



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0140418
(43) 공개일자 2015년12월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7034267(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년03월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2010-7022312
원출원일자(국제) 2009년03월12일
심사청구일자 2014년03월12일
(85) 번역문제출일자 2015년12월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/001608
(87) 국제공개번호 WO 2009/114181
국제공개일자 2009년09월17일
(30) 우선권주장
61/036,069 2008년03월12일 미국(US)

(71) 출원인
인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드.
미국, 뉴욕 10032, 뉴욕, 브로드웨이 3960
(72) 발명자
웨노글, 로렌스, 피.
미국 뉴욕 10032 뉴욕 브로드웨이 3960 인트라-셀
룰라 써래피스 인코퍼레이티드
토메쉬, 존
미국 뉴욕 10032 뉴욕 브로드웨이 3960 인트라-셀
룰라 써래피스 인코퍼레이티드
(74) 대리인
김진희, 김태홍

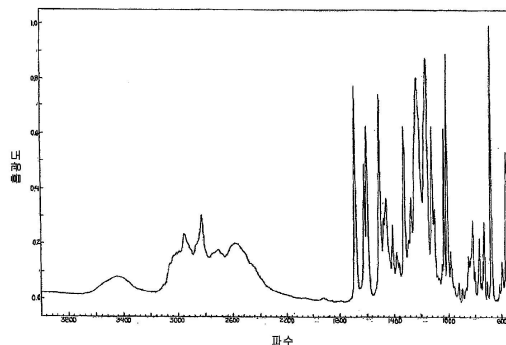
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인 고체

(57) 요약

본 발명은 특정 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인의 톨루엔설펜산 부가염 결정, 이러한 결정의 제조 방법 및 이러한 결정을 이용하는 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

C07D 471/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

4-((6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논의 톨루엔설폰산 부가염 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염 결정은 임의의 다른 형이 존재하지 않거나(free) 실질적으로 존재하지 않는 것인 염 결정.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 염 결정은 비용매화물이며 비수화물 결정형인 것인 염 결정.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 하기에서 선택되는 적어도 2-세타(theta) 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 염 결정:

위치 (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.68	15.543	100.0
12.11	7.303	26.0
16.04	5.520	22.3
17.03	5.202	66.8
18.16	4.882	21.6
19.00	4.668	20.8
21.67	4.097	15.7
22.55	3.940	23.9
23.48	3.786	18.9
24.30	3.660	23.5

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 하기기술된 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 염 결정:

위치 (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.68	15.543	100.0
12.11	7.303	26.0
16.04	5.520	22.3
17.03	5.202	66.8
18.16	4.882	21.6
19.00	4.668	20.8
21.67	4.097	15.7
22.55	3.940	23.9
23.48	3.786	18.9
24.30	3.660	23.5

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 표 4 또는 도 7에 기술된 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 염 결정은 실질적으로 도 7a 또는 도 7b에 기술된 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 도 8에 기술된 시차 주사 열량계(DSC) 패턴을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 도 8에 기술된 열중량 분석 프로파일을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 표 1에 기술된 푸리에 변환 적외선 분광 광도법 밴드(Fourier Transform Infrared Spectrometry Band) 패턴을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 결정은 실질적으로 표 5 또는 도 9 또는 10에 기술된 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 염 결정.

청구항 12

하기의 단계를 포함하는, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 염 결정을 제조하는 방법:

- 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리 염기와 p-톨루엔설포닉산을 반응시키는 단계; 또는
- 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논을 용매에 용해시키는 단계; 및
- 임의적으로 상기 반응 혼합물을 예를 들어, 0-25℃로 냉각시키는 단계.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 용매는 C₁₋₄ 알콜, 아세톤, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 부타논, 헵탄, 헥산, 물, 톨루엔 및 이의 혼합물로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 용매는 2-프로판올인 것인 방법.

청구항 15

활성 성분으로서 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 염 결정과 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 사용하기 위한 염 결정.

청구항 17

비만, 식욕부진, 대식증, 우울증, 불안증, 정신병, 정신분열증, 편두통, 강박-충동 장애, 성 장애, 우울증, 정신분열증, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박-충동 장애, 수면 장애, 두통(cephalic pain) 관련 증상, 사회공포증, 위장관 운동 이상과 같은 위장 장애에서 선택되는 장애를 예방 또는 치료하는 방법으로서,

치료학적으로 유효량의 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 염 결정, 제15항에 따른 약학 조성물, 또는 제12항 또는 제14항 중 어느 한 항의 방법에 따라 형성된 염 결정을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 예방 또는 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 장애는 수면 장애 또는 정신병인 것인 방법.

청구항 19

실시에 1-5 중 어느 한 방법에 따라 제조되는 본 발명의 염 결정.

청구항 20

비만, 식욕부진, 대식증, 우울증, 불안증, 정신병, 정신분열증, 편두통, 강박-충동 장애, 성 장애, 우울증, 정신분열증, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박-충동 장애, 수면 장애, 두통과 관련된 증상, 사회공포증, 위장관 운동 이상과 같은 위장 장애에서 선택되는 장애의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 염 결정, 제15항에 따른 약학 조성물, 또는 제12항 내지 제14항 중 어느 한 항의 방법에 따라 형성된 염 결정의 용도.

발명의 설명

기술 분야

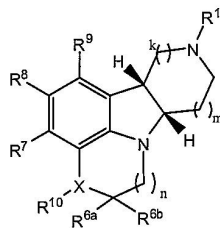
[0001]

본 발명은 특정 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인(carboline)의 톨루엔설폰산 부가염 결정, 이러한 결정의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 1J에서 보여지는 핵심 구조로 대표된다:



화학식 1J

[0003]

[0004]

이들 화합물은 WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 2000/77001; U.S. 특허 번호 6,713,471; 6,552,017; 7,081,455; 6,548,493, 7,071,186; 재등록 U.S. 특허 번호 39,680; 39,679; 및 U.S. 가출원 번호 60/906,473에 개시되어 있으며, 이의 각 내용 전문은 본원에 참고로 포함된다. 이들 화합물은 비만, 식욕부진, 대식증, 우울증, 불안증, 정신병, 정신분열증, 편두통, 강박-충동 장애, 성 장애, 우울증, 정신분열증, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박-충동 장애, 수면 장애, 두통(cephalic pain)과 관련된 증상, 사회공포증, 위장관 운동 이상과 같은 위장 장애에서 선택되는 5HT_{2C} 또는 5HT_{2A} 수용체 조절과 관련된 장애를 비롯한 중추 신경계의 질환을 치료하는데 사용되는 5-HT₂ 수용체 효능제 및 길항제로서 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0005]

유리 염기로서, 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인은 액체형으로 존재하며 N-산화 및/또는 분해에 민감하다. 이러한 불안정한 특성은 이들 화합물을 약학 제품으로서 바람직하지 않게 할 수 있다. 종래 기술은 유리 염기형의 많은 수의 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인 유도체 뿐만 아니라 염산염, 염화브롬산염, 황산염, 술폰산염, 인산염, 질산염 등을 비롯한 다수의 약학적으로 허용가능한 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모익산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산 및 등과 같은 유기산으로부터 제조되는 염을 개시하고 있다. 종래 기술에 개시된 다수의 가능한 약학적으로 허용가능한 염 화합물 중, 특정한 안정성 또는 바람직한 특성을 갖는 것은 아무것도 없다. 많은 약학 화합물이 약물의 안정성, 용해성, 생체이용성 또는 약물동태학(흡수, 분배, 대사, 배설 등) 및/또는 생물학적동등성이 다양할 수 있는 상이한 물리적 형태(예, 상이한 결정의 액

체 또는 고체, 무정형, 다형체, 수화물 또는 용매화물형)로 존재할 수 있기 때문에, 최적의 물리적 형태(예, 유리 염기 또는 고체, 액체의 염, 결정, 수화물, 수화물, 무정형 또는 다결정형)을 동정하는 것이 제약 발전에 결정적으로 중요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 개요

본 발명자들은 놀랍게도 특정 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카볼라인이 톨루엔설푼산 부가염 형태로 매우 안정하며 다양하며 여러 유형의 갈렌식(galenic) 제제의 제조에 매우 유리하다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 발명은 고체형의 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타는 토실레이트 염("본 발명의 고체염")을 제공한다. 특히, 본 발명은 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타는 토실레이트 염 결정("본 발명의 염 결정")을 제공한다. 본 발명의 염 결정은 특히 안정하며, 갈렌식 및/또는 치료적 용도에 바람직하다는 것이 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

따라서, 본 발명은 하기를 제공한다:

1.1 건조 결정형의 본 발명의 염 결정;

1.2 침상형의 본 발명의 염 결정 또는 1.1의 염 결정;

1.3 플레이크형(예, 얇은 플레이크 또는 플레이크 단편)의 본 발명의 염 결정 또는 1.1의 염 결정;

1.4 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.2 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 단일 결정형이며 임의의 다른 형이 존재하지 않거나(free) 실질적으로 존재하지 않으며, 예컨대, 무정형이 10 wt.% 미만, 바람직하게는 약 5 wt.% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 1 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.1 wt.% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 wt.% 미만임;

1.5 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.4 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 결정은 단일 결정형이며 임의의 다른 형이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예컨대, 다른 결정형이 10 wt.% 미만, 바람직하게는 약 5 wt.% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 1 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.1 wt.% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 wt.% 미만임;

