3, 34.3, 35.2, 36.7, 37.2, 37.4, 37.8, 38.3, 38.7, 및 39.3 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 예를 들어, 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 또는 38개의 이러한 피크를 포함할 수 있다.

[0071] 일부 실시양태에서, 형태 B는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 실질적으로 도 3에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 형태 B는 이온 크로마토그래피에 의해 분석되었고, 대략 5.3:1의 글루포시네이트:암모늄 비를 나타내었다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 대략 123℃의 개시점을 갖는 흡열을 나타내는 시차 주사 열량측정법 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 곡선은 실질적으로 도 4에 도시된 DSC 곡선에 따른다.

[0072] L-글루포시네이트 형태 B는 하기 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 형태 B의 제조는 L-글루포시네이트 암모늄을 극성 용매 및 물의 혼합물과 합하고; 생성된 슬러리를 약 20℃ 내지 약 50℃ 범위의 온도에서 1시간 내지 14일 범위의 기간 동안 유지하고; 슬러리로부터 형태 B를 단리하는 것을 포함한다.

[0073] 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 암모늄 형태 C가 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 10.9, 16.1, 16.8, 17.3, 18.3, 20.1, 21.4, 21.8, 22.4, 22.7, 24.1, 24.9, 25.4, 25.6, 26.1, 26.6, 27.7, 28.3, 28.9, 30.8, 31.9, 32.6, 33.6, 33.9, 35.1, 36.6, 37.1, 37.5, 38.3, 38.9, 및 39.7 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 예를 들어, 형태 C에 대한 XRPD 패턴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34개의 이러한 피크를 포함할 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 형태 C는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 16.1, 16.8, 17.3, 21.8, 24.1, 24.9, 25.6, 26.1, 28.3, 및 28.9 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 16.1, 16.8, 17.3, 21.8, 24.1, 24.9, 25.6, 26.1, 28.3, 및 28.9 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 실질적으로 도 5에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 형태 C는 이온 크로마토그래피에 의해 분석되었고, 대략 1.4:1의 글루포시네이트:암모늄 비를 나타내었다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 대략 100℃의 개시점을 갖는 흡열 및/또는 대략 131℃의 개시점을 갖는 흡열을 나타내는 시차 주사 열량측정법 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 곡선은 실질적으로 도 6에 도시된 DSC 곡선에 따른다.

[0075] L-글루포시네이트 암모늄 형태 C는 하기 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 암모늄 형태 C의 제조는 1시간 내지 14일 범위의 시간 기간 동안 약 20℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 L-글루포시네이트 암모늄을 용매 증기 (예를 들어, 메탄올 증기)와 접촉시키고; 형태 C를 단리하는 것을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 형태 D가 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 결정시, 9.1, 11.6, 13.1, 14.1, 14.4, 16.2, 17.7, 18.2, 18.9, 19.3, 19.7, 21.2, 21.8, 22.4, 23.2, 23.5, 25.3, 25.8, 26.2, 27.2, 28.6, 29.1, 30.0, 30.6, 31.1, 31.6, 32.7, 33.5, 34.4, 34.7, 35.4, 35.9, 36.4, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 예를 들어, 형태 D에 대한 XRPD 패턴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34개의 이러한 피크를 포함할 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 형태 D는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 17.7, 18.2, 18.9, 22.4, 23.2, 23.5, 26.2, 33.5, 및 36.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 17.7, 18.2, 18.9, 22.4, 23.2, 23.5, 26.2, 33.5, 및 36.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 실질적으로 도 7에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 형태 D는 이온 크로마토그래피에 의해 분석되었고, 대략 3.9:1의 글루포시네이트:암모늄 비를 나타내었다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 대략 140℃의 개시점을 갖는 넓은 흡열을 나타내는 시차 주사 열량측정법 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 곡선은 실질적으로 도 8에 도시된 DSC 곡선에 따른다.

[0078] L-글루포시네이트 형태 D는 하기 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 형태 D의 제조는 L-글루포시네이트 암모늄을 용매 (예를 들어, 임의로 무수인 메탄올, 에탄올, 트리플루오로에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 디메틸 아세트아미드 등)의 혼합물과 합하고; 생성된 슬러리를 약 50℃ 내지 약 60℃ 범위의 온도에서 1시간 내지 14일 범위의 기간 동안 유지하고; 슬러리로부터 형태 D를 단리하는 것을 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E가 제공된다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 13.1, 16.8, 18.2, 19.4, 20.5, 20.9, 21.4, 22.5, 23.4, 25.3, 26.2, 26.5, 26.9, 27.8, 28.1, 30.2, 31.2, 31.5, 32.3, 33.8, 34.4, 35.3, 35.7, 36.3, 36.9, 37.8, 38.2, 38.8, 및 39.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 예를 들어, 형태 E에 대한 XRPD 패턴은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 또는 31개의 이러한 피크를 포함할 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 형태 E는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 16.8, 18.2, 20.5, 21.4, 22.5, 22.9, 23.4, 25.3, 30.2, 및 31.2 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 16.8, 18.2, 20.5, 21.4, 22.5, 22.9, 23.4, 25.3, 30.2, 및 31.2 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 E는 실질적으로 도 9에 따른 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 형태 E는 이온 크로마토그래피에 의해 분석되었고, L-글루포시네이트 및 클로라이드의 화학량론적 양을 나타내었다.

[0081] L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E는 하기 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E의 제조는 L-글루포시네이트 암모늄을 물 및 염산과 합하고; 용매 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 트리플루오로에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 디메틸 아세트아미드 등)를 생성된 혼합물에 첨가하고; 혼합물을 약 20℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도에서 1시간 내지 14일 범위의 기간 동안 유지하고; 혼합물로부터 형태 E를 단리하는 것을 포함한다.

[0082] III. 조성물

[0083] 상기 기재된 L-글루포시네이트를 포함하는 조성물이 또한 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 L-글루포시네이트 및 허용되는 양이온성 또는 음이온성 염 형태 예컨대 소듐, 포타슘, 히드로클로라이드, 술페이트, 암모늄, 또는 이소프로필암모늄 염을 실질적으로 포함한다. 조성물은 L-글루포시네이트, PPO, 및 D-글루포시네이트의 혼합물을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 L-글루포시네이트는 우세한 화합물이다. 다시 말해서, L-글루포시네이트는 조성물 중에 약 50 중량% 초과 (예를 들어, 약 55 중량% 초과, 약 60 중량% 초과, 약 65 중량% 초과, 약 70 중량% 초과, 약 75 중량% 초과, 약 80 중량% 초과, 약 85 중량% 초과, 약 90 중량% 초과, 또는 약 95 중량% 초과)의 양으로 존재한다.

[0084] 본원에 기재된 정제된 L-글루포시네이트는 잡초의 예방 또는 제어를 위한 작물 식물의 분야에 적용하는데 유용한 조성물에 사용될 수 있다. 조성물은 재배지에 분무하기 위한 액체로서 제제화될 수 있다. L-글루포시네이트는 조성물에 유효량으로 제공된다. 본원에 사용된 유효량은 헥타르당 약 10 그램의 활성 성분 내지 헥타르당 약 1,500 그램의 활성 성분, 예를 들어, 약 50 그램 내지 약 400 그램 또는 약 100 그램 내지 약 350 그램을 의미한다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 L-글루포시네이트이다. 예를 들어, 조성물 중 L-글루포시네이트의 양은 헥타르당 약 10 그램, 약 50 그램, 약 100 그램, 약 150 그램, 약 200 그램, 약 250 그램, 약 300 그램, 약 350 그램, 약 400 그램, 약 450 그램, 약 500 그램, 약 550 그램, 약 600 그램, 약 650 그램, 약 700 그램, 약 750 그램, 약 800 그램, 약 850 그램, 약 900 그램, 약 950 그램, 약 1,000 그램, 약 1,050 그램, 약 1,100

그램, 약 1,150 그램, 약 1,200 그램, 약 1,250 그램, 약 1,300 그램, 약 1,350 그램, 약 1,400 그램, 약 1,450 그램, 또는 약 1,500 그램의 L-글루포시네이트일 수 있다.

[0085] 본원에 기재된 제초 조성물 (식물에 적용하기 전에 희석을 필요로 하는 농축물을 포함함)은 액체 또는 고체 형태의 L-글루포시네이트 (즉, 활성 성분), 임의로 일부 잔류 D-글루포시네이트 및/또는 PPO, 및 1종 이상의 보조제 성분을 함유한다.

[0086] 조성물은 미분된 미립자 고체, 펠릿, 용액, 분산액, 또는 에멀젼의 형태의 조성물을 제공하기 위해, 활성 성분을 1종 이상의 보조제, 예컨대 희석제, 증량제, 담체, 계면활성제, 유기 용매, 함습제, 또는 컨디셔닝제와 혼합함으로써 제조된다. 따라서, 활성 성분은 보조제, 예컨대 미분된 고체, 유기 기원의 액체, 물, 습윤제, 분산제, 유화제, 또는 이들의 임의의 적합한 조합과 함께 사용될 수 있다. 경제성 및 편리성의 관점으로부터, 물은 바람직한 희석제이다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이 모든 화합물이 가수분해에 저항성인 것은 아니고 일부 경우에 이는 비-수성 용매 매질의 사용을 좌우할 수 있다.

[0087] 임의로, 1종 이상의 추가의 성분이 조성물에 첨가되어 제제화된 제초 조성물을 제조할 수 있다. 이러한 제제화된 조성물은 L-글루포시네이트, 담체 (예를 들어, 희석제 및/또는 용매), 및 다른 성분을 포함할 수 있다. 제제화된 조성물은 유효량의 L-글루포시네이트를 포함한다. 임의로, L-글루포시네이트는 L-글루포시네이트 암모늄의 형태로 존재할 수 있다. L-글루포시네이트 암모늄은 제제화된 조성물의 10 중량% 내지 30 중량%의 범위의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, L-글루포시네이트 암모늄은 제제화된 조성물의 10 중량%, 12 중량%, 14 중량%, 16 중량%, 18 중량%, 20 중량%, 22 중량%, 24 중량%, 26 중량%, 28 중량%, 또는 30 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 임의로, L-글루포시네이트 암모늄은 제제화된 조성물의 12.25 중량% 또는 24.5 중량%의 양으로 존재한다.

[0088] 일부 예에서, 제제화된 조성물은 1종 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 제제화된 조성물에 사용하는 데 적합한 계면활성제는 소듐 알킬 에테르 술페이트를 포함한다. 계면활성제는 제제화된 조성물의 10 중량% 내지 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 계면활성제는 제제화된 조성물의 10 중량%, 12 중량%, 14 중량%, 16 중량%, 18 중량%, 20 중량%, 22 중량%, 24 중량%, 26 중량%, 28 중량%, 30 중량%, 32 중량%, 34 중량%, 36 중량%, 38 중량%, 또는 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 임의로, 소듐 알킬 에테르 술페이트는 제제화된 조성물의 11.05 중량%, 15.8 중량%, 22.1 중량%, 또는 31.6 중량%의 양으로 존재한다.

[0089] 제제화된 조성물은 임의로 1종 이상의 용매 (예를 들어, 유기 용매)를 포함할 수 있다. 임의로, 용매는 1-메톡시-2-프로판올, 디프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 및 그의 혼합물일 수 있다. 1종 이상의 용매는 제제화된 조성물의 0.5 중량% 내지 20 중량%의 범위의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 조성물 중 용매의 총량은 제제화된 조성물의 0.5 중량% 내지 18 중량%, 5 중량% 내지 15 중량%, 또는 7.5 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0090] 임의로, 용매는 2종의 용매의 조합을 포함한다. 예를 들어, 제제 중 용매는 1-메톡시-2-프로판올 및 디프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 1-메톡시-2-프로판올은, 예를 들어, 제제화된 조성물의 0.5 중량% 내지 2 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 1-메톡시-2-프로판올은 제제화된 조성물의 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1.0%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%, 또는 2.0 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 임의로, 1-메톡시-2-프로판올은 제제화된 조성물의 0.5 중량% 또는 1.0 중량%의 양으로 존재한다. 디프로필렌 글리콜은 제제화된 조성물의 4 중량% 내지 18 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 디프로필렌 글리콜은 제제화된 조성물의 4 중량%, 6 중량%, 8 중량%, 10 중량%, 12 중량%, 14 중량%, 16 중량%, 또는 18 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 임의로, 디프로필렌 글리콜은 제제화된 조성물의 4.3 중량% 또는 8.6 중량%의 양으로 존재한다.

[0091] 제제화된 조성물은 또한 1종 이상의 폴리사카라이드 함습제를 포함할 수 있다. 적합한 폴리사카라이드 함습제의 예는, 예를 들어, 알킬 폴리사카라이드, 펜토스, 고과당 옥수수 시럽, 소르비톨, 및 당밀을 포함한다. 폴리사카라이드 함습제, 예컨대 알킬 폴리사카라이드는 제제화된 조성물의 4 중량% 내지 20 중량%의 범위의 양으로 제제화된 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 조성물 중 폴리사카라이드 함습제의 총량은 제제화된 조성물의 4 중량% 내지 18 중량%, 4.5 중량% 내지 15 중량%, 또는 5 중량% 내지 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 일부 예에서, 제제화된 조성물에 존재하는 폴리사카라이드 함습제, 예컨대 알킬 폴리사카라이드의 총량은 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 또는 18%일 수 있다. 임의로, 알킬 폴리사카라이드는 제제화된 조성물의 3.2 중량%, 4.9 중량%, 6.2 중량%, 또는 9.8 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0092] 희석제가 또한 제제화된 조성물에 포함될 수 있다. 적합한 희석제는 물 및 다른 수성 성분을 포함한다. 임의로, 희석제는 패키징 또는 사용을 위해 제조된 조성물을 제조하는 데 필요한 양으로 존재한다.

[0093] 한 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 12.25 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 31.6 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 1 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 8.6 중량%의 양의 디프로필렌 글리콜; 제제의 9.8 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 36.75 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0094] 또 다른 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 24.5 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 31.6 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 1 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 8.6 중량%의 양의 디프로필렌 글리콜; 제제의 9.8 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 36.75 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0095] 또 다른 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 12.25 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 15.8 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 0.5 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 4.3 중량%의 양의 디프로필렌 글리콜; 제제의 4.9 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 62.25 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0096] 또 다른 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 24.5 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 22.1 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 1 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 6.2 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 46.2 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0097] 또 다른 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 12.25 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 22.1 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 1 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 6.2 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 58.45 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0098] 또 다른 예에서, 제제화된 조성물은 제제의 12.25 중량%의 양의 L-글루포시네이트 암모늄; 제제의 11.05 중량%의 양의 소듐 알킬 에테르 술페이트; 제제의 0.5 중량%의 양의 1-메톡시-2-프로판올; 제제의 3.1 중량%의 양의 알킬 폴리사카라이드; 및 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제제화된 조성물은 제제의 73.1 중량%의 양의 물을 포함한다.

[0099] 물의 총량은 상이할 수 있고, 제제화된 조성물의 다른 성분의 수 및 양에 부분적으로 의존할 것이다. 본원에 제공된 제제화된 조성물에 사용하는데 적합한 추가의 성분은 미국 특허 번호 4,692,181 및 5,258,358에 기재되어 있으며, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0100] 본원에 기재된 제제화된 조성물, 특히 액체 및 가용성 분말은 추가의 보조제 성분으로서 1종 이상의 표면-활성제를 주어진 조성물이 물 또는 오일 중에 용이하게 분산될 수 있도록 하기에 충분한 양으로 함유할 수 있다. 조성물로의 표면-활성제의 혼입은 그의 효능을 크게 증진시킨다. 본원에 사용된 표면-활성제는 습윤제, 분산제, 현탁화제, 및 유화제를 포함한다. 동등한 기능의 음이온성, 양이온성, 및 비-이온성 작용제가 사용될 수 있다.

