



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0062460  
(43) 공개일자 2019년06월05일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)<br/>A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 471/04 (2013.01)<br/>A61K 31/4375 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7011544</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년10월06일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년04월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/055561</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/067945<br/>국제공개일자 2018년04월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/404,988 2016년10월06일 미국(US)<br/>(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>아시아 케미컬 인터스트리스 리미티드<br/>이스라엘 49517 페타크 티크바 덴마크 스트리트 2</p> <p>(72) 발명자<br/>밋텔만 아리엘<br/>이스라엘 엘라드 스트리트 13 시몬 핫사딕<br/>샤첸-토브 샤로나<br/>이스라엘 크파 사바 슈랏 모세 21<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>문두현</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 44 항

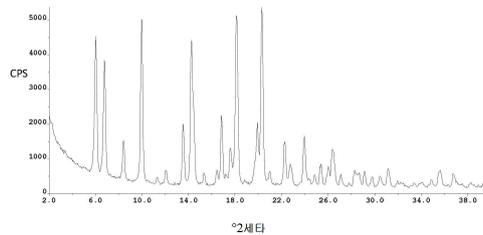
(54) 발명의 명칭 **발베나진의 고체상 형태**

**(57) 요약**

발베나진의 고체상 형태, 발베나진 염, 그 제조 방법 및 그 약학 조성물이 기술된다. 발베나진의 제조 방법 및 그 제조에 있어서의 중간체가 더 기술된다.

**대표도** - 도1

발베나진의 형태 L1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



- |  |  |
|--|--|
| <p>(52) CPC특허분류<br/> <b>A61P 25/00</b> (2018.01)<br/> <b>C07B 2200/13</b> (2013.01)</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>마사르와, 아베드</b><br/>         이스라엘 타이베 스트리트 20 카름 엘즈발리<br/> <b>셀라-이레즈, 로템</b><br/>         이스라엘 텔 아비브 스테룻 첸 9<br/> <b>에나브 요나단</b><br/>         이스라엘 브네이 브락 요나단 스트리트 15<br/> <b>엘리히 모티</b><br/>         이스라엘 페탁 티크바 스트리트 2 하라브 니심<br/> <b>마크티 빅토리아</b><br/>         이스라엘 아리엘 하바산 스트리트 19<br/> <b>피란 메이탈</b><br/>         이스라엘 리손 레지온 스트리트 8 조지 드 헤비시<br/> <b>야로보이 마리나</b><br/>         이스라엘 로시 하아인 하알리야 스트리트 5<br/> <b>아즈란 사깃</b><br/>         이스라엘 지바트 슈무엘 스트리트 1 메나캠 비긴<br/> <b>키신-핑퍼, 에이낫</b><br/>         이스라엘 호드 하샤론 헨킨 스트리트 12<br/> <b>니담 타마르</b><br/>         이스라엘 예후드 웨이즈만 스트리트 53</p> | <p>(30) 우선권주장<br/>         62/406,173 2016년10월10일 미국(US)<br/>         62/407,771 2016년10월13일 미국(US)<br/>         62/424,216 2016년11월18일 미국(US)<br/>         62/462,156 2017년02월22일 미국(US)<br/>         62/530,524 2017년07월10일 미국(US)</p> |
|--|--|
-

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

(A) 결정 형태 T10으로서,

(i) 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 15에 나타낸 XRPD 패턴;

(iii) 168.9, 165.5, 147.2, 106.0 및 75.6ppm  $\pm$  0.2ppm에서 피크를 갖는 고체상(solid state)  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(iv) 115.9, 112.5, 94.2, 53.0 및  $22.6 \pm 0.1\text{ppm}$ 의  $53.0 \pm 1\text{ppm}$ 에서의 피크로부터의 화학적 쉬프트 절대차를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(v) 실질적으로 도 23에 나타낸 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 및

(i)-(v)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 결정 형태 T10;

또는

(B) 결정 형태 T12로서,

(i) 6.4, 7.6, 12.3, 15.2 및 24.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 16에 나타낸 XRPD 패턴;

(iii) 166.4, 148.1, 126.9, 109.5 및 73.1ppm  $\pm$  0.2ppm에서 피크를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(iv) 111.9, 93.6, 72.4, 55.0 및  $18.6 \pm 0.1\text{ppm}$ 의  $54.5 \pm 1\text{ppm}$ 에서의 피크로부터의 화학적 쉬프트 절대차를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(v) 실질적으로 도 25에 나타낸 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 및

(i)-(v)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 결정 형태 T12

로부터 선택되는 발베나진 디토실레이트의 고체상.

**청구항 2**

(i) 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 15에 나타낸 XRPD 패턴;

(iii) 168.9, 165.5, 147.2, 106.0 및 75.6ppm  $\pm$  0.2ppm에서 피크를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(iv) 115.9, 112.5, 94.2, 53.0 및  $22.6 \pm 0.1\text{ppm}$ 의  $53.0 \pm 1\text{ppm}$ 에서의 피크로부터의 화학적 쉬프트 절대차를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼;

(v) 실질적으로 도 23에 나타낸 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 및

(i)-(v)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 제1항에 따른 발베나진 디토실레이트의 결정 형태 T10.

**청구항 3**

(i) 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 9.8, 13.6, 14.8, 18.7, 및 20.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 2953, 2867, 1747, 1613, 1522, 1465, 1262, 1156, 1118, 및  $1006\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 로부터 선택되는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 피크를 갖는 FT-IR 스펙트럼;

(iii) 도 24에 나타낸 FT-IR 스펙트럼; 및

(i)-(iii)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 제1항 또는 제2항에 따른 발베나진 디토실레이트의 결정 형태 T10.

**청구항 4**

(i) 6.4, 7.6, 12.3, 15.2 및 24.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 10.8, 13.9, 15.8, 18.9 및 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 5.3, 5.7, 6.9 및 12.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 피크가 없는 것;

(iii) 2931, 2740, 2663, 2453, 1748, 1606, 1584, 1452, 1227 및  $1008\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 로부터 선택되는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 피크를 갖는 FT-IR 스펙트럼;

(iv) 도 26에 나타낸 FT-IR 스펙트럼; 및

(i)-(iv)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 제1항에 따른 발베나진 디토실레이트의 결정 형태 T12.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 6**

약학 조성물 및/또는 제제의 제조에서의 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태의 용도.

**청구항 7**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태 또는 제5항에 따른 약학 조성물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제.

**청구항 8**

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태, 제5항에 따른 약학 조성물, 또는 제7항에 따른 약학 제제.

**청구항 9**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 운동 장애, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태, 제5항에 따른 약학 조성물, 또는 제7항에 따른 약학 제제.

**청구항 10**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 운동 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애

에 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 상기 장애를 겪거나, 또는 달리 치료가 필요한 대상에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태, 제5항에 따른 약학 조성물 또는 제7항에 따른 약학 제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 또는 예방의 방법.

**청구항 11**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방을 위한, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 결정 형태, 제5항에 따른 약학 조성물, 또는 제7항에 따른 약학 제제의 용도.

**청구항 12**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 발베나진의 고체상 형태를 제조하는 단계 및 그것을 발베나진 또는 그 염의 다른 결정 형태로 전환하는 단계를 포함하는 발베나진 또는 그 염의 다른 고체상 형태를 제조하는 방법.

**청구항 13**

- (A) 발베나진 디토실레이트 Me-THF 용매화물,
  - (B) 발베나진 디토실레이트 THF-용매화물,
  - (C) 발베나진 디토실레이트 이소부탄올-용매화물
- 로부터 선택되는 발베나진 디토실레이트의 고체상 형태.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

- (A) 결정 형태 T3 Me-THF 용매화물로서,
  - (i) 6.1, 9.0, 14.6, 17.3 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;
  - (ii) 도 8에 나타낸 XRPD 패턴;
  - (iii) 25-250°C 사이에서 가열될 때 약 5-7%의 질량 손실을 나타내는 TGA 써모그램;
  - (iv) 약 4.5%의 Me-THF를 포함; 및
 (i)-(iv)의 임의의 조합
 

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 결정 형태 T3 Me-THF 용매화물;

또는
- (B) 결정 형태 T6 THF-용매화물로서,
  - (i) 6.3, 12.3, 13.4, 14.0, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;
  - (ii) 도 11에 나타낸 XRPD 패턴;
  - (iii) 25-250°C 사이에서 가열될 때 약 6-7.5%의 질량 손실을 나타내는 TGA를 가짐; 및
 (i)-(iii)의 임의의 조합
 

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 결정 형태 T6 THF-용매화물;

또는
- (C) 결정 형태 T7 이소부탄올-용매화물로서,
  - (i) 6.3, 11.7, 13.1, 14.0, 및 18.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 12에 나타난 XRPD 패턴;

(iii) 25-250°C 사이에서 가열될 때 7-9%의 질량 손실을 나타내는 TGA;

(iv) 7-8%(w/w)의 이소부탄올을 포함; 및

(i)-(iv)의 임의의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 결정 형태 T7 이소부탄올-용매화물로부터 선택되는 발베나진 디토실레이트의 고체상 형태.

**청구항 15**

제13항 및 제14항에 따른 발베나진의 고체상 형태를 제조하는 단계 및 그것을 발베나진 또는 그 염의 다른 결정 형태로 전환하는 단계를 포함하는 발베나진 또는 그 염의 다른 고체상 형태를 제조하는 방법.

**청구항 16**

(±)-테트라베나진을 (-)-0,0'-디-p-톨루오일-L-타르타르산((-)-DPTTA)와 배합하여 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염을 형성하는 단계를 포함하는 (±)-테트라베나진의 키랄 분할을 위한 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

(+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염을 (R,R)-테트라베나진, 또는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진, 또는 발베나진 또는 그 염 바람직하게는 발베나진 디-토실레이트로 전환하는 단계를 더 포함하는 방법.

**청구항 18**

(-)-0,0'-디-p-톨루오일-L-타르타르산((-)-DPTTA)을 분할제로서 사용하는 (±)-테트라베나진의 키랄 분할을 포함하는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진의 제조 방법.

**청구항 19**

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

(±)-테트라베나진의 키랄 분할은 (±)-테트라베나진을 용매에서 (-)-0,0'-디-p-톨루오일-L-타르타르산((-)-DPTTA)와 배합하여 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 용매는 케톤 또는 환상 케톤, 알콜 또는 에테르를 포함하고, 바람직하게는 용매는 케톤을 포함하고, 보다 바람직하게는 용매는 아세톤인 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기 용매는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-지방족 케톤(바람직하게는 아세톤, 메틸에틸케톤, 또는 메틸이소부틸 케톤), C<sub>6-10</sub> 환상 케톤(바람직하게는 시클로헥사논) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜(바람직하게는 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올); 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 지방족 또는 환상 에테르(바람직하게는 THF, Me-THF 또는 메틸 tert-부틸에테르)를 포함하고; 바람직하게는 용매는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-지방족 케톤을 포함하고, 보다 바람직하게는 용매는 아세톤인 방법.

**청구항 22**

제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

(+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염은 바람직하게는 염기에 의한 처리로, 보다 바람직하게는 염기, 바람직하게는 무

기 염기, 및 보다 바람직하게는  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 또는  $\text{NaHCO}_3$ 에 의한 처리로, (R,R)-테트라베나진으로 전환되는 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

(R,R)-테트라베나진은 또한 바람직하게는 환원제에 의한 처리로 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진으로 전환되고, 바람직하게는 환원제는  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ -복합체(바람직하게는  $\text{BH}_3$ -THF 복합체),  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 또는  $\text{LiAlH}_4$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 24**

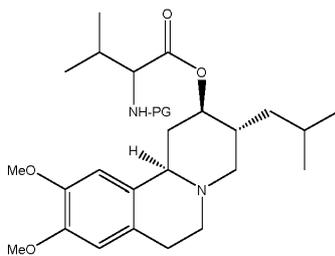
제23항에 있어서,

(R,R,R)-디하이드로테트라베나진은 발베나진 또는 그 염, 바람직하게는 발베나진 디-토실레이트로 전환되는 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

(R,R,R)-디하이드로테트라베나진은 아미노-보호된 발린과 반응하여 아미노-보호된 발베나진을 수득하는 방법:



바람직하게는 PG는 Boc 또는 Cbz이다.

**청구항 26**

제25항에 있어서,

아미노-보호된 발베나진은 발베나진 또는 그 염(바람직하게는 발베나진의 염은 발베나진 디-토실레이트임)으로 전환되는 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서,

아미노-보호된 발베나진은 Boc- 또는 Cbz-보호된 발베나진이며, p-톨루엔설폰산과의 반응에 의해 발베나진 디-토실레이트로 전환되는 방법.

**청구항 28**

제16항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

(+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염이 단리되는 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

(+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염은 결정성인 방법.

**청구항 30**

바람직하게는 결정 형태인 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염.

**청구항 31**

- (i) 5.7, 7.1, 11.3, 17.7 및 19.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD; 및/또는
- (ii) 도 27에 나타난 XRPD 패턴

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 형태 I로서 지정된 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 결정 형태.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

5.7, 7.1, 11.3, 17.7 및 19.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 16.5, 17.0, 20.7, 22.4 및 23.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 결정 형태.

**청구항 33**

아미노-보호된 발베나진(바람직하게는 아미노-보호기는 Boc 또는 Cbz임), 발베나진 또는 발베나진의 염, 바람직하게는 발베나진 디-토실레이트의 제조를 위한 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염 또는 그 결정 형태의 용도.

**청구항 34**

(R,R)-테트라베나진, 또는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진의 제조를 위한 제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에서 정의된 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염 또는 그 결정 형태의 용도.

**청구항 35**

- (A) 발베나진 푸마레이트;
- (B) 발베나진 스테아레이트;
- (C) 발베나진 팔미테이트;
- (D) 발베나진 설페이트;
- (E) 발베나진 메실레이트

로부터 선택되는 발베나진 염의 결정 형태.

**청구항 36**

제35항에 있어서,

- (A) 형태 F1로서 지정된 발베나진 푸마레이트의 결정 형태로서,
- (i) 4.7, 8.5, 9.5, 11.9 및 15.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;
- (ii) 도 17에 나타난 XRPD 패턴; 및

이들 데이터의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 형태 F1로서 지정된 발베나진 푸마레이트의 결정 형태,

또는

- (B) 형태 S1로서 지정된 발베나진 스테아레이트의 결정 형태로서,
- (i) 4.0, 6.0, 7.3, 10.0 및 14.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 18에 나타낸 XRPD 패턴; 및

이들 데이터의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 형태 S1로서 지정된 발베나진 스테아레이트의 결정 형태,

또는

(C) 형태 P1로서 지정된 발베나진 팔미테이트의 결정 형태로서,

(i) 4.5, 6.7, 7.3, 11.3 및 15.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 19에 나타낸 XRPD 패턴; 및

이들 데이터의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 형태 P1로서 지정된 발베나진 팔미테이트의 결정 형태,

또는

(D) 형태 HS1로서 지정된 발베나진 설페이트의 결정 형태로서,

(i) 6.8, 8.9, 12.6, 15.1 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 20에 나타낸 XRPD 패턴; 및

이들 데이터의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 형태 HS1로서 지정된 발베나진 설페이트의 결정 형태,

또는

(E) 형태 MS1로서 지정된 발베나진 메실레이트의 결정 형태로서,

(i) 6.4, 10.3, 11.1, 12.8 및 13.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴;

(ii) 도 21에 나타낸 XRPD 패턴; 및

이들 데이터의 조합

중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 상기 형태 MS1로서 지정된 발베나진 메실레이트의 결정 형태

로부터 선택되는 발베나진 염의 결정 형태.

### 청구항 37

제35항 또는 제36항에 따른 발베나진의 고체상 형태를 제조하는 것 및 그것을 발베나진 또는 그 염의 또 다른 결정 형태로 전환하는 것을 포함하는 발베나진 또는 그 염의 다른 고체상 형태를 제조하는 방법.

### 청구항 38

제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 39

약학 조성물 및/또는 약학 제제의 제조에서의 제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태의 용도.

### 청구항 40

제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태 또는 제38항에 따른 약학 조성물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제.

**청구항 41**

약제로서의 사용을 위한 제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태, 제38항에 따른 약학 조성물, 또는 제40항에 따른 약학 제제.

**청구항 42**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 운동 장애, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료 또는 예방을 위한, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태, 제38항에 따른 약학 조성물, 또는 제40항에 따른 약학 제제.

**청구항 43**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 운동 장애, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 상기 장애를 겪거나, 또는 달리 치료가 필요한 대상에게 제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태, 제38항에 따른 약학 조성물 또는 제40항에 따른 약학 제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 44**

중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방을 위한, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 제35항 또는 제36항에 따른 결정 형태, 제38항에 따른 약학 조성물, 또는 제40항에 따른 약학 제제의 용도.

**발명의 설명**

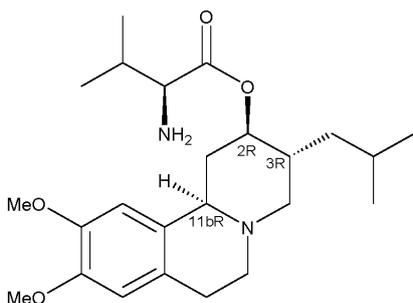
**기술 분야**

[0001] 본 발명은 발베나진의 고체상 형태, 발베나진 염, 그 제조 방법 및 그 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 발베나진의 제조 방법 및 그 제조에 있어서의 중간체에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 발베나진은 화학명 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a] 이소퀴놀린-2-일 L-발리네이트를 갖는다.