1.6 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.4 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 단일 결정형이며 임의의 다른 형이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예컨대, 무정형 및 다른 결정형이 10 wt.% 미만, 바람직하게는 약 5 wt.% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 1 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.1 wt.% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 wt.% 미만임;

1.7 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.6 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 비-용매화물 또는 비-수화물형 염;

1.8 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.7 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 비-용매화물 또는 비-수화물형 염;

1.9 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.8 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 하기 기술된 것에서 선택되는 적어도 2개의 2-세타(theta) 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A"):

위치 (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.68	15.543	100.0
12.11	7.303	26.0
16.04	5.520	22.3
17.03	5.202	66.8
18.16	4.882	21.6
19.00	4.668	20.8
21.67	4.097	15.7
22.55	3.940	23.9
23.48	3.786	18.9
24.30	3.660	23.5

[0018]

[0019]

1.10 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.9 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 하기 기술된 것에서 선택되는 적어도 5개의 2-세타 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A"):

위치 (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.68	15.543	100.0
12.11	7.303	26.0
16.04	5.520	22.3
17.03	5.202	66.8
18.16	4.882	21.6
19.00	4.668	20.8
21.67	4.097	15.7
22.55	3.940	23.9
23.48	3.786	18.9
24.30	3.660	23.5

[0020]

[0021]

1. 11 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.10 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 실질적으로 하기 기술된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A"):

위치 (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.68	15.543	100.0
12.11	7.303	26.0
16.04	5.520	22.3
17.03	5.202	66.8
18.16	4.882	21.6
19.00	4.668	20.8
21.67	4.097	15.7
22.55	3.940	23.9
23.48	3.786	18.9
24.30	3.660	23.5

[0022]

[0023]

1.12 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.11 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 표 4 및/또는 도 7에 기술된 것과 실질적으로 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A");

[0024]

1.13 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.11 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 7a에 기술된 것과 실질적으로 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A");

[0025]

1.14 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.8 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 7B에 기술된 것에서 선택되는 2개 이상의 2-세타 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄;

[0026]

1.15 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.8 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 7b에 기술된 것과 실질적으로 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 A");

[0027]

1.16 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.15 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 약 178℃-179℃(예, 178.8℃)의 시작 온도 범위를 갖는 단일 흡열(single endotherm)을 포함하는 시차 주사 열량(DSC) 패턴을 나타냄("결정형 A");

[0028]

1.17 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.16 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 약 180℃-181℃(예, 180.8℃)의 피크 온도 범위를 갖는 단일 흡열을 포함하는 시차 주사 열량(DSC) 패턴을 나타냄("결정형 A");

[0029]

1.18 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.17 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 약 60-65 J/g, 바람직하게는

약 62-64 J/g, 가장 바람직하게는 약 63-64 J/g, 예를 들어 약 63 J/g(예, 63.6 J/g)의 전이 엔탈피(ΔH)의 단일 흡열을 포함하는 시차 주사 열량(DSC) 패턴을 나타냄("결정형 A");

- [0030] 1.19 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.18 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 8에 기술된 것과 실질적으로 같은 시차 주사 열량(DSC) 패턴을 나타냄("결정형 A");
- [0031] 1.20 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.19 중 임의의 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 8에 기술된 바와 같은 시차 주사 열량(DSC) 패턴을 나타냄("결정형 A");
- [0032] 1.21 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.20 중 임의의 결정, 여기서 상기 염 결정은 200℃ 통과시 약 0.5%(예, 0.46%)의 총 중량 소실을 갖는 두 영역의 중량 소실을 포함하는 열중량 분석 프로파일을 나타냄("결정형 A");
- [0033] 1.22 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.21 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 8에 기술된 것과 실질적으로 같은 열중량 분석 프로파일을 나타냄("결정형 A");
- [0034] 1.23 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.22 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 8에 기술된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 나타냄("결정형 A");
- [0035] 1.24 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.23 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 도 1에 기술된 밴드에서 선택되는 2 이상의 밴드, 예를 들어, 5개 이상의 밴드를 포함하는 적외선 스펙트럼을 가짐("결정형 A");
- [0036] 1.25 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.24 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 표 1에 기술된 바와 실질적으로 같은 푸리에 변환(Fourier Transform) 적외선 분광광도법 밴드 패턴을 나타냄("결정형 A");
- [0037] 1.26 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.25 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 약 176℃ 내지 약 181℃의 범위의 용융점을 가짐;
- [0038] 1.27 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.26 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 1.1-1.26에 기술된 특성의 임의의 조합을 나타냄("결정형 A");
- [0039] 1.28 본 발명의 염 결정 또는 1.1-1.8 중 임의의 염 결정, 여기서 상기 염 결정은 표 5 또는 도 9 또는 10에 기술된 바와 실질적으로 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타냄("결정형 B");
- [0040] 1.29 방법 2.1-2.9 중 임의의 방법에 의해 제조되는 본 발명의 결정.
- [0041] 본 발명은 또한 하기를 제공한다:
- [0042] 2.1 본 발명의 염 결정, 예를 들어, 1.1-1.28 중 임의의 염 결정을 제조하는 방법으로서,
- [0043] a) 4-((6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리염("본 발명의 유리 염기")를 p-톨루엔설폰산과 반응시키는 단계; 또는
- [0044] b) 4-((6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 톨루엔설폰산 부가염("본 발명의 염")을 용매에 용해시키는 단계; 및
- [0045] c) 임의적으로 상기 반응 혼합물을 예를 들어, 0-25℃로 냉각시키는 단계를 포함하는 방법;
- [0046] 2.2 방법 2.1에서, 상기 용매는 C₁₋₄ 알콜(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜), 아세톤, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 부타논, 헵탄, 헥산, 물, 톨루엔 및 이의 혼합물에서 선택되는 것인 방법;
- [0047] 2.3 방법 2.1 또는 2.2에서, 상기 용매는 C₁₋₄ 알콜(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜), 아세톤, 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 및 이의 혼합물에서 선택되는 것인 방법;
- [0048] 2.4 방법 2.1, 2.2 또는 2.3에서 상기 용매는 에탄올인 것인 방법;
- [0049] 2.5 방법 2.1, 2.2 또는 2.3에서 상기 용매는 2-프로판올인 것인 방법;
- [0050] 2.6 방법 2.1-2.5 중 임의의 방법에서 반응매(anti-solvent)를 첨가하는 단계를 더 포함하는 방법;
- [0051] 2.7 방법 2.6에서 상기 반응매는 부타논, 헥산, 헵탄, 톨루엔 및 물에서 선택되는 것인 방법;

- [0052] 2.8 염 결정 A, 예, 1.1-1.27 중 임의의 염 결정의 제조 방법으로서,
- [0053] (a) 이소프로필 알콜, 바람직하게는 유리 염기 그램 당 2-5 mL, 바람직하게는 3.5 mL의 이소프로판올 중 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리 염기와 p-톨루엔설폰산, 예, p-톨루엔설폰산 일수화물을 반응시켜 상기 결정을 형성하는 단계;
- [0054] (b) 임의적으로 상기 반응 혼합물을 예, 0-25℃로 냉각시키는 단계
- [0055] 를 포함하는 제조 방법;
- [0056] 2.9 염 결정형 B의 제조 방법으로서,
- [0057] (a) 에틸 알콜, 바람직하게는 유리 염기 그램 당 2-5 mL, 바람직하게는 3 mL의 에탄올 중 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논과 p-톨루엔설폰산, 예, p-톨루엔설폰산 일수화물을 반응시키는 단계; 및
- [0058] (b) 임의적으로 상기 반응 혼합물을, 예, 0-25℃로 냉각시키는 단계
- [0059] 를 포함하는 제조 방법;
- [0060] 2.10 활성 성분으로서, 본 발명의 염 결정, 예, 1.1-1.29 중 임의의 염 결정과 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물;
- [0061] 2.11 활성 성분으로서, 본 발명의 염 결정, 예, 1.1-1.29 중 임의의 염 결정과 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 조성물은 주로 또는 전체적으로 또는 실질적으로 전체적으로 건조 결정형인 조성물;
- [0062] 2.12 약학적인 사용, 예를 들어, 2.13-2.2.14의 방법에 사용하기 위한, 또는 2.13-2.2.14에 기술된 적응증을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 고체 결정, 예를 들어, 1.1-1.29 중 임의의 고체 결정;
- [0063] 2.13 비만, 식욕부진, 대식증, 우울증, 불안증, 정신병, 정신분열증, 편두통, 강박-충동 장애, 성 장애, 우울증, 정신분열증, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박-충동 장애, 수면 장애, 두통 관련 증상, 사회공포증, 위장관 운동 이상과 같은 위장 장애에서 선택되는 장애를 앓는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 본 발명의 염 결정, 예, 1.1-1.29 중 임의의 염 결정, 2.10 또는 2.11에 기술된 약학 조성물, 또는 2.1-2.9에 기술된 방법에서 형성된 결정을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 예방 또는 치료 방법;
- [0064] 2.14 방법 2.13에서 상기 장애는 수면 장애 또는 정신병인 것인 방법.
- [0065] 2.15 비만, 식욕부진, 대식증, 우울증, 불안증, 정신병, 정신분열증, 편두통, 강박-충동 장애, 성 장애, 우울증, 정신분열증, 편두통, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박-충동 장애, 수면 장애, 두통과 관련된 증상, 사회공포증, 위장관 운동 이상과 같은 위장 장애에서 선택되는 장애의 예방 또는 치료 방법으로서, 치료학적 유효량의 본 발명의 염 결정, 예, 1.1-1.29 또는 2.12 중 임의의 염 결정, 2.10 또는 2.11에 기술된 약학 조성물 또는 2.1-2.9 중 임의에 기술된 방법에 의해 형성되는 결정을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 예방 또는 치료 방법;
- [0066] 2.16 방법 2.15에서 상기 장애는 수면 장애 또는 정신병인 것인 방법.