[0101] 적합한 습윤제는 알킬 벤젠 및 알킬 나프탈렌 술포네이트, 황산화 지방 알콜, 아민 또는 산 아미드, 소듐 이소티오네이트의 장쇄 산 에스테르, 소듐 술포숙시네이트의 에스테르, 황산화 또는 술폰화 지방산 에스테르 석유 술포네이트, 술폰화 식물성 오일, 디 3급 아세틸렌계 글리콜, 알킬페놀 (특히 이소옥틸페놀 및 노닐페놀)의 폴리옥시에틸렌 유도체, 및 헥시톨 무수물 (예를 들어 소르비탄)의 모노-고급 지방산 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체를 포함한다. 예시적인 분산제는 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 소듐 리그닌 술포네이트, 중합체 알킬 나프탈렌 술포네이트, 소듐 나프탈렌 술포네이트, 폴리메틸렌 비스나프탈렌술포네이트, 및 소듐 N-메틸-N- (장쇄 산) 라우레이트를 포함한다.

[0102] 1종 이상의 활성 성분, 불활성 고체 증량제, 및 1종 이상의 습윤제 및 분산제를 함유하는 수분산성 분말 조성물이 제조될 수 있다. 불활성 고체 증량제는 통상적으로 미네랄 기원의 것, 예컨대 천연 점토, 규조토, 및 실리카로부터 유래된 합성 미네랄 등이다. 이러한 증량제의 예는 카올리나이트, 아타풀자이트 점토, 및 합성 규산마그네슘을 포함한다. 본원에 기재된 수분산성 분말은 임의로 약 5 내지 약 95 중량부의 활성 성분 (예를 들어, 약 15 내지 30 중량부의 활성 성분), 약 0.25 내지 25 중량부의 습윤제, 약 0.25 내지 25 중량부의 분산

제, 및 4.5 내지 약 94.5 중량부의 불활성 고체 증량제를 함유할 수 있고, 모든 중량부는 총 조성물의 중량부이다. 필요한 경우에, 약 0.1 내지 2.0 중량부의 고체 불활성 증량제는 부식 억제제 또는 소포제 또는 둘 다에 의해 대체될 수 있다.

[0103] 수성 현탁액은 용해에 의해 또는 함께 혼합하고 분산제의 존재 하에 수불용성 활성 성분의 수성 슬러리를 분쇄하여 매우 미분된 입자의 농축된 슬러리를 수득함으로써 제조될 수 있다. 생성된 농축된 수성 현탁액은 그의 극도로 작은 입자 크기를 특징으로 하므로, 희석되고 분무되는 경우에, 적용범위가 매우 균일하다.

[0104] 유화성 오일은 통상적으로 표면 활성제와 함께 수불혼화성 또는 부분적으로 수불혼화성 용매 중 활성 성분의 용액이다. 본원에 기재된 활성 성분에 적합한 용매는 탄화수소 및 수불혼화성 에테르, 에스테르, 또는 케톤을 포함한다. 유화성 오일 조성물은 일반적으로 약 5 내지 95 중량부의 활성 성분, 약 1 내지 50 중량부의 표면 활성제, 및 약 4 내지 94 중량부의 용매를 함유하고, 모든 중량부는 유화성 오일의 총 중량에 기초한다.

[0105] 본원에 기재된 제제화된 조성물은 또한 보조제로서 또는 상기 기재된 보조제 중 임의의 것과 조합되어 사용되는 다른 첨가제, 예를 들어, 비료, 식물독성물질 및 식물 성장 조절제, 살충제 등을 함유할 수 있다. 본원에 기재된 제제화된 조성물은 또한 다른 물질, 예를 들어, 비료, 다른 식물독성물질 등과 혼합되고, 단일 적용에 적용될 수 있다.

[0106] 본원에 기재된 각각의 제제 유형, 예를 들어, 액체 및 고체 제제에서, 활성 성분의 농도는 동일할 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, 조성물은 주요 성분으로서 2-옥소글루타레이트를 포함할 수 있다. 2-옥소글루타레이트는 중요한 디카르복실산이고 트리카르복실산 회로 및 아미노산 대사에서의 주요 중간체 중 하나이다. 2-옥소글루타레이트는 본원에 참조로 포함된 프랑스 특허 번호 07199에 제시된 바와 같은 방법에 의해 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다. 2-옥소글루타레이트 조성물은 제약 부형제 및 담체, 식품 첨가제, 또는 생체적합물질을 형성하는데 사용되는 성분과 함께 제제화될 수 있다. 2-옥소글루타레이트 조성물은 문헌 [Li et al., Bioprocess Biosyst Eng, 39:967-976 (2016)]에 기재된 바와 같이, 제약 작용제, 식품 첨가제, 및 생체적합물질을 합성하는 것을 포함하는 다양한 적용에 사용될 수 있다.

[0108] 제제화된 제초 조성물이 다른 제초제와 조합하여 사용될 수 있다는 것을 알 것이다. 본원에 기재된 제초 조성물은 광범위하게 다양한 바람직하지 않은 식생을 방제하기 위해 종종 1종 이상의 다른 제초제와 함께 적용된다. 다른 제초제와 함께 사용되는 경우, 본 발명에 청구된 화합물은 다른 제초제 또는 제초제들과 함께 제제화될 수 있거나, 다른 제초제 또는 제초제들과 함께 탱크 혼합될 수 있거나, 또는 다른 제초제 또는 제초제들과 함께 순차적으로 적용될 수 있다. 본원에 기재된 제제화된 제초 조성물과 관련하여 사용될 수 있는 제초제의 일부는 하기를 포함한다: 아미드 제초제 예컨대 알리도클로르, 6-아릴피콜리네이트, 베플루부타미드, 벤자독스, 벤지프람, 브로모부티드, 카펜스트롤, CDEA, 클로르티아미드, 6-시클로프로필피콜리네이트, 시프라졸, 디메테나미드, 디메테나미드-P, 디페나미드, 에프로나즈, 에트니프로미드, 펜트라자미드, 플루폭삼, 포메사펜, 할로사펜, 이소카르바미드, 이속사벤, 나프로파미드, 나프탈람, 페톡사미드, 프로피자미드, 퀴논아미드 및 테부탐; 아닐리드 제초제 예컨대 클로라노크릴, 시스아닐리드, 클로메프로프, 시프로미드, 디플루페니칸, 에토벤자니드, 페나술람, 플루페나세트, 플루페니칸, 메페나세트, 메플루이디드, 메타미포프, 모날리드, 나프로아닐리드, 펜타노클로르, 피콜리나펜 및 프로파닐; 아릴알라닌 제초제 예컨대 벤조일프로프, 플람프로프 및 플람프로프-M; 클로로아세트아닐리드 제초제 예컨대 아세토클로르, 알라클로르, 부타클로르, 부테나클로르, 델라클로르, 디에타틸, 디메타클로르, 메타자클로르, 메톨라클로르, S-메톨라클로르, 프레틸라클로르, 프로파클로르, 프로피소클로르, 프리나클로르, 테르부클로르, 테닐클로르 및 크실라클로르; 술폰아닐리드 제초제 예컨대 벤조플루오르, 퍼플루이돈, 피리미술판 및 프로플루아졸; 술폰아미드 제초제 예컨대 아술람, 카르바술람, 페나술람 및 오리잘린; 항생제 제초제 예컨대 빌라나포스; 벤조산 제초제 예컨대 클로람벤, 디캄바, 2,3,6-TBA 및 트리캄바; 피리미디닐옥시벤조산 산 제초제 예컨대 비스피리박 및 피리미노박; 피리미디닐티오벤조산 산 제초제 예컨대 피리티오박; 프탈산 제초제 예컨대 클로르탈; 피콜린산 제초제 예컨대 아미노피랄리드, 클로피랄리드와 피클로람; 퀴놀린카르복실산 산 제초제 예컨대 퀸클로락 및 퀸메락; 비소성 제초제 예컨대 카코딜산, CMA, DSMA, 헥사플루레이트, MAA, MAMA, MSMA, 아비산칼륨 및 아비산나트륨; 벤조일시클로헥산디온 제초제 예컨대 메소트리온, 술코트리온, 테푸릴트리온 및 템보트리온; 벤조푸라닐 알킬술포네이트 제초제 예컨대 벤푸레세이트 및 에토푸메세이트; 카르바메이트 제초제 예컨대 아술람, 카르복사졸 클로르프로카르브, 디클로르메이트, 페나술람, 카르부틸레이트 및 테르부카르브; 카르바닐레이트 제초제 예컨대 바르반, BCPC, 카르바술람, 카르베타미드, CEPC, 클로르부팜, 클로르프로팜, CPPC, 데스메디팜, 펜이소팜, 펜메디팜, 펜메디팜-에틸, 프로팜 및 스웨프; 시클로헥센 옥심 제초제 예컨대 알록시딤, 부트록시딤, 클레토딤, 클로프록시딤, 시클록시딤, 프로폭시딤, 세톡시딤, 테

프랄록시딤 및 트랄콕시딤; 시클로프로필이속사졸 제초제 예컨대 이속사클로르톨 및 이속사플루톨; 디카르복스이미드 제초제 예컨대 벤즈펜디존, 시니돈-에틸, 플루메진, 플루미클로락, 플루미옥사진 및 플루미프로핀; 디니트로아닐린 제초제 예컨대 벤플루랄린, 부트랄린, 디니트라민, 에탈플루랄린, 플루클로랄린, 이소프로팔린, 메탈프로팔린, 니트랄린, 오리잘린, 펜디메탈린, 프로디아민, 프로플루랄린 및 트리플루랄린; 디니트로페놀 제초제 예컨대 디노페네이트, 디노프로프, 디노삼, 디노세브, 디노테르브, DNOC, 에티노펜 및 메디노테르브; 디페닐에테르 제초제 예컨대 에톡시펜; 니트로페닐 에테르 제초제 예컨대 아시플루오르펜, 아클로니펜, 비페녹스, 클로메톡시펜, 클로미트로펜, 에트니프로미드, 플루오로디펜, 플루오로글리코펜, 플루오로니트로펜, 포메사펜, 푸릴옥시펜, 할로사펜, 락토펜, 니트로펜, 니트로플루오르펜 및 옥시플루오르펜; 디티오카르바메이트 제초제 예컨대 다조메트 및 메탐; 할로겐화 지방족 제초제 예컨대 알로락, 클로로폰, 달라폰, 플루프로파네이트, 헥사클로로아세톤, 아이오도메탄, 메틸 브로마이드, 모노클로로아세트산, SMA 및 TCA; 이미다졸리논 제초제 예컨대 이마자메타벤즈, 이마자목스, 이마자픽, 이마자피르, 이마자퀸 및 이마제타피르; 무기 제초제 예컨대 술팜산암모늄, 보락스, 염소산칼슘, 황산구리, 황산제1철, 아지드화칼륨, 시안산칼륨, 아지드화나트륨, 소듐 클로레이트 및 황산; 니트릴 제초제 예컨대 브로모보닐, 브로목시닐, 클로록시닐, 디클로베닐, 아이오도보닐, 이옥시닐 및 피라클로닐; 유기인 제초제 예컨대 아미프로포스-메틸, 아닐로포스, 벤술리드, 빌라나포스, 부타미포스, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, 포사민, 글리포세이트 및 피페로포스; 페녹시 제초제 예컨대 브로모페녹심, 클로메프로프, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 디페노펜텐, 디술, 에르본, 에트니프로미드, 펜테라콜 및 트리포프심; 페녹시아세트산 제초제 예컨대 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-티오에틸 및 2,4,5-T; 페녹시부티르산 제초제 예컨대 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB 및 2,4,5-TB; 페녹시프로피온산 제초제 예컨대 클로프로프, 4-CPP, 디클로르프로프, 디클로르프로프-P, 3,4-DP, 페노프로프, 메코프로프 및 메코프로프-P; 아릴옥시페녹시프로피온산 제초제 예컨대 클로라지포프, 클로디나포프, 클로포프, 시할로포프, 디클로포프, 페녹사프로프, 페녹사프로프-P, 펜티아프로프, 플루아지포프, 플루아지포프-P, 할록시포프, 할록시포프-P, 이속사피리포프, 메타미포프, 프로파퀴자포프, 퀴잘로포프, 퀴잘로포프-P 및 트리포프; 페닐렌디아민 제초제 예컨대 디니트라민 및 프로디아민; 피라졸릴 제초제 예컨대 벤조페납, 피라졸리네이트, 피라술포톨, 피라족시펜, 피록사술폰 및 토프라메존; 피라졸릴페닐 제초제 예컨대 플루아졸레이트 및 피라플루펜; 피리다진 제초제 예컨대 크레다진, 피리다폴 및 피리데이트; 피리다지논 제초제 예컨대 브롬피라존, 클로리다존, 디미다존, 플루펜피르, 메트플루라존, 노르플루라존, 옥사피라존 및 피다논; 피리딘 제초제 예컨대 아미노피랄리드, 클리오디네이트, 클로피랄리드, 디티오피르, 플루록시피르, 할록시딘, 피클로람, 피콜리나펜, 피리클로르, 티아조피르 및 트리클로피르; 피리미딘디아민 제초제 예컨대 이프리미담 및 티오클로림; 4급 암모늄 제초제 예컨대 시페르쿼트, 디에탐쿼트, 디펜조쿼트, 디쿼트, 모르팜쿼트 및 파라쿼트; 티오카르바메이트 제초제 예컨대 부틸레이트, 시클로에이트, 디-알레이트, EPTC, 에스프로카르브, 에티올레이트, 이소폴리네이트, 메티오벤카르브, 몰리네이트, 오르벤카르브, 페불레이트, 프로술포카르브, 피리부티카르브, 술팔레이트, 티오벤카르브, 티오카르바질, 트리-알레이트 및 베몰레이트; 티오카르보네이트 제초제 예컨대 디멕사노, EXD 및 프록산; 티오우레아 제초제 예컨대 메티우론; 트리아진 제초제 예컨대 디프로페트린, 트리아지플람 및 트리히드록시트리아진; 클로로트리아진 제초제 예컨대 아트라진, 클로라진, 시아나진, 시프라진, 에글리나진, 이파진, 메소프라진, 프로시아진, 프로글리나진, 프로파진, 세부틸라진, 시마진, 테르부틸라진 및 트리에타진; 메톡시트리아진 제초제 예컨대 아트라톤, 메토메톤, 프로메톤, 세크부메톤, 시메톤 및 테르부메톤; 메틸티오트리아진 제초제 예컨대 아메트린, 아지프로트린, 시아나트린, 데스메트린, 디메타메트린, 메토프로트린, 프로메트린, 시메트린 및 테르부트린; 트리아지논 제초제 예컨대 아메트리디온, 아미부진, 헥사지논, 이소메티오진, 메타미트론 및 메트리부진; 트리아졸 제초제 예컨대 아미트롤, 카펜스트롤, 에프로나즈 및 플루폭삼; 트리아졸론 제초제 예컨대 아미카르바존, 벤카르바존, 카르펜트라존, 플루카르바존, 프로폭시카르바존, 술펜트라존 및 티엔카르바존-메틸; 트리아졸로피리미딘 제초제 예컨대 클로란술람, 디클로술람, 플로라술람, 플루메트술람, 메토술람, 페녹스술람 및 피록스술람; 우라실 제초제 예컨대 부타페나실, 브로마실, 플루프로파실, 이소실, 레나실 및 테르바실; 3-페닐우라실; 우레아 제초제 예컨대 벤즈티아주론, 쿠밀루론, 시클루론, 디클로랄우레아, 디플루펜조피르, 이소노루론, 이소우론, 메타벤즈티아주론, 모니소우론 및 노루론; 페닐우레아 제초제 예컨대 아니수론, 부투론, 클로르브로무론, 클로레투론, 클로로톨루론, 클로록수론, 다이무론, 디페녹수론, 디메푸론, 디우론, 페누론, 플루오메투론, 플루오티우론, 이소프로투론, 리누론, 메티우론, 메틸딤론, 메토벤주론, 메토브로무론, 메톡수론, 모노리누론, 모누론, 네부론, 파라플루론, 페노벤주론, 시두론, 테트라플루론 및 티디아주론; 피리미디닐술포닐우레아 제초제 예컨대 아미도술푸론, 아짐술푸론, 벤술푸론, 클로리무론, 시클로술파무론, 에톡시술푸론, 플라자술푸론, 플루세토술푸론, 플루피르술푸론, 포람술푸론, 할로술푸론, 이마조술푸론, 메소술푸론, 니코술푸론, 오르토술파무론, 옥사술푸론, 프리미술푸론, 피라조술푸론, 림술푸론, 술포메투론, 술포술푸론 및 트리플록시술푸론; 트리아지닐술포닐우레아 제초제 예컨대 클로르술푸론, 시노술푸론, 에타메트술푸론, 아이오도술푸론, 메트술푸론, 프로술푸론, 티펜술푸론, 트리아술푸론, 트리베누론, 트리플