[0003] 발베나진은 다음 화학 구조를 갖는다:



[0004]

[0005] 발베나진은, 다양한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료를 위해 Neurocrine Bioscience에 의해 개발되고 있다. 미국에서, 정신분열증 또는 정신분열 정동

장애를 갖는 환자에 있어서 약물 유발 운동장애의 치료를 위한 제3상 임상 시험이 진행 중이다. 발베나진은 소포 모노아민 수송체 2(VMAT2)의 억제제이다.

[0006] 발베나진은 지연성 운동장애를 갖는 성인의 치료를 위해 지정된 승인된 약학 INGREZZA®의 유효 성분이다. INGREZZA는, 화학명, L-발린, (2R,3R,11bR)-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-9,10-디메톡시-3-(2-메틸프로필)-2H-벤조[a]퀴놀리진-2-일 에스테르, 4-메틸벤젠설포네이트(1:2)를 갖는 발베나진 토실레이트 염으로서 존재하는 발베나진을 포함한다.

[0007] 발베나진은 US 8,039,627에 개시되어 있다.

[0008] 발베나진 염 및 그 다형체는 W02017/075340에 기술되어 있다.

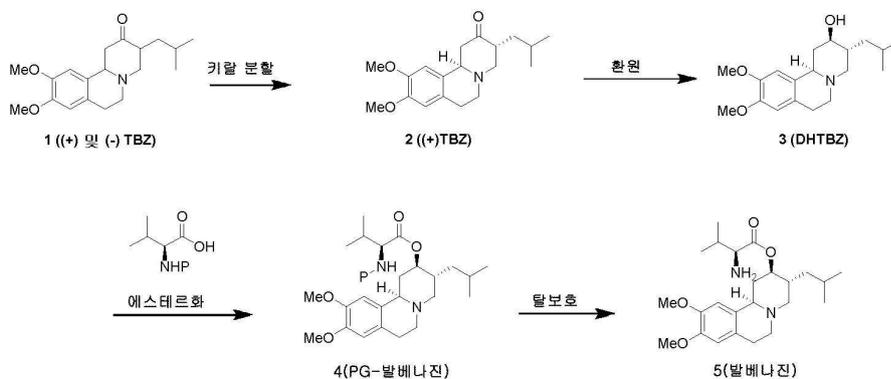
[0009] 서로 다른 결정 형태의 발생인 다형성은 일부 분자 및 분자 복합체의 성질이다. 발베나진 등의 단일 화합물은, 서로 다른 결정 구조와 녹는점, 열적 거동(예를 들면 "TGA(thermogravimetric analysis)" 또는 "DSC(differential scanning calorimetry)"에 의해 측정됨), XRPD(X-ray powder diffraction) 패턴, 적외선 흡수 핑거프린트, 라만 흡수 핑거프린트, 및 고체상 (<sup>13</sup>C)-NMR 스펙트럼 등의 물성을 갖는 다양한 다형체를 발생시킬 수 있다. 이들 기술 중 하나 이상을 사용해서 화합물의 서로 다른 다형 형태를 구별할 수 있다.

[0010] 유효 약학 성분의 서로 다른 염 및 고체상 형태(용매화된 형태를 포함)는 서로 다른 성질을 가질 수 있다. 서로 다른 염 및 고체상 형태 및 용매화물의 성질들에서의 이러한 차이는, 예를 들면, 보다 양호한 가공 또는 취급 특성을 촉진하게 하거나, 용해 프로파일을 개선하거나, 안정성(다형 및 화학적 안정성) 및 보관 수명을 개선함으로써, 제제를 개선하는 기반을 제공할 수 있다. 서로 다른 염 및 고체상 형태의 성질들에서의 이들 차이는 또한, 예를 들면, 생체 이용률을 개선하는 기능을 할 경우, 최종 제형에 대한 개선을 제공할 수 있다. 유효 약학 성분의 서로 다른 염 및 고체상 형태 및 용매화물은 또한, 다양한 다형체 또는 결정 형태를 발생시킬 수 있으며, 이에 따라 개선된 생성물을 제공하는데 고체 유효 약학 성분의 성질 및 특성의 차이를 이용할 추가적 기회를 제공할 수 있다.

[0011] 약학 생성물의 새로운 염, 고체상 형태 및 용매화물의 발견은, 취급 용이성, 가공 용이성, 저장 안정성, 및 정제 용이성 등의 바람직한 처리 성질을 갖거나, 또는 다른 염 또는 다형 형태로의 전환을 촉진하게 하는 바람직한 중간 결정 형태로서의 물질을 제공할 수 있다. 약학적으로 유용한 화합물의 새로운 염, 다형 형태 및 용매화물은 또한, 약학적 생성물의 성능 특성(용해 프로파일, 생체 이용률 등)을 개선할 기회를 제공할 수 있다. 그것은, 예를 들면 보다 양호한 처리 또는 취급 특성, 개선된 용해 프로파일, 또는 개선된 보관 수명을 제공할 수 있는 서로 다른 결정상, 보다 높은 결정 또는 다형 안정성 등의 서로 다른 성질을 갖는 생성물을 제공함으로써, 제제 과학자가 제제 최적화에 이용할 수 있는 재료의 레퍼토리를 확대한다.

[0012] 적어도 이들 이유 때문에, 발베나진의 추가적 고체상 형태(용매화된 형태 또는 염을 포함함)에 대한 필요가 있다.

[0013] US 8,039,627은 다음 도식 1에 예시된 발베나진(발베나진)에 대한 방법을 기술한다.



[0014]

[0015] 도식 1: 발베나진의 일반 합성

[0016] US 8,039,627의 방법은 (R,R)- 및 (S,S)-거울상이성질체의 라세미 혼합물인 테트라베나진(화합물 1 - (±)-TBZ)의 크로마토그래피 키랄 분할을 포함해서, 원하는 테트라베나진(화합물 2 - (+)-TBZ)의 (R,R)-거울상이성질체를 수득한다. 이어서, 화합물 2는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3 - (R,R,R)-DHTBZ)으로

환원되고, 또한 보호된 발베나진(화합물 4 - PG-발베나진)으로 전환된다. 발베나진(화합물 5)을 생성하도록, 화합물 4는 탈보호된다.

- [0017] 이 방법의 주요 중간체는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3 - (R,R,R)-DHTBZ)이고, 이에 따라 이 방법의 주된 과제는 테트라베나진 약물(화합물 1 - (±)-TBZ)의 초기 라세미 혼합물의 키랄 분할이다.
- [0018] (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3 - (R,R,R)-DHTBZ)은 이미 공지된 약물 테트라베나진(화합물 1)의 유효 성분인 것으로 밝혀졌고, 그 제조 방법은 문헌에 기재되어 있다.
- [0019] WO2012000308(Eur. J. Med. Chem., 2011, 46, 1841-1848 및 Med. Chem. Lett., 2010, 46, 105-109)은 (+)-캄포선폰산을 사용한 부분입체이성질체 염의 형성에 의한 테트라베나진의 키랄 분할을 기술한다. 이 타입의 분할은, 스케일업(scale up)을 어렵게 하는 매우 낮은 수율 및 일관성없는 결과를 보여줬다.
- [0020] WO2008058621은 칼럼 크로마토그래피를 이용한 테트라베나진의 키랄 분리를 기술하지만, 이는 스케일업 및 산업 생산에는 적합하지 않다.
- [0021] WO2008154243, KR1102957, US8993766 및 KR1409335는, (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3 - (R,R,R)-DHTBZ)의 제조를 위한 서로 다른 비대칭 합성들을 기술한다. 이들 방법도 다수의 합성 스텝들을 포함하며, 이들은 결국은 원하는 화합물 3의 낮은 수율로 이어지거나 및/또는 낮은 입체선택성을 나타낸다. 또한, 이들 방법은 스케일업 방법에 적합하지 않은 외래적이고 고가의 시약을 수반하게 된다.
- [0022] WO2017112857(US 20170183346)은, 발베나진 HCl을 발베나진 토실레이트로 전환시켜 발베나진 토실레이트를 제조하는 방법을 기술한다. 기술된 방법은 테트라베나진(화합물 1 - (+)(-)TBZ)을 라세미 디하이드로테트라베나진으로 환원하고, 이어서 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3 - (R,R,R)-DHTBZ)을 수득하도록 광학 분할하는 것을 수반한다.
- [0023] 적어도 상기 이유 때문에, 산업 규모로 사용할 수 있는 증가된 효율 및 합리적 비용으로 발베나진을 제조하기 위한 개선된 방법을 가질 필요가 있다.

**발명의 내용**

- [0024] 본 발명은 발베나진의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명은 또한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 발베나진 토실레이트는 (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a] 이소퀴놀린-2-일 L-발리네이트 디-토실레이트이다.
- [0026] 본 발명은 또한 발베나진 푸마레이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명은 또한 발베나진 스테아레이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명은 또한 발베나진 팔미테이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명은 또한 발베나진 설페이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명은 또한 발베나진 메실레이트의 고체상 형태, 그 제조 방법, 및 이들 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 또는 그 염의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0032] 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태의 제조에서 사용하기 위한 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 방법을 제공한다.

- [0034] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 선택적으로는 다양한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료를 위한 약학 조성물 및/또는 제제의 제조에서 사용하기 위한 발베나진 또는 발베나진 염의 기술된 고체상 형태를 포함한다. 특히, 기술된 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태는 중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방을 위한 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물 및/또는 제제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0035] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 약학 조성물 및/또는 제제의 제조를 위한 기술된 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태의 사용을 포함한다.
- [0036] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0037] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 기술된 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제를 포함한다.
- [0038] 본 발명은 기술된 고체상 형태 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 배합하는 것을 포함하는 발베나진 또는 발베나진 염의 상기 약학 제제를 제조하는 방법을 포함한다.
- [0039] 본원에서 정의된 고체상 형태뿐만 아니라 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태의 약학 조성물 또는 제제는 약제로서, 특히 다양한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료에 사용될 수 있다.
- [0040] 본 발명은 또한 다양한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애를 겪고 있거나, 달리 치료가 필요한 대상에게, 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태, 또는 본원에서 기술되는 약학 조성물 또는 제제 중 적어도 하나의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 다양한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 중추신경계 장애, 신경장애의 증상, 특히 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애, 헌팅턴병, 헌팅턴병과 관련된 무도병, 편무도병, 무도병, 노인무도병, 틱 장애, 지연성 운동장애, 마이오클로누스, 근긴장 이상 및 투렛 증후군, 진전증, 근긴장 이상, 발리즘, 틱증, 정좌불능증, 상동증, 마이오클로누스 및 아테토시스의 치료 또는 예방, 및 바람직하게는 지연성 운동장애, 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군의 치료 또는 예방의 방법을 제공한다.
- [0041] 본 발명은 또한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태, 또는 상기 약학 조성물 또는 제제 중 적어도 하나의 사용을 제공한다.
- [0042] 본 발명은 또한 발베나진 또는 발베나진 염을 제조하는 방법 및 그 제조에서의 중간체에 관한 것이다.
- [0043] 본 발명은 (-)-O,O'-디-p-톨루오일-L-타르타르산((-)-DPTTA)을 분할제로서 사용하여 테트라베나진((+)-TBZ, 화합물 2)의 순수한 (R,R)-거울상이성질체를 수득하도록 테트라베나진(화합물 1)의 키랄 분할을 위한 개선된 절차를 제공한다.
- [0044] 또한 (+)-테트라베나진((-)-DPTTA 염((3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2-옥소-1,2,3,4,5,6,7,11b-옥타하이드로피리도[2,1-a]이소퀴놀린-5-움 (2S,3S)-3-카르복시-2,3-비스((4-메틸벤조일)옥시)프로파노에이트)의 결정 형태가 제공된다.
- [0045] 추가적인 양태에서, 본 발명은 키랄 촉매, 예를 들면 Ru(II) Noyori 촉매를 이용한 (R,R)- 및 (S,S)-테트라베나진의 라세미 혼합물의 비대칭 전이 수소화 반응(ATH)에 의한 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)을 수득하는 방법을 제공한다. 이 방식으로, 소수의 합성 단계만을 갖는 비대칭 합성을 이용하여 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)을 수득할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

- [0046] 도 1은 발베나진의 형태 L1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).

- 도 2는 발베나진의 형태 L2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 3은 발베나진의 형태 L3의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 4는 발베나진의 형태 L4의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 5는 발베나진의 형태 L2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 6은 발베나진 토실레이트의 형태 T1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 7은 발베나진 토실레이트의 형태 T2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 8은 발베나진 토실레이트의 형태 T3의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 9는 발베나진 토실레이트의 형태 T4의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 10은 발베나진 토실레이트의 형태 T5의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 11은 발베나진 토실레이트의 형태 T6의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 12는 발베나진 토실레이트의 형태 T7의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 13은 발베나진 토실레이트의 형태 T8의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 14는 발베나진 토실레이트의 형태 T9의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 15는 발베나진 토실레이트의 형태 T10의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 16은 발베나진 토실레이트의 형태 T12의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 17은 발베나진 푸마레이트의 형태 F1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 18은 발베나진 스테아레이트의 형태 S1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 19는 발베나진 팔미테이트의 형태 P1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 20은 발베나진 설페이트의 형태 HS1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 21은 발베나진 메실레이트의 형태 MS1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 22는 발베나진 토실레이트의 형태 T10 및 형태 T12의 혼합물의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).
- 도 23은 발베나진 토실레이트의 형태 T10의 고체상 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼(도 23A, 0-200ppm; 도 23B, 100-200ppm; 도 23C, 0-100ppm).
- 도 24는 발베나진 토실레이트의 형태 T10의 FT-IR 스펙트럼.
- 도 25는 발베나진 토실레이트의 형태 T12의 고체상 <sup>13</sup>C-NMR 스펙트럼(도 25A, 0-200ppm; 도 25B, 100-200ppm; 도 25C, 0-100ppm).
- 도 26은 발베나진 토실레이트의 형태 T12의 FT-IR 스펙트럼.
- 도 27은 (+)테트라베나진(-)-DPTTA 염((3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2-옥소-1,2,3,4,5,6,7,11b-옥타하이드로피리도[2,1-a]이소퀴놀린-5-일 (2S,3S)-3-카르복시-2,3-비스((4-메틸벤조일)옥시)프로파노에이트)의 형태 I의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0047] 본 발명은 발베나진의 고체상 형태, 그 제조 방법 및 이 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 기술된 발베나진의 고체상 형태를 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태로의 전환에 관한 것이다.

[0048] 본 발명에 따른 발베나진의 고체상 형태는, 화학적 또는 다형 순도, 유동성, 용해성, 용해율, 생체 이용률, 모폴로지 또는 결정상, 안정성, 예를 들면 다형 전환에 대한 화학적 안정성뿐만 아니라 열적 및 기계적 안정성, 탈수 및/또는 저장 안정성에 대한 안정성, 낮은 정도의 흡습성, 낮은 함유량의 잔류 용매 및 압축성, 또는 부피

밀도 등의 유리한 처리 및 취급 특성 중 적어도 하나로부터 선택되는 유리한 성질을 가질 수 있다.