도면의 간단한 설명

- [0067] 도 1(1/12)은 KBr 펠렛으로 제조된 염 결정형 A의 적외선 스펙트럼을 도시한다.
- 도 2(2/12)는 KBr 펠렛으로 제조된 염 결정형 A의 적외선 스펙트럼 핑거 프린트 영역을 도시한다.
- 도 3(3/12)은 염 결정형 A의 질량 스펙트럼을 도시한다. 피크 라벨 1, 2 및 3은 (PEGMME 350 + Na)⁺ 이온이다.
- 도 4(4/12)는 DMSO-d6 중 염 결정형 A의 400 MHz 양성자 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 5(5/12)는 DMSO-d6 중 염 결정형 A의 100 MHz 탄소 NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 6(6/12)은 MeOH 중 염 결정형 A의 UV-Vis 스펙트럼을 도시한다. 실선은 0.12 mg/mL 농도 샘플의 스펙트럼을

나타낸다. ---선은 0.06 ml/mL 농도 샘플의 스펙트럼을 나타낸다.선은 0.012 mg/mL 농도 샘플의 스펙트럼을 나타낸다. - · - · 선은 0.006 mg/mL 농도 샘플의 스펙트럼을 나타낸다.

도 7(7/12)은 염 결정형 A(Cu K α 방사선)의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7a(8/12)는 염 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7b(9/12)은 염 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다. Panalytical X-Pert Pro MPD PW 3040 Pro. X-선 튜브: Cu(I.54059 Å 전압: 15kV. 암페어: 10mA. 스캔 범위: 1.01 - 39.98 * 2 θ . 단계 사이즈: 0.017 * 2 θ 수집 기간: 721초, 스캔 속도: 3.2*/분. 슬릿: DS: 1/2° . SS: 1/4° . 해상 시간 1.0 초. 모드: 전이.

도 8(10/12)는 10°C/분 스캔 속도로 취한 염 결정형 A에 대한 DSC 및 TGA 스캔을 도시한다.

도 9(11/12)는 염 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 10(12/12)는 염 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

본원에서 사용되는 용어 "결정" 또는 "결정들" 또는 "결정질" 또는 "결정성"은 고정 격자 배열의 분자, 원자 또는 이온의 짧은 범위 순서 또는 긴 범위 순서를 갖는 임의의 고체를 말한다. 본 발명의 염 결정은 단일 결정형일 수 있다. 따라서, 본 발명의 염 결정은 삼사정계, 단일사정계, 사방정계, 정방정계, 삼방정계(rhobohedral), 육방정계 또는 입방체 결정형 또는 이의 혼합물일 수 있다. 특히, 본 발명의 염 결정은 건조 결정형이다. 다른 구체예에서, 본 발명의 염 결정은 침상형이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 염 결정은 얇은 플레이크 또는 플레이크 단편형이다. 특정 구체예에서, 본 발명의 염 결정은 실질적으로 다른 형이 존재하지 않는, 예를 들어, 무정형 또는 기타 결정형이 존재하지 않는 형이다.

용어 다른 결정형이 "실질적으로 존재하지 않는"은 다른 결정형, 예를 들어, 무정형이나 다른 결정형이 약 10 wt.% 미만, 바람직하게는 약 5 wt.% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 1 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.1 wt.% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 wt.% 미만을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 염 결정은 형 A이며 다른 결정형이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 결정형 A가 90 wt.% 초과이며 무정형이나 다른 결정형이 10 wt.% 미만이다. 다른 예에서, 본 발명의 염 결정은 결정형 B이며 다른 염 형이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 결정형 B가 90 wt.% 초과이며 무정형 또는 다른 결정형이 10 wt.% 미만이다. 바람직하게는 본 발명의 염 결정은 99 wt.% 초과 단일 결정형을 포함한다. "실질적으로 존재하지 않는" 것과 유사하다.

용어 "주로" 또는 "실질적으로 전체적으로 단일 형의"는 다른 결정형, 예를 들어, 무정형 또는 다른 결정형이 약 10 wt.% 미만, 바람직하게는 약 5 wt.% 미만, 더욱 바람직하게는 약 2 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 1 wt.% 미만, 보다 바람직하게는 약 0.1 wt.% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 wt.% 미만을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 염 결정은 결정형 A이며, 다른 염 결정형이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 결정형 A가 90 wt.% 초과이며 무정형이나 다른 결정형이 10 wt.% 미만이다. 다른 예에서, 본 발명의 염 결정은 결정형 B이며 다른 염 결정이 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않으며, 예를 들어, 결정형 B가 90 wt.% 초과이며 무정형 또는 다른 결정형이 10 wt.% 미만이다. 바람직하게는, 본 발명의 염 결정은 99 wt.% 초과 단일 결정형을 포함한다.

용어 "환자"는 인간 또는 비인간을 포함한다.

용어 "용매화물"은 결정 구조 내에 포함되는 화학양론 양의 용매 또는 비화학양론 양의 용매 중 하나를 포함하는 결정형 고체 부가물을 의미한다. 따라서, 본원에서 용어 "비용매화물"형은 본 발명의 결정 구조 내에 용매 분자가 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않는 염 결정을 말한다. 유사하게, 본원에서 용어 "비수화물"형은 본 발명의 결정 구조 내에 물 분자가 존재하지 않거나 실질적으로 존재하지 않는 염 결정을 말한다.

용어 "무정형"은 분자의 비규칙적인 배열의 고체를 말하며, 구별되는 결정 격자를 포함하지 않는 고체를 말한다.

본 발명의 염 결정의 결정성 또는 형태학은 단일 결정 X-선 회절, X-선 분말 회절, 광학 현미경의 편광화, 열 현미경, 시차 주사 열량계(DSC), 열중량 분석(TGA), 적외선 흡수 분광 및 라만 분광기를 포함하나 이에 제한되

지 않은 많은 방법으로 측정할 수 있다. 용매화물 또는 수화물의 특성 또는 이의 결정화는 DSC 및/또는 TGA로 측정할 수 있다.

[0076] 본 발명의 고체 염은 당해 분야에 일반적으로 알려진 방법 및 WO 2000/77010; WO 2000/77002; WO 200077001; U.S. 특허 번호 6,713,471; 6,552,017; 7,081,455, 7,071,186; 재등록 U.S. 특허 번호 39,680; 39,679에 개시된 방법, 예를 들어, 용매, 예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세톤, 아세토니트릴, 물 등의 용매 중 유리 염기와 톨루엔설폰산 일수화물을 반응시켜 수득될 수 있다.

[0077] 결정화 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있다. 본 발명의 염의 결정화는 용매, 예 C₁₋₄ 알콜 (예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올), 아세톤, 에틸 아세테이트, n-프로판올 아세테이트, 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란 중 본 발명의 유리 염기와 톨루엔설폰산, 예, 톨루엔설폰산 일수화물을 반응시키고 임의적으로 상기 용액을 예를 들어, 0 내지 25°C로 냉각시켜 수행될 수 있다.

[0078] 대안적으로 유리 염기로 출발하는 경우, 본 발명의 염의 결정화는 먼저, 단일 용매, 예, C₁₋₄ 알콜 (예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올), 아세톤, 에틸 아세테이트, n-프로판올 아세테이트, 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란 중 염, 예, 최근의 본 발명의 염 결정 또는 염, 예, 1.1-1.29 중 임의의 염 또는 염 결정을 용해시키고, 바람직하게는 임의적으로 승온, 예를 들어, 25°C 초과, 예, 30-75°C의 온도에서 바람직하게는 최소량의 용매에서 용해 (즉, 용매를 포화함)하여 수행할 수 있다. 그 후 결정화는 많은 방식으로 유도될 수 있다, 예를 들어, 단일 용매계에서 (a) 결정이 형성될 때까지 용매를 천천히 증발시키고; (b) 교반을 천천히 낮추거나 교반을 완전히 정지시키고; (c) 용액을 25°C 미만, 예를 들어, -10°C-20°C로 냉각시키고; (d) 결정 씨드(seed)를 첨가, 예를 들어, 바람직하나 필수적이지는 않은 결정화되는 화합물의 결정을 첨가하여 유도될 수 있거나; 또는 이의 임의의 조합; 또는 다용매계에서, 반응매(들), 바람직하게는 용해 또는 주용매, 예, 물, 헵탄, 헥산, 부타논 또는 톨루엔 또는 이의 혼합물과 상이한 극성을 갖는 용매를 메탄올, 에탄올 또는 테트라히드로푸란 용매계 중 화합물의 용액에 첨가하여 유도될 수 있다.

[0079] 특정 구체예에서, 본 발명의 염 결정형 A는 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리 염기와 화학양론 양의 p-톨루엔설폰산 일수화물을 본 발명의 유리 염기 그램 당 약 2-5 mL/g, 바람직하게는 3.5 mL/g의 이소프로판올 중에서 반응시키고, 임의적으로 결정이 형성되기 시작할 때까지 상기 용액을 냉각, 예를 들어, 15-25°C로 냉각시켜 제조될 수 있다. 임의적으로, 용액은 (가능하다면) 본 발명의 염 결정으로 씨드화될 수 있다.