루술푸론 및 트리토술푸론; 티아디아졸릴우레아 제초제 예컨대 부티우론, 에티디무론, 테부티우론, 티아자플루론 및 티디아주론; 및 미분류 제초제 예컨대 아크롤레인, 알릴 알콜, 아미노시클로피라클로르, 아자페니딘, 베나졸린, 벤타존, 벤조비시클론, 부티다졸, 칼슘 시안아미드, 캄벤디클로르, 클로르페낙, 클로르펜프로프, 클로르플루라졸, 클로르플루레놀, 신메틸린, 클로마존, CPMF, 크레졸, 오르토-디클로로벤젠, 디메피페레이트, 엔도탈, 플루오로미딘, 플루리돈, 플루로클로리돈, 플루르타몬, 플루티아세트, 인다노판, 메타졸, 메틸 이소티오시아네이트, 니피라클로펜, OCH, 옥사디아르길, 옥사디아존, 옥사시클로메폰, 펜타클로로페놀, 펜톡사존, 페닐수은 아세테이트, 피녹사덴, 프로술팔린, 피리벤족심, 피리프탈리드, 퀴노클라민, 로데타닐, 술글리카핀, 티디아지민, 트리디판, 트리메투론, 트리프로핀단 및 트리탁. 본 발명의 제초 조성물은 추가로, 글리포세이트-내성, 디캄바-내성 또는 2,4-D-내성 작물에 글리포세이트, 디캄바 또는 2,4-D와 함께 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조성물을, 처리되는 작물에 대해 선택적이며 사용되는 적용률에서 이들 조성물에 의해 방제되는 잡초의 스펙트럼을 보완하는 제초제와 조합하여 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 추가로 본원에 기재된 조성물 및 다른 보완적 제초제를 동시에, 조합 제제로서 또는 탱크 믹스로서 적용하는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0109] IV. 사용 방법

[0110] 본원에 기재된 조성물은 재배지 또는, 예를 들어, 잡초의 방제가 요구되는 곳인 철도, 잔디, 골프 코스, 및 다른 것을 포함하는 임의의 다른 영역에서 잡초를 선택적으로 방제하는 방법에 사용될 수 있다. 임의로, 재배지 또는 다른 영역은 심은 종자의 작물 또는 글루포시네이트에 저항성인 작물을 함유할 수 있다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은 L-글루포시네이트를 포함하는 유효량의 조성물을 재배지에 적용하는 것을 포함할 수 있다.

[0111] 본원에 기재된 조성물은 잡초의 예방 또는 방제를 위한 작물 식물의 재배지에의 적용에 유용하다. 조성물은 재배지에 분무하기 위한 액체로서 제제화될 수 있다. L-글루포시네이트는 유효량의 조성물로 제공된다. 본원에 사용된 유효량은 헥타르당 약 10 그램의 활성 성분 내지 헥타르당 약 1,500 그램의 활성 성분, 예를 들어, 약 50 그램 내지 약 400 그램 또는 약 100 그램 내지 약 350 그램을 의미한다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 L-글루포시네이트이다. 예를 들어, 조성물 중 L-글루포시네이트의 양은 헥타르당 약 10 그램, 약 50 그램, 약 100 그램, 약 150 그램, 약 200 그램, 약 250 그램, 약 300 그램, 약 350 그램, 약 400 그램, 약 500 그램, 약 550 그램, 약 600 그램, 약 650 그램, 약 700 그램, 약 750 그램, 약 800 그램, 약 850 그램, 약 900 그램, 약 950 그램, 약 1,000 그램, 약 1,050 그램, 약 1,100 그램, 약 1,150 그램, 약 1,200 그램, 약 1,250 그램, 약 1,300 그램, 약 1,350 그램, 약 1,400 그램, 약 1,450 그램, 또는 약 1,500 그램의 L-글루포시네이트일 수 있다.

[0112] V. 예시적인 실시양태

[0113] 비제한적 실시양태는 하기를 포함한다:

[0114] 1. L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 실질적인 양의 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킴으로써 L-글루포시네이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는 방법이며,

[0115] 승온에서 충분한 기간 동안 L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 L-글루포시네이트 조성물을 반응시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계; 및

[0116] 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트 (L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 피로글루타메이트의 합계의 90% 이상)의 조성물을 수득하는 단계

[0117] 를 포함하는 방법.

[0118] 2. 실시양태 1에 있어서, 조성물 중 초기 글루타메이트의 일부를 먼저 결정화 및 여과에 의해 L-글루포시네이트로부터 분리한 후, 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것인 방법.

[0119] 3. 실시양태 2에 있어서, 분리된 글루타메이트를, D-아미노산 옥시다제 및 트랜스아미나제를 조합하는 효소적 반응에 재순환시키는 것인 방법.

[0120] 4. 실시양태 1에 있어서, 피로글루타메이트로부터 L-글루포시네이트의 단리를 이온 교환을 사용하여 수행하는 것인 방법.

[0121] 5. 실시양태 4에 있어서, 이온 교환을 사용하여 단리된 L-글루포시네이트를 메탄올과 접촉시켜 무기 염을 침전시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0122] 6. 실시양태 1에 있어서, 피로글루타메이트로부터 L-글루포시네이트의 단리를 크기 배제 크로마토그래피를 사용

하여 수행하는 것인 방법.

[0123] 7. 실시양태 1에 있어서, 승온이 120℃ 내지 180℃의 온도를 포함하는 것인 방법.

[0124] 8. 실시양태 1에 있어서, 충분한 기간이 적어도 2시간을 포함하는 것인 방법.

[0125] 9. 실시양태 8에 있어서, 충분한 기간이 2시간 내지 18시간을 포함하는 것인 방법.

[0126] 10. L-글루포시네이트를 정제하는 방법이며, L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 과량의 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것을 포함하고,

[0127] L-글루포시네이트 및 글루타메이트를 포함하는 L-글루포시네이트 조성물을 글루타미닐-펩티드 시클로트랜스퍼라제의 존재 하에 충분한 기간 동안 반응시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계; 및

[0128] 피로글루타메이트 및 조성물의 다른 성분으로부터 L-글루포시네이트를 단리하여 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트 (L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 피로글루타메이트의 합계의 90% 이상)의 조성물을 수득하는 단계

[0129] 를 포함하는 방법.

[0130] 11. 실시양태 10에 있어서, 충분한 기간이 적어도 2시간을 포함하는 것인 방법.

[0131] 12. 실시양태 11에 있어서, 충분한 기간이 2시간 내지 18시간을 포함하는 것인 방법.

[0132] 13. 실시양태 10에 있어서, 피로글루타메이트로부터 L-글루포시네이트의 단리를 이온 교환을 사용하여 수행하는 것인 방법.

[0133] 14. 실시양태 13에 있어서, 이온 교환을 사용하여 단리된 L-글루포시네이트를 메탄올과 접촉시켜 무기 염을 침전시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

[0134] 15. 실시양태 10에 있어서, 피로글루타메이트로부터 L-글루포시네이트의 단리를 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 수행하는 것인 방법.

[0135] 16. L-글루포시네이트 제조 방법으로부터의 부산물로서의 정제된 숙신산을 수득하는 방법이며,

[0136] 조성물에 존재하는 글루탐산으로부터의 아민 기를 사용하여 트랜스아미나제 (TA) 효소에 의해 PPO를 L-글루포시네이트로 아미노화하여 2-옥소글루타르산 부산물을 생성하는 단계;

[0137] L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 2-옥소글루타르산을 포함하는 L-글루포시네이트 조성물을 승온에서 충분한 기간 동안 반응시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계;

[0138] 이온 교환에 의해 조성물로부터 2-옥소글루타르산을 단리하여 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산의 조성물을 수득하는 단계; 및

[0139] 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산을 과산화수소와 접촉시켜 실질적으로 정제된 숙신산의 조성물을 수득하는 단계

[0140] 를 포함하는 방법.

[0141] 17. 실시양태 10 또는 16에 있어서, 조성물 중 초기 글루타메이트의 일부를 먼저 결정화 및 여과에 의해 L-글루포시네이트로부터 분리한 후, 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시키는 것인 방법.

[0142] 18. 실시양태 17에 있어서, 글루타메이트를 결정화하기 위해 산을 첨가하는 것인 방법.

[0143] 19. 실시양태 18에 있어서, 상기 산이 황산, 염산, 인산, 포름산 및 아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0144] 20. 실시양태 18에 있어서, 조성물을 상기 산의 첨가 전, 그 동안 또는 그 후에 승온으로 가열하는 것인 방법.

[0145] 21. 실시양태 20에 있어서, 상기 승온이 약 35℃ 내지 약 90℃의 범위인 방법.

[0146] 22. 실시양태 20에 있어서, 상기 승온이 약 40℃ 내지 약 80℃의 범위인 방법.

[0147] 23. 실시양태 20에 있어서, 상기 승온이 약 50℃ 내지 약 70℃의 범위인 방법.

[0148] 24. 실시양태 20에 있어서, 조성물을 가열 후 25℃ 미만의 온도로 냉각시키는 것인 방법.

[0149] 25. 실시양태 24에 있어서, 상기 온도가 약 -5℃ 내지 약 15℃의 범위인 방법.

[0150] 26. 실시양태 24에 있어서, 상기 온도가 약 0℃ 내지 약 10℃ 의 범위인 방법.

[0151] 27. 실시양태 17에 있어서, 분리된 글루타메이트를, D-아미노산 옥시다제 및 트랜스아미나제를 조합하는 효소적 반응에 재순환시키는 것인 방법.

[0152] 28. 실시양태 1 또는 16에 있어서, 승온이 120℃ 내지 180℃의 온도를 포함하는 것인 방법.

[0153] 29. 실시양태 10 또는 16에 있어서, 충분한 기간이 적어도 2시간을 포함하는 것인 방법.

[0154] 30. 실시양태 29에 있어서, 충분한 기간이 2시간 내지 18시간을 포함하는 것인 방법.

[0155] 31. 실시양태 1 또는 16에 있어서, 승온으로 가열하기 전에 산을 첨가하여 조성물을 pH < 7로 조정하는 것인 방법.

[0156] 32. 실시양태 31에 있어서, 상기 산이 황산, 염산, 및 인산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0157] 33. 실시양태 31에 있어서, pH를 약 pH 1 내지 약 pH 6으로 조정하는 것인 방법.

[0158] 34. 실시양태 31에 있어서, pH를 약 pH 2 내지 약 pH 5로 조정하는 것인 방법.

[0159] 35. 실시양태 31에 있어서, pH를 약 pH 3 내지 약 pH 4로 조정하는 것인 방법.

[0160] 36. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 이온 교환 단계 전에 염기를 상기 조성물에 첨가하는 것인 방법.

[0161] 37. L-글루포시네이트 제조 방법으로부터의 부산물로서의 정제된 숙신산을 수득하는 방법이며,

[0162] 조성물에 존재하는 글루탐산으로부터의 아민 기를 사용하여 트랜스아미나제 (TA) 효소에 의해 PPO를 L-글루포시네이트로 아미노화하여 2-옥소글루타르산 부산물을 생성하는 단계;

[0163] L-글루포시네이트, 글루타메이트 및 2-옥소글루타르산을 포함하는 L-글루포시네이트 조성물을 승온에서 충분한 기간 동안 반응시켜 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계;

[0164] 크기 배제 크로마토그래피에 의해 조성물로부터 2-옥소글루타르산을 단리시켜 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산의 조성물을 수득하는 단계; 및

[0165] 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산을 과산화수소와 접촉시켜 실질적으로 정제된 숙신산의 조성물을 수득하는 단계

[0166] 를 포함하는 방법.

[0167] 38. 실시양태 37에 있어서, 크기 배제 단계 전에 상기 조성물에 염기를 첨가하는 것인 방법.

[0168] 39. 실시양태 36 또는38에 있어서, 상기 염기가 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0169] 40. 실시양태 36 또는 38에 있어서, 상기 조성물의 pH를 약 pH 2 내지 약 pH 8로 조정하는 것인 방법.

[0170] 41. 실시양태 36 또는 38에 있어서, 상기 조성물의 pH를 약 pH 3 내지 약 pH 7로 조정하는 것인 방법.

[0171] 42. 실시양태 36 또는 38에 있어서, 상기 조성물의 pH를 약 pH 4 내지 약 pH 6으로 조정하는 것인 방법.

[0172] 43. 실시양태 36 또는 38에 있어서, 생성된 조성물을 막 분리기를 통해 처리하는 것인 방법.

[0173] 44. 실시양태 36 또는 38에 있어서, 상기 조성물을 약 25℃ 미만의 온도로 냉각시키고, 충분한 기간 동안 유지시키고, 이어서 여과시키는 것인 방법.

[0174] 45. 실시양태 44에 있어서, 상기 온도가 약 20℃ 이하인 방법.

[0175] 46. 실시양태 44에 있어서, 상기 온도가 약 10℃ 이하인 방법.

[0176] 47. 실시양태 44에 있어서, 상기 온도가 약 5℃ 이하인 방법.

[0177] 48. 실시양태 44에 있어서, 상기 온도가 약 0℃ 이하인 방법.

[0178] 49. 실시양태 44에 있어서, 상기 충분한 기간이 적어도 1시간을 포함하는 것인 방법.

[0179] 50. 실시양태 49에 있어서, 상기 충분한 기간이 1시간 내지 24시간을 포함하는 것인 방법.

[0180] 51. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환을 조성물을 음이온 교환 수지 또는 양이온 교환 수지와 접촉시킴으로써 수행하는 것인 방법.

[0181] 52. 실시양태 51에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 모노비닐 단량체 및 폴리비닐 가교제로부터 제조된 중합체 기재의 가교 기재로 구성된 것인 방법.

[0182] 53. 실시양태 52에 있어서, 상기 모노비닐 단량체가 스티렌이고, 폴리비닐 가교제가 디비닐벤젠인 방법.

[0183] 54. 실시양태 52에 있어서, 상기 이온 교환 수지의 다공성이 미세다공성, 메소다공성 또는 거대다공성인 방법.

[0184] 55. 실시양태 52에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 겔 유형 수지인 방법.

[0185] 56. 실시양태 52에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 10 마이크로미터 내지 2000 마이크로미터의 중앙 입자 직경을 갖는 것인 방법.

[0186] 57. 실시양태 52에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 100 마이크로미터 내지 1000 마이크로미터의 중앙 입자 직경을 갖는 것인 방법.

[0187] 58. 실시양태 52에 있어서, 이온 교환 수지가 균일한 입자 크기 분포를 갖는 비드의 형태인 방법.

[0188] 59. 실시양태 51 내지 58 중 어느 하나 이상에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 강음이온 교환 수지인 방법.