- [0049] 또한, 본 발명은 발베나진 또는 발베나진 염의 제조 방법 및 그 제조에서의 중간체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 신규한 화합물 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염((3R, 11bR)-3-이소부틸-9, 10-디메톡시-2-옥소-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11b-옥타하이드로피리도[2, 1-a]이소퀴놀린-5-옴 (2S, 3S)-3-카르복시-2, 3-비스((4-메틸벤조일)옥시)프로파노에이트)(후술함), 발베나진 또는 발베나진 염의 제조에 있어서의 중간체로서의 그 제조 및 그 사용에 대한 프로세서, 및 발베나진 중간체, 예를 들면 (R, R, R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 상기 화합물 중 어느 하나 또는 복수를 제조하는 것 및 그것을 발베나진으로 전환하는 것을 포함하는 발베나진을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0050] 특히, 본 발명은 저렴하고 시판 중인 출발 물질을 사용하는 (R, R, R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)의 개선된 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 간단한 반응 단계로 구성되고 고가의 시약 및 매우 위험한 반응 조건의 사용을 피한다. 따라서 그들은 산업 규모에서 사용될 수 있다.
- [0051] 다음 정의들은 본 발명의 전반에 걸쳐 사용된다.
- [0052] (±)-테트라베나진은 (3R, 11bR)-테트라베나진 및 (3S, 11bS)-테트라베나진의 라세미 혼합물(화합물 1)을 의미한다.
- [0053] (+)-테트라베나진은 (3R, 11bR)-테트라베나진(화합물 2, (3R, 11bR)-3-이소부틸-9, 10-디메톡시-1, 3, 4, 6, 7, 11b-헥사하이드로-2H-피리도[2, 1-a]이소퀴놀린-2-온)을 의미한다.
- [0054] (-)-테트라베나진은 (3S, 11bS)-테트라베나진((3S, 11bS)-3-이소부틸-9, 10-디메톡시-1, 3, 4, 6, 7, 11b-헥사하이드로-2H-피리도[2, 1-a]이소퀴놀린-2-온)을 의미한다.
- [0055] (-)-DPTTA는 (-)-O-O'-디-p-톨루오일-L-타르타르산을 의미한다.
- [0056] (R, R, R)-디하이드로테트라베나진은 (2R, 3R, 11bR)-디하이드로테트라베나진((R, R, R)-DHTBZ, 화합물 3, (2R, 3R, 11bR)-3-이소부틸-9, 10-디메톡시-1, 3, 4, 6, 7, 11b-헥사하이드로-2H-피리도[2, 1-a]이소퀴놀린-2-올)을 의미한다.
- [0057] (S, R, R)-디하이드로테트라베나진은 (2S, 3R, 11bR)-디하이드로테트라베나진((S, R, R)-DHTBZ, (2S, 3R, 11bR)-3-이소부틸-9, 10-디메톡시-1, 3, 4, 6, 7, 11b-헥사하이드로-2H-피리도[2, 1-a]이소퀴놀린-2-올))을 의미한다.
- [0058] 결정 형태는 본원에서 도면에 도시된 그래픽 데이터를 특징으로 한다고 할 수 있다. 이러한 데이터는, 예를 들면, 분말 X-선 디프랙토그램 및 고체상 NMR 스펙트럼을 포함한다. 당해 기술분야에서 잘 알려진 바와 같이, 그래픽 데이터는, 반드시 수치 또는 피크 위치만을 참조해서 기술될 수는 없는 각각의 고체상 형태(소위 "핑거프린트")를 더 정의하는 추가적 기술 정보를 잠재적으로 제공한다. 어떤 경우에, 당업자는 데이터의 이러한 그래픽 표현이, 예를 들면 당업자에 잘 알려진 기구 응답의 차이 및 샘플 농도 및 순도의 차이 등의 요인으로 인한 피크 상대 강도 및 피크 위치에서의 작은 차이로 영향을 받을 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, 당업자는 본원의 도면의 그래픽 데이터를 미지의 결정 형태에 대해 생성된 그래픽 데이터와 용이하게 비교할 수 있고, 그래픽 데이터의 2개의 세트가 동일한 결정 형태 또는 2개의 서로 다른 결정 형태를 특징으로 하는지를 확인할 것이다. 따라서, 본원에서 "도면에 도시된" 그래픽 데이터를 특징으로 한다는 발베나진의 결정 형태는, 도면과 비교해서 당업자에게 잘 알려진 그러한 작은 차이를 갖는 그래픽 데이터를 특징으로 하는 발베나진의 임의의 결정 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0059] 고체상 형태(또는 다형체)는 본원에서 다형성적으로 순수한 것 또는 임의의 다른 고체상(또는 다형) 형태를 실질적으로 갖지 않는 것이라 할 수 있다. 이 맥락에서 본 출원에서 사용되는 표현 "임의의 다른 형태를 실질적으로 갖지 않는" 것은, 고체상 형태가 예를 들면 XRPD에 의해 측정되는 대상 화합물의 임의의 다른 형태의 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 0%를 포함함을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 임의의 다른 고체상 형태를 실질적으로 갖지 않는 본원에서 기술된 발베나진의 고체상 형태는 발베나진의 대상 고체상 형태의 약 80%(w/w) 초과, 약 90%(w/w) 초과, 약 95%(w/w) 초과, 약 98%(w/w) 초과, 약 99%(w/w) 초과, 또는 100%를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 발명의 일부 실시예에서, 발베나진의 기술된 고체상 형태는 동일한 발베나진의 하나 이상의 다른 고체상 형태들의 약 1% 내지 약 20%(w/w), 약 5% 내지 약 20%(w/w), 또는 약 5% 내지 약 10%(w/w)를 포함할 수 있다.
- [0060] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 본원에서 보고되는 XRPD 피크는 CuK α 방사선, λ = 1.5418 Å을 사

용해서 선택적으로 측정된다.

- [0061] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 본원에서 보고되는 고체상 <sup>13</sup>C NMR 화학적 쉬프트는 바람직하게는 11 kHz의 매직 각도 스핀 레이트를 이용하여, 0°C의 온도에서 측정된다.
- [0062] 본원에서 사용되는 본 발명의 발베나진의 고체상 형태에 대한 용어 "단리된"은 그것이 형성되는 반응 혼합물로부터 물리적으로 분리된 발베나진의 고체상 형태에 대응한다.
- [0063] 본원에서 사용되는 Me-THF는 2-메틸-테트라하이드로퓨란을 말하고, DCM은 디클로로메탄을 말하고, EtOAc는 에틸 아세테이트를 말하고 DMF는 디메틸포름아미드를 말한다.
- [0064] 물질, 예를 들면, 반응 혼합물은 본원에서 "실온(종종 "RT"로 약기됨)"에 있거나 그로 되게 허용되는 것을 특징으로 할 수 있다. 이것은, 물질의 온도가 물질이 위치되는 공간, 예를 들면 룬 또는 흙 후드와 동일한 온도 또는 그에 가까운 것을 의미한다. 통상적으로, 실온은 약 20°C 내지 약 30°C, 약 22°C 내지 약 27°C, 또는 약 25°C이다.
- [0065] 방법 또는 단계는 본 명세서에서 "밤새" 수행되는 것을 의미할 수 있다. 이것은, 방법 또는 단계가 적극적으로 관찰되지 않을 수 있는 밤 동안의 시간에 걸친, 예를 들면 방법 또는 단계에 대한 시간 간격을 의미한다. 이 시간 간격은 약 8 내지 약 20시간, 약 10 내지 약 18시간, 또는 약 16시간이다.
- [0066] 본원에서 사용되는 표현 "습윤 결정 형태"는 잔류 용매를 제거하는 임의의 종래의 기술을 사용해서 건조되지 않은 다형체를 의미한다. 이러한 종래의 기술에 대한 예는, 제한이 아닌 예시로서, 증발, 진공 건조, 오븐 건조, 질소 흐름 하에서의 건조 등일 수 있다.
- [0067] 본원에서 사용되는 표현 "건조 결정 형태"는 잔류 용매를 제거하는 임의의 종래의 기술을 사용해서 건조된 다형체를 의미한다. 이러한 종래의 기술의 예는, 제한이 아닌 예시로서, 증발, 진공 건조, 오븐 건조, 질소 흐름 하에서의 건조 등일 수 있다.
- [0068] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 결정성 발베나진과 관련해서 용어 "무수(anhydrous)"는 결정 내에 정의된 화학량론적 양의 임의의 결정성 물(또는 다른 용매)을 포함하지 않는 결정성 발베나진에 관한 것이다. 또한, "무수" 형태는 예를 들면 TGA에 의해 측정된 물 또는 유기 용매의 어느 것의 약 1%(w/w) 초과를 함유하지 않는다.
- [0069] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 결정 구조의 용매를 포함하는 결정 형태를 의미한다. 용매가 물일 경우, 용매화물은 종종 "수화물"을 의미한다. 용매화물 내의 용매는 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양으로 존재할 수 있다. 화학 방법, 예를 들면 반응 또는 결정화에서 채용되는 용매의 양은 본원에서 "volume" 또는 "vol" 또는 "V"의 수치로 언급될 수 있다. 예를 들면, 물질은 용매 10volume(또는 10vol 또는 10V)에 현탁된 것으로 언급될 수 있다. 이 맥락에서, 이 표현은 현탁되는 물질의 그램당 용매의 밀리리터를 의미하는 것으로 이해될 것이며, 예를 들면 10volume의 용매 중에 5그램의 물질을 현탁시키는 것은 현탁되는 물질의 그램당 10밀리리터의 용매, 즉 이 예에서는 50mL의 용매의 양으로 용매가 사용되는 것을 의미한다. 다른 맥락에서, 용어 "v/v"는 혼합물의 부피에 의거하여 액체 혼합물에 첨가되는 용매의 부피의 수를 지시하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 메틸 tert-부틸에테르(MTBE)(1.5v/v)를 100ml 반응 혼합물에 첨가하는 것은 150ml의 MTBE가 첨가되었음을 나타낼 것이다.
- [0070] 본원에서 사용되는 결정성 발베나진과 관련된 용어 비흡습성은 예를 들면 TGA에 의해 결정되는 바와 같이 결정성 발베나진에 의해 약 25°C 및 약 80% 상대 습도(RH)에서 약 0.2%(w/w) 미만의 물의 흡수율을 의미한다. 물은 예를 들면 대기 중의 물일 수 있다.
- [0071] 본원에서 사용되는 용어 "감압"은 약 10mbar 내지 약 50mbar의 압력을 의미한다.
- [0072] 본 발명은 형태 L1로서 지칭된 발베나진의 결정 형태를 포함한다. 발베나진의 결정 형태 L1은 6.0, 6.8, 13.5, 16.8 및 18.1도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 1에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진의 결정 형태 L1은 또한 6.0, 6.8, 13.5, 16.8 및 18.1도 2-세타 ± 0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 12.0, 19.9, 20.3, 23.9 및 26.4도 2-세타 ± 0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0073] 발베나진의 결정 형태 L1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.0, 6.8, 13.5, 16.8 및

18.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 1에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0074] 본 발명은 형태 L2로서 지정된 발베나진의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진의 결정 형태 L2는 4.6, 9.2, 14.8, 18.6 및 19.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 2 또는 도 5에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진의 결정 형태 L2는 또한 4.6, 9.2, 14.8, 18.6 및 19.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 4.2, 7.4, 5.7, 13.8 및 15.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 또는, 발베나진의 결정 형태 L2는 또한 4.6, 9.2, 14.8, 18.6 및 19.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 10.1, 13.8, 17.7, 19.5, 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0075] 발베나진의 결정 형태 L2는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 4.6, 9.2, 14.8, 18.6 및 19.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 2에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0076] 본 발명은 형태 L3로서 지정된 발베나진의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진의 결정 형태 L3은 7.3, 8.0, 14.7, 29.6 및 32.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 3에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진의 결정 형태 L3은 또한 7.3, 8.0, 14.7, 29.6 및 32.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 16.1, 19.6, 22.1, 23.4 및 37.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0077] 발베나진의 결정 형태 L3은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 7.3, 8.0, 14.7, 29.6 및 32.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 3에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0078] 본 발명은 형태 L4로서 지정된 발베나진의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진의 결정 형태 L4는 4.2, 5.7, 8.7, 12.6 및 25.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 4에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진의 결정 형태 L4는 또한 4.2, 5.7, 8.7, 12.6 및 25.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 7.7, 12.3, 15.4, 17.3 및 18.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0079] 발베나진의 결정 형태 L4는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 4.2, 5.7, 8.7, 12.6 및 25.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 4에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진의 고체상 형태, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0080] 본 발명은 발베나진 디토실레이트 Me-THF 용매화물, 발베나진 디토실레이트 THF-용매화물, 및 발베나진 디토실레이트 이소부탄올-용매화물을 더 포함한다.

[0081] 본 발명은 형태 T1로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T1은 5.7, 7.0, 7.6, 14.2 및 15.2도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 6에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T1은 또한 5.7, 7.0, 7.6, 14.2 및 15.2도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 15.9, 16.9, 17.8, 18.5 및 22.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0082] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 5.7, 7.0, 7.6, 14.2 및 15.2도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 6에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0083] 본 발명은 형태 T2로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T2는 6.2, 15.5, 16.5, 17.8, 및 19.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 7에 나

타넨 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T2는 또한 6.2, 15.5, 16.5, 17.8, 및 19.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 5.3, 18.3, 22.5, 22.9 및 24.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0084] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T2는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.2, 15.5, 16.5, 17.8, 및 19.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 7에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0085] 본 발명은 형태 T3으로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T3은 6.1, 9.0, 14.6, 17.3 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 8에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T3은 또한 6.1, 9.0, 14.6, 17.3 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 10.4, 16.0, 17.8, 20.2 및 21.0도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0086] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T3은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.1, 9.0, 14.6, 17.3 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 8에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T3은 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T3은 다이옥산 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T3은 Me-THF 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T3은 또한 약 5-7%의 질량 손실을 나타내는 TGA 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 결정 형태 T3은 약 4.5%(w/w)의 Me-THF를 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명은 형태 T4로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T4는 5.3, 6.6, 7.8, 13.4, 및 19.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 9에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T4는 또한 5.3, 6.6, 7.8, 13.4, 및 19.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 10.6, 13.0, 21.4, 23.7, 및 24.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되거나, 또는 10.6, 12.8, 15.8, 21.4 및 23.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0088] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T4는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 5.3, 6.6, 7.8, 13.4, 및 19.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 9에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0089] 본 발명은 형태 T5로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T5는 10.9, 11.4, 16.3, 17.4 및 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 10에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T5는 또한 10.9, 11.4, 16.3, 17.4 및 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 6.8, 16.9, 17.9, 21.8 및 25.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0090] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T5는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 10.9, 11.4, 16.3, 17.4 및 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 10에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.

[0091] 본 발명은 형태 T6으로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T6은 6.3, 12.3, 13.4, 14.0, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 11에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T6은 또한 6.3, 12.3, 13.4, 14.0, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 16.9, 18.3, 20.6, 21.6, 및 24.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는

5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

- [0092] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T6은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.3, 12.3, 13.4, 14.0, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 11에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0093] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T6은 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T6은 테트라하이드로퓨란(THF) 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T6은 또한 25-250°C 사이에서 가열될 때 약 6-7.5%의 질량 손실을 나타내는 TGA 써모그램을 특징으로 할 수 있다.
- [0094] 본 발명은 형태 T7로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T7은 6.3, 11.7, 13.1, 14.0, 및 18.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 12에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T7은 또한 6.3, 11.7, 13.1, 14.0, 및 18.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 12.1, 14.2, 17.4, 18.3, 및 19.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0095] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T7은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.3, 11.7, 13.1, 14.0, 및 18.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 12에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0096] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T7은 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T7은 이소부탄올 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T7은 또한 25-250°C 사이에서 가열될 때 7-9%의 질량 손실을 나타내는 TGA 써모그램을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 결정 형태 T7은 약 7-8%(w/w)의 이소부탄올을 포함할 수 있다.
- [0097] 본 발명은 형태 T8로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T8은 6.2, 11.7, 13.2, 14.0, 및 18.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 13에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T8은 또한 6.2, 11.7, 13.2, 14.0, 및 18.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 14.8, 17.4, 18.4, 20.4, 및 22.3도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0098] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T8은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.2, 11.7, 13.2, 14.0, 및 18.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 13에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0099] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T8은 용매화물일 수 있다. 결정 형태 T8은 다이옥산 용매화물일 수 있다.
- [0100] 본 발명은 형태 T9로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T9는 6.4, 6.9, 8.0, 10.4, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 14에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T9는 또한 6.4, 6.9, 8.0, 10.4, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 13.9, 18.9, 21.0, 22.7, 및 25.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0101] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T9는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.4, 6.9, 8.0, 10.4, 및 15.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 14에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0102] 본 발명은 형태 T10으로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 15에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 택일적으로 또는 추가적으로 168.9, 165.5, 147.2, 106.0 및 75.6ppm  $\pm$

0.2ppm에서 피크를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 115.9, 112.5, 94.2, 53.0 및  $22.6 \pm 0.1\text{ppm}$ 의  $53.0 \pm 1\text{ppm}$ 에서의 피크로부터의 화학적 쉬프트 절대차를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 실질적으로 도 23에 나타난 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.

- [0103] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 또한 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 9.8, 13.6, 14.8, 18.7, 및 20.5도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0104] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 또한 2953, 2867, 1747, 1613, 1522, 1465, 1262, 1156, 1118, 및  $1006\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 로부터 선택되는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 피크를 갖는 스펙트럼; 도 24에 나타난 FT-IR 스펙트럼, 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.
- [0105] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.4, 8.0, 10.9, 15.9 및 22.4도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 15에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0106] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T10은 택일적으로 또는 추가적으로 6.4, 8.0, 9.8, 10.1, 10.9, 12.7, 13.1, 13.6, 14.8, 15.3, 15.9, 16.3, 17.1, 17.6, 18.0, 18.7, 19.5, 20.5, 20.8, 21.7, 22.4, 22.9, 23.4, 23.9, 24.1, 24.5, 25.1, 26.1, 26.9, 27.5, 28.4, 29.1, 29.8, 30.2, 30.9, 31.3, 32.0, 및 33.0도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0107] 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0108] 본 발명은 형태 T12로서 지정된 발베나진 토실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 6.4, 7.6, 12.3, 15.2 및 24.9도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 16에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 택일적으로 또는 추가적으로 166.4, 148.1, 126.9, 109.5 및  $73.1\text{ppm} \pm 0.2\text{ppm}$ 에서 피크를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 111.9, 93.6, 72.4, 55.0 및  $18.6 \pm 0.1\text{ppm}$ 의  $54.5 \pm 1\text{ppm}$ 에서의 피크로부터의 화학적 쉬프트 절대차를 갖는 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 실질적으로 도 25에 나타난 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼; 또는 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.
- [0109] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 또한 6.4, 7.6, 12.3, 15.2 및 24.9도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 10.8, 13.9, 15.8, 18.9 및 22.3도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 발베나진의 결정 형태 T12는 또한 5.3, 5.7, 6.9 및 12.8도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 피크가 없는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0110] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 또한 2931, 2740, 2663, 2453, 1748, 1606, 1584, 1452, 1227 및  $1008\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 로부터 선택되는 1, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 피크를 갖는 FT-IR 스펙트럼; 도 26에 나타난 FT-IR 스펙트럼, 및 이들 데이터의 조합 중 하나로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다.
- [0111] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 택일적으로 또는 추가적으로 6.4, 7.6, 8.2, 9.7, 10.0, 10.2, 10.8, 11.4, 11.7, 12.3, 13.3, 13.9, 15.2, 15.8, 16.5, 16.9, 17.3, 18.0, 18.9, 19.6, 20.0, 20.5, 21.1, 22.3, 23.0, 23.8, 24.2, 24.9, 25.6, 26.0, 27.1, 27.5, 28.2, 28.6, 28.9, 29.2, 29.3, 30.3, 31.0, 31.2, 31.5, 32.6, 32.8, 및 33.2도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0112] 발베나진 토실레이트의 결정 형태 T12는 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.4, 7.6, 12.3, 15.2 및 24.9도 2-세타  $\pm 0.2$ 도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 16에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태를 제조하기 위한 발베나진 토실레이트의 고체상 형태의 사용을 제공한다.
- [0113] 본 발명은 발베나진 푸마레이트, 발베나진 스테아레이트, 발베나진 팔미테이트, 발베나진 설페이트, 및 발베나

진 메실레이트를 더 포함한다.