[0080] 본 발명의 다른 구체예에서, 염 결정형 B은 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 유리 염기를 에탄올, 예를 들어, 유리 염기 그램 당 2-5 mL/g, 바람직하게는 3 mL/g의 에탄올 중에서 화학양론의 양의 p-톨루엔설폰산 일수화물과 반응시켜 제조할 수 있다. 임의적으로, 유리 염기 그램 당 0.5-1mL의 추가 에탄올을 첨가할 수 있으며, 결정이 형성될 때까지, 혼합물을 냉각, 예를 들어, 25°C 미만, 예, 약 10°C 미만으로 냉각한다.

[0081] **실시예 1 염 결정형 A의 제조**

[0082] 출발 물질, 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴나졸린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 (유리 염기) (178.4 g, 0.453 mol, 1 eq)을 2-프로판올 (624.4 mL, 3.5 mL/mLt)에 용해시킨다. 차콜 (10 g)을 가하고 실온에서 10-20분 동안 생성 혼합물을 교반한다. 이 시간 후에, 여과하여 차콜을 제거한다. 필터 케이크를 2-프로판올 (89.2 mL, 0.5 mL/g SM)로 세척한다. 배합 여과액을 기계적 교반기, 질소 주입기, 건조관 및 열전대가 구비된 3L 3-목 둥근바닥 플라스크에 옮긴다. p-톨루엔설폰산 일수화물 (86.24 g, 0.453 mol, 1 당량)을 일부 첨가한다 (33°C로의 발열 반응, 맑은 다크 브라운이 관찰됨). 이 용액을 찬 수돗물을 이용하여 15-25°C로 냉각한다. 고체가 형성되기 시작할 때까지, 생성 용액을 씨드화한다 (일반적으로 30-60분 소요). 걸쭉한 베이지/회색 페이스트가 형성된다. 15-25°C에서 최소 3시간 동안 생성 페이스트를 교반한다. 여과하여 고체를 수집한다(여과한 후 세척을 다소 천천히 한다). 2-프로판올로 고체를 세척(2 x 150 mL, 실온)한 후 헵탄으로 세척한다(실온, 2 x 150 mL). 35°C의 진공 오븐에서 고체를 향량으로 건조한다. 수율: 214 g, 0.378 mol, 83.4%. HPLC = 93.2% 순도. 키랄 HPLC = 데 100%. 용융점 179-181°C. 하기 특성이 측정되었다:

[0083] 적외선 분광광도법(*infrared Spectroscopy*)

[0084] 2 내지 6 밀리그램의 샘플을 KBr의 약 200 mg으로 분쇄한다. KBr 펠렛 스펙트럼을 소량의 이 혼합물 상에서 Wilk's 미니프레스를 이용하여 적절한 펠렛으로 압축하여 수득한다. 이 스펙트럼은 2 cm^{-1} 해상도에서 16 스캔으로 정의한다. 스펙트럼은 도 1에 개시되어 있다. 염 결정형 A의 적외선 스펙트럼(도 1 및 도 2)은 토실레이트 염 결정 구조와 일치한다. 선택된 적외선 밴드 및 이의 특성을 표 1에 기술한다.

[0085] [표 1: 염 결정형 A에 대한 잠정적인 푸리에 변환 적외선 분광 밴드 배열]

밴드	잠정적인 배치
2952	C-H, 웨그
2824	C-H, 직쇄
2581	C-N, 직쇄
1687	C=O, 직쇄
1617	C=C, 방향족, 굽음
1599	C=C, 방향족, 굽음
1506	C=C, 방향족, 직쇄
1328	S=O, 굽음
1231	S=O, 굽음
1162	C-N, 직쇄
1010	S=O, 직쇄
817	C-H, 방향족, 직쇄
681	C-H, 굽음
569	C-F, 직쇄

[0086]

[0087] 질량 분석기(Mass Spectroscopy)

[0088] 염 결정형 A(1:1 아세토니트릴:물에 용해)에 대한 양이온 전자분사 고해상 질량 분석은 PE Sciex Q-Star 하이브리드 4배/비행 시간의 질량 분석기로 수행된다. 질량 분석기는 폴리(에틸렌 글리콜) 모노메틸 에테르 350(PPGMME 350)을 이용하여 내부 교정한다. m/z 363.1995 및 451.2519의 두 PEGMME 350 신호는 $(\text{PEGMME}350 + \text{Na})^+$ 신호를 측정하기 위해 사용한다. 이것은 407.2257의 계산값과 잘 비교되는 407.2261의 값을 제공한다. 샘플 신호는 유사한 방식으로 측정되고, m/z 394.2299의 값을 제공하며, 이것은 유리 염기의 양성자화된 분자 이온의 경우 394.2295의 계산 값으로부터 1.0 ppm 떨어져있다. 질량 스펙트럼(도 3) 염 결정형 A의 해석은 화학 구조에 의한 예측값에 일치한다.

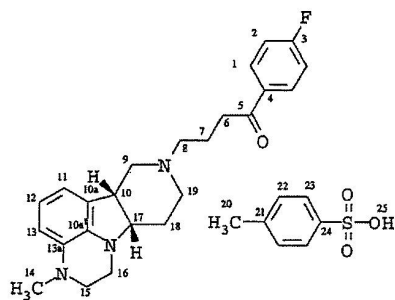
[0089] NMR 분광법

[0090] 염 결정형 A(DMSO-d₆ 중 염 결정형 A; TMS 대조)의 경우 400 MGz ¹H (도 4) 및 100MGz ¹³C (도 5) NMR 스펙트럼은 모든 필수적인 사항에서 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴놀살린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논 톨루엔 술폰산염의 구조와 일치한다. 선택된 양성자 화학 이동 및 커플링 상수는 표 2에 기술되며, 탄소 화학 이동은 표 3에 기술된다.

[0091] ¹H NMR 스펙트럼 (도 4)은 예상되는 구조와 일치하는 36개의 양성자에 의한 신호를 보여준다. ¹³C NMR 스펙트럼 (도 5)는 예상되는 구조 중 27개의 독특한 탄소와 일치하는 28개의 신호를 보인다. ¹H 스펙트럼 배열(표 2 중) 및 양성자화된 탄소의 ¹³C 스펙트럼 배열(표 3 중)은 화학 이동, COSY 분광스펙트럼, HMQC 분광스펙트럼 및 DEPT에 기초한다.

[0092] NMR 스펙트럼은 5mm ¹H/¹⁹F/¹⁵N-³¹P 교환가능한 프로브가 구비된 Varian 400 MHz Unityplus NMR 분광광도계로 측정하였다. ¹H 스펙트럼은 60° rf 펄스 및 16 트랜션트(transient)를 이용하여 측정한다. ¹³C NMR 스펙트럼은 WALTZ 양성자 디커플링, 60 rf 펄스 및 4096 트랜션트를 이용하여 측정한다.

[0093] [표 2: 염 결정형 A의 양성자 NMR 화학 이동]



[0094]

$\delta^1\text{H}^*$	Mult \dagger	J \S	Int \ddagger	잠정적 배치 **
9.22	br s		1	25
8.04	dd	8.8	2	1
7.52	d	8	2	23
7.36	t	9.0	2	2
7.12	dd	8.4, 0.8	2	22
6.60	t	7.6	1	12
6.51	d	7.2	1	11
6.42	d	7.6	1	13
3.58	dd	12	1	9
3.50-3.39	m		1, 1	16, 19
3.36-3.30	m		1, 1, 1	15, 10, 16
3.20	m		1	17
3.16-3.00	m	7.0	2, 2, 1	6, 8, 19
2.81	s		3	14
2.70	dt	10.1, 2.9	1	15
2.56	q	11.2	1	9
2.50				DMSO-d ₆
2.27	s		3	20
2.23	br s		1	18
2.11	m		1	18
2.01	m	7.6	2	7

[0095]

[0096] * 화학 이동 ppm

[0097] ** 넘버링을 위한 구조 참고

[0098] ‡ 상대적인 수의 양성자의 신호 면적

[0099] † 다양성; s = 싱글렛, d = 더블렛, t=트리플렛, q=콰트렛, br=브로드(broad)

[0100] [표 3: 염 결정형 A의 탄소 NMR 화학 이동]

$\delta^{13}\text{C}^*$	MULT \dagger	잠정적 배치
197.2	s	5
166.3 & 163.8	d	3
145.3, 137.9, 137.3, 135.2, 133.1 & 133.1, 126.8	s, s, s, s, d, s	24, 21, 10a', 4, 13a, 10a
130.9 & 130.8	d	1
128.2	s	22
125.5	s	23
120.6	s	12
115.8 & 115.6	d	2
112.5	s	11
109.3	s	13
82.2	s	17
55.6	s	8
52.5	s	9
49.8	s	16
47.7	s	19
43.7	s	15
39.5		DMSO-d ₆
38.5	s	10
37.0	s	14
34.9	s	6
21.6	s	18
20.8	s	20
18.0	s	7

[0101]

[0102] * 화학 이동 ppm

[0103] ‡ 넘버링을 위한 구조 참고

[0104] † 다양성; s = 싱글렛, d = 더블렛

[0105] 비선광도(Specific Rotation)

[0106] 비선광도는 나트륨 D-라인(589.3 nm)에서 작동하며 5-초 샘플 통합 시간을 이용하는 Perkin Elmer 모델 343 Plus 편광계로 측정한다. 샘플 온도는 온도 조절 수-자켓 셀을 이용하여 25℃로 유지된다. 샘플을 50 mL 용량 플라스크에서 MeOH로 염 결정형 A의 약 475 mg을 용해하여 제조한다.