[0189] 60. 실시양태 59에 있어서, 상기 음이온 교환 수지가 도웩스™ 마라톤™ A, 도웩스™ 모노스피어™ 550A, 도웩스® 모노스피어™ MSA, 및 도웩스™ XUR-1525-L09-046, 실험적 겔형, 300 마이크로미터 범위의 균일한 입자 크기, 강염기 음이온 교환 수지 및 유형 I (트리메틸아민 4급 암모늄, 클로라이드 형태)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0190] 61. 실시양태 59에 있어서, 상기 음이온 교환 수지가 히드록시 형태로 사용되는 것인 방법.

[0191] 62. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환 공정을 3 내지 8의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0192] 63. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환 공정을 4 내지 8의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0193] 64. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환 공정을 5 내지 8의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0194] 65. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환 공정을 6 내지 7의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0195] 66. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 이온 교환 공정을 20℃ 내지 70℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0196] 67. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 이온 교환 공정을 30℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0197] 68. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 이온 교환 공정을 40℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0198] 69. 실시양태 51 내지 58 중 어느 하나 이상에 있어서, 상기 이온 교환 수지가 강양이온 교환 수지인 방법.

[0199] 70. 실시양태 69에 있어서, 상기 양이온 교환 수지가 수소 형태로 사용되는 것인 방법.

[0200] 71. 실시양태 69에 있어서, 상기 양이온 교환 수지가 도웩스™ 50WX8, 도웩스™ 모노스피어™ 99 K/350, 도웩스™ 모노스피어™ C 및 도웩스™ 마라톤™ MSC로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0201] 72. 실시양태 69에 있어서, 상기 이온 교환 공정을 0.4 내지 7의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0202] 73. 실시양태 69에 있어서, 상기 교환 공정을 0.6 내지 7의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0203] 74. 실시양태 69에 있어서, 이온 교환 공정을 1 내지 6의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0204] 75. 실시양태 69에 있어서, 이온 교환 공정을 1 내지 4.5의 pH 범위에서 수행하는 것인 방법.

[0205] 76. 실시양태 69에 있어서, 이온 교환 공정을 20℃ 내지 70℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0206] 77. 실시양태 69에 있어서, 이온 교환 공정을 30℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0207] 78. 실시양태 69에 있어서, 이온 교환 공정을 40℃ 내지 50℃ 범위의 온도에서 수행하는 것인 방법.

[0208] 79. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 이온 교환 전에, 조성물을 농축시키거나 또는 탈색시키거나 또는 둘 다인 방법.

[0209] 80. 실시양태 79에 있어서, 조성물을 활성 목탄 또는 활성탄으로 탈색시키는 것인 방법.

[0210] 81. 실시양태 79에 있어서, 조성물을 중합체 물질로 탈색시키는 것인 방법.

[0211] 82. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 조성물 및 이온 교환 수지를 회분식 모드로 접촉시키는 것인 방법.

[0212] 83. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 조성물 및 이온 교환 수지를 유동 모드로 접촉시키는 것인 방법.

[0213] 84. 실시양태 83에 있어서, 상기 유동 모드가 모의 이동층 크로마토그래피의 기술을 사용하는 것인 방법.

[0214] 85. 실시양태 84에 있어서, 조성물을 전처리 흡착 단계에 적용하여 모의 이동층 크로마토그래피 전에 조성물의 1종 이상의 성분을 제거하는 것인 방법.

[0215] 86. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나의 방법에 사용되는 수지를 재생하는 방법이며, 여기서 수지를 산, 염기, 물 및 무기 염 중 1종 이상을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것인 방법.

[0216] 87. 실시양태 86에 있어서, 염기가 수산화나트륨인 방법.

[0217] 88. 실시양태 86에 있어서, 무기 염이 염화나트륨, 황산나트륨, 염화암모늄 및 황산암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0218] 89. 실시양태 86에 있어서, 산이 황산인 방법.

[0219] 90. 실시양태 86에 있어서, 조성물이 0.5 M 이하의 수산화나트륨 및 1.5 M 이하의 염화나트륨을 포함하는 것인 방법.

[0220] 91. 실시양태 86에 있어서, 조성물이 0.1 M 이하의 수산화나트륨 및 1.5 M 이하의 염화나트륨을 포함하는 것인 방법.

[0221] 92. 실시양태 86에 있어서, 조성물이 0.5 M 이하의 염화나트륨을 포함하는 것인 방법.

[0222] 93. 실시양태 86에 있어서, 조성물이 0.5 M 이하의 황산나트륨을 포함하는 것인 방법.

[0223] 94. 실시양태 86에 있어서, 상기 재생이 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산의 용액을 생성하는 것인 방법.

[0224] 95. 실시양태 94에 있어서, 실질적으로 정제된 2-옥소글루타르산의 용액을 과산화수소와 접촉시켜 실질적으로 정제된 숙신산을 생성하는 것인 방법.

[0225] 96. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 제초 생성물로 직접 제제화될 수 있는 농축물로 감소시키는 것인 방법.

[0226] 97. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 결정화 또는 침전이 일어나는 지점을 지나 농축시키고 생성된 고체를 여과하고 건조하는 것인 방법.

[0227] 98. 실시양태 97에 있어서, 용매를 상기 농도 전에, 그 동안에 또는 그 후에 첨가하는 것인 방법.

[0228] 99. 실시양태 98에 있어서, 용매가 아세톤, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 1-메틸-2-프로판올, 1,2-프로판올, 1,2-에탄디올, 트리에틸아민, 이소프로필아민 및 수산화암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0229] 100. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 농축시켜 건조 고체

를 생성하는 것인 방법.

[0230] 101. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 분무 건조하는 것인 방법.

[0231] 102. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트를 분무 건조 전에 부분적으로 농축하는 것인 방법.

[0232] 103. 실시양태 1, 10 및 16 중 어느 하나에 있어서, 분무 건조 전에 제제 성분을 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트와 혼합하는 것인 방법.

[0233] 104. L-글루포시네이트의 단리를 용이하게 하기 위해 글루타메이트를 피로글루타메이트로 전환시킴으로써 L-글루포시네이트를 포함하는 조성물로부터 L-글루포시네이트를 정제하는 방법이며,

[0234] 황산을 첨가하여 조성물을 pH 3.7로 만들어 글루타메이트를 결정화하고, 조성물로부터 고체 글루타메이트를 제거하는 단계;

[0235] 조성물을 승온에서 충분한 기간 동안 반응시켜 나머지 글루타메이트의 대부분을 피로글루타메이트로 전환시키는 단계;

[0236] 조성물의 부피를 감소시키는 단계;

[0237] 조성물의 pH가 pH 6 내지 pH 7일 때까지 수산화나트륨을 첨가하는 단계;

[0238] 조성물을 5℃ 내지 혼합물의 동결점 (대략 -10 내지 -20℃)의 온도로 냉각시키며, 그 동안 황산나트륨이 침전되는 단계;

[0239] 조성물로부터 황산나트륨 결정을 여과하는 단계;

[0240] 조성물을 이온 교환 수지와 접촉시켜 피로글루탐산을 제거하고 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 조성물을 수득하는 단계; 및

[0241] 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 감소시키는 단계

[0242] 를 포함하는 방법.

[0243] 105. 실시양태 104에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 고체로 감소시키는 것인 방법.

[0244] 106. 실시양태 104에 있어서, 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 조성물의 부피를 제초제에 사용하는데 적합한 양으로 농축시키는 것인 방법.

[0245] 107. 실시양태 104에 있어서, 상기 고체 글루타메이트를 조성물로부터 여과 또는 원심분리에 의해 제거하는 것인 방법.

[0246] 108. 실시양태 104에 있어서, 조성물의 부피를 진공 증류, 막 분리, 증발 박막 증발, 또는 와이핑 필름 증발에 의해 감소시키는 것인 방법.

[0247] 109. 실시양태 104에 있어서, 상기 황산나트륨 결정을 여과 또는 원심분리에 의해 조성물로부터 여과하는 것인 방법.

[0248] 110. Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.1, 10.8, 16.8, 17.2, 18.3, 20.0, 20.2, 21.2, 21.5, 24.1, 24.3, 25.1, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 29.7, 29.9, 31.9, 33.4, 33.7, 34.5, 34.9, 35.4, 35.7, 36.1, 36.7, 37.1, 37.5, 38.2, 및 39.8 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A.

[0249] 111. 실시양태 110에 있어서, XRPD 패턴이 10.1, 16.8, 18.3, 21.2, 24.1, 24.3, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 및 34.5 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A.

[0250] 112. 실시양태 110에 있어서, XRPD 패턴이 10.1, 16.8, 18.3, 21.2, 24.1, 24.3, 25.6, 26.9, 28.6, 29.0, 및 34.5 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A.

[0251] 113. 실시양태 110에 있어서, XRPD 패턴이 실질적으로 도 1에 따른 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A.

[0252] 114. Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 10.0, 11.4, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.1, 25.5, 26.1, 26.3, 26.4, 27.9, 28.2, 28.4, 28.7, 29.2, 30.2, 30.9, 31.6, 31.7, 32.7, 33.0, 33.3, 34.3, 35.2, 36.7, 37.2, 37.4, 37.8, 38.3, 38.7, 및 39.3 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트 형태 B.

[0253] 115. 실시양태 114에 있어서, XRPD 패턴이 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 형태 B.

[0254] 116. 실시양태 114에 있어서, XRPD 패턴이 10.0, 12.5, 16.5, 17.4, 18.1, 19.6, 20.0, 21.8, 22.9, 23.6, 24.0, 25.5, 26.3, 26.4, 29.2, 34.3, 35.2, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 형태 B.

[0255] 117. 실시양태 114에 있어서, XRPD 패턴이 실질적으로 도 3에 따른 것인 L-글루포시네이트 형태 B.

[0256] 118. Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 10.9, 16.1, 16.8, 17.3, 18.3, 20.1, 21.4, 21.8, 22.4, 22.7, 24.1, 24.9, 25.4, 25.6, 26.1, 26.6, 27.7, 28.3, 28.9, 30.8, 31.9, 32.6, 33.6, 33.9, 35.1, 36.6, 37.1, 37.5, 38.3, 38.9, 및 39.7 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C.

[0257] 119. 실시양태 118에 있어서, XRPD 패턴이 9.1, 16.1, 16.8, 17.3, 21.8, 24.1, 24.9, 25.6, 26.1, 28.3, 및 28.9 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C.

[0258] 120. 실시양태 118에 있어서, XRPD 패턴이 9.1, 16.1, 16.8, 17.3, 21.8, 24.1, 24.9, 25.6, 26.1, 28.3, 및 28.9 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C.

[0259] 121. 실시양태 118에 있어서, XRPD 패턴이 실질적으로 도 5에 따른 것인 L-글루포시네이트 암모늄 형태 C.

[0260] 122. Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 9.1, 11.6, 13.1, 14.1, 14.4, 16.2, 17.7, 18.2, 18.9, 19.3, 19.7, 21.2, 21.8, 22.4, 23.2, 23.5, 25.3, 25.8, 26.2, 27.2, 28.6, 29.1, 30.0, 30.6, 31.1, 31.6, 32.7, 33.5, 34.4, 34.7, 35.4, 35.9, 36.4, 및 37.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트 형태 D.

[0261] 123. 실시양태 122에 있어서, XRPD 패턴이 9.1, 17.7, 18.2, 18.9, 22.4, 23.2, 23.5, 26.2, 33.5, 및 36.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 형태 D.

[0262] 124. 실시양태 122에 있어서, XRPD 패턴이 9.1, 17.7, 18.2, 18.9, 22.4, 23.2, 23.5, 26.2, 33.5, 및 36.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ에서의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 형태 D.

[0263] 125. 실시양태 122에 있어서, XRPD 패턴이 실질적으로 도 7에 따른 것인 L-글루포시네이트 형태 D.

[0264] 126. Cu-Kα 방사선을 사용하여 회절계 상에서 측정시, 13.1, 16.8, 18.2, 19.4, 20.5, 20.9, 21.4, 22.5, 23.4, 25.3, 26.2, 26.5, 26.9, 27.8, 28.1, 30.2, 31.2, 31.5, 32.3, 33.8, 34.4, 35.3, 35.7, 36.3, 36.9, 37.8, 38.2, 38.8, 및 39.4 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 하는 L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E.

[0265] 127. 실시양태 126에 있어서, XRPD 패턴이 16.8, 18.2, 20.5, 21.4, 22.5, 22.9, 23.4, 25.3, 30.2, 및 31.2 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E.

[0266] 128. 실시양태 126에 있어서, XRPD 패턴이 16.8, 18.2, 20.5, 21.4, 22.5, 22.9, 23.4, 25.3, 30.2, 및 31.2 ° 2Θ, ± 0.2 ° 2Θ로부터 선택된 적어도 10개의 피크를 포함하는 것인 L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E.

[0267] 129. 실시양태 126에 있어서, XRPD 패턴이 실질적으로 도 9에 따른 것인 L-글루포시네이트 히드로클로라이드 형태 E.

[0268] 130. X-선 무정형인 고체 L-글루포시네이트 암모늄.

[0269] 하기 실시예는 예시적으로 및 비제한적으로 제시된다.

[0270] 실시예

[0271] 실시예 1: 3 L 반응 크기에서의 라세미 D/L-글루포시네이트의 탈라세미화

[0272] 본 실시예에서, 반응을 3 L 교반 재킷 반응기에서 수행하였다. 하기 시약을 반응 개시 시에 첨가하였다: 900 mM D,L-글루포시네이트, 2700 mM 글루타메이트, 및 물 2,535 g. 30℃로 가열한 후, 대략 45 g의 3N NaOH를 사용하여 pH를 7.8로 조정하였다. 반응기에 0.30 g의 소포제 AF204 (시그마-알드리치) 및 10 mL의 물에 용해된 0.60 g의 카탈라제를 첨가하였다. 반응기에 188 그램의 플라스틱 비드 (그 위에 6 g의 AC302 DAAO, 및 0.9 g의 이. 콜라이 gab T 트랜스아미나제가 고정됨)를 충전하고, 이어서 400 g의 물을 충전하였다. 교반 반응의 과정 동안, 산소-풍부 공기 (35% O_2, 65% N_2)를 2개의 스테인레스 스틸 살포 스톤을 통해 1.7 VVM (분당 반응 혼합물 부피당 기체의 부피)에서 도입하였다. 반응의 HPLC 분석은 평형이 10시간 내에 도달되고, 여기서 D-글루포시네이트에 대비 L-글루포시네이트의 거울상이성질체 과잉률이 99% 초과이고, L-글루포시네이트 대 PPO의 비가 90% 대 10%임을 나타내었다. 이 결과는 보다 큰 규모에서의 RgDAAO/EcgabT 효소 커플에 의한 D/L-글루포시네이트의 L-글루포시네이트로의 효율적인 탈라세미화를 나타낸다.

[0273] 실시예 2: 진한 염산을 사용한 글루탐산의 결정화

[0274] 실시예 1과 유사한 절차 후에, 비드를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 35℃로 가열하였다. 진한 염산을 pH가 3.7에 도달할 때까지 배치에 서서히 첨가하였다. 배치를 가열 조에서 60℃로 가열하고, 60분 동안 유지하였다. 가열 조를 끄고, 배치를 주위 온도로 밤새 냉각되도록 하였다. 배치를 0℃로 냉각시키고, 1시간 동안 유지하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물 중 L-글루포시네이트 대 글루탐산의 몰비는 NMR 분석에 의해 88:12인 것으로 결정되었다.

[0275] 실시예 3: 진한 황산을 사용한 글루탐산의 결정화

[0276] 실시예 1과 유사한 절차 후에, 비드를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 35℃ 로 가열하였다. 진한 황산을 pH가 3.7에 도달할 때까지 배치에 서서히 첨가하였다. 배치를 가열 조에서 60℃로 가열하고 60분 동안 유지하였다. 가열 조를 끄고, 배치를 주위 온도로 밤새 냉각되도록 하였다. 배치를 0℃로 냉각시키고, 1시간 동안 유지하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과물 중 L-글루포시네이트 대 글루탐산의 몰비는 NMR 분석에 의해 85:15인 것으로 결정되었다.