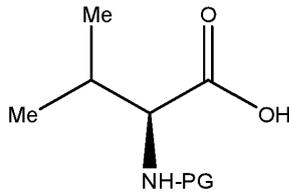
- [0114] 일 실시예에서, 본 발명은 형태 F1로서 지정된 발베나진 푸마레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 푸마레이트의 결정 형태 F1은 4.7, 8.5, 9.5, 11.9 및 15.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 17에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 푸마레이트의 결정 형태 F1은 또한 4.7, 8.5, 9.5, 11.9 및 15.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 14.5, 17.0, 18.5, 19.0 및 19.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0115] 발베나진 푸마레이트의 결정 형태 F1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 4.7, 8.5, 9.5, 11.9 및 15.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 17에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0116] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 형태 S1로서 지정된 발베나진 스테아레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 스테아레이트의 결정 형태 S1은 4.0, 6.0, 7.3, 10.0 및 14.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 18에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 스테아레이트의 결정 형태 S1은 또한 4.0, 6.0, 7.3, 10.0 및 14.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 18.2, 20.2, 29.6, 32.6 및 36.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0117] 발베나진 스테아레이트의 결정 형태 S1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 4.0, 6.0, 7.3, 10.0 및 14.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 18에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0118] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 형태 P1로서 지정된 발베나진 팔미테이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 팔미테이트의 결정 형태 P1은 4.5, 6.7, 7.3, 11.3 및 15.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 19에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 팔미테이트의 결정 형태 P1은 또한 4.5, 6.7, 7.3, 11.3 및 15.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 20.9, 21.6, 22.6, 23.7 및 27.2도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0119] 발베나진 팔미테이트의 결정 형태 P1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 4.5, 6.7, 7.3, 11.3 및 15.8도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 19에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0120] 다른 실시예에서, 본 발명은 형태 HS1로서 지정된 발베나진 설페이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 설페이트의 결정 형태 HS1은 6.8, 8.9, 12.6, 15.1 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 20에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 설페이트의 결정 형태 HS1은 또한 6.8, 8.9, 12.6, 15.1 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 17.8, 20.8, 22.9, 20.0 및 22.4도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0121] 발베나진 설페이트의 결정 형태 HS1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.8, 8.9, 12.6, 15.1 및 21.6도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 20에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0122] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 형태 MS1로서 지정된 발베나진 메실레이트의 결정 형태를 더 포함한다. 발베나진 메실레이트의 결정 형태 MS1은 6.4, 10.3, 11.1, 12.8, 및 13.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 21에 나타난 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. 발베나진 메실레이트의 결정 형태 MS1은 또한 6.4, 10.3, 11.1, 12.8, 및 13.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 15.1, 16.9, 18.8, 23.1, 및 24.5도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0123] 발베나진 메실레이트의 결정 형태 MS1은 상기 특성 각각 단독 또는 모든 가능한 조합, 예를 들면 6.4, 10.3, 11.1, 12.8, 및 13.7도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴 및 도 21에 나타난 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

- [0124] 본 발명은 또한 발베나진, 발베나진 염 및 그들의 그 고체상 형태의 다른 고체상 형태의 제조에서 사용하기 위한 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 제공한다.
- [0125] 본 발명은 발베나진 염 또는 그 고체상 형태를 제조하는 방법을 더 포함한다. 방법은 본 발명의 고체상 형태의 제조 및 그것을 발베나진염으로 전환하는 것을 포함한다. 전환은 예를 들면, 수득된 발베나진 고체상 형태를 적절한 염기와 반응시켜 대응하는 염기-부가 염을 수득하는 것을 포함하는 방법에 의해 행해질 수 있다.
- [0126] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 약학 조성물 및/또는 제제의 제조에서의 사용을 위한, 선택적으로는 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료를 위한 상기 기술한 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 포함한다.
- [0127] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 약학 조성물 및/또는 제제의 제조를 위한 상기 기술한 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태의 사용을 포함한다. 본 발명은 또한 약학 조성물 및/또는 제제의 제조에서의 사용을 위한 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 제공한다.
- [0128] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0129] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 상기 기술한 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태 및 적어도 하나의 약학 적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 제제를 포함한다.
- [0130] 본 발명은 상기 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 배합하는 것을 포함하는 발베나진 또는 발베나진 염의 상기 제제를 제조하는 방법을 포함한다.
- [0131] 본원에서 정의된 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태뿐만 아니라 그 약학 조성물 또는 제제 및 적어도 하나는 약제로서, 특히 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0132] 본 발명은 또한 본 발명의 치료적 유효량의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태, 또는 상기 약학 조성물 또는 제제 중 적어도 하나를, 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애를 겪고 있거나, 달리 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하여, 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0133] 본 발명은 또한 중추신경계 장애, 특히 약물 유발 지연성 운동장애 및 투렛 증후군 등의 불수의 과운동성 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 발베나진 또는 발베나진 염의 고체상 형태, 또는 상기 약학 조성물 또는 제제 중 적어도 하나의 사용을 제공한다.
- [0134] 본 발명은 또한 발베나진 또는 발베나진 염의 제조 방법 및 그 제조에서의 중간체를 제공한다.
- [0135] 방법 A의 설명 - (-)-DPTTA에 의한 (±)-테트라베나진의 키랄 분할
- [0136] 라세미 (±)-테트라베나진(화합물 1)의 (R,R)- 및 (S,S)-거울상이성질체는 분할체로서 (-)-디-p-톨루오일-타르타르산((-)-DPTTA)을 사용함으로써 효과적으로 분리될 수 있다. 바람직하게는 0.5-5당량, 또는 0.6-3당량, 또는 0.7-2.5당량 또는 0.5-1당량의 분할체가 사용될 수 있다. 특히, 본원에서 사용되는 "당량"은 예를 들면 라세미 (±)-테트라베나진의 몰당 0.5-5몰의 DPTTA를 말한다. 바람직하게는 키랄 분할은 케톤 또는 환상 케톤, 알콜 또는 에테르에서 수행되고, 바람직하게는 용매는 케톤을 포함하고, 보다 바람직하게는 용매는 아세톤이다. 바람직하게는, 용매 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-지방족 케톤(바람직하게는 아세톤, 메틸에틸케톤, 또는 메틸이소부틸 케톤), C<sub>6</sub>-<sub>10</sub> 환상 케톤(바람직하게는 시클로헥사논) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜(바람직하게는 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올; 또는 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 지방족 또는 환상 에테르(바람직하게는 THF, Me-THF 또는 메틸 tert-부틸에테르)를 포함하고; 바람직하게는 용매는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-지방족 케톤을 포함하고, 보다 바람직하게는 용매는 아세톤이다. 특히, 반응은 극성 용매에서, 바람직하게는 케톤, 바람직하게는 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-지방족 케톤에서(바람직하게는 케톤은 아세톤, 메틸에틸케톤, MIBK(메틸 이소부틸 케톤)) 또는 C<sub>6</sub>-<sub>10</sub> 환상 케톤, 바람직하게는 시클로헥사논에서; 또는 알콜, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콜, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올에서; 또는 에테르, 바람직하게는 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 지방족 또는 환상 에테르, 보다 바람직하게는 THF, Me-THF, 또는 MTBE에서 행해질 수 있다. 특히 바람직한 용매는 아세톤이다. 용매는 라세미 (±)-테트라베나진의 중량당 5-20Volumes(v/wt), 또는 5-15Volumes(v/wt), 또는 5-10Volumes(v/wt)에서 사용될 수 있다. 침전 후, 단리된 생성물을 NH<sub>4</sub>OH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 또는 NaHCO<sub>3</sub> 등의 무기

염기로 중화하여 원하는 테트라베나진((+)-TBZ, 화합물 2)의 (R,R)-거울상이성질체를 수득한다.

[0137] 화합물 2는 디하이드로테트라베나진의 (S,R,R)-부분입체이성질체의 형성보다는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진 ((R,R,R)-DHTBZ, 화합물 3)의 형성에 유리한 환원제에 의해 환원될 수 있다. 사용될 수 있는 전형적인 환원제는  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ -복합체(특히  $\text{BH}_3$ -THF 복합체)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 또는  $\text{LiAlH}_4$ 이다. 반응은 알콜성 용매, 특히  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알콜, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올에서, 또는 에테르, 바람직하게는  $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$  지방족 또는 환상 에테르, 보다 바람직하게는 THF, Me-THF, 또는 MTBE에서, 또는 에틸아세테이트, 또는 톨루엔 등의 다른 용매에서 행해질 수 있다. 반응은 바람직하게는  $-30^\circ\text{C}$  내지 실온, 바람직하게는  $-25^\circ\text{C}$  내지  $+5^\circ\text{C}$ , 가장 바람직하게는  $-20^\circ\text{C}$  내지  $-5^\circ\text{C}$ 의 온도 범위에서 행해질 수 있다.

[0138] 화합물 3은 아민-보호된 발린 아미노산, 즉:



[0139]

[0140] 과 반응할 수 있고,

[0141] 여기서, PG는 아민 보호기로서, 제한이 아닌 예시로서, DCC(N,N'-디시클로헥실카르보디이미드), EDC(1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드) 또는 DIC(N,N'-디이소프로필카르보디이미드) 등의 커플링 시약을 이용하고, 바람직하게는 제한이 아닌 예시로서, NHS(N-하이드록시숙신이미드), HOBt(하이드록시벤조트리아졸) 또는 DMAP(4-디메틸아미노피리딘) 등의 적절한 첨가제를 첨가해서 보호된 발베나진(PG-발베나진, 화합물 4)을 수득한다. 발린의 아미노기는, 제한이 아닌 예시로서, Boc(tert-부틸옥시카르보닐) 또는 Cbz(카르복시벤질) 보호기 등의 보호기 PG에 의해 보호될 수 있다. 아민에 대한 임의의 적절한 보호기가 사용될 수 있다[예를 들면 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fifth Edition(2014)(P.G.M. Wuts, Wiley) 참조]. 반응은, 제한이 아닌 예시로서, Me-THF, DCM, EtOAc 또는 DMF 등의 유기 용매에서  $0^\circ\text{C}$  내지  $100^\circ\text{C}$ , 바람직하게는  $10^\circ\text{C}$  내지  $70^\circ\text{C}$ , 가장 바람직하게는  $20^\circ\text{C}$  내지  $30^\circ\text{C}$ 의 온도 범위에서 행해질 수 있다.

[0142] 아미노-보호된 발베나진(화합물 4)은 탈보호되어 발베나진(화합물 5)을 수득할 수 있다. 이 반응은 보호기 자체의 성질에 의존하는 적절한 용매에서 적절한 탈보호제를 이용하여 행해질 수 있다[Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fifth Edition(2014)(P.G.M. Wuts, Wiley) 참조]. 화합물 3의 화합물 5 또는 그 염으로의 전환은 화합물 4의 단리없이 행해질 수 있다. 이 발명의 추가의 실시예는 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염((3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2-옥소-1,2,3,4,5,6,7,11b-옥타하이드로피리도[2,1-a]이소퀴놀린-5-일(2S,3S)-3-카르복시-2,3-비스((4-메틸벤조일)옥시)프로파노에이트)이다. 발명은 아미노-보호된 발베나진(바람직하게는 아미노-보호기는 Boc 또는 Cbz임), 발베나진 또는 발베나진의 염, 바람직하게는 발베나진 디-토실레이트의 제조를 위한, 또는 (R,R)-테트라베나진, 또는 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진의 제조를 위한 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염 또는 그 결정 형태의 사용을 더 포함한다.

[0143] 특히, 본 발명은 결정 형태의 테트라베나진(-)-DPTTA 염을 포함한다. 바람직하게는 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 결정 형태는 형태 I이다. (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 결정 형태 I는 5.7, 7.1, 11.3, 17.7 및 19.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖는 XRPD 패턴; 도 27에 나타낸 XRPD 패턴; 및 이들 데이터의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 할 수 있다. (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 결정 형태 I는 또한 5.7, 7.1, 11.3, 17.7 및 19.1도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타에서 피크를 갖고, 또한 16.5, 17.0, 20.7, 22.4 및 23.9도 2-세타  $\pm$  0.2도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적 피크를 갖는 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0144] 본 발명에 따른 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염의 고체상 형태는 화학적, 거울상이성질체/이성질체, 또는 다형 순도, 유동성, 용해성, 용해율, 생체 이용률, 모폴로지 또는 결정상, 안정성, 예를 들면 화학적 안정성뿐만 아니라 다형 전환에 대한 열적 및 기계적 안정성, 탈수 및/또는 저장 안정성에 대한 안정성, 낮은 정도의 흡습성, 낮은 함유량의 잔류 용매 및 압축성, 또는 부피 밀도 등의 유리한 처리 및 취급 특성 중 적어도 하나로부터 선택되는 유리한 특성을 가질 수 있다.

- [0145] 방법 B의 설명 - 테트라베나진의 비대칭 전이 수소화 반응(ATH)
- [0146] 추가적인 양태에서, 본 발명은 키랄 Ru(II), Rh(II), Ir(II), 또는 Fe(II) 촉매, 바람직하게는 Ru(II)-Noyori 촉매, 보다 바람직하게는 Ru(II)-DPEN 촉매(예를 들면 RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN]) 등의 ATH 키랄 금속 촉매를 이용한 (R,R)- 및 (S,S)-테트라베나진의 라세미 혼합물의 비대칭 전이 수소화 반응(ATH)에 의해 (2R,3R,11bR)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)을 수득하는 방법을 제공한다.
- [0147] 라세미 테트라베나진의 비대칭 수소화는 (2R,3R,11bR)-디하이드로테트라베나진(화합물 3)(테트라베나진의 (3R,11bR)-거울상이성질체로부터 유래), 및 (2R,3S,11bS)-디하이드로테트라베나진(테트라베나진의 (3S,11bS)-거울상이성질체로부터 유래)의 부분입체이성질체 혼합물을 생성한다. 이 부분입체이성질체 혼합물은 또한 분리되어, (R,R,R)-디하이드로테트라베나진을 수득할 수 있고, 이는, 혼합물 라세미 페어와 비교해서 부분입체이성질체 페어의 상이한 물성으로 인해, (R,R)- 및 (S,S)-테트라베나진(화합물 1) 등의 라세미 혼합물을 분리하는 것보다 훨씬 쉬운 작업이다. 이것은 결정화 또는 크로마토그래피 등의 종래의 방법을 이용한 분리를 가능하게 한다.
- [0148] 반응은 바람직하게는 라세미 테트라베나진 출발 물질에 대해 0.01-1몰%, 바람직하게는 0.1 내지 0.8몰%, 가장 바람직하게는 0.4-0.6몰%의 ATH 키랄 촉매를 이용하여 행해진다. 바람직하게는 키랄 촉매는 H<sub>2</sub>, HCO<sub>2</sub>H 또는 이소프로판올 등의 수소 공여체의 존재하에서 Ru(II) 비대칭 촉매, 통상 Ru(II)-Cl(아렌)(디아민) 또는 Ru(II)Cl<sub>2</sub>(PAR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(디아민) 촉매이다. 반응은 또한 염기를 채용한다. 특히 반응은 아민 염기, 예를 들면 Et<sub>3</sub>N(트리에틸아민), DABCO(1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄), 또는 DBU(1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔) 또는 알칼리금속 염기, 예를 들면 KOH, KO<sup>t</sup>Bu, 또는 KO<sup>i</sup>Pr을 채용한다. 반응은 바람직하게는 적절한 용매에서 행해진다. 적절한 용매는 비양성자성 용매, 예를 들면 THF, DMF, 또는 DMSO, 또는 방향족 용매, 예를 들면 클로로벤젠, 톨루엔, 또는 벤젠일 수 있다. 반응은 바람직하게는 0 °C-100 °C 사이, 바람직하게는 20-80 °C 사이, 가장 바람직하게는 30-60 °C 사이의 온도에서 수행된다.
- [0149] 본 발명을 특정 바람직한 실시예를 참조하여 설명했지만, 다른 실시 예가 명세서의 고려로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명은 본 발명의 조성물의 제조 및 사용 방법을 상세히 기술하는 하기 예를 참조하여 추가로 예시된다. 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 물질 및 방법 모두에 대한 많은 변형이 실시될 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다.
- [0150] 분석 방법
- [0151] X-선 분말 회절 방법(XRPD):
- [0152] XRPD 분석은 고체상 검출기를 구비한 ARL (SCINTAG) 분말 X-선 디프랙토미터 모델 X' TRA에서 행해졌다. 1.5418Å의 구리 방사선이 사용되었다. 스캐닝 파라미터: 범위: 2-40도 2-세타; 스캔 모드: 연속 스캔; 스텝 크기: 0.05° , 및 속도 3deg/min.
- [0153] 분석 전에, 샘플을 모르타르 및 막자를 사용해서 부드럽게 분쇄해서 미분을 수득했다. 선택적으로, 실리콘 분말은, 회절 위치를 조정하기 위해 내부표준물질로서 적당한 양으로 첨가될 수 있다. 그라운드 샘플을 샘플 홀더의 캐비티 내로 조정하고 샘플의 표면을 커버 글래스를 사용해서 평활화시켰다.
- [0154] 열중량 분석(TGA)
- [0155] 25-250°C 사이의 가열, 가열 속도: 10 °C/min.
- [0156] 샘플 중량: 7-15mg.
- [0157] 도가니: 150 μL 알루미늄 도가니.
- [0158] 40ml/min N<sub>2</sub> 흐름으로 퍼징.
- [0159] FT-IR 분광
- [0160] Thermo FT-IR Spectrometer Nicolet.
- [0161] 샘플은 ATR 모드에서 연구되었다.
- [0162] 스펙트럼은 4000-400cm<sup>-1</sup> 사이에서 스캔되었다.