[0107] 자외선-가시광 분광광도법

[0108] 염 결정형 A에 대한 자외선/가시광 스펙트럼은 도 6에서 찾을 수 있다. 스펙트럼은 메탄올 중 염 결정형 A의 두 개의 상이한 농도를 보여준다. 두개의 구별되는 최대값(227 nm .2 nm 및 314 nm .2 nm)은 200 nm 내지 500 nm 범위에서 발견된다. 227 nm의 몰 소광 계수는 43513 L*mol⁻¹*cm⁻¹로 계산된다. 314 nm의 몰 소광 계수는 4246 L*mol⁻¹*cm⁻¹로 계산된다. 염 결정형 A를 기초로 하는 소광 계수의 계산은 MW의 565.7이다. 스펙트럼은 1.0 cm 석영 셀을 이용한 Cary 3 UV/가시광 분광광도계로 측정한다. 각각 314 nm에서의 최대값에 대한 약 0.12 mg/mL, 0.06 mg/mL의 농도 및 227 nm에서의 최대값에 대한 약 0.012 mg/mL 및 0.006 mg/mL의 농도에서의 각 최대 파장을 갖는 샘플을 2개씩 준비하여 각 최대값에서 시험한 스펙트럼을 최적화한다. 모든 샘플을 메탄올에 용해한다.

[0109] 강열 잔류물(Residue on Ignition)

[0110] 강열 잔류물은 USP 29/NF24 (Supplement 2) 2006, 일반 장 <281>에 따라 수행한다. 약 1g의 샘플을 정확히 측정하여 이전에 연소하고, 냉각 및 측정된 플래티넘 도가니에 직접 넣었다. 샘플이 완전히 새까맣게 탈 때까지 도가니를 가열한 후 냉각한다. 그 후 잔류물을 농축 황산 약 1mL로 습윤하고, 흰색 연기가 더 이상 발생하지 않을 때까지 약하게 가열한 후, 모든 탄소가 도가니 안에서 소비될 때까지 600±50℃의 회화로(muffle furnace)에서 연소시킨다. 그 후 샘플을 건조기 안에서 실온으로 냉각한다. 냉각 후, 잔류물량을 취한다. 두개의 연속 측정된 잔류물이 0.5 mg 초과와 차이가 나지 않을 때까지 이전에서 황산으로 습윤화, 가열 및 연소, 30분 연소 기간을 반복한다. 생성물: 강열 잔류물 = 0.05 %.

[0111] 원소 분석(Elemental Analysis)

[0112] 샘플 염 결정형 A의 원소 분석은 실험식과 일치한다는 것이 밝혀졌다. 샘플은 2번씩 분석하고 산소는 차를 측정한다.

원소	탄소	수소	질소	산소 ³	불소	합
퍼센트 실험값 ¹	65.48	6.63	7.44	11.15	3.39	5.92
퍼센트 이론값 ²	65.82	6.41	7.43	11.31	3.35	5.67
퍼센트 차	-0.34	0.22	0.01	-0.16	0.03	0.25

¹ 평균 (n = 2)

² ChemWindow V.5.1

³ 산소 측정의 차(할로겐은 산소의 직접 측정을 방해함)

[0113]

[0114] X-선 분말 회절(X-Ray Powder Diffraction (XRPD))

[0115] 염 결정형 A의 XRPD 패턴은 가장 주요한 2θ 값의 일부와 일치하는 도 7에 보여진다. 표 4는 2θ 각, d-간격 및 상대 강도의 리스트를 보여준다.

[0116] XRPD 데이터는 45 kV 및 40 mA의 구리 방사선으로 작동하며, X'Celerator 검출기를 이용하는 PANalytical X'Pert θ/θ 회절계상에서 주변 온도에서 수집된다. 미분쇄(unmilled) 샘플을 평편한 스테인리스 강철 샘플 홀더에 두고 유리 현미경 슬라이드를 이용하여 평탄화한다. 인시던트 빔 옵틱은 1/8° 고정 다슬릿, 1/4° 고정 항분산 슬릿, 0.04 래드 솔러(Soller) 슬릿 및 니켈 필터로 구성되어 Kα2 방사선으로 여과된다. 데이터는 3° 내지 43° 2θ에서 수집된다. 윈도우 XP® 작동 시스템 및 PANalytical X'Pert Data 수집기 v 2.1a를 이용하는 표준 PC를 사용한다. X'Pert Data 뷰어 v 1.1a를 사용하여 데이터를 도식화한다. 이 단위는 기준으로 NBS 규소 분자를 이용하여 일년에 한번 교정한다.

[0117] [표 4:주요 2θ각, D-간격 및 상대 강도(Cu Kα2 방사선의 염 결정형 A 일부)]

위치 (°2θ)	높이 (Cts)	FWHM (°2θ)	D- 간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.6811	11807.77	0.1658	15.64391	100.00
8.5140	1582.45	0.1671	10.37708	13.49
11.3750	1379.81	0.1663	7.77273	11.69
12.1058	3074.71	0.2072	7.39333	26.04
13.3354	1329.25	0.1636	6.63416	11.28
15.7048	1245.19	0.2650	5.60626	15.83
16.0419	2633.59	0.1668	5.52046	22.30
16.4461	976.96	0.5366	5.35670	8.27
17.0309	7890.92	0.2151	5.20205	66.23
17.2608	1293.63	4.0000	5.13334	10.87
17.5531	1328.92	0.1666	5.04844	11.25
18.1561	2550.85	0.1671	4.88158	21.60
18.9068	2449.84	0.2219	4.66792	20.75
19.6889	3548.62	0.2456	4.46051	30.04
20.7510	559.67	0.0792	4.27711	4.74
21.6724	1655.26	0.1758	4.09730	15.71
22.5463	2825.63	0.2478	3.94041	23.93
23.4815	2226.62	0.1730	3.78556	18.86
23.7411	1604.26	0.1654	3.74475	13.59
24.3006	2777.58	0.1798	3.65978	23.52
25.9394	874.95	0.3670	3.43216	7.41
27.2321	673.90	0.2791	3.27209	5.71
28.3762	192.47	0.1700	3.14250	1.83
28.9055	158.09	0.1331	3.08636	1.34
29.6695	493.21	0.2567	3.00960	4.18
31.6106	374.66	0.1619	2.82814	3.17
32.2950	211.13	0.2236	2.76975	1.79
34.5530	401.29	0.6501	2.57211	3.40
37.5435	283.20	0.1645	2.39373	2.40
39.4972	264.36	0.2221	2.27971	2.24
40.2502	140.53	0.1475	2.23878	1.19
40.8303	125.14	0.1353	2.20830	1.08

[0118]

[0119]

도 7b의 XPRD 패턴을 PANalytical X'Pert Pro 회절계를 이용하여 수집한다. Cu Kα 방사선의 인시던트 빔을 Optix, long, fine-focus 소스를 이용하여 제조한다. 타원형 등급의 다층 거울을 사용하여 검체를 통해 검출기 상에 공급원의 Cu Kα X-선을 포커스하였다. 데이터는 X'Pert Pro 데이터 수집기 소프트웨어(v. 2.2b)를 이용하여 수집하고 분석하였다. 분석 전, 규소 검체(NIST SRM 640c)를 분석하여 3 111 피크 위치를 입증한다. 검체를 3 μm 두께의 필름 사이에 두고, 전속 기하학으로 분석하고 회전하여 배향 통계를 최적화한다. 빔 정지는 공기 산란에 의해 생성되는 백그라운드를 최소화하는데 사용된다. 항-산란 확장제 및 He는 사용되지 않는다. 솔러 슬릿은 입사 빔(incident beam) 및 회절 빔에 사용되어 축 발산(axial divergence)을 최소화한다. 회절 패턴은 검체로부터 240 mm 떨어져 위치한 스캐닝 위치 민감성 검출기(X'Celerator)를 이용하여 수집한다. 각 패턴에 대한 데이터 획득 파라미터는 데이터 섹션에서 이미지 상에 나타난다.

[0120]

시차주사 열량계(Differential Scanning Calorimetry (DSC))

[0121]

염 결정형 A에 대한 DSC 스캔은 도 8에 도시한다. DSC 스캔은 178.8℃의 시작 온도, 180.8℃의 피크 온도 및 ΔH= 63.6 J/g의 단일 흡열을 보여준다. DSC 측정은 내부 냉각기 2P 냉장 단위가 설치된 Perkin Elmer Pyris 1 DSC 시스템을 이용하여 이루어졌다. Pyris 1 DSC는 질소로 퍼징된다. 교정은 분석 이전에 10℃/분 가열 속도에서 인듐 표준기를 이용하여 수행된다. 대략 1.7 mg의 샘플을 뚜껑(lid)에 구멍이 있는 본동(tared) Perkin Elmer 30 μL 유니버설 알루미늄 팬의 사토리우스 미량 천칭(Sartorius microbalance)으로 측정하고, Perkin Elmer 팬 크라이퍼 프레스를 이용하여 밀봉한다. 샘플을 10℃/분로 실온에서 300℃로 가열한다.