[0277] 실시예 4: 피로글루탐산의 형성

[0278] 실시예 2와 유사한 절차 후에, 여과물의 부분을 오토클레이브에서 3.5시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응물 샘플의 NMR 분석은 L-글루포시네이트 대 글루탐산의 95:5 몰비를 나타내었다. NMR 분석은 또한 피로글루탐산의 존재를 확인하였다. NMR 결과에서 L-글루포시네이트 분해의 증거는 관찰되지 않았다.

[0279] 실시예 5: 피로글루탐산의 형성

[0280] 실시예 3과 유사한 절차 후에, 여과물의 부분을 황산을 사용하여 pH 3.0으로 추가로 조정하였다. L-글루포시네이트의 농도는 pH 조정 전에 대략 310 mM이었다. 이어서, 액체를 오토클레이브에서 18시간 동안 125℃로 가열하였다. 반응물 샘플의 NMR 분석은 L-글루포시네이트 대 글루탐산의 98:2 몰비를 나타내었다. NMR 분석은 또한 피로글루탐산의 존재를 확인하였다. NMR 결과에서 L-글루포시네이트 분해의 증거는 관찰되지 않았다.

[0281] 실시예 6: 반응물의 농축, 이어서 피로글루탐산의 형성

[0282] 실시예 3과 유사한 절차 후에, 여과물을 진공 증류에 의해 대략 412 mM의 L-글루포시네이트의 농도로 진공 증류에 의해 농축시켰다. 황산을 사용하여 농축된 용액을 pH 3.0으로 추가로 조정하였다. 이어서, 액체를 오토클레이브에서 18시간 동안 125℃로 가열하였다. 반응물 샘플의 NMR 분석은 L-글루포시네이트 대 글루탐산의 98:2 몰비를 나타내었다. NMR 분석은 또한 피로글루탐산의 존재를 확인하였다. NMR 결과에서 L-글루포시네이트 분해의 증거는 관찰되지 않았다.

[0283] 실시예 7: 반응물의 농축, 이어서 냉각 및 황산나트륨의 침전

[0284] 실시예 5와 유사한 절차 후에, 고리화 반응물을 진공 증류에 의해 대략 404 mM의 L-글루포시네이트의 농도로 농축시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 농축 용액의 300 mL 부분을 비커로 옮기고, 11.7 g의 고체 수산화나트륨 (97%, 시그마-알드리치)을 첨가함으로써 pH를 6.2로 조정하였다. 비커를 약 4시간 동안 -20℃의 동결기에 넣었

고, 그 동안 전체 혼합물이 동결되었다. 비커를 동결기로부터 제거하고 약 4시간 동안 약 0℃의 빙조에 넣었다. 이 시간 동안 주기적으로, 내용물을 손으로 서서히 혼합하였다. 약 4℃로 예비냉각된 부흐너 깔때기를 사용하여 여과지 상에서 비커의 내용물을 여과하였다. 여과물의 중량은 247 그램이었고 여과물의 부피는 215 mL였다. L-글루포시네이트의 농도는 대략 550 mM이었다. 모든 액체가 배수된 후 결정의 총 중량은 115 그램이었고; 결정의 HPLC 분석은 단지 미량의 L-글루포시네이트 및 다른 유기 불순물을 나타내었다. 건조 결정의 10-그램 부분을 45℃로 가열된 인큐베이터에 둔 비커로 옮겼다. 그 직후에 거의 모든 결정이 용융되었음이 관찰되었다. 황산나트륨 10수화물의 융점은 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics (63rd Ed. (1982), R. C. Weast, Ed.; CRC Press, Inc., Boca Raton, FL; page B-150)]에 따르면 32.38℃이다. 비커를 인큐베이터로부터 제거하고 수조에 넣었다. 수조를 비등시켰다. 결국, 비커 내의 액체는 사라지고, 고체가 잔류하였다. 증발에 의해 비커로부터 모든 액체를 제거한 후, 비커를 냉각시키고 잔류 고체를 칭량하였다. 대략 4.2 그램의 고체가 비커에 잔류하였다.

[0285] 실시예 8: 피로글루탐산의 형성 및 양이온 교환 수지를 사용한 정제 (회분식 모드)

[0286] 실시예 1과 유사한 절차 후에, 비드를 여과에 의해 제거하고, 진한 HCl을 pH가 4.0에 도달할 때까지 배치에 천천히 첨가하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 이어서, 여과물의 일부를 오토클레이브에서 4시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응물 샘플의 NMR 분석은 글루탐산에서 피로글루탐산으로의 >94% 전환을 나타내었다.

[0287] 실온으로 냉각시킨 후, 37% HCl을 첨가하여 용액을 pH 1로 조정하였다. 용액을 예비세척된 도웩스™ 50WX8 양이온 교환 수지로 처리하였다. 각각의 처리에서, 용액을 30분 동안 수지와 혼합되도록 하고, 그 후 수지를 필터 상에서 단리시켰다. 이어서, 수지를 물로 세척하고, 이어서 4 M NH_4OH로 용리시켰다. 용리액을 진공 하에 90-98% 순수한 L-글루포시네이트 및 2-10% 글루탐산을 NMR에 의해 측정시 둘 다 이들의 모노-암모늄 염으로서 함유하는 고체로 농축시켰다.

[0288] 실시예 9: 칼럼에서의 음이온 교환 수지를 사용한 정제 (유동 모드)

[0289] 1" 직경 및 24" 길이의 자켓 유리 칼럼에 히드록시 형태로 전환된 강염기 음이온 교환 수지 (도웩스™ XUR-1525-L09-046, 실험적, 겔-유형, 300 마이크로미터 범위의 균일 입자 크기, 강염기 음이온 수지, 유형 I (트리메틸아민 4급 암모늄, 클로라이드 형태, 다우 케미칼 캄파니로부터 입수)를 패킹하였다. 수지의 칼럼을 약 60℃로 가열하고, 유출물의 pH가 대략 pH 6이 될 때까지 물로 플러싱하였다. 칼럼에 실시예 5와 유사한 절차에 따라 제조된 용액 270 mL을 펌핑하고; 펌핑 전에, 용액을 NaOH를 사용하여 pH 6으로 조정하고, 약 60℃로 가열하였다. 유량은 대략 10.5 mL/분이었다. 칼럼에 반응 혼합물의 공급이 완료되었을 때, pH 6으로 조정된 대략 900 mL의 물을 칼럼에 공급하였다. 대략 100 mL의 칼럼 유출물을 수집하고 공극 부피로서 폐기한 후, 각각 대략 12 mL의 65개 분획을 분획 수집기를 사용하여 수집하였다. 분획을 HPLC/UV에 의해 분석하였고, 하기 표 1은 L-글루포시네이트 및 다른 성분의 농도를 나타낸다.

[0290] 표 1

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0.045	0	0
4	0	0.044	0	0
7	10.3	0.11	1.5	0
10	104	0.89	3.1	0
13	138	1.06	2.8	0
16	165	0.93	2.3	0
19	171	2.57	2.7	0
22	182	17.2	3.5	0
25	157	51.4	0.77	0
7-22	130	2.08	2.6	0

[0291]

[0292] 표 1의 마지막 열은 분획 7 내지 22를 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 단일 용액으로 합한 후의 HPLC 결과를 나타낸다.

[0293] 실시예 10: 칼럼에서의 음이온 교환 수지를 사용한 농축된 반응물의 정제 (유동 모드)

[0294] 용액을 진공 증류에 의해 농축시킨 것을 제외하고는, 실시예 5와 유사한 절차에 따라 용액을 제조하였다. 용액의 부피를 대략 2.3배만큼 감소시켰다. 용액을 NaOH를 사용하여 pH 6.7로 조정하고, 대략 60℃로 가열하였다. 실시예 8과 유사한 절차에 따라, 용액 270 mL을 히드록시 형태로 전환된 강염기 음이온 수지 (도웩스™ XUR-1525-L09-046, 실험적, 겔-유형, 300 마이크로미터 범위의 균일 입자 크기, 강염기 음이온 수지, 유형 I (클로라이드 형태의 클로라이드 4급 암모늄, 다우 케미칼 캄파니로부터 수득됨))에 공급하였다. 용액을 공급하기 전에, 수지의 칼럼을 약 60℃로 가열하고, 유출물의 pH가 대략 pH 6이 될 때까지 물로 플러싱하였다. 유량은 대략 10.5 mL/분이었다. 칼럼에 반응 혼합물의 공급이 완료되었을 때, 칼럼에 pH 6으로 조정된 대략 900 mL의 물을 공급하였다. 대략 100 mL의 칼럼 유출물을 수집하고 공극 부피로서 폐기한 후, 각각 대략 15 mL의 66개 분획을 분획 수집기를 사용하여 수집하였다. 분획을 HPLC/UV에 의해 분석하였고, 하기 표 2는 L-글루포시네이트 및 다른 성분의 농도를 나타낸다.

[0295] 표 2

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0.20	0	0
4	0	0.38	0	0
7	148	2.5	0	0
10	281	0	0	0
13	320	2.5	0	0
16	335	10	3.7	0
19	310	86	8.9	0
22	299	218	14	0
25	179	9.7	0	0
6-19	385	15.7	3.6	0

[0296]

[0297] 표 2의 마지막 열은 분획 6 내지 19를 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 단일 용액으로 합한 후의 HPLC 결과를 나타낸다.

[0298] 실시예 11: 35℃에서 칼럼에서의 음이온 교환 수지를 사용하는 농축된 반응물의 정제 (유동 모드)

[0299] 용액을 실시예 5와 유사한 절차에 따라 제조하였다. 용액을 NaOH를 사용하여 pH 6.2로 조정하고, 대략 35℃로 가열하였다. 실시예 8과 유사한 절차에 따라, 용액 270 mL을 강염기 음이온 수지 (히드록시드 형태의 도웩스™ 모노스피어™ 550A, 다우 케미칼 캄파니의 제품)에 공급하였다. 용액을 공급하기 전에, 수지의 칼럼을 약 35℃로 가열하고, 유출물의 pH가 대략 pH 7이 될 때까지 물로 플러싱하였다. 유량은 대략 5.5 mL/분이었다. 칼럼에 반응 혼합물의 공급이 완료되었을 때, pH 7로 조정된 대략 1000 mL의 물을 칼럼에 공급하였다. 대략 100 mL의 칼럼 유출물을 수집하고 공극 부피로서 폐기한 후, 각각 대략 15 mL의 44개 분획을 분획 수집기를 사용하여 수집하였다. 분획을 HPLC/UV에 의해 분석하였고, 하기 표 3은 L-글루포시네이트 및 다른 성분의 농도를 보여준다.

[0300] 표 3

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0	0	0
3	0	0	0	0
5	48	0	0	0
7	319	2.5	0	0
9	187	3.5	0.54	0
11	135	4.6	1.2	0
13	116	8.9	1.3	0
15	155	24	2.1	0
17	169	47	0	0
19	152	64	0	0
21	141	80	0	0
23	62	103	0	0
25	0	7.9	0	0
5-15	113	5.7	0.6	0

[0301]

[0302] 표 3의 마지막 열은 분획 5 내지 15를 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 단일 용액으로 합한 후의 HPLC 결과를 나타낸다.

[0303] 실시예 12: 25℃에서 연속 작동되는 2개 칼럼에서의 음이온 교환 수지를 사용하는 반응물의 정제 (유동 모드)

[0304] 2개의 24" 칼럼에 히드록시 형태로 전환된 강염기 음이온 수지 (도웩스™ XUR-1525-L09-046, 실험적, 겔-유형, 300 마이크로미터 범위의 균일 입자 크기, 강염기 음이온 수지, 유형 I (트리메틸아민 4급 암모늄, 클로라이드 형태, 다우 케미칼 컴퍼니로부터 입수))를 패킹하였다. 칼럼을 약 25℃의 온도에서 유지하였다. 배관 및 다중 포트 밸브를 각각의 칼럼의 유입구에 연결하여 반응 혼합물, pH 6 물 또는 수지 재생 용액을 개별적으로 첨가될 수 있도록 하였다. 배관 및 다중 포트 밸브는 제1 칼럼의 배출구에 연결되어, 제1 칼럼에서 배출되는 유체가 분획 수집기에 의해 수집되거나 또는 제2 칼럼의 유입구로 전달될 수 있도록 하였다. 2개의 칼럼을 유출물의 pH가 대략 pH 6이 될 때까지 약 pH 6의 물로 플러싱하였다. 반응 혼합물을 실시예 5와 유사한 절차에 따라 제조하고 약 pH 6.4로 조정하였다. 약 270 mL의 반응 혼합물을 약 10.5 mL/분의 유량으로 제1 칼럼에 펌핑하였다. 반응 혼합물의 공급 후, 약 210 mL의 pH 6 물을 칼럼에 공급하였고; 따라서, 제1 칼럼에 공급된 총 부피는 480 mL였다. 제1 칼럼에서 배출되는 총 330 mL의 유체를 각각 약 15 mL의 분획으로 수집하였다. 최종 분획을 수집한 후, 제1 칼럼에서 배출되는 다음 150 mL를 제2 칼럼의 유입구로 펌핑하도록 밸브를 설정하였다. 제1 칼럼으로부터 제2 칼럼으로의 공급 후, 약 270 mL의 반응 혼합물을 제2 칼럼의 주입구에 공급하고, 그 후 600 mL의 pH 6 물을 공급하였다. 따라서, 1020 mL의 총 부피를 제2 칼럼에 공급하였다. 제2 칼럼에서 배출되는 모든 유체를 약 15 mL의 분획으로 수집하였다. 2개의 칼럼으로부터 수집된 분획을 HPLC에 의해 분석하였다. 하기 표 4는 제1 칼럼으로부터 수집된 분획을 나타낸다.

[0305] 표 4

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	30	0	0	0
6	70	0	0	0
7	111	0	0	0
10	156	1.1	0	0
13	178	12	0	0
16	186	50	1.0	0
7-15	146	6.4	0.7	0

[0306]

[0307] 표 4의 마지막 열은 분획 7 내지 15를 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 단일 용액으로 합한 후의 HPLC 결과를 나타낸다.

[0308] 하기 표 5는 제2 칼럼으로부터 수집된 분획을 나타낸다.

[0309] 표 5

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0	0	0
4	0	0	0	0
7	0	0	0	0
10	0	0.54	0	0
13	85	0	0	0
16	159	0	0	0
19	89	4.9	0	0
22	159	24	0	0
25	166	55	0	0
28	177	86	0	0
31	174	111	0	0
34	184	135	0	0
37	181	560	4.0	0
40	0	3.1	0	0
12-22	131	4.5	0.7	0

[0310]

[0311] 표 5의 마지막 열은 분획 12 내지 22를 실질적으로 정제된 L-글루포시네이트의 단일 용액으로 합한 후의 HPLC 결과를 나타낸다.

[0312] 실시예 13: 음이온 교환 정제 및 수지 재생 후에 수득된 정제된 2-옥소글루타르산의 제조

[0313] 실시예 8과 유사한 절차에 따라, 칼럼에 pH 6으로 조정된 물의 공급이 완료된 후, 0.1 M 수산화나트륨 및 1.5 염화나트륨의 용액을 약 60℃ 및 약 10.5 mL/분에서 칼럼에 공급하고; 각각 15 mL의 88개의 분획을 수집하였다. HPLC에 의한 분획의 분석은 2-옥소글루타르산이 하기 표 6에 나타낸 바와 같이 매우 좁은 범위의 분획에 걸쳐

용리됨을 나타냈다.