- [0163] 모든 스펙트럼은 16회의 스캔으로 측정되었다.
- [0164] 해상도: 4.0cm<sup>-1</sup>.
- [0165] <sup>13</sup>C 고체상 NMR 방법
- [0166] <sup>13</sup>C SSNMR은 Bruker Avance II+ 500을 사용해서 125MHz에서 행해졌다
- [0167] 4mm 로터를 사용하는 SB 프로브
- [0168] 매직 각도는 KBr을 이용하여 설정되었다
- [0169] 아다만탄을 이용하여 체크되는 자기장의 균질성
- [0170] 글리신을 사용하여 최적화되는 교차 편파에 대한 파라미터
- [0171] 외부 표준으로서 글리신에 따라 설정된 스펙트럼 표준(로우 필드 카르복실 신호에 대해 176.03ppm)
- [0172] 스캐닝 파라미터:
- [0173] 매직 각도 스핀 레이트:11kHz; 지연 시간: 3sec.; 스캔 횟수: 2048스캔; 온도: 0°C.
- [0174] 실시예
- [0175] 발베나진 출발 물질은 문헌(예들 들면 US 8,039,627)으로부터 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0176] (±)-테트라베나진은 승인된 약물 XENAZINE의 유효 약학 성분이고 (3R,11bR)-테트라베나진 및 (3S,11bS)-테트라베나진의 라세미 혼합물로서 시판 중이다.
- [0177] p-톨루엔설폰산은 Sigma Aldrich로부터 일수화물 염으로서 구입했다.
- [0178] 예 1: 발베나진 형태 L1의 제조
- [0179] 발베나진을 자기(magnetic) 교반(36mg) 및 디메틸아세트아미드(20 μL, 1.8vol)로 글래스 바이알에 채웠다. 얻어진 슬러리를 70°C로 가열하고 맑은 용액을 수득했다. 물(215 μL, 6vol)을 첨가하고 침전이 관찰되었다. 수득된 슬러리를 2시간 동안 교반했다. 슬러리를 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램으로 특성화해 도 1에 나타난 발베나진 형태 L1을 얻었다.
- [0180] 예 2: 발베나진 형태 L2의 제조
- [0181] 발베나진(66mg) 및 9.5:0.5 디클로로메탄/메탄올(3.2ml, 48.5vol)의 혼합물을 글래스 바이알에 채웠다. 얻어진 맑은 용액을 증발시켜 고형체를 얻고, 이를 다시 9.5:0.5 디클로로메탄/메탄올(1.6ml, 24vol)에서 용해시켰다. 용액을 증발시켜 결정화된 오일을 얻어 고형체를 얻고, X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해 도 2에 나타난 발베나진 형태 L2를 얻었다.
- [0182] 예 3: 발베나진 형태 L3의 제조
- [0183] 발베나진을 플라스크(4g)에 채우고 디클로로메탄(100ml, 25vol)을 첨가해서 맑은 용액을 수득했다. 몇 분 후 침전이 관찰되었다. 결정을 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 3에 나타난 발베나진 형태 L3을 얻었다.
- [0184] 예 4: 발베나진 형태 L4의 제조
- [0185] 1g의 발베나진을 플라스크에 채웠다. 메탄올을 첨가하고(25ml, 25vol) 맑은 용액을 얻었다. 용액을 증발시켰다. 수득된 고체를 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 4에 나타난 발베나진 형태 L4를 얻었다..
- [0186] 예 5: 발베나진 형태 L2의 제조
- [0187] 발베나진(126mg)을 바이알에 채우고 100°C로 가열해서 용융시켰다. 용융물을 밤새 실온에서 100% RH 내습도 챔버 내에 보관해서 진공 건조된 결정을 얻고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 5에 나타난 발베나진 형태 L2를 얻었다.
- [0188] 예 6: 발베나진 토실레이트 형태 T1의 제조
- [0189] 발베나진(98mg)을 메틸에틸케톤(1ml)에 용해시켰다. p-톨루엔설폰산(88mg, 1.86당량)을 첨가하고 맑은 용액이

언어질 때까지 혼합했다. 몇 분 후, 침전이 관찰되고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T1을 얻었다.

[0190] 예 7: 발베나진 토실레이트 형태 T1의 제조

[0191] 발베나진(101mg)을 물(1ml)에 슬러리화했다. 이어서, p-톨루엔설폰산(105mg, 2.25당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 용액을 밤새 교반하고 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T1을 얻었다.

[0192] 예 8: 발베나진 토실레이트 형태 T2의 제조

[0193] 발베나진(112mg)을 1-프로판올(1ml)에 용해시켰다. 이어서, p-톨루엔설폰산(119mg, 2.2당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 용액을 밤새 교반하고, 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 7에 나타난 발베나진 토실레이트 형태 T2를 얻었다.

[0194] 예 9: 발베나진 토실레이트 형태 T2의 제조

[0195] 발베나진(116mg)을 에탄올(1ml)에 용해시켰다. 이어서, p-톨루엔설폰산(114mg, 2.1당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 용액을 밤새 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T2를 얻었다.

[0196] 예 10: 발베나진 토실레이트 형태 T2의 제조

[0197] 발베나진(246mg)을 메틸에틸케톤(2.46ml)에 용해시켰다. 이어서, p-톨루엔설폰산(240mg, 2.1당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 몇 분 후, 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T2를 얻었다.

[0198] 예 11: 발베나진 토실레이트 형태 T2의 제조

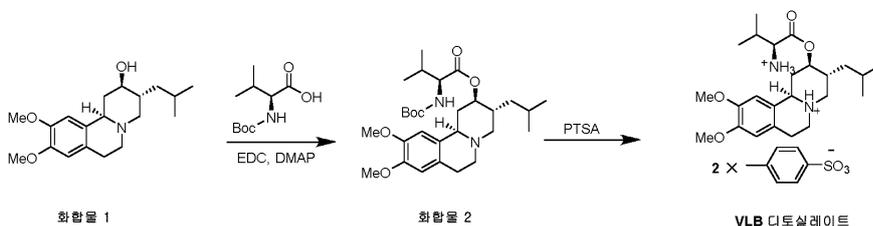
[0199] 발베나진(363mg)을 시클로헥실메틸에테르(3.36ml)에 용해시켰다. 이어서, p-톨루엔설폰산(366mg, 2.1당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 용액을 밤새 교반하고 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T2를 얻었다.

[0200] 예 12: 발베나진 토실레이트 형태 T3의 제조

[0201] 발베나진(335mg)을 1,4-디옥산(3.36ml)에 용해시켰다.

[0202] 이어서, p-톨루엔설폰산(312mg, 2.0당량)을 첨가하고 맑은 용액이 언어질 때까지 혼합했다. 용액을 주말 동안 교반하고 침전이 관찰되었고 여과했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 8에 나타난 발베나진 토실레이트 형태 T3를 얻었다.

[0203] 예 13: 발베나진 토실레이트 형태 T3의 제조



[0204]

[0205] (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올(10gr, 0.03몰, 1당량)을 100ml의 Me-THF(10V 대 화합물 1v/w)에 용해시켰다. 다음으로 Boc-Val-OH(10.21gr, 0.047몰, 1.5당량)를 첨가하고, 이어서 4-(디메틸아미노)피리딘(DMAP)(1.91gr, 0.015몰, 0.5당량)을 첨가했다. 마지막으로, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC-HCl)(13.21gr, 0.068몰, 2.2당량)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 교반했다. 완료시, 100ml의 물을 반응 혼합물(10V 대 화합물 1v/w)에 첨가했다. 상이 분리되었다. 유기 상을 물(10V)로 세척했다. 수성 상을 제거했다. 이어서, p-톨루엔설폰산(PTSA)(41.71gr, 0.21몰, 7당량)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 교반했다. 완료시, 침전된 생성물을 여과하고 10ml의 Me-THF(2×1V 대 화합물 1v/w)로 2회 세척했다. 이어서 수득된 생성물-발베나진 토실레이트를 진공 오븐에서 35℃에서 3일간 건조시켜 11.33gr의 원하는 생성물(2단계에 걸쳐 47%

수율, 99.58% 순도)을 수득했다. 생성물의 결정 형태는 XRPD에 따른 형태 T3인 것으로 밝혀졌다.

- [0206] 예 14: 무정형 발베나진 토실레이트의 제조
- [0207] 발베나진 토실레이트 형태 T2(3g)를 200ml의 디클로로메탄:메탄올(1:1v/v) 혼합물에 용해시켰다. 맑은 용액이 수득되고 용액을 진공 증발시켜 무정형 발베나진 토실레이트를 얻었다.
- [0208] 예 15: 발베나진 토실레이트 형태 T3의 제조
- [0209] 무정형 발베나진 토실레이트(50mg)를 테트라히드로퓨란(140  $\mu$ L, 3vol)에 현탁시키고 0°C에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 회절에 의해 특성화하여 발베나진 토실레이트 형태 T3을 얻었다.
- [0210] 예 16: 발베나진 토실레이트 형태 T3의 제조
- [0211] 무정형 발베나진 토실레이트(50mg)를 메틸에틸케톤(140  $\mu$ L, 3vol)에 현탁시키고 0°C에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 회절에 의해 특성화하여 발베나진 토실레이트 형태 T3을 얻었다.
- [0212] 예 17: 발베나진 토실레이트 형태 T3의 제조
- [0213] 무정형 발베나진 토실레이트(50mg)를 1,4-다이옥산(140  $\mu$ L, 3vol)에 현탁시키고 0°C에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 회절에 의해 특성화하여 발베나진 토실레이트 형태 T3을 얻었다.
- [0214] 예 18: 발베나진 토실레이트 형태 T4의 제조
- [0215] 발베나진(100mg) 및 p-톨루엔설폰산(118mg, 2.57당량)을 100°C에서 용해시키고; 1.6ml의 물을 첨가해서 맑은 용액을 얻었다. 용액을 5°C/min의 속도로 냉각시키고; 1시간 후 침전이 있었다. 슬러리를 여과하고 결정을 진공 건조하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 9에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T4를 얻었다.
- [0216] 예 19: 발베나진 토실레이트 형태 T4의 제조
- [0217] 250ml 반응기에는 20ml의 물의 발베나진(2.5g) 및 p-톨루엔설폰산(2.87g, 2.50당량)을 채웠다. 혼합물을 100°C로 가열해서 맑은 용액을 얻었다. 용액을 2시간 동안 0°C로 냉각시켰다. 결정을 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T4를 얻었다.
- [0218] 예 20: 발베나진 토실레이트 형태 T5의 제조
- [0219] 발베나진 토실레이트 형태 T4(1.5mg)를 동결 건조기에서 50°C 및 30  $\mu$ bar의 진공 하에서 27시간 동안 건조시켰다. 샘플을 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 10에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T5를 얻었다.
- [0220] 예 21: 발베나진 토실레이트 형태 T6의 제조
- [0221] 발베나진 토실레이트 형태 T4(60mg)를 자기 교반기를 갖는 바이알에 채웠다. THF(36vol, 2.1 ml)를 첨가하고, 수득된 슬러리를 실온에서 밤새 교반했다. 슬러리를 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 11에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T6을 얻었다.
- [0222] 예 22: 발베나진 토실레이트 형태 T7의 제조
- [0223] 발베나진 토실레이트 형태 T3(96mg)을 자기 교반기를 갖는 바이알에 채웠다. 이소부탄올(10.42vol, 2.1ml)을 첨가하고, 수득된 슬러리를 실온에서 밤새 교반했다. 슬러리를 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 12에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T7을 얻었다.
- [0224] 예 23: 발베나진 토실레이트 형태 T8의 제조
- [0225] 무정형 발베나진 토실레이트(202mg)를 자기 교반기를 갖는 바이알에 충전했다. 1,4 다이옥산(3vol, 0.8ml)을 첨가하고, 수득된 슬러리를 0°C에서 3시간 동안 교반했다. 슬러리를 여과하고 X-선 분말 회절에 의해 특성화해서 도 13에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T8을 얻었다.
- [0226] 예 24: 발베나진 토실레이트 형태 T9의 제조
- [0227] 발베나진 토실레이트 형태 T6(2gr)을 동결 건조기에서 30°C 내지 50°C 사이 및 100  $\mu$ bar 미만에서 55시간 동안 프리징시키지 않고 건조시켰다. 생성물을 X-선 분말에 의해 특성화해서 도 14에 나타낸 발베나진 토실레이트 형태 T9를 얻었다.

- [0228] 예 25: 발베나진 토실레이트 형태 T10의 제조
- [0229] 예 24에 따라 제조된 발베나진 토실레이트 T9를 교반하지 않고 실온에서 3일 동안 바이알에 방치해서 T9+T10의 혼합물을 얻고, 혼합물을 동결 건조기에서 프리징 없이 50℃ 및 100 μbar 미만에서 건조시켰고 총 건조 시간은 22시간이었다. 생성물을 X-선 분말에 의해 특성화해서 도 15에 나타난 발베나진 토실레이트 형태 T10을 얻었다.
- [0230] 예 26: 발베나진 토실레이트 형태 T10의 제조
- [0231] 발베나진 토실레이트 형태 T6(THF 용매화물, 0.2gr)을 진공 오븐에서 약 70℃에서 1시간 동안 가열했다. 고형체를 XRD에 의해 테스트하여 발베나진 토실레이트 형태 T10임을 알았다.
- [0232] 예 27: 발베나진 토실레이트 형태 T12의 제조
- [0233] (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H 피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 (43.6gr, 136m몰)을 1Vol. 디-클로로메탄(DCM, 43.6mL)에서 슬러리화하고 1L 반응기에 넣었다. 4-(디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 8.3g, 68m몰), Boc-Val-OH(44.5gr, 204m몰) 및 5Vol.(218mL)의 DCM을 반응기에 넣고 실온에서 5분 동안 교반했다. 이어서 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 HCl(EDC·HCl, 57.6gr, 300m몰)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 1Vol.(43.6mL)의 DCM을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 물(10Vol.)로 세척한 후 상분리했다. 물(10vol)로 추가적 세척이 수행되었고 상분리 후 p-톨루엔설폰산 일수화물(104g, 544m몰)을 유기 상에 첨가하고 35℃에서 19시간 동안 교반했다. 87ml의 수득된 용액을 추가적 DCM(13ml) 및 MeOH(100ml)로 희석시켰다. 용매를 증발시켜 오일을 수득했다. 이어서 THF(100ml)를 오일에 첨가하고 증발시켰다. 수득된 오일을 THF:MeOH(98:2, 5.6vol)에 용해시키고, 용액을 -5℃로 냉각시켰다. 이 용액에 발베나진 토실레이트 형태 T6을 분산시켜 -5℃에서 18시간 동안 교반했다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고 진공 오븐에서 70℃(50mbar 미만)에서 72시간 동안 건조시켰다. 고온 고형체를 오븐에서 질소 환경 하의 실온으로 직접 꺼내 발베나진 토실레이트 형태 T12를 생성했다. 형태 T12는 X-선 분말에 의해 특성화되고 그 디프랙토그램은 도 16에 제시되어 있다.
- [0234] 예 28: 분산 결정 발베나진 토실레이트 형태 T6의 제조
- [0235] 발베나진 토실레이트의 무정형 형태(241mg)를 0℃에서 24시간 동안 THF/MeOH(0.2% MeOH, 5.01ml, 20vol)에서 슬러리화했다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리시켜 발베나진 토실레이트 형태 T6을 얻었다.
- [0236] 예 29: 형태 T10 및 형태 T12의 발베나진 토실레이트 혼합물의 제조
- [0237] 발베나진 토실레이트 형태 T10(100mg)을 오븐에서 1시간 동안 100℃로 가열했다. 고온 고형체를 오븐으로부터 24시간 동안 실온에서 밀봉 바이알에 직접 꺼냈다. 고형체를 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 발베나진 토실레이트 형태 T10 및 형태 T12의 혼합물을 얻었다. 디프랙토그램은 도 22에 제시되어 있다.
- [0238] 예 30: 발베나진 토실레이트 형태 T10의 제조
- [0239] 501mg의 무정형 발베나진 토실레이트를 5mL(10Vol.)의 이소-부탄올에서 슬러리화하고, 0℃로 냉각하고 밤새 교반했다. 슬러리를 여과하고, 생성된 고형체를 진공 하에 70℃에서 밤새 건조시켰다. 백색 분말을 진공 하에 100℃에서 밤새 더 건조시켜 발베나진 토실레이트 형태 T10을 얻었다.
- [0240] 예 31: 발베나진 토실레이트 형태 T10의 제조
- [0241] 501mg의 무정형 발베나진 토실레이트를 5ml(10Vol.)의 다이옥산에서 슬러리화하고, 0℃로 냉각하고 48시간 동안 교반했다. 슬러리를 여과하고, 70℃에서 진공 하에 밤새 건조시켜 발베나진 토실레이트 형태 T10을 얻었다.
- [0242] 예 32: 발베나진 토실레이트 형태 T7의 제조
- [0243] (2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H 피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-올 (21.8gr, 68m몰)을 1Vol.(21.8mL) DCM에서 용해하고 반응기에 넣었다. DMAP(4.15gr, 34m몰), Boc-Val-OH(22gr, 102m몰) 및 7Vol.(152.6mL) DCM을 첨가했다. 혼합물을 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반했다. 2Vol.의 DCM의 EDC·HCl(28.8gr, 150m몰)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 H<sub>2</sub>O(10Vol.×2)로 세척했다. p-톨루엔설폰산 일수화물(52gr, 272m몰)을 세척된 혼합물에 첨가하고 35℃에서 밤새 교반했다. 이소-부탄올 5Vol.(109mL)을 첨가하고 이어서 35℃에서(진공 조건 하에) 희석하여 5Vol.의 혼합물을 수득했다. 혼합물을 15℃로 냉각하고, 이어서 1%(w/w)의 발베나진 토실레이트 형태 T7을 분산시키고 1시

간 동안 5°C로 냉각시켰다. 냉각 후, 2Vol.(44mL)의 이소부탄올을 첨가하고 이어서 밤새 교반했다. 침전물을 여과하고 2Vol.(21.8mL)의 이소부탄올로 세척했다. 백색 분말을 수득하여(73.55% 수율), 발베나진 토실레이트 형태 T7을 얻었다.