[0122]

열중량 분석(Thermogravimetric Analysis (TGA))

[0123]

염 결정형 A의 TGA 스캔은 도 8에 도시한다. TGA 분석은 200℃ 통과시 총 중량의 0.46%의 두 영역의 중량 소실을 보여준다. TGA 측정은 질소로 퍼징한 Perkin Elmer Pyris 1 TGA 시스템을 이용하여 수집한다. 100 mg 표준 중량 및 Ni 금속을 사용하여 각각 밸런스 및 온도 교정을 확인한다. 염 결정형 A의 샘플을 10℃/분으로 실온에서 300℃로 가열한다.

[0124]

용융점

[0125]

용융점 측정은 전열 모세관 용융점 장치상에서 수행한다. 샘플은 2℃/분의 램프 속도로 160℃의 온도에서부터 가열한다. 모세관 용융점 데이터는 176.8 영역을 거쳐 181.0℃를 통과시 분해되는 물질로서 진짜 용융점을 보이지 않는다. 따라서, 흡열은 용융을 나타내지 않는다.

[0126]

실시예 2 염 결정형 B의 제조

[0127]

기계 교반기, 질소 주입기, 건조관 및 열전대가 구비된 500 mL 3-목 둥근바닥 플라스크를 준비한다. 에탄올 (200 proof (50ml)) 중 톨루엔설폰산 부가염(7.62 g, 0.01936 mol, 1 당량)에 출발 물질 4-((6bR,10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H-피리도[3',4':4,5]피콜로[1,2,3-데]퀴녹살린-8(7H)-일)-1-(4-플루오로페닐)-1-부타논을 용해한다. 에탄올 중 출발 물질의 용액을 플라스크에 충전한다(단계 2). p-톨루엔설폰산 일수화물 (3.68 g, 0.01936 mol, 1 eq) 일부 및 차콜 (3g)을 첨가한다. 생성 혼합물을 75-80℃로 가열하고 이 온도에서 5-10분 동안 교반한다. 이 시간 후 여과하여 차콜을 제거하고 에탄올로 필터 케이크를 세척한다(3 x 30 mL). 배합 여과액을 기계적 교반기, 질소 주입구, 건조관 및 열전대가 구비된 1L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 냉각통에 둔다. 용액을 0-5℃로 냉각한다. 냉각동안 현탁액이 형성된다. 이 현탁액을 헵탄으로 희석하고 0-5℃에서 최소 13시간 동안 교반한다. 고체를 여과하여 수집한다. 잔 에탄올(20 mL, 0-5℃)로 고체를 세척한 후 헵탄으로 세척한다(실온, 50 mL). 35℃의 진공 오븐에서 고체를 향량으로 건조한다. 수율 7.2g, 0.0127 몰, 65.7%, HPLC: 96.4%, 키랄 HPLC: 데 100%, 용융점 182-183℃.

[0128]

실시예 3: 염 결정형 B의 제조

[0129]

출발 물질, 66-H-113 피크 1 (9.32 g, 0.02368 mol, 1 eq)을 에탄올 (200 proof, 80 mL)에 용해시킨다. 차콜 (0.5 g)을 첨가하고 생성 혼합물을 실온에서 10-20분 동안 교반한다. 이 시간 후, 여과하여 차콜을 제거한다. 필터 케이크를 에탄올로 세척한다(2 x 30 mL). (이전 단계의) 에탄올 중 출발 물질의 용액을 기계적 교반기, 질소 주입기, 건조관 및 열전대가 구비된 1L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 충전하고 플라스크를 냉각통에 둔다. 실온에서 p-톨루엔설폰산 일수화물 (4.51 g, 0.02368 mol, 1 eq)을 일부 첨가한다. 맑은 호박색(amber) 용액이 형성된다. 바로 고체가 형성되기 시작한다. 생성 현탁액을 0-5℃로 냉각하고, 이 온도에서 1 시간 동안 교반한 후 헵탄으로 희석한다(300 mL). 0-5℃에서 최소 13 시간 동안 현탁액을 교반한다. 이 시간 후, 여과하여 고체를 수득한다(tan). 고체를 잔 헵탄(실온, 50 mL)으로 냉각 세척한다. 35℃의 진공 오븐에서 고체를 향량으로 건조한다. 수율: 10.93 g, 0.01932 mol, 81.59%.

[0130]

염 결정형 B는 하기 XPRD를 갖는다: 염 결정형 B의 XPRD 패턴은 도 9에 도시된다. 표 5는 가장 주요한 2θ 각, d-간격 및 상대 강도의 값을 보여준다.

위치 [°2Th.]	높이[cts]	FWHM [°2Th.]	d-간격 [Å]	상대강도[%]
4.1373	3800.46	0.1299	21.35763	83.44
5.6541	3600.03	0.1299	15.63088	79.04
8.2430	526.80	0.3897	10.72658	11.57
10.3839	1089.03	0.1299	8.51937	23.91
11.3760	389.27	0.1624	7.77853	8.55
12.1103	1193.49	0.1948	7.30844	26.20
13.3099	544.61	0.1624	6.65232	11.96
14.1235	732.42	0.1299	6.27088	16.08
14.4743	583.24	0.1624	6.11969	12.81
14.8763	797.18	0.1299	5.95520	17.50
15.3532	1091.73	0.1624	5.77130	23.97
15.8535	1531.27	0.2922	5.59028	33.62
16.4465	1139.43	0.1948	5.39000	25.02
17.0544	4554.66	0.1948	5.19923	100.00
17.9466	668.96	0.3897	4.94274	14.69
18.1622	884.32	0.1299	4.88454	19.42
18.6277	693.40	0.1299	4.76350	15.22
18.9621	714.43	0.1624	4.68024	15.69
19.8255	884.11	0.2598	4.47833	19.41
20.3507	2433.40	0.1624	4.36392	53.43
20.6196	1910.18	0.2598	4.30762	41.94
21.6034	604.41	0.2598	4.11363	13.27
22.4973	1188.22	0.2598	3.95215	26.09
23.4609	494.32	1.0391	3.79196	10.85
24.3083	1191.59	0.1299	3.66167	26.16
25.1377	399.77	0.2598	3.54270	8.78
26.0351	473.87	0.2273	3.42260	10.40
27.2489	970.43	0.1624	3.27282	21.31
29.0199	91.17	0.6494	3.07701	2.00
31.5733	191.51	0.2598	2.83374	4.20
35.0279	94.76	1.0391	2.56178	2.08
37.6449	72.13	0.5196	2.38949	1.58
39.4614	89.16	0.5845	2.28359	1.96

[0131]

[0132]

실시예 4 - 본 발명의 염 결정 또는 고체 염의 제조

[0133]

출발 물질, 66-H-113 피크 1 (5.28 g, 0.01342 mol, 1 eq)을 에탄올(200 proof, 35 mL)에 용해한다. 이 시간 후에, 여과하여 차콜을 제거한다. 필터 케이크를 에탄올로 세척한다(2 x 15 mL). (이전 단계의) 에탄올 중 출발 물질의 용액을 기계적 교반기, 질소 주입구, 건조관 및 열전대가 구비된 500 mL 3-목 둥근바닥 플라스크에 충전한다. 플라스크를 냉각통에 둔다. 실온에서 p-톨루엔 설펡산 일수화물 (4.51 g, 0.02368 mol, 1 eq) 일부를 첨가한다. 맑고 어두운 호박색 용액이 형성된다. 바로 고체가 형성되기 시작한다. 생성 현탁액을 0-5℃로 냉각하고 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후 헵탄(200 mL)으로 희석한다. 0-5℃에서 최소 13 시간 동안 현탁액을 교반한다. 이 시간 이후, 고체를 여과하여 제거한다(tan). 고체를 찬 헵탄으로 세척(실온, 40 mL)한다. 35℃의 진공 오븐에서 고체를 항량으로 건조한다. 수율: 5.95 g, 0.010617 mol, 78.37%

[0134]

실시예 5 - 본 발명의 염 결정 또는 고체 염의 제조

[0135]