[0314] 표 6

분획 #	L-글루포시네이트 (mM)	피로글루탐산 (mM)	2-옥소글루타레이트 (mM)	PPO (mM)
1	0	0.14	0	0
11	0	0.89	1.2	0
22	0	1.2	3.0	0
27	0	0.69	113	0
28	0	0	325	0
30	0	0	66	0
33	0	0	2.7	0
44	0	0.47	0	0

[0315]

[0316] 2-옥소글루타레이트는 분획 44 또는 분획 44 후에 수집되고 분석을 위해 선택된 임의의 다른 분획에서 검출되지 않았다. 본 실험에서 2-옥소글루타레이트의 양은 단일 이온 교환 실험으로부터 예상된 양을 초과하였다. 이론에 얽매이지는 않지만, 수지는 이러한 실험 전에 충분히 재생되지 않았을 가능성이 있다.

[0317] 실시예 14: 음이온 교환 정제 및 수지 재생 후에 수득된 2-옥소글루타르산으로부터 숙신산의 제조

[0318] 실시예 12와 유사한 절차에 따라, 180 mM 2-옥소글루타레이트를 함유하는 분획을 제조하였다. 상기 분획의 0.266 mL 샘플을 1.5 몰 당량의 과산화수소 (0.128 M)와 합하고, 용기 내에서 총 부피 0.5 mL로 희석하였다. 용기를 30℃에서 진탕시키고 HPLC 분석을 위해 대략 5분마다 샘플링하였다. 10분 후, 대략 70%의 2-옥소글루탐산이 숙신산으로 전환되었다.

[0319] 실시예 15: 글루탐산을 피로글루탐산으로 전환시킨 후 수득된 반응 혼합물의 탈색

[0320] 상기 기재된 바와 같이, 다양한 양의 활성탄 (0.25 중량%, 0.5 중량%, 1.0 중량%, 3.0 중량% 및 5.0 중량%)을 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환으로부터 생성된 반응 혼합물의 일부에 첨가하였다. 실온에서 대략 20분 동안 혼합한 후, 활성탄을 예비-세척된 셀라이트®의 층 상에서 여과하였다. 이어서, 생성된 필터 케이크를 물로 세척하고, 케이크를 여과물과 합하였다. 이어서, 내부 표준물로서 피로글루탐산을 사용하여 여과물을 비처리 샘플과 비교하여 L-글루포시네이트 회수에 대해 확인하였다. 하기 표 7은 회수 및 색상 관찰을 나타낸다.

[0321] 표 7

활성탄 (wt. %)	**L-글루포시네이트 회수 (%)**	**색 관찰**
0.25	104	약간 오렌지색
0.5	103	약간 오렌지색
1.0	98	약간 오렌지색
3.0	103	무색
5.0	98	무색

[0322]

[0323] 실시예 16: L-글루포시네이트 다형체의 제조 및 특징화

[0324] 2개의 로트의 L-글루포시네이트 암모늄을 수용하고, 하기 기재된 연구에 사용하였다. 로트 중 하나의 XRPD 분석으로 샘플이 x-선 무정형임을 확인하였다. 또 다른 로트의 IC 분석은 샘플의 암모늄 함량이 아화학량론적임을 나타냈다.

[0325] L-글루포시네이트 암모늄의 용해도 수준을 측정하였고, 이는 물질이 물에 매우 가용성이고 대부분의 유기 용매에 난용성임을 보여준다. 유기/수성 혼합물은 오일을 형성하는 경향이 있었다. 유기 용해도는 일반적으로 용매, 예컨대 디메틸 술폭시드, 디메틸 아세트아미드, 및 N-메틸-2-피롤리돈에서 불량하게 유지되었다. 트리플루오로에탄올 (TFE)은 >2 mg/mL의 용해도를 나타내는 유일한 유기 용매였다.

[0326] L-글루포시네이트 암모늄의 다형체 스크린은 열역학적 및 동역학적 조건 둘 다를 조사하면서 핵형성 및 성장의 조건을 변화시키기 위해 상이한 결정화 기술을 사용하여 수행하였다. 결정화 기술은 실온 및 승온에서의 슬러리화, 증발, 역용매 첨가/침전, 및 냉각을 포함하였다. 동역학 요인, 예컨대 냉각 속도, 증발률 또는 역용매 첨가 속도는 이들 실험 동안 변화하였다. 비용매 기반 기술, 예컨대 증기 응력 및 유리 전이 온도 초과로의 L-글루포시네이트 암모늄 무정형 물질의 가열을 또한 이용하였다.

[0327] 다형체 스크리닝 동안 사용되는 용매 시스템을 다양하게 하기 위한 시도가 이루어졌지만, 대부분의 유기 용매 시스템에서 제한된 용해도로 인해, 많은 경우에 물 또는 TFE를 첨가하여 용해도를 개선하였다. 순수 용매에서의 실험은 일반적으로 실온 또는 승온에서 장기간 슬러리로 이루어졌다. 또한, 수화물의 형성을 물 및 다양한 수분 활성을 갖는 수성-유기 시스템에서 수행된 결정화 실험을 통해 조사하였으나, 겔 및 오일이 다수의 이들 용매 시스템에서 관찰되었다. 무수 조건을 또한, 새로운 형태가 이러한 조건 하에서 생성될 수 있는지를 결정하기 위해 조사하였다. 이들 실험에서, L-글루포시네이트 암모늄 출발 물질을 건조제 상에서 예비-건조시켜 출발 물질로부터 임의의 잠재적 잔류 수분을 제거하였다.

[0328] 출발 물질 중 일부에서 관찰된 화학량론 미만의 양의 암모늄으로 인해 선택된 결정화 실험은 과량의 수산화암모늄을 사용하여 수행하였다. 유사하게, 몇 개의 실험을 HCl을 사용하는 산성 조건 하에 수행하였다.

[0329] 5종의 독특한 결정질 L-글루포시네이트 물질이 스크린 동안 관찰되었고, 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 및 형태 E로 지정하였다. 형태 A 및 형태 C는 형태 B로 전환되는 경향이 있는 L-글루포시네이트 암모늄의 준안정 형태인 것으로 나타났다. 형태 B 및 형태 D는 L-글루포시네이트 유리 형태의 무수 결정질 형태인 것으로 나타났다. 형태 E는 명백한 L-글루포시네이트 HCl 염이다.

[0330] 급속 냉각 (CC): L-글루포시네이트 암모늄의 용액을 승온에서 선택된 용매 또는 용매 혼합물 중에서 제조하였다. 시각적 관찰 후에 투명한 용액이 수득되면, 용액을 0.2 μm 또는 0.45 μm 시린지 필터를 통해 예열된 바이알 내로 여과하였다. 이어서, 바이알을 마개를 막고, 주위 온도 미만에서 예비-냉각된 반응기에 즉시 넣었다. 고체를 원심분리 또는 진공 여과에 의해 수집하고 분석하였다.

[0331] 전환 슬러리: 추가의 피크를 갖는 형태 B를 주위 온도에서 1일 동안 에탄올/물 (95/5 v/v) 중에 슬러리화하였다. 형태 D 및 추가의 피크를 갖는 BIPXAZ (캠브리지 구조 데이터베이스(Cambridge Structural Database), 버전 5.38, 2016년 11월)의 시드를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 연장된 기간 동안 슬러리화하였다. 고체를 원심분리 여과에 의해 수집한 후 분석하였다.

[0332] 신속 냉각 (FC): L-글루포시네이트 암모늄의 용액을 승온에서 선택된 용매 또는 용매 혼합물 중에서 제조하였다. 시각적 관찰 후에 투명한 용액이 수득되면, 용액을 0.2 μm 또는 0.45 μm 시린지 필터를 통해 예열된 바이알 내로 여과하였다. 이어서, 바이알을 마개를 막고, 즉시 주위 온도에 두었다. 고체를 원심분리 또는 진공 여과에 의해 수집하고 분석하였다.

[0333] 신속 증발 (FE): L-글루포시네이트 암모늄 용액을 주위 온도에서 선택된 용매 또는 용매 혼합물 중에서 제조하였다. 시각적 관찰 후에 투명한 용액이 수득되면, 용액을 0.2 μm 또는 0.45 μm 시린지 필터를 통해 깨끗한 바이알 내로 여과하였다. 용액을 주위 온도 하에 증발되도록 하였다. 고체를 밀폐된 바이알에서 수집한 다음 분석하였다.

[0334] 회전 증발: L-글루포시네이트 암모늄의 용액을 다양한 용매에서 주위 온도에서 제조하였다. 용액을 깨끗한 바이알 내로 여과하고 회전 증발기를 사용하여 용매-스트립핑하였다. 고체를 밀폐된 바이알에서 수집한 다음 분석하였다.

[0335] 저속 냉각: L-글루포시네이트 암모늄의 용액을 금속 블록 내 승온에서 상이한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 제조하였다. 시각적 관찰 후에 투명한 용액이 수득되면, 용액을 예열된 바이알에서 0.2 μm 또는 0.45 μm 시린지 필터를 통해 여과하였다. 용액을 주위 온도로 서서히 냉각시켰다. 고체를 원심분리 또는 진공 여과에 의해 수집한 다음, 분석하였다.

[0336] 슬러리: 주위 온도 또는 승온에서 주어진 용매 또는 용매 혼합물에 용해되지 않은 고체가 존재하도록 충분한 고

체를 첨가함으로써 L-글루포시네이트 암모늄의 슬러리를 제조하였다. 이어서, 혼합물을 밀폐된 바이알에서 주위 온도, 주위 온도 미만 또는 승온에서 장기간 동안 교반하였다. 고체를 원심분리 또는 진공 여과에 의해 수집한 다음, 분석하였다.

[0337] 증기 응력 (VS): L-글루포시네이트 암모늄의 고체를 1-드램 바이알로 옮기고, 이어서 이를 용매 함유 20-mL 바이알 내부에 넣었다. 1-드램 바이알을 마개를 막지 않은 채로 두고, 20-mL 바이알을 마개를 막아 증기 응력이 발생하도록 하였다. 증기 응력부여 실험을 주위 온도에서 수행하였다. 고체를 경사분리에 의해 단리하고 분석하였다.

[0338] 증기 확산 (VD): 금속 블록 내의 주위 온도에서 L-글루포시네이트 암모늄의 농축 용액을 상이한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 제조하였다. 시각적 관찰 후에 투명한 용액이 수득되면, 용액을 깨끗한 바이알에서 0.2 μm 또는 0.45 μm 시린지 필터를 통해 여과하였다. 상기 바이알을 마개를 막지 않은 상태로 역용매를 함유하는 보다 큰 바이알 내에 넣었다. 보다 큰 바이알을 마개를 막아 증기 확산이 일어나도록 하였다. 고체를 경사분리에 의해 단리하고, 밀폐된 바이알에서 수집한 다음, 분석하였다.

[0339] 시차 주사 열량측정법 (DSC): DSC를 메틀러 톨레도 (Mettler Toledo) TGA/DSC 3+를 사용하여 수행하였다. 온도 보정은 NIST-추적가능한 인듐 금속을 사용하여 수행하였다. 아다만탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 온도 보정을 수행하였다. 샘플은 알루미늄 DSC 팬에 놓고, 뚜껑으로 덮고, 중량을 정확히 기록하였다. 샘플 팬으로 설정된 칭량된 알루미늄 팬을 셀의 기준 측면에 위치시켰다. 팬 뚜껑에 샘플 분석 전에 구멍을 뚫었다. 10℃/분의 가열 속도를 사용하여 주위 온도 내지 350℃의 범위에 걸쳐 또는 주위 온도에서 -30℃에서 250℃로 순환하면서 데이터를 수득하였다.

[0340] 변조된 DSC 데이터를 냉장 냉각 시스템 (RCS)이 장착된 TA 인스트루먼츠 Q2000 시차 주사 열량계 상에서 수득하였다. 온도 보정은 NIST-추적가능한 인듐 금속을 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 중량을 정확하게 기록하였다. 팬을 레이저 핀홀로 천공된 뚜껑으로 덮고, 뚜껑을 크림핑하였다. 칭량되고 크림핑된 알루미늄 팬을 셀의 기준 측면 상에 놓았다. 데이터를 주위 온도로부터 300℃까지의 2℃/분의 기저 가열 속도로 ± 0.08℃의 변조 진폭 및 60초 기간을 사용하여 수득하였다. 기록된 유리 전이 온도는 역전 열 유량 대 온도 곡선에서의 큰 변화의 변곡점으로부터 얻어진다.

[0341] 열중량측정 (TG) 분석: 메틀러 톨레도 TGA/DSC3+ 분석기 또는 TA 인스트루먼츠 Q5000 IR 열중량 분석기를 사용하여 TG 분석을 수행하였다. Q5000IR. 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 온도 보정을 수행하였다. 각 샘플을 알루미늄 팬에 두었다. 샘플을 기밀 밀봉하고, 뚜껑을 천공하고, 이어서 TG 로(furnace)에 넣었다. 로를 질소 하에 가열하였다. 주위 온도 내지 350℃의 범위에 걸쳐 10℃/분의 가열 속도를 사용하여 데이터를 수득하였다.

[0342] 핵 자기 공명 (NMR) 분광법: 용액 NMR 스펙트럼을 SSCI에서 애질런트 DD2-400 분광계로 획득하였다. 샘플을 소량의 샘플을 D_2O/TSP-d2에 용해시킴으로써 제조하였다. 추가의 데이터는 D2O/TSP-d2 또는 CF_3CD_2OD에서 일리노이주 샘페인 소재 스펙트랄 데이터 서비시스, 인크. (Spectral Data Services, Inc.)에서 입수하였다. 데이터 획득 파라미터는 상기 보고서의 데이터 섹션에서의 스펙트럼의 각각의 제1 플롯에 나타냈다.

[0343] 편광 현미경검사 (PLM): 교차 편광자가 장비된 광학 현미경 또는 1차 적색 보정기가 장비된 입체현미경을 사용하여 편광 현미경검사를 수행하였다.

[0344] X-선 분말 회절 (XRPD), 반사 모드: 롱 파인-포커스 소스 및 니켈 필터를 사용하여 생성된 Cu Kα 방사선의 입사 빔을 사용하여 패널리티컬 엑스퍼트 프로 MPD 회절계로 XRPD 패턴을 수집하였다. 회절계는 대칭 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 기하학을 사용하여 설정되었다. 분석 전, 규소 시편 (NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관측된 위치가 NIST-보증된 위치와 일치하는지 검증하였다. 샘플 시편을 규소 0-백그라운드 기재 상의 중앙에 위치하는 원형의 박층으로서 제조하였다. 공기에 의해 발생되는 백그라운드를 최소화하도록 산란 방지 슬릿(SS)을 사용하였다. 축방향 분기로부터의 브로드닝을 최소화하도록 입사 빔 및 회절 빔에 대한 솔러 슬릿을 사용하였다. 샘플로부터 240 mm에 위치하는 주사 위치-감응 검출기 (엑셀러레이터) 및 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다.

[0345] XRPD, 투과 모드: 옵틱스 롱 파인-포커스 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 패널리티컬 엑스퍼트 프로 MPD 회절계로 XRPD 패턴을 수집하였다. Cu Kα X-선을 시편을 통해 검출기에 집속시키기 위해 타원경사형 다층 거울을 사용하였다. 분석 전, 규소 시편 (NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관측된 위치가 NIST-보증된 위치와 일치하는지 검증하였다. 샘플의 시편을 3-μm-두께 필름 사이에 끼우고 투과 기하

학으로 분석하였다. 빔-중단(beam-stop), 짧은 산란방지 연장(short antiscatter extension), 산란방지 나이프 에지(antiscatter knife edge)를 사용하여 공기에 의해 발생되는 백그라운드를 최소화시켰다. 축방향 분기로부터의 브로드닝을 최소화하기 위해 입사 빔 및 회절 빔에 대한 솔러 슬릿을 사용하였다. 시편으로부터 240 mm에 위치하는 주사 위치-감응 검출기 (엑셀러레이터) 및 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다.