[0244] 예 33: 발베나진 푸마레이트 형태 F1의 제조

[0245] 플라스크에 발베나진(500mg) 및 아세톤(2.5ml, 5vol)을 채우고 맑은 용액이 얻어질 때까지 실온에서 교반했다. 푸마르산(278mg, 2당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 두꺼운 침전물이 얻어지고 또 다른 5ml의 아세톤을 첨가했다. 슬러리를 여과하고 잔류물을 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 17에 나타낸 발베나진 푸마레이트 형태 F1을 얻었다.

[0246] 예 34: 발베나진 스테아레이트 형태 S1의 제조

[0247] 플라스크에 발베나진(500mg) 및 2-메틸테트라하이드로퓨란(Me-THF)(2.5ml, 5vol)을 채우고 맑은 용액이 얻어질 때까지 실온에서 교반했다. 스테아르산(856mg, 2.5당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 플라스크를 아이스 베스로 옮기고 용액을 교반하면서 15분 동안 냉각시켜 침전물을 얻었다. 결정을 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 18에 나타낸 발베나진 스테아레이트 형태 S1을 얻었다.

[0248] 예 35: 발베나진 팔미테이트 형태 P1의 제조

[0249] 플라스크에 발베나진(50mg) 및 아세톤(500 μL, 5vol)을 채우고 맑은 용액이 얻어질 때까지 실온에서 교반했다. 팔미트산(153mg, 2.5당량)을 첨가하고 혼합물을 밤새 교반했다. 결정을 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 19에 나타낸 발베나진 팔미테이트 형태 P1을 얻었다.

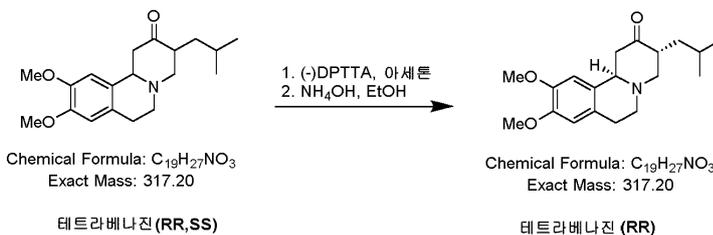
[0250] 예 36: 발베나진 설페이트 형태 HS1의 제조

[0251] 플라스크에 발베나진(50mg) 및 n-부탄올(500 μL, 5vol)을 채우고 맑은 용액이 얻어질 때까지 실온에서 교반했다. 설펡산(16 μL, 2.5당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 교반했다. 결정을 여과하고 X-선 분말 디프랙토그램에 의해 특성화해서 도 20에 나타낸 발베나진 설페이트 형태 HS1을 얻었다.

[0252] 예 37: 발베나진 메실레이트 형태 MS1의 제조

[0253] 이소프로판올(20ml, 10vol) 및 디에틸에테르(6.5ml, 3.25vol)의 혼합물에서의 발베나진 염기(2g, 1당량)의 교반된 용액에 메탄설펡산(651 μL, 2.10당량)을 첨가하고 맑은 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온에서 30분 동안 교반했다. 용액을 아이스 베스에서 2시간 동안 냉각시키고 오일을 얻었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 고형체를 질소 하에서 여과하고, 4ml 디에틸에테르로 세척하고, 진공 오븐에서 50°C에서 밤새 건조시켜 발베나진 메실레이트 형태 MS1을 얻었다. 생성물은 도 21에 나타낸 XRPD를 특징으로 했다.

[0254] 예 38: (-)-DPTTA에 의한 테트라베나진의 키랄 분할(방법 A)



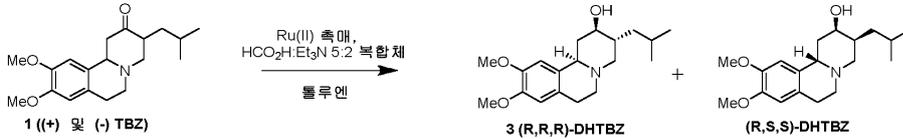
[0255]

[0256] 도식 2: (-)-DPTTA에 의한 (±)-테트라베나진의 키랄 분할

[0257] (±)-테트라베나진(화합물 1, 200gr, 0.62몰, 1당량)을 3L 글래스 반응기에서 2L의 아세톤(10V 대 테트라베나진 v/wt)에 용해시켰다. 이어서 (-)-0,0'-디-p-톨루오일-L-타르타르산((-)-DPTTA)(243.6gr, 0.62몰, 1당량)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고 아세톤(2×0.5V 대 테트라베나진 v/wt)으로 세척했다. 침전 후의 모액을 증류 제거했다. 수득된 잔류물을 3L 반응기에서 1L의 아세톤(5V 대 테트라베나진 v/wt)에 용해시키고, 60°C로 가열하고 2시간 동안 교반했다. 이어서, 용액을 실온으로 냉각시키고 16시간 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고 아세톤(2×0.5V 대 테트라베나진 v/wt)으로 세척했다. 두 단계로부터의 침전된 생성물-(+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염을 배합하고 3L 글래스 반응기에서 EtOH(6V 대 (+)테트라베나진(-)-DPTTA 염 v/wt)에 용해시키고 0°C로 냉각했다. pH를 NH<sub>4</sub>OH로 pH=8-8.5로 조

정했다. 물(10V 대 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염 v/wt)을 적하 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 침전된 생성물을 여과하고 물(2V, 대 (+)-테트라베나진(-)-DPTTA 염 v/wt)로 세척하여 원하는 (+)-테트라베나진 (R,R) 거울상이성질체(화합물 2, 134gr, 67% 총 수율, 97-98% 키랄 순도)를 수득했다.

[0258] 예 39: (±)-테트라베나진의 비대칭 전이 수소화 반응(방법 B)



[0259]

[0260] 도식 3: (±)-테트라베나진의 비대칭 전이 수소화 반응

[0261] 질소 분위기 하에 100ml 등근 바닥 플라스크에서 (±)-테트라베나진(화합물 1, 3gr, 0.0095몰, 1당량)을 18ml의 톨루엔(6V 대 테트라베나진 v/wt)에 용해시켰다. RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN](0.03gr, 0.0005몰, 0.005당량)을 첨가하고, 이어서 5:2 HCO<sub>2</sub>H:Et<sub>3</sub>N 복합체(4.37ml, 0.05몰, 5.4당량)를 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고 16시간 동안 교반했다. 완료시, 반응 혼합물을 50ml의 물 및 50ml의 에틸아세테이트로 희석시켰다. 층을 분리하고 유기층을 50ml의 물로 세척했다. 이어서, 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거해서 (R,R,R)-디하이드로테트라베나진(화합물 3) 및 그 부분입체이성질체 -(R, S,S)-디하이드로테트라베나진을 1:1 혼합물로서 얻었다.

[0262] 예 40: (+)-테트라베나진((3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온)의 제조.

[0263] A: (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, (-)-디-p-톨루오일-L-타르테이트

[0264] (-)-디-p-톨루오일-L-타르타르산(730.3g, 1.89몰), 3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온(600g, 1.89몰) 및 아세톤(6000ml, 10vol)을 -10℃에서 반응 용기에 넣었다. 얻어진 용액을 -5℃에서 침전물이 얻어질 때까지 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 가열하고 10시간 동안 교반했다. 슬러리를 가열해서 환류시키고 2시간 동안 환류 온도에서 교반했다. 얻어진 슬러리를 25℃로 냉각시키고 추가로 12시간 동안 교반했다. 생성물을 진공 여과로 단리하고, 아세톤으로 세척하고, 진공 오븐에서 40℃에서 건조시켜 (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, (-)-디-p-톨루오일-L-타르타레이트(771g, 93.3% 키랄 순도; 58% 수율)를 수득했다.

[0265] 이전 단계로부터의 모액을 반응기 용기에 로드했고, 용액의 부피는 증류에 의해 총 2리터의 부피로 감소되었다. 25℃에서 용액에 (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, (-)-디-p-톨루오일-L-타르타레이트(0.44gr)를 분산시키고 5시간 동안 교반했다. 수득된 슬러리를 62℃로 가열하고, 2시간 동안 교반한 다음, 2시간 동안 25℃로 냉각시키고, 그 온도에서 18시간 동안 교반했다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리하고, 아세톤(2\* 0.5vol)으로 세척하고 진공 오븐에서 40℃에서 16시간 동안 건조시켜, (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, (-)-디-p-톨루오일-L-타르타레이트(265g, 20% 수율)를 수득했다.

[0266] B: (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온

[0267] (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온, (-)-디-p-톨루오일-L-타르타레이트(1031g, 1.466몰), 에탄올(6186ml, 6vol) 및 물(1031ml, 1vol)을 반응 용기에 채우고, 0℃로 냉각시키고, 이어서 NaHCO<sub>3</sub>(309.3g, 3.66몰) 및 추가 양의 물(3093ml, 3vol)을 반응 혼합물에 첨가하고 2시간 동안 교반했다. 추가적 물(6186ml, 6vol)을 적하 첨가하고 15시간 동안 교반했다. 생성물(3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온을 진공 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켰다(422g, 90.75% 수율, 98.42% 키랄 순도).

[0268] 예 41: (R,R,R)-DHTBZ((2R,3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온)의 제조

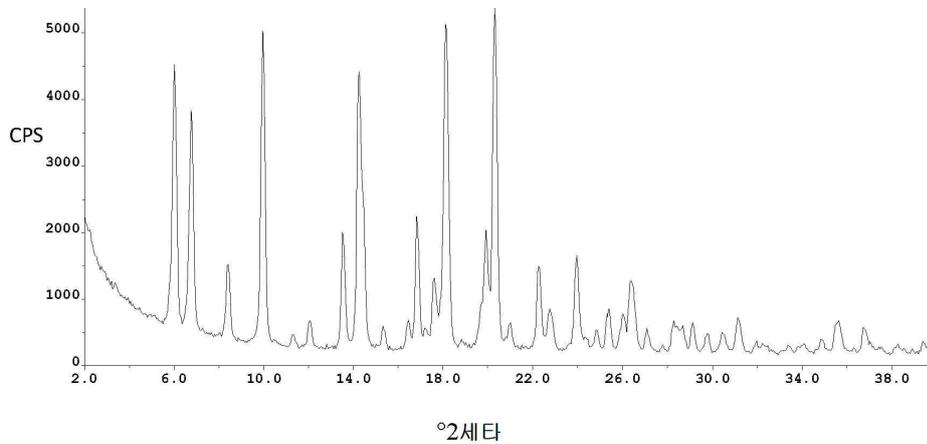
[0269] (3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-1,3,4,6,7,11b-헥사하이드로-2H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-2-온(376g,

0.945몰) 및 THF(3760ml, 10vol)를 반응기에 로드하고 -15℃로 냉각시켰다. BH<sub>3</sub>\*THF 1M 용액(1743.6ml, 1.74 당량)을 5.5시간에 걸쳐 적하 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 반응 완료를 HPLC에 의해 모니터링했다. 수산화암모늄 용액(25%, 4512ml, 12vol)을 3시간에 걸쳐 적하 첨가했다. 용액을 35℃로 가열하고 12시간 동안 교반했다. 용액을 25℃로 냉각시키고, NaCl 포화로 했다. 용액(1880ml, 5vol) 및 MTBE(1880ml, 5vol)를 첨가했다. 유기 상을 증발시켜 부피를 400-450ml로 감소시킨 다음, EtOH(1880ml, 5vol)를 첨가했다. 1.5시간 동안 물(3760ml, 10vol)을 적하 첨가해서 생성물을 침전시키고 16시간 동안 교반했다. 생성물을 진공 여과에 의해 수집하고 EtOH/물 1:4(940ml, 2.5vol)로 세척하고 진공 오븐에서 35℃에서 48시간 동안 건조시켜 수득했다(302g, 80.4% 수율, 96.3% 순도).

**도면**

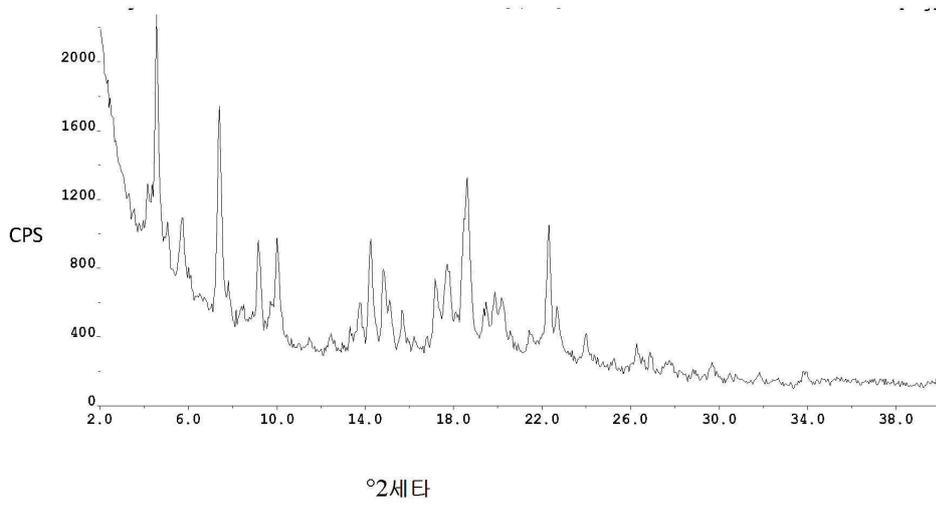
**도면1**

발베나진의 형태 L1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



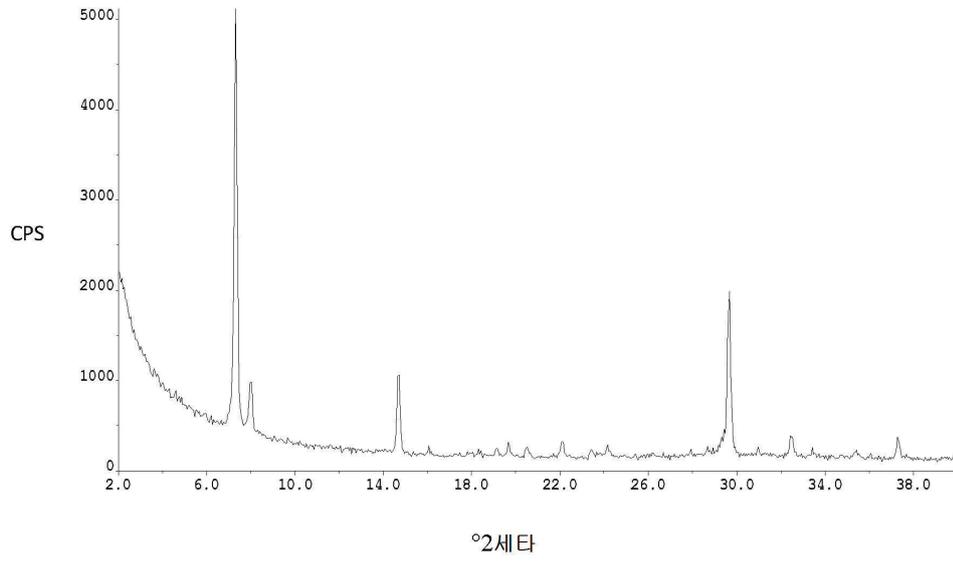
도면2

발베나진의 형태 L2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



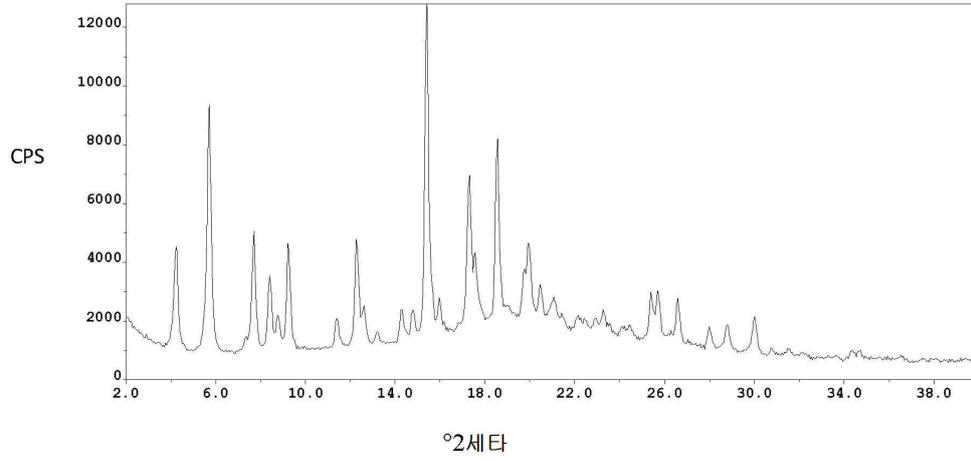
도면3

발베나진의 형태 L3의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



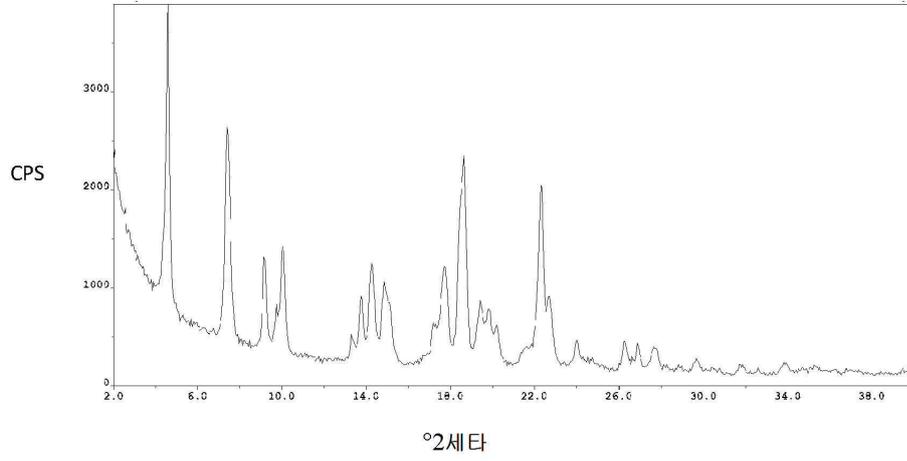
도면4

발베나진의 형태 L4의 X-선 분말 회절도(XRPD)