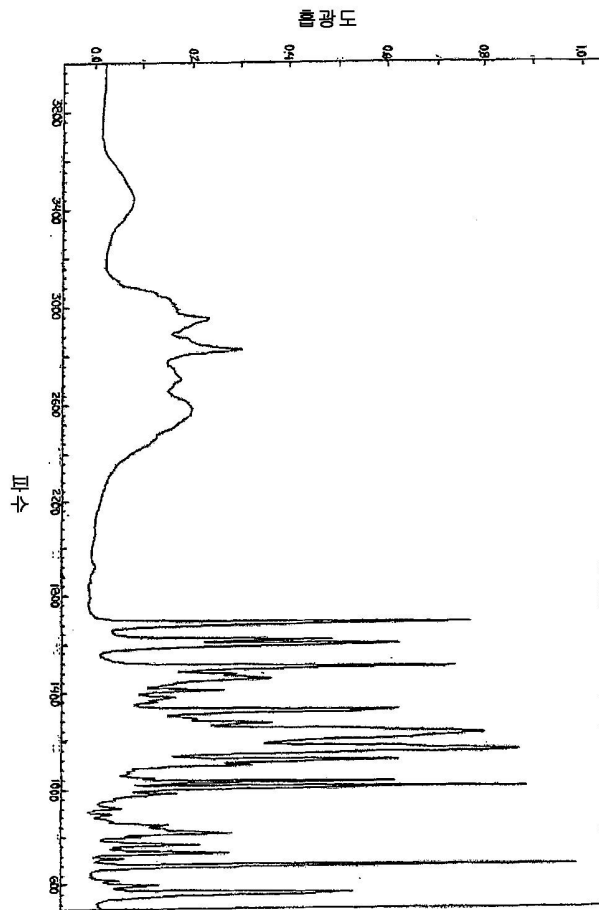
미정제 유리 염기를 EtOH (3000 mL)에 용해시키고 기계적 교반기, N₂ 주입구 및 온도 프로브가 구비된 12 L 3-목 둥근 바닥 플라스크에 옮긴다. 그 후 교반 용액에 178.3 g의 pTSA 일수화물(0.94 mol, 미정제 유리 염기에 대하여 1 당량)을 첨가한다. 배치를 실온에서 약 1 시간 동안 교반한 후 내부 온도를 아이스 배스에서 2-4℃로 낮춘다. 배치를 추가 1 시간 동안 2 내지 4℃에서 교반하고 배치는 갈색빛의 흰 슬러리가 된다. 그 후 배치에 약 3시간 동안 천천히 추가를 통해 헵탄(6000 mL)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 추가 1 시간 동안 2 내지 4℃에서 교반하고 약 15 시간 동안 어두운 저온 실에서 보관한다. 그후 배치를 여과하고 고체를 헵탄(10000 mL)로 행군다. 35 내지 40℃의 진공 오븐에서 4 시간 동안 건조한 후, 345.8 g(61% 수율)의 tan이 갈색 고체로서 수득되었다. HPLC 분석은 96.9% 순도의 소정의 생성물을 보여준다. LC-MS 분석은 M/e = 394 (M+1)의 주된 피크를 보여준다. 키랄 HPLC 분석은 약 99.7% e.e.의 소정의 에난티오머(1차 유출 피크)를 보여준다.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.12-2.32 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.52-2.70 (m, 2 H), 2.80-2.94 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.02-3.24 (m, 5 H), 3.26-3.42 (m, 4 H), 3.50-3.76 (m, 4 H), 6.48 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.74 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.04-7.14 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.78 (dd, J = 6.3 Hz, J' = 1.5 Hz, 2 H), 7.92-7.98 (m, 2 H), 10.60 (bs, 1 H).

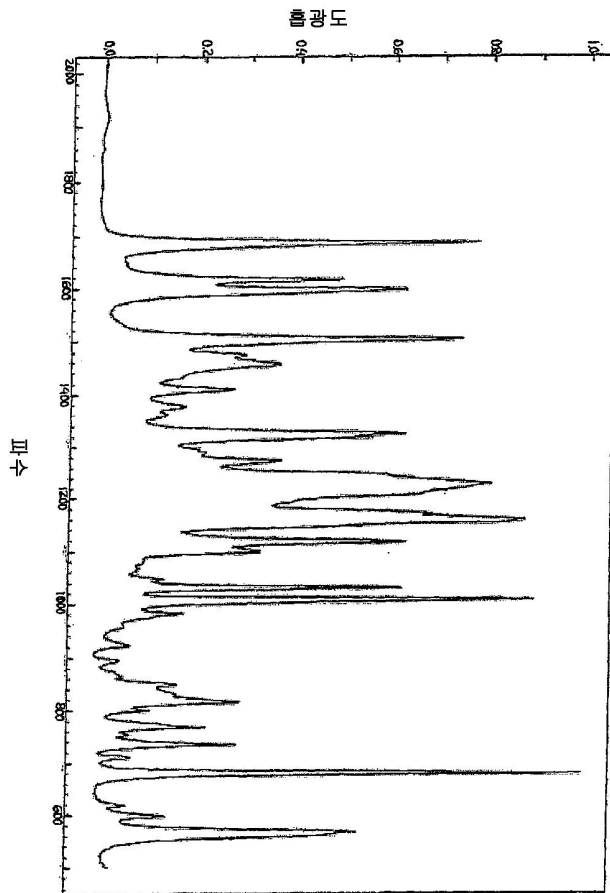
[0136]