[0346] 1. 형태 A

[0347] 먼저 L-글루포시네이트 암모늄 형태 A를 수용액으로부터 스트립핑된 물질의 IPA 슬러리로부터 제조하였다. 형태 A는 연구 동안 가장 빈번하게 관찰된 제조 물질이었지만, 종종 형태 D, 형태 C 또는 x-선 무정형 물질과의 혼합물로서 관찰되었다. 형태 A는 승온 또는 실온에서 여러 장기간 슬러리로부터 생성되었다.

[0348] 한 예에서, 형태 A를 93/7 v/v 메탄올/물 중의 7일 슬러리로부터 단리하였다. 상기 샘플에 대한 XRPD 패턴은 샘플이 주로 단일 결정질 상으로 구성되었음을 나타내었다 (도 1). 약 19.0° 의 회절각에서 부차적 추가 피크가 관찰되었다. 물질의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 L-글루포시네이트와 일치하였고, 메탄올과 일치하는 화학적 이동을 함유하였다. 이온 크로마토그래피 분석은 이론적 모노 암모늄 염에 대해 예상되는 것 (9.1 wt%)보다 적으며 제공된 그대로의 물질 (7.0 wt%)보다는 약간 적은 6.4 wt%의 암모늄 함량을 나타내었다. 물질의 열 분석은 무수/비-용매화 형태와 일치하였다. 약 123℃ (개시)에서의 큰 흡열 이전에 DSC에서 유의한 사건은 관찰되지 않았다. 이러한 온도 부근에서 TGA의 기울기의 현저한 변화가 관찰되었고, 이는 잠재적인 용융/분해 사건을 암시한다. 상기 샘플의 열적 거동은 L-글루포시네이트 형태 B와 매우 유사하다는 것에 유의하였다. 샘플을 XRPD에 의해 재분석하고, 형태 A는 건조제 상에서 저장 시에 부차적 추가의 피크를 갖는 형태 B로 전환되었음이 밝혀졌다. 결과는 형태 A가 준안정성이고 전환되기 쉽다는 것을 나타낸다.

[0349] 약 1 몰 과량의 수산화암모늄을 사용하여 제공된 그대로의 L-글루포시네이트 암모늄을 메탄올 중에 슬러리화함으로써 형태 A의 새로운 샘플을 제조하였다. 그러나, 이러한 샘플의 열 분석 (도 2)은 약 116℃에서 시작하여 아마도 물질의 분해의 개시로 인해 상당한 중량 손실 이전에 부차적 중량 손실을 나타내는 이전 분석과 일치하였다. 약 119℃에서 개시되는 단일 흡열이 관찰되었다. 이러한 데이터는 용융/분해 사건을 나타낸다.

[0350] 2. 형태 B

[0351] L-글루포시네이트의 형태 B는 초기에, 실온에서 L-글루포시네이트 암모늄을 IPA/물 중에 슬러리화하여 겔을 형성하고 겔을 아세톤 중에 재슬러리화하는 것을 포함하는 다단계 결정화로부터 관찰되었다. 형태 B는 전형적으로 보다 높은 수분 활성에서의 유기-물 혼합물을 포함하는 여러 슬러리로부터 회수되었다. 형태 B의 XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었지만 (도 3), 패턴에서 여러 부차적 추가 피크가 관찰되었다. 실제로, 형태 B는 전형적으로 부차적 추가 피크와 함께 관찰되었다.

[0352] 형태 B를 ^{1}H NMR, IC, DSC, 및 TGA에 의해 특징화하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 L-글루포시네이트와 일치하였고, 잔류 유기 용매를 나타내지 않았다. 상이한 형태 B 샘플의 이온 크로마토그래피 분석은 단지 부차적 암모늄 함량 (0.17 중량%)을 나타내었으며, 이는 형태 B가 암모늄 염이 아니라, L-글루포시네이트 쯔비터이온의 결정질 형태라는 것을 나타낸다. 샘플의 열 분석 (도 4)은 비용매화/무수 결정질 형태와 일치하였다. 123℃ (개시)에서의 큰 흡열 이전에 유의한 열 사건은 관찰되지 않았다. 대략 이 온도에서 TGA의 기울기의 상당한 변화가 또한 관찰되었고, 이는 이것이 아마도 용융/분해 사건임을 나타낸다. 47일 동안 건조제 상에서 보관 시 샘플의 XRPD 패턴에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[0353] 3. 형태 C

[0354] MeOH 증기를 사용한 L-글루포시네이트 암모늄의 응력을 통해 부차적 형태 A를 갖는 형태 C를 제조하였다. 형태 C에 대한 XRPD 패턴을 인덱싱하였지만, 형태 A와 일치하는 여러 피크가 관찰되었다 (도 5). ^{1}H NMR 스펙트럼은 L-글루포시네이트와 일치하였지만, 이온 크로마토그래피는 암모늄 함량이 화학량론 미만 (이론적 모노 염의 경우 9.1 중량% 및 제공된 그대로의 물질의 경우 7.0 중량%인 것과 비교하여 6.3 중량%)인 것으로 나타났다.

[0355] 부차적 형태 A를 갖는 형태 C의 샘플을 건조제 하에 36일 동안 보관하였고, 샘플의 XRPD 분석은 부차적 형태 A 및 소수의 부차적 추가의 피크를 갖는 형태 B로의 전환을 나타내었다. IC 분석은 또한 해당 시간에 걸친 암모늄 함량의 상당한 손실을 나타냈다 (초기 6.3 중량%과 비교하여 3.2 중량%). 결과는 형태 C가 준안정성이고 건조제 하에 장기 저장시에 암모늄 염의 전환/해리가 형성되기 쉬운 것을 나타낸다.

[0356] 부차적 형태 A를 갖는 형태 C는 MeOH를 사용한 증기 응력을 통해 성공적으로 재제조되었다. 신규 샘플의 ^{1}H NMR 분석은 L-글루포시네이트의 화학 구조와 일치하였다. 열 분석은 100℃ 및 131℃에서 2개의 중첩된 넓은 흡열을 나타냈다 (도 6). 약 10 중량%의 중량 손실이 흡열과 함께 관찰되었고, 이어서 계속 가열시 점진적인 중량 손실이 관찰되었다.

[0357] 4. 형태 D

[0358] 형태 D를 다형체 스크린에서 여러 실온 또는 승온 슬러리로부터, 전형적으로 형태 A와의 혼합물로서 제조되었다. 형태 A 및 형태 D의 혼합물은 ^{1}H NMR 분석에 의해 L-글루포시네이트의 화학 구조와 일치하는 것으로 밝혀졌다. 건조제 상에서 저장 시 형태 D + 부차적 형태 A의 샘플의 XRPD 패턴에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

[0359] 형태 D는 60℃에서 50/50 v/v TFE/아세톤 중 3일 슬러리로부터 단리되었다. 형태 D의 XRPD 패턴 (도 7)은 샘플이 주로 또는 독점적으로 단일 결정질 상으로 구성된다는 것을 나타내었다. 이온 크로마토그래피 분석은 2.3 중량%의 암모늄 함량을 나타내었으며, 이는 이론적 모노 암모늄 염에 대해 예상되는 것 (9.1 중량%)보다 상당히 더 적었다. 존재하는 암모늄의 아화학량론적 양을 기준으로 하여, 형태 D는 아마도 L-글루포시네이트 쯔비터이온의 결정질 형태이다. 샘플의 열 분석 (도 8)은 일관된 점진적인 중량 손실 및 대략 151℃의 기울기 변화를 나타내었고, 이는 분해의 개시를 나타낸다. 약 140℃의 개시와 함께 매우 넓은 흡열이 관찰되었으며, 이는 용융/분해 사건을 나타낸다.

[0360] 5. 형태 E

[0361] 형태 E는 초기 스크리닝 동안에, 제공된 그대로의 샘플로서, 및 HCl을 사용하여 수성 아세톤으로부터 결정화된 샘플로서 관찰되었다. 형태 E의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 L-글루포시네이트와 일치하였고, 여기서 피크 이동은 잠재적 이온화 차이를 나타낸다. IC 분석은 화학량론적 양의 클로라이드와 함께 단지 미량의 암모늄만을 나타내었다. 결과는 형태 E가 L-글루포시네이트 암모늄의 형태가 아니라 L-글루포시네이트 HCl의 형태임을 나타낸다.

[0362] 6. 무정형 물질

[0363] X-선 무정형 물질을 용매, 예컨대 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP), 테트라히드로푸란 (THF), 및 2,2,2-트리플루오로에탄올 (TFE) 중 슬러리로부터 수집하고, 이를 연장된 기간 (예를 들어, 12일) 동안 50℃ 내지 60℃ 범위의 온도에서 유지시켰다. 무정형 L-글루포시네이트 암모늄의 ^{1}H NMR 분석은 구조와 일치하였고, 부차적 미지의 피크의 존재를 나타내었다. 물질의 열 분석은 약 55℃에서의 겉보기 유리 전이 Tg를 나타냈다.

[0364] 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하는 목적을 위한 것이고, 용어는 제한적인 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해된다. 본 발명의 범주는 단지 첨부된 청구범위에 의해 제한될 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 값의 범위가 제공되는 경우에, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 그 범위의 상한치 내지 하한치 및 언급된 범위의 임의의 다른 언급된 값 또는 중간 값에서 하한 단위의 1/10까지의 각각의 중간 값이 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 보다 작은 범위의 상한치 및 하한치는 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 한계치에 따라, 독립적으로 보다 작은 범위 내에 포함될 수 있고 또한 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계치 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우에, 포함된 한계치 중 어느 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다. 특정 범위는 용어 "약" 또는 용어 "대략"이 선행하는 수치 값으로 본원에 제시된다. 용어 "약" 및 "대략"은 본원에서 이것이 선행하는 정확한 수에 대한 문자적 지지뿐만 아니라 이 용어가 선행하는 수에 가깝거나 또는 대략적인 수를 제공하는 데 사용된다. 수가 구체적으로 열거된 수에 가깝거나 또는 대략적인지를 결정하는 데 있어서, 가깝거나 또는 대략적인 열거되지 않은 수는, 이것이 나타난 문맥에서, 구체적으로 열거된 수의 실질적인 등가물을 제공하는 수일 수 있다. "X"가 "약" 또는 "대략"에 의해 변형된 값인 경우, "약 X" 또는 "대략 X"는 일반적으로 0.95X 내지 1.05X의 값, 예컨대 예를 들어 0.98X 내지 1.02X 또는 0.99X 내지 1.01X를 나타낼 것이다. "약 X" 또는 "대략 X"에 대한 임의의 언급은 구체적으로 적어도 값 X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 및 1.05X를 나타낸다. 따라서, "약 X" 및 "대략 X"는 예를 들어, "0.98X"의 청구 제한에 대한 기재된 설명 지지를 교시하고 제공하도록 의도된다.

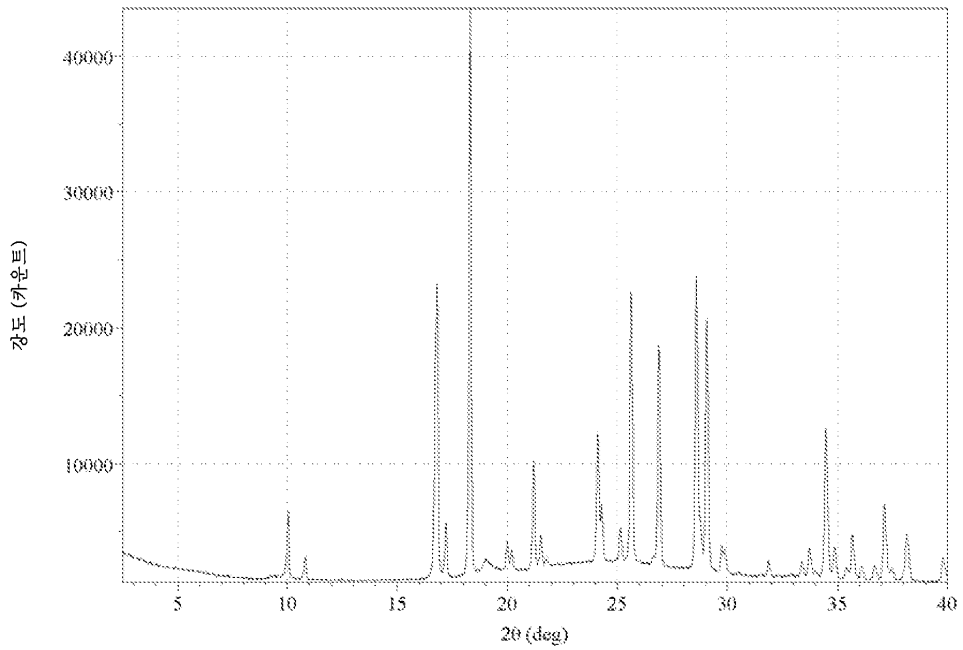
[0365] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포

함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 또한, 각각의 인용된 간행물, 특허, 또는 출원은 간행물이 인용된 것과 관련하여 대상을 개시하고 기재한 것으로 본원에 참조로 포함된다. 임의의 간행물의 언급은 출원일 이전의 그의 개시내용에 대한 것이고 이는 본원에 기재된 본 발명이 이러한 간행물을 선행 발명이라는 이유로 우선할 자격이 없다고 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제시된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있어, 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있다.

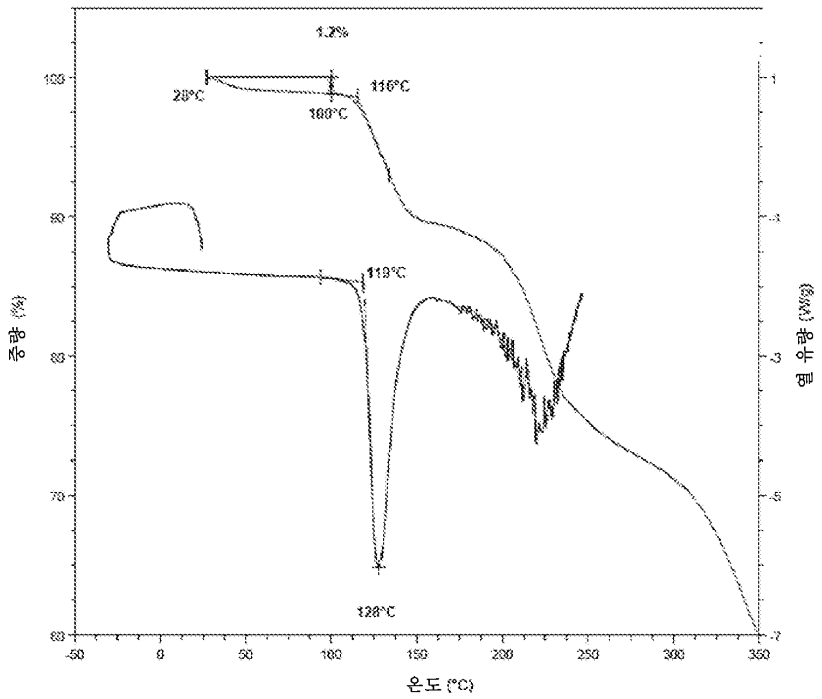
[0366] 청구범위는 임의의 임의적인 요소를 배제하도록 작성될 수 있다는 점에 유의한다. 이와 같이, 이러한 명시는 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "단독으로", "단지" 등과 같은 배타적 용어의 사용, 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 기준으로 작용하는 것으로 의도된다. 본 개시내용을 읽으면 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 바와 같이, 각각의 본 명세서에 기재되고 예시된 개별적 실시양태는 본 발명의 범주 또는 취지로부터 벗어나지 않으면서 임의의 다른 여러 실시양태의 특색과 용이하게 분리되거나 또는 조합될 수 있는 개별 성분 및 특색을 갖는다. 임의의 열거된 방법은 열거된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 또한 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적 방법 및 재료가 이제 기재된다.