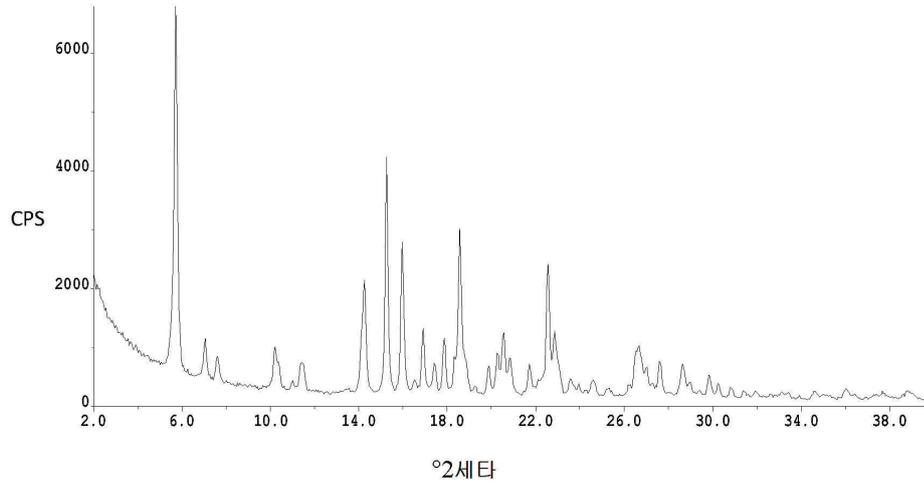
도면5

발베나진의 형태 L2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



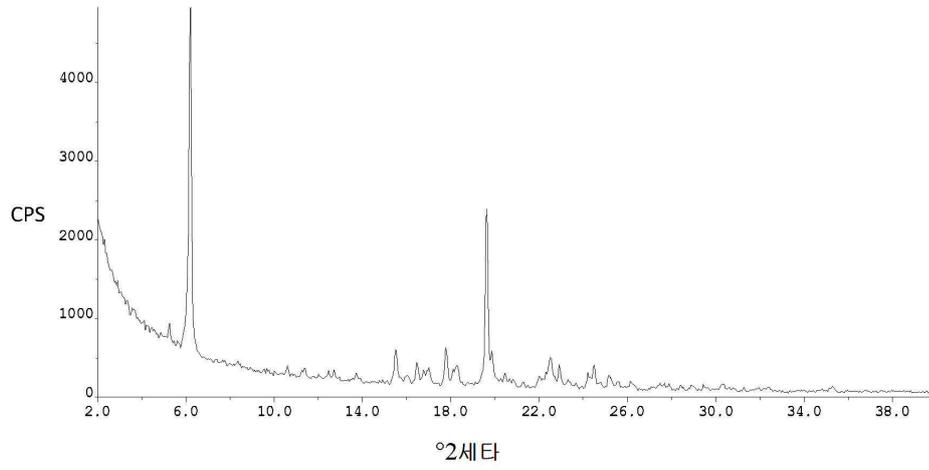
도면6

발베나진 토실레이트의 형태 T1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



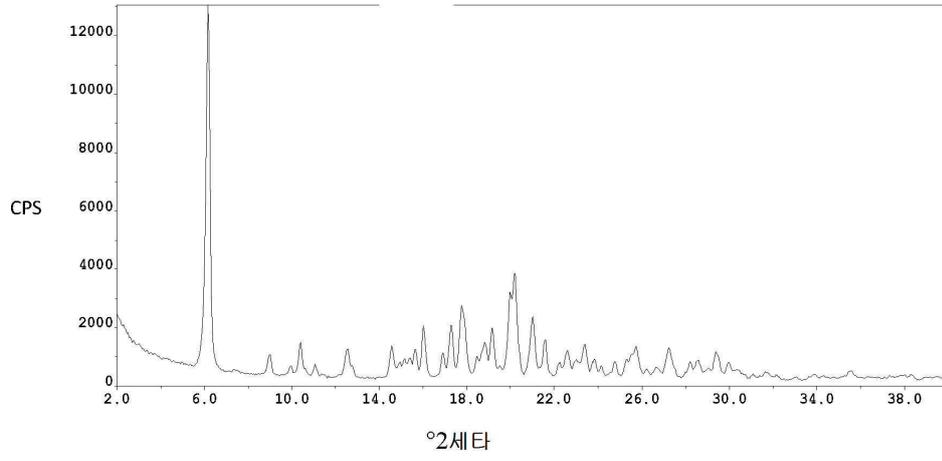
도면7

발베나진 토실레이트의 형태 T2의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



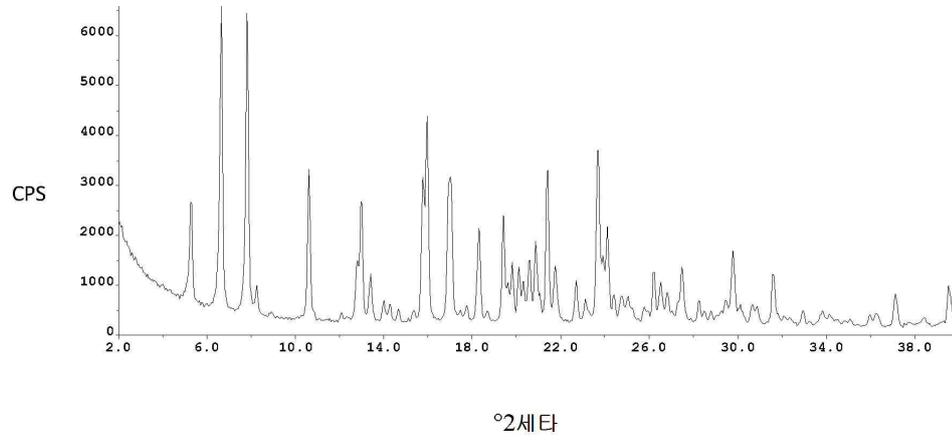
도면8

발베나진 토실레이트의 형태 T3의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



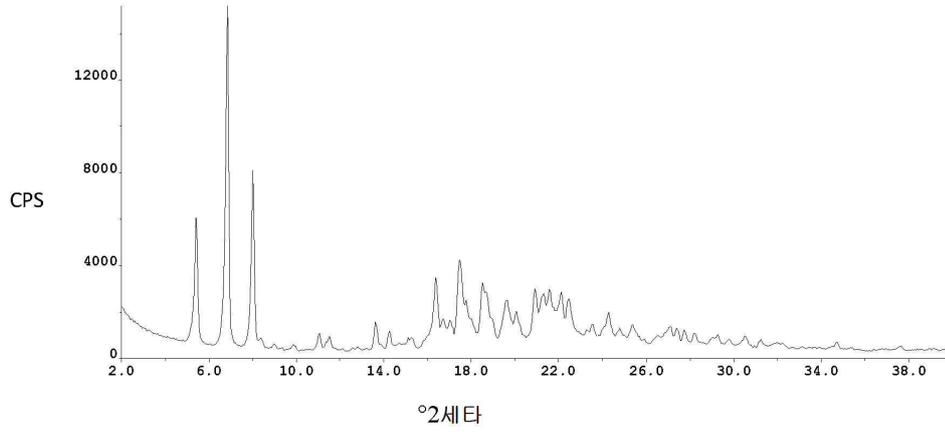
도면9

발베나진 토실레이트의 형태 T4의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



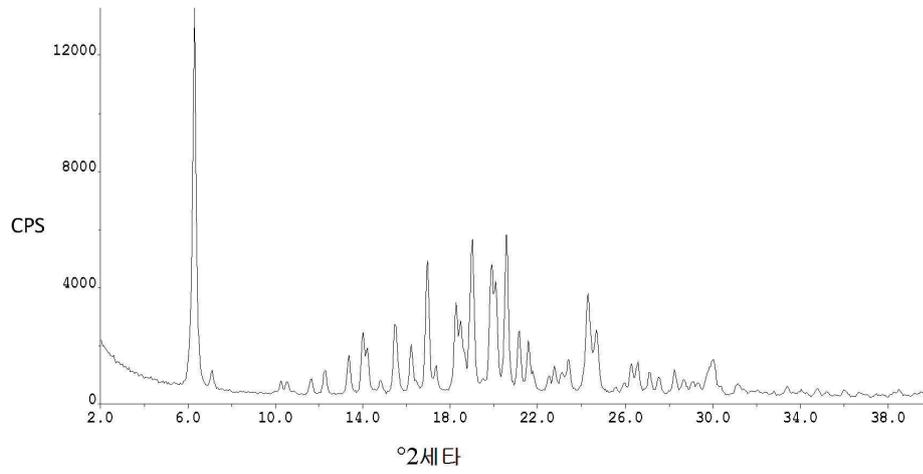
도면10

발베나진 토실레이트의 형태 T5의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



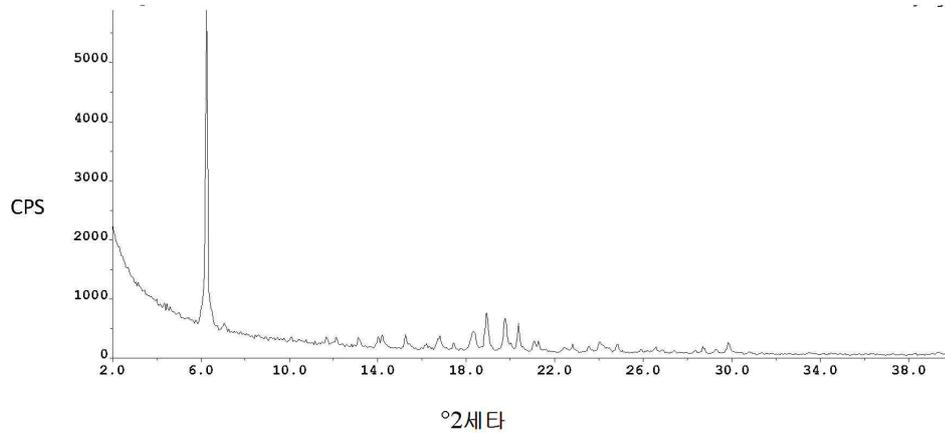
도면11

발베나진 토실레이트의 형태 T6의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



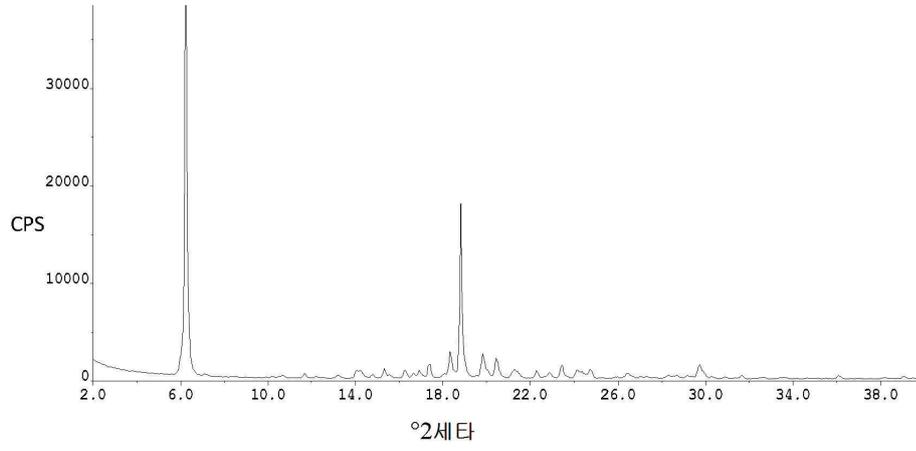
도면12

발베나진 토실레이트의 형태 T7의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



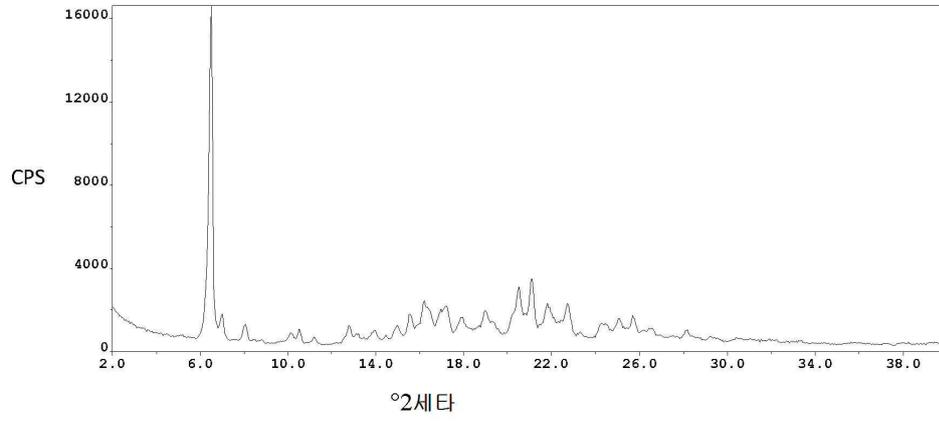
도면13

발베나진 토실레이트의 형태 T8의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



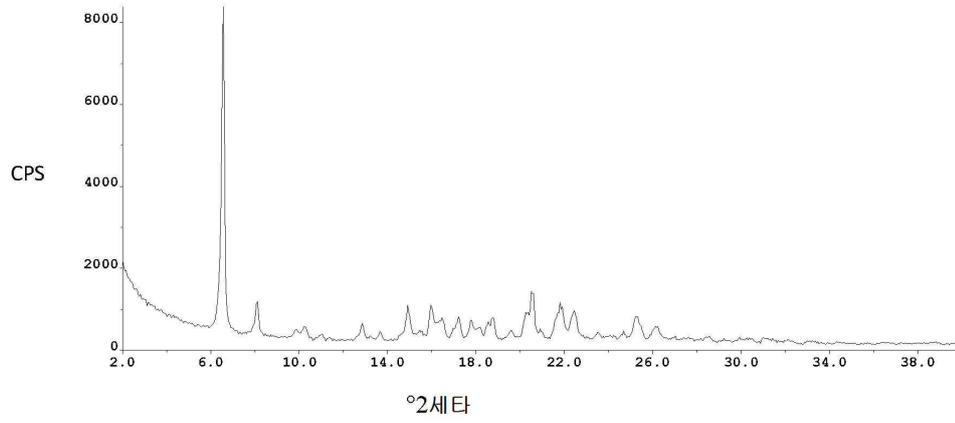
도면14

발베나진 토실레이트의 형태 T9의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



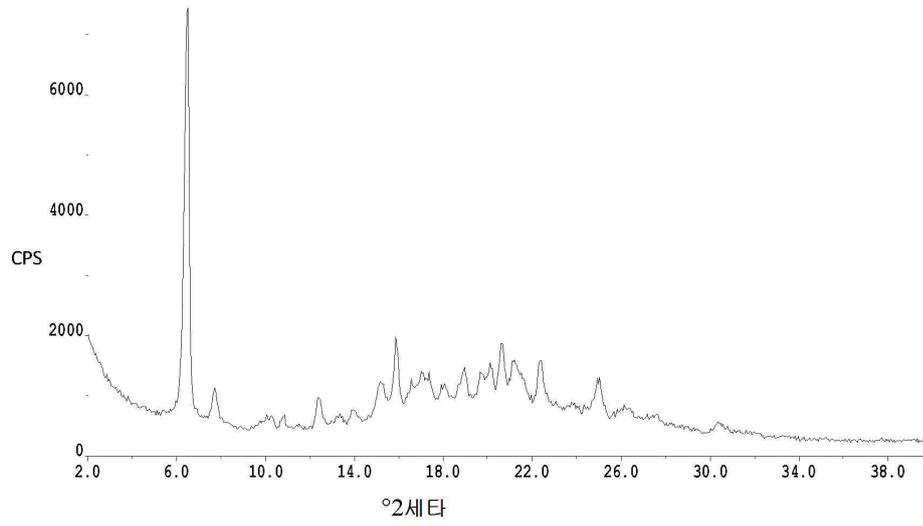
도면15

발베나진 토실레이트의 형태 T10의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



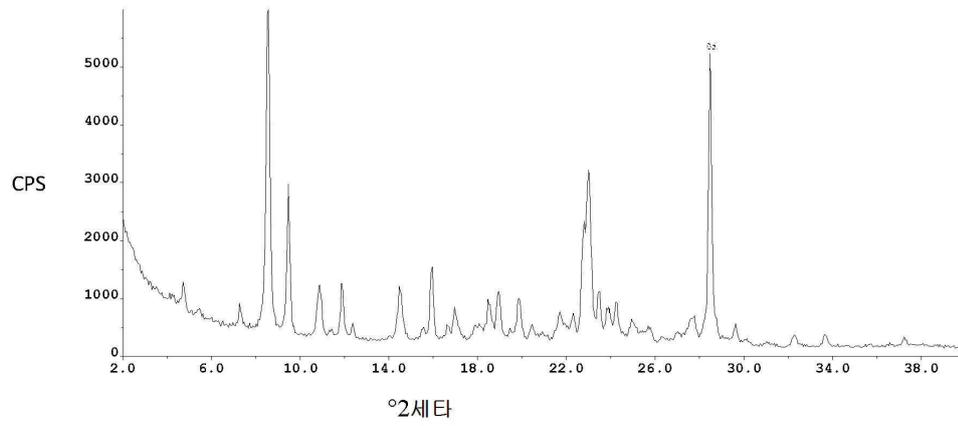
도면16

발베나진 토실레이트의 형태 T12의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



도면17

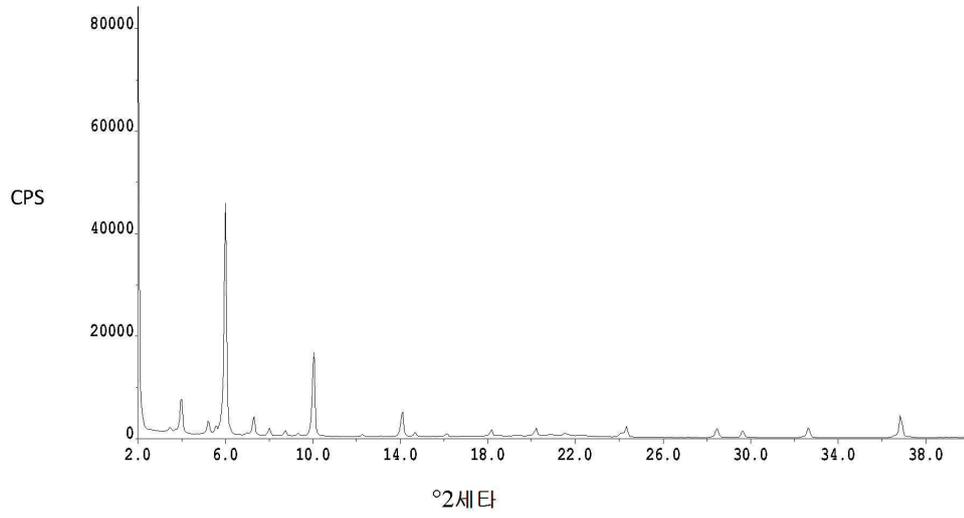
발베나진 푸마레이트의 형태 F1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



약 28.5도(Si로 표시)에서의 강한 피크는 내부표준물질로서 첨가된 실리콘 분말에 기인함

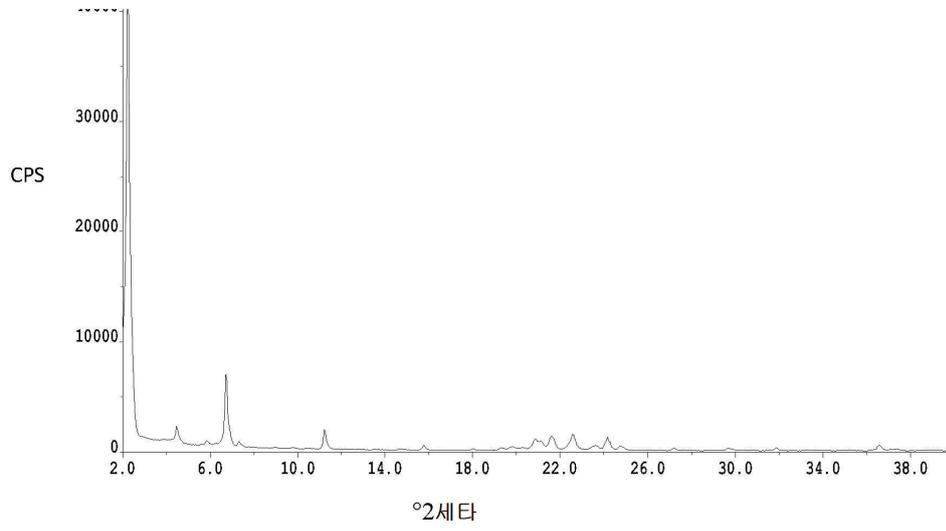
도면18