도면

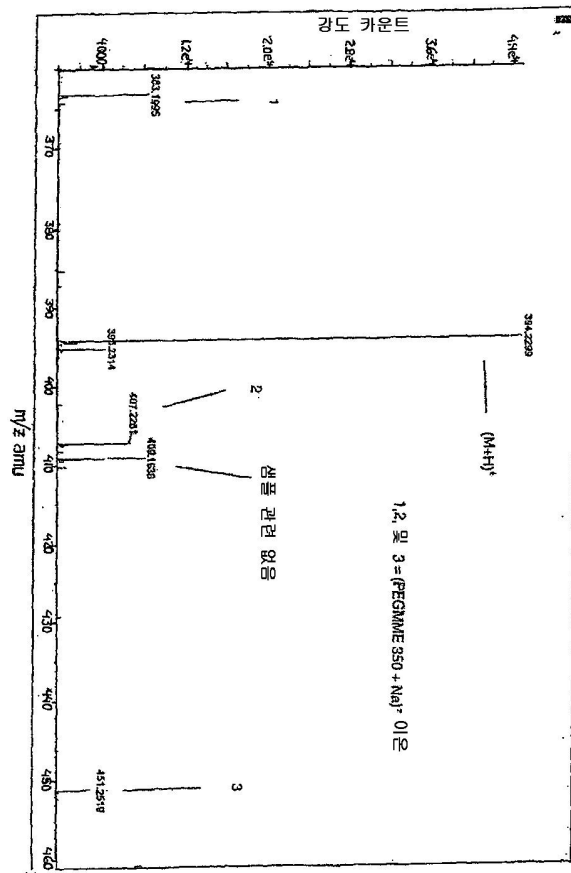
도면1



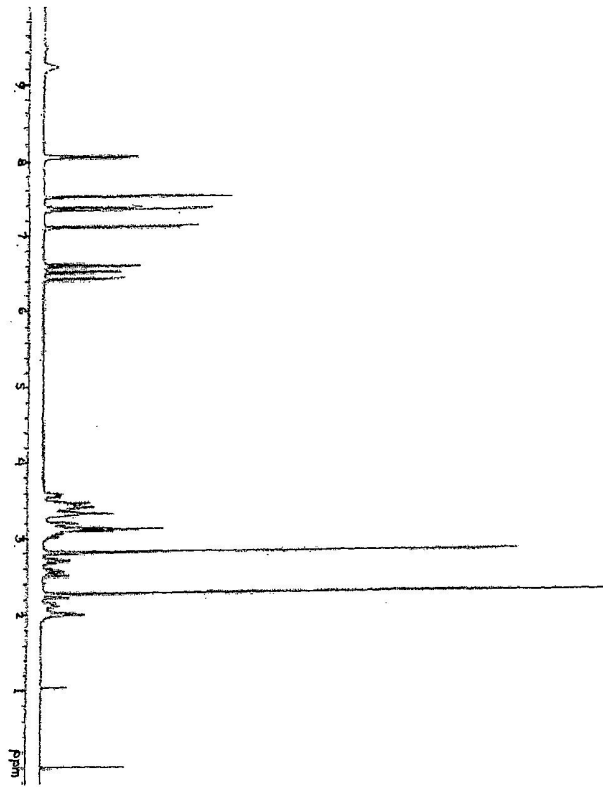
도면2



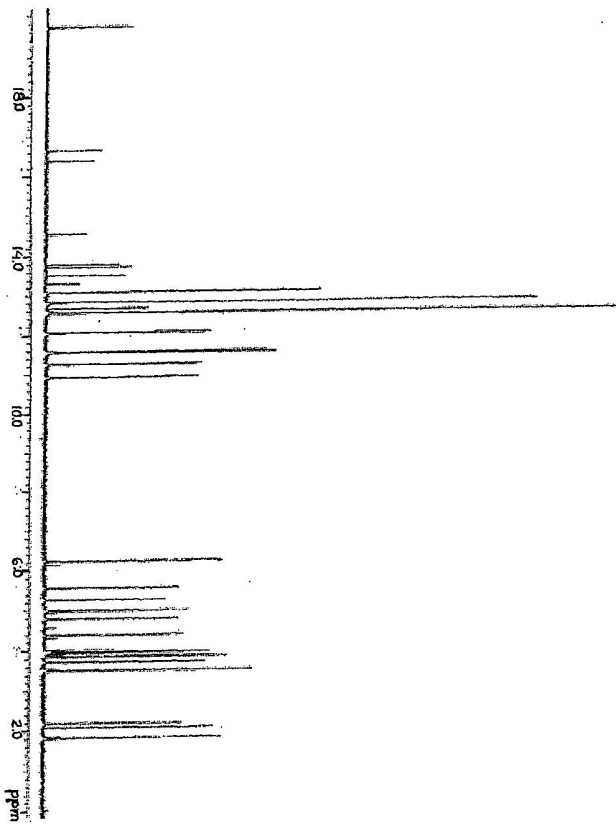
도면3



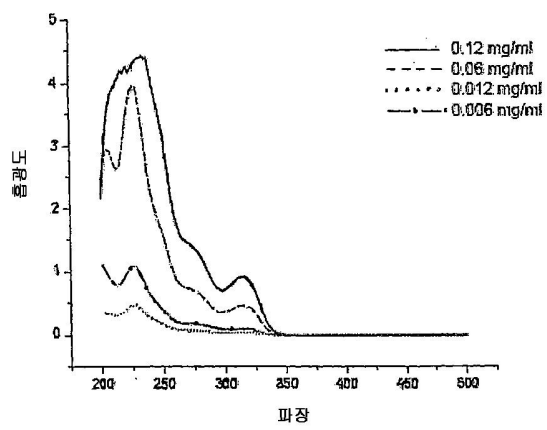
도면4



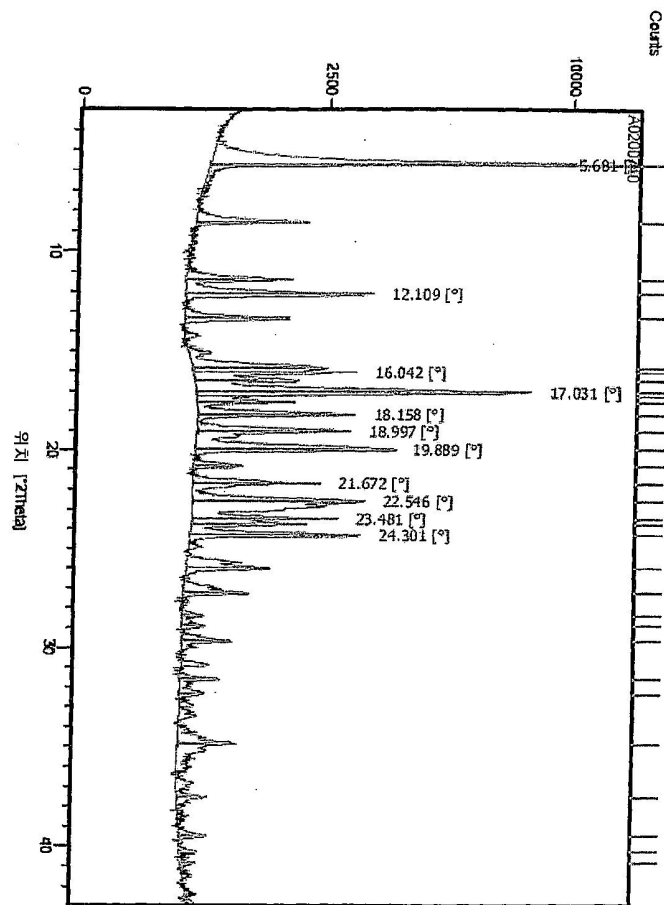
도면5



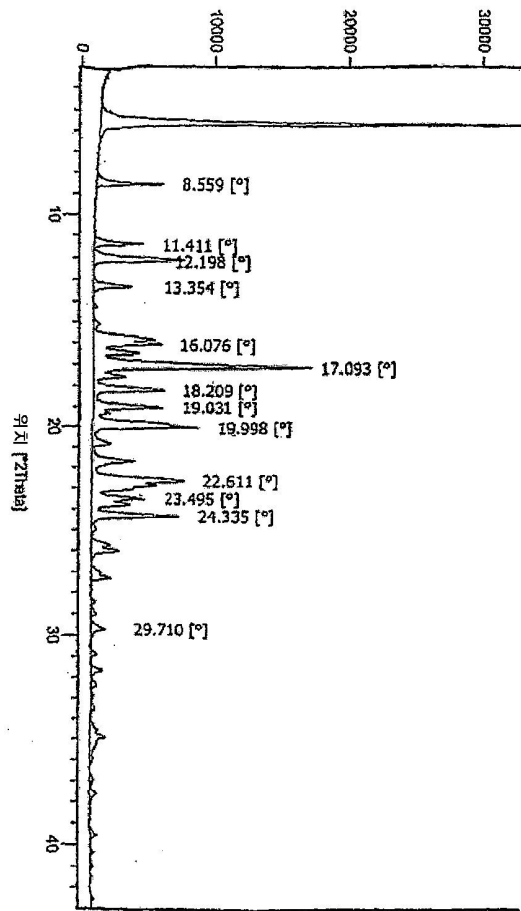
도면6



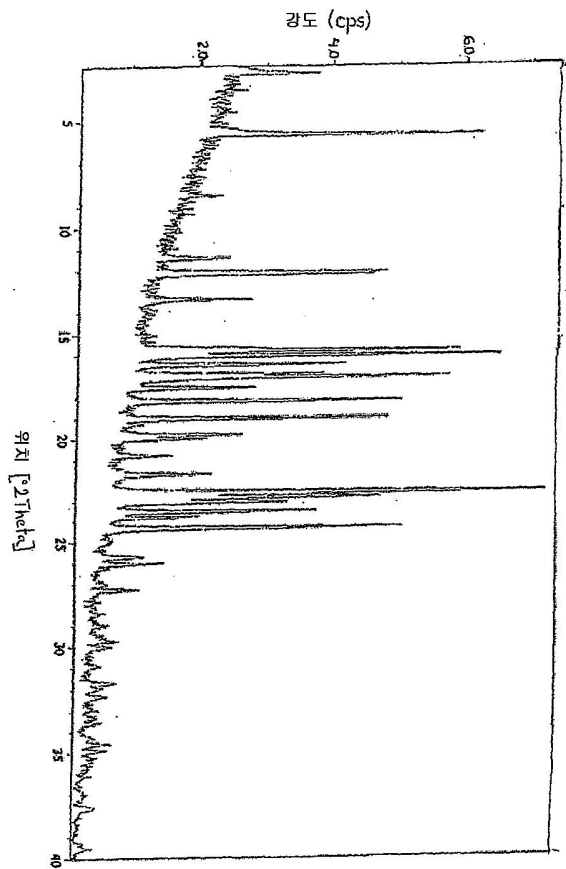
도면7



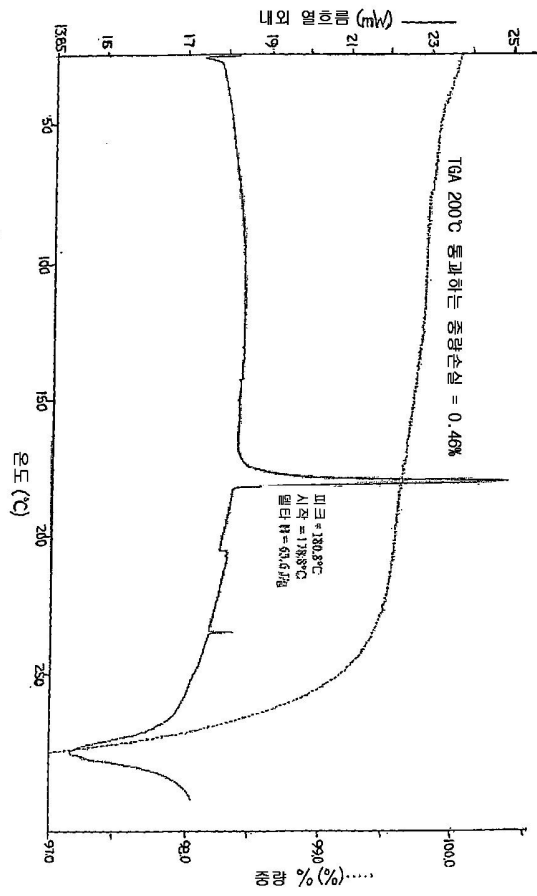
도면7a



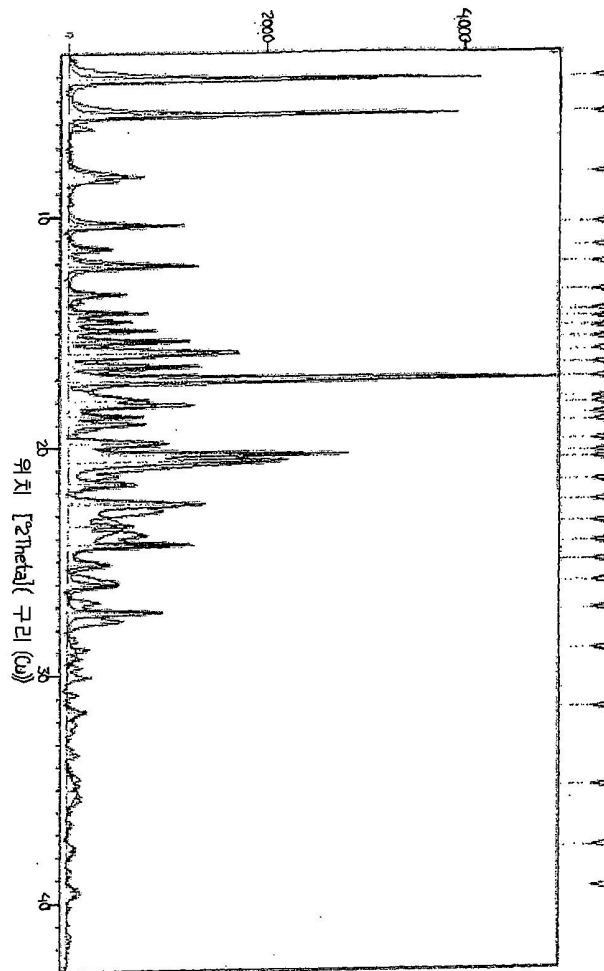
도면7b



도면8



도면9



도면10