도면

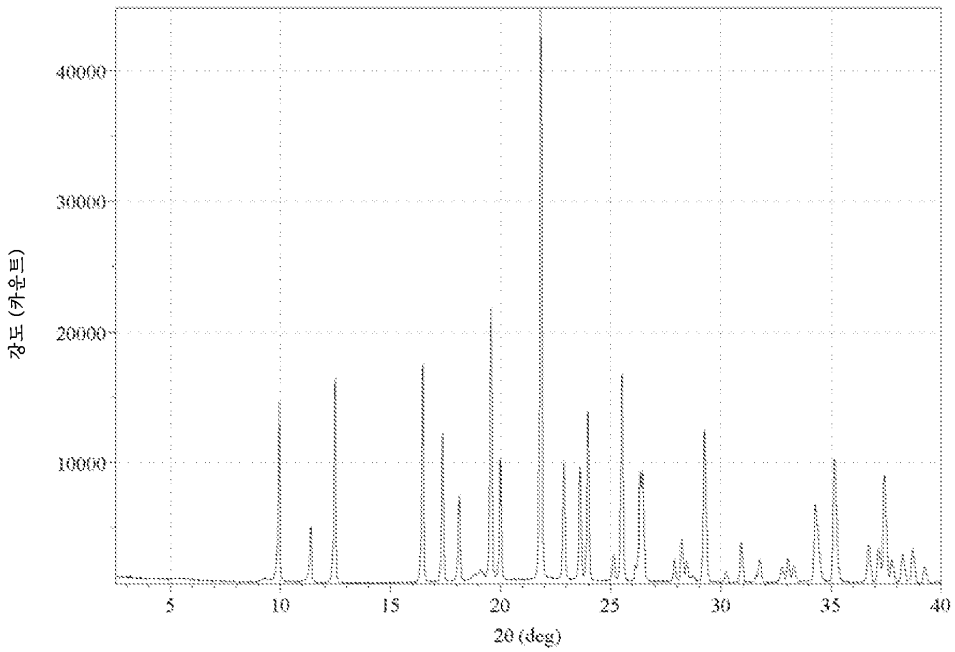
도면1



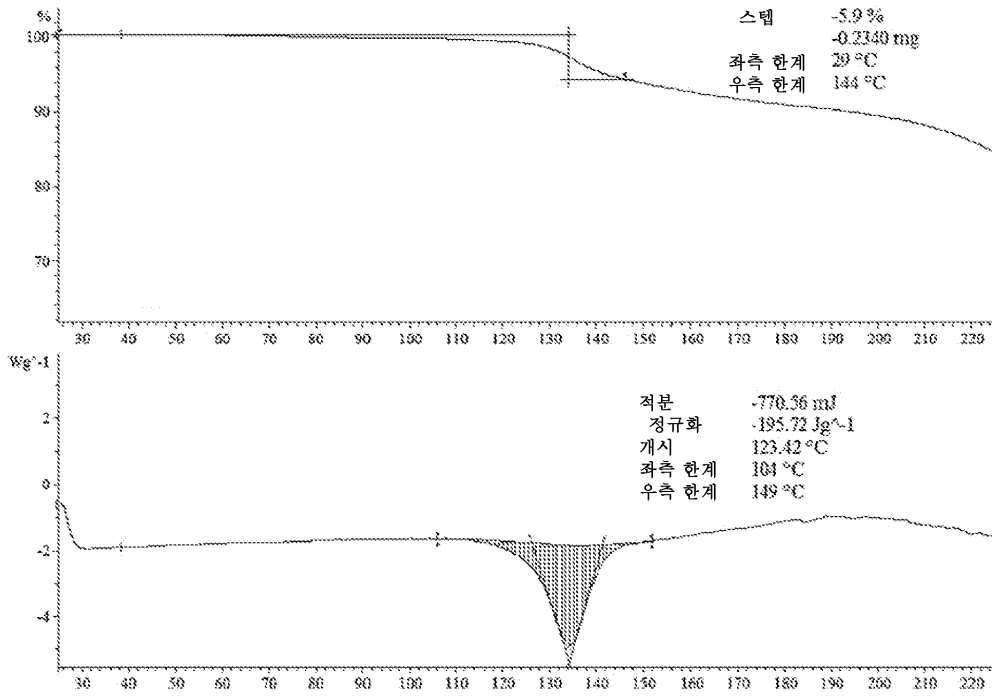
도면2



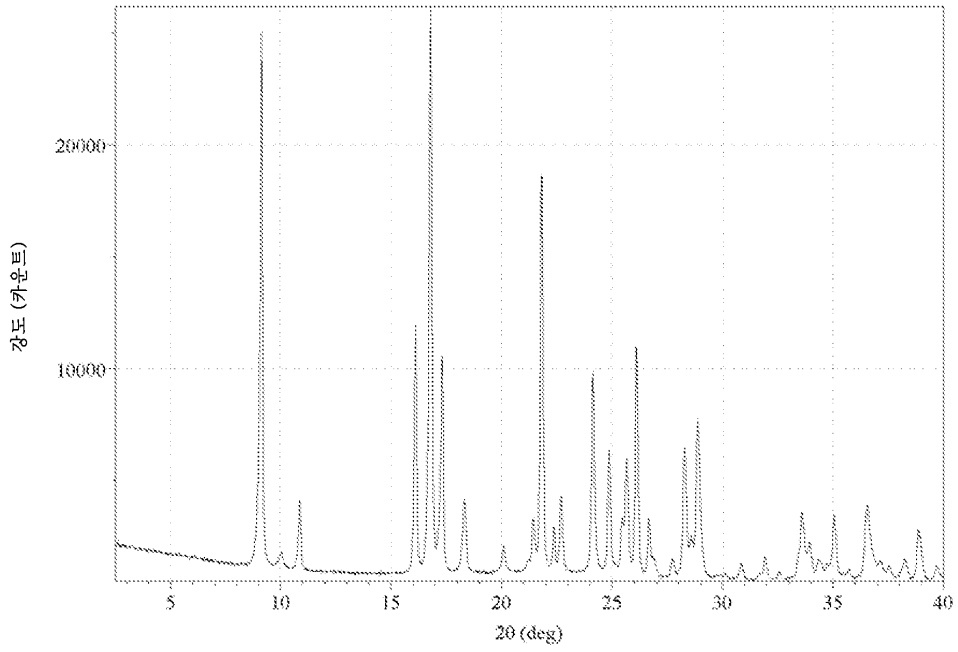
도면3



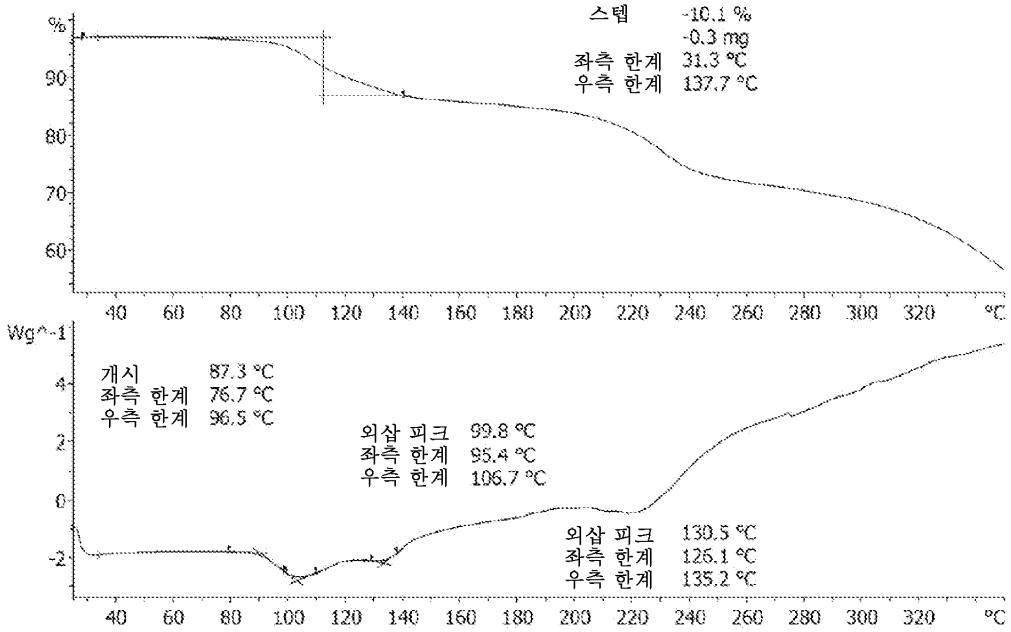
도면4


%
스텝 -5.9 %
-0.2340 mg
좌측 한계 29 °C
우측 한계 144 °C
Wg^-1
적분 -770.36 mJ
정규화 -195.72 Jg^-1
개시 123.42 °C
좌측 한계 104 °C
우측 한계 149 °C
°C

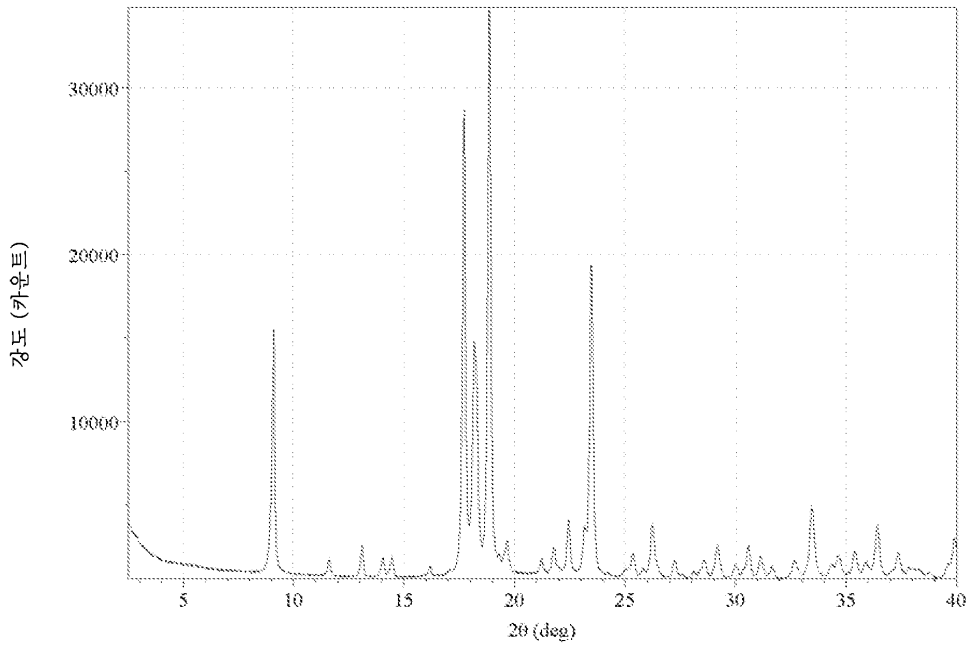
도면5


강도 (카운트)
20000
10000
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ (deg)

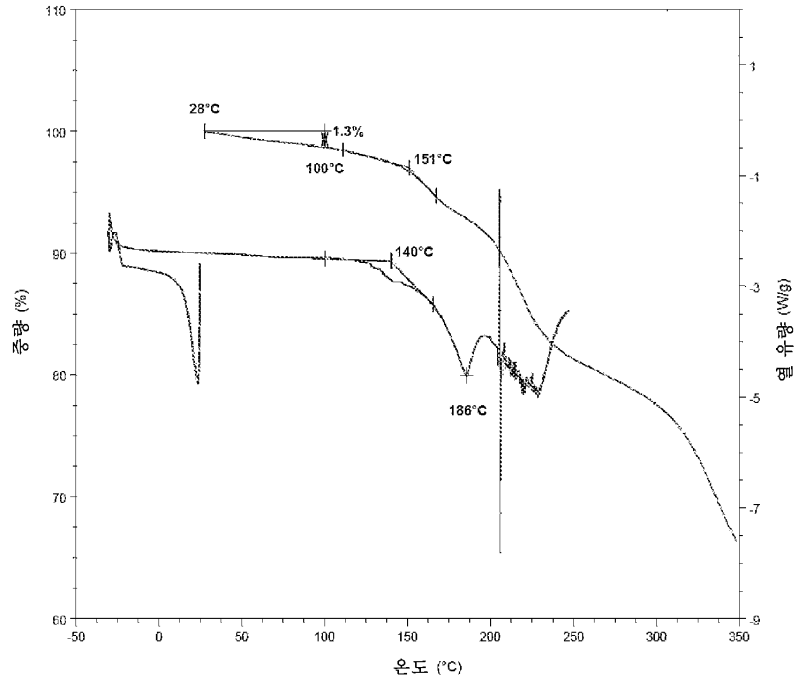
도면6


스텝 -10.1 %
-0.3 mg
좌측 한계 31.3 ℃
우측 한계 137.7 ℃
%
90
80
70
60
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 ℃
Wg^-1
4
2
0
-2
개시 87.3 ℃
좌측 한계 76.7 ℃
우측 한계 96.5 ℃
외삽 피크 99.8 ℃
좌측 한계 95.4 ℃
우측 한계 106.7 ℃
외삽 피크 130.5 ℃
좌측 한계 126.1 ℃
우측 한계 135.2 ℃
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 ℃

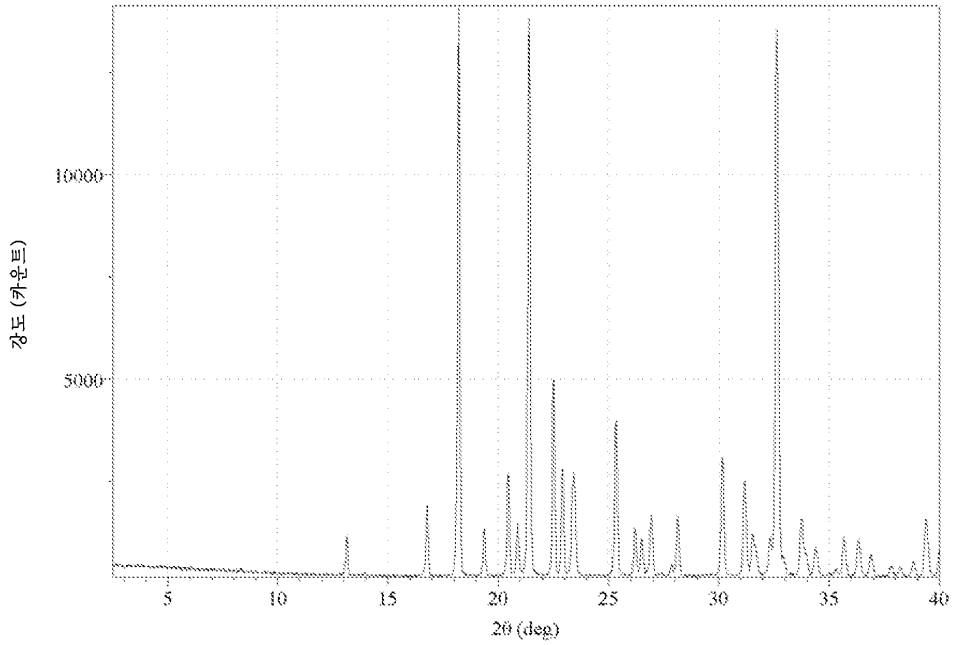
도면7


30000
20000
10000
강도 (카운트)
5 10 15 20 25 30 35 40
2θ (deg)

도면8


28°C
1.3%
100°C
151°C
140°C
186°C
중량 (%)
열 유량 (W/g)
온도 (°C)

도면9


10000
5000
강도 (카운트)
2θ (deg)