발베나진 스테아레이트의 형태 S1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



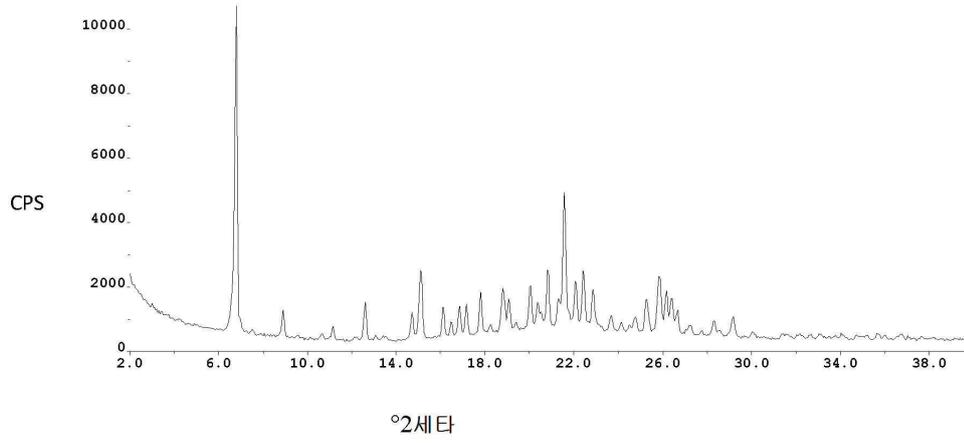
도면19

발베나진 팔미테이트의 형태 P1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



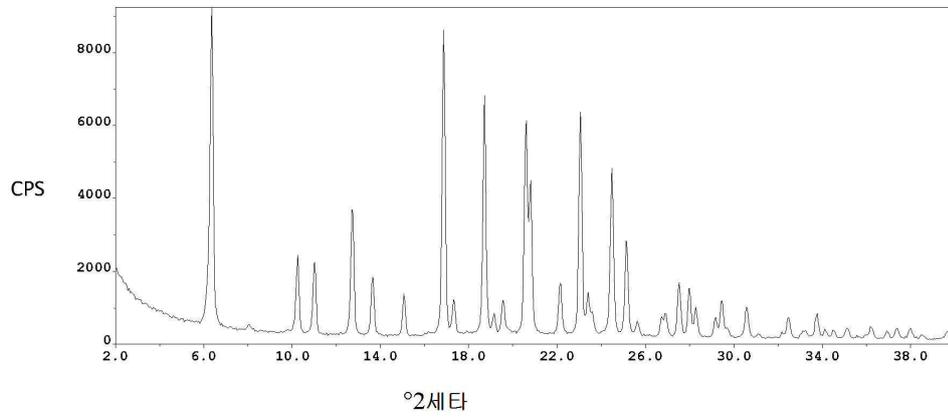
도면20

발베나진 설페이트의 형태 HS1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



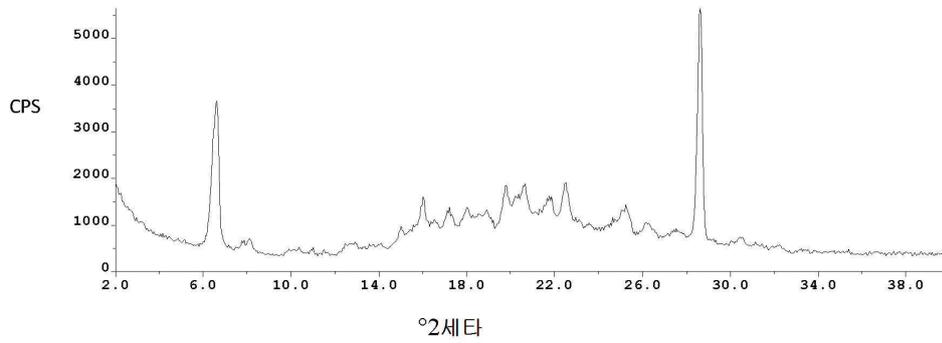
도면21

발베나진 메실레이트의 형태 MS1의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



도면22

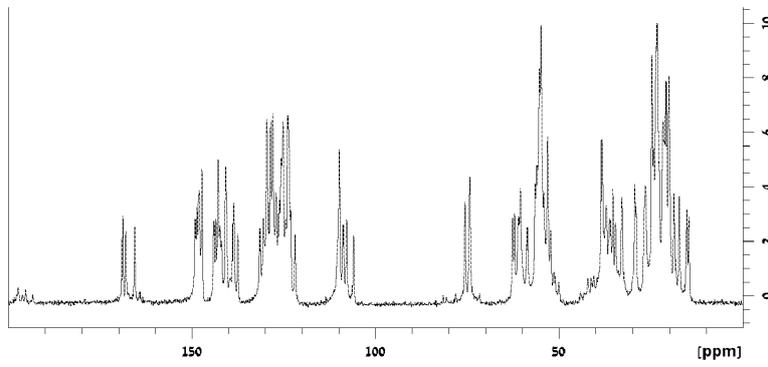
발베나진 토실레이트의 형태 T10 및 형태 T12의 혼합물의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)



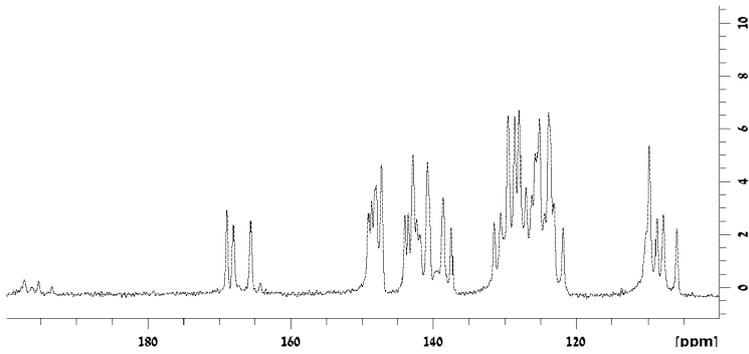
약 28.5도에서의 피크는 내부표준물질로서 첨가된 실리콘 분말에 기인함

도면23

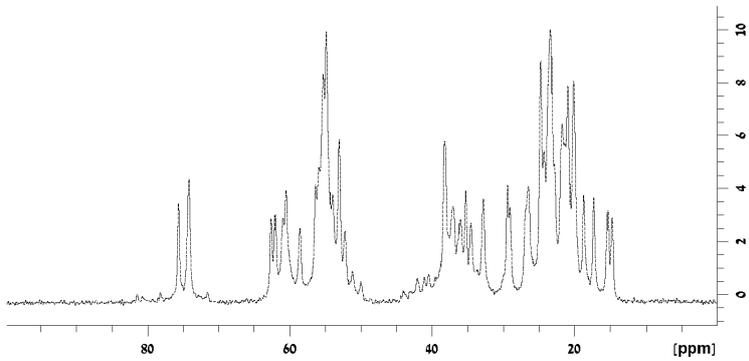
발베나진 토실레이트의 형태 T10의 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼



A 형태 T10의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(0-200ppm)



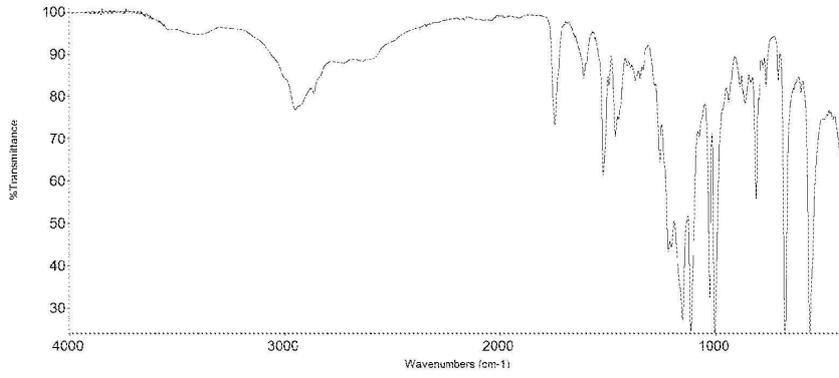
B 형태 T10의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(100-200ppm)



C 형태 T10의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(0-100ppm)

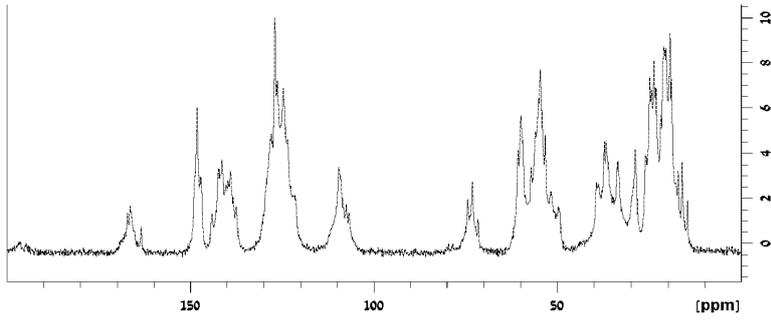
도면24

발베나진 토실레이트의 형태 T10의 FT-IR 스펙트럼

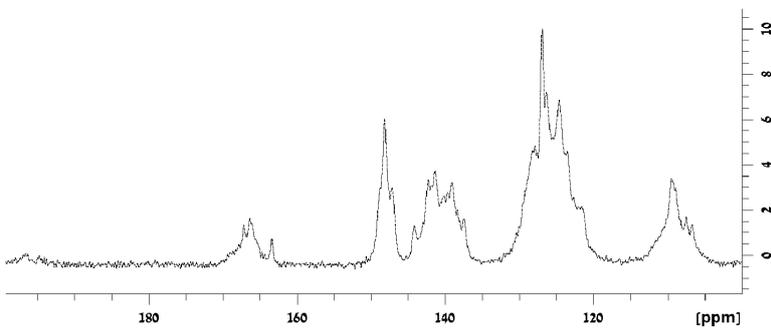


도면25

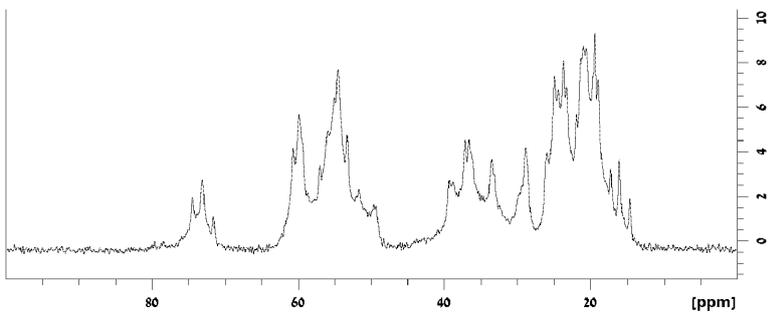
발베나진 토실레이트의 형태 T12의 고체상  $^{13}\text{C}$ -NMR 스펙트럼



A 형태 T12의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(0-200ppm)



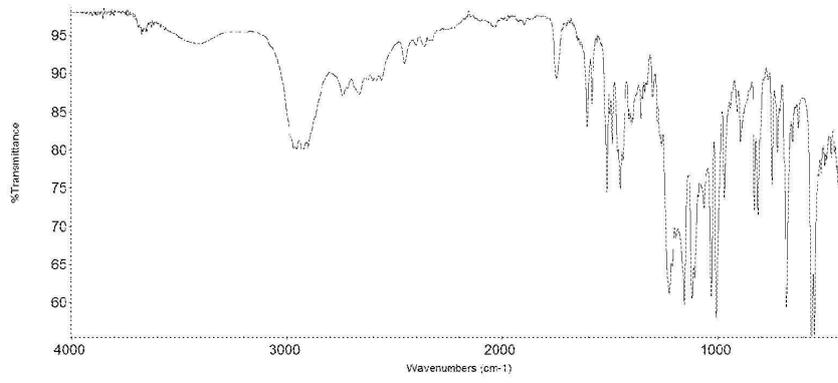
B 형태 T12의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(100-200ppm)



C 형태 T12의  $^{13}\text{C}$ -SS-NMR(0-100ppm)

도면26

발베나진 토실레이트의 형태 T12의 FT-IR 스펙트럼



도면27

(+)-테트라베나진-(-)-DPTTA 염((3R,11bR)-3-이소부틸-9,10-디메톡시-2-옥소-1,2,3,4,5,6,7,11b-옥타하이드로피리도[2,1-a]이소퀴놀린-5-용 (2S,3S)-3-카르복시-2,3-비스((4-메틸벤조일)옥시)프로파노에이트)의 형태 I의 X-선 분말 디프랙토그램(XRPD)

