(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 487/04

(45) 공고일자 1989년12월20일
(11) 공고번호 특1989-0005303

(21) 출원번호	특1984-0008042	(65) 공개번호	특1985-0004761
(22) 출원일자	1984년12월18일	(43) 공개일자	1985년07월27일

(30) 우선권주장 562685 1983년12월19일 미국(US)

(71) 출원인 디 엎죤 캄파니 케네스 엠 사이러스
미합중국 미시간주 카라마즈으시

(72) 발명자 스티이브 니콜스
미합중국 미시간주 빅스버어그시 함 317 루우트 2 사우스 제36 스트리이트 12555
폴 앨런 머얼맨
미합중국 미시간주 카라마즈으시 앤도라 아바뉴 3902

(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1717호)

(54) 비흡습성인 결정성 아디나졸람 메탄설포네이트 및 그의 제법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

비흡습성인 결정성 아디나졸람 메탄설포네이트 및 그의 제법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제 배합물을 각종 적합한 투약 형태로 만들 수 있는, 결정상의 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 염의, 향상되고 상업적으로 유효한 제조방법을 제공한다.

아디나졸람은 이제 8-클로로-1-(디메틸아미노)메틸-6-페닐-4H-S-트리아졸로[4,3-a][1,4]벤조디아제핀의 일반명으로 통용된다. 아디나졸람 및 그의 메탄설포네이트염은 모두 미국 특허 제4,250,094호(Hester,Jr. ; 1981. 2. 10일자 특허)와 아울러 일본 타께다 케미탈 인더스트리의 각종 특허에 기술되고 청구되어 있다. 아디나졸람 및 그의 메탄설포네이트 염은 급성 우울증 및 정신분열증을 포함한 정신 질환 환자의 치료에 사용했을때 나타날 수 있는 가능한 징후를 알아보기 위한 약제로서 임상 연구되고 있다.

공정 연구 화학자 및 공학자들은 품질이 좋고 안정한 비흡습성 아디나졸람의 메탄설폰산염을 높은 수율로 제조하는, 상업적으로 유용한 공정을 발견하도록 요청받아 왔다.

아디나졸람의 구조는 약 10년간 발표되어 왔고 의학적 용도에 대한 저서도 있었으나 우리가 알기로는, 그의 약제 배합물을 상업적 규모로 생산하는데 유용한 비흡습성 형태의 아디나졸람 메탄설포네이트의 효과적인 제조방법은 아직 아무도 발표하지 못하였다.

상업적으로 유용한 형태가 되려면, 아디나졸람 메탈설포네이트는 대량용기 내에 방치시켜 놓았을 경우 넓거나 굳은 군집 또는 입단이 생기지 않아 저장기간후 약제 배합 조작시 제약 공장 직원들에 의해 쉽게 취급될 수 있는 "안정한 결정 형태"가 되어야 한다. 더우기 아디나졸람 메탄설포네이트는 제조 공정에서의 용매 사용 및 아디나졸람 메탄설포네이트 제품의 결정격자에 점착된 그의 소량으로 말미암아 야기되는, 공장직원 및 근본적으로는 환자에게 미치는 독물학적 안전성에 대한 가능한 염려를 제거 또는 최소로 하는 공정방식으로 제조되어야 한다. 화학적으로, 제품을 더욱 오염시킬 수 있는 수율 저하 부산물의 생성을 최소로 해야하는 관심도 기울여야 하는데, 이는 아디나졸람 메탄설포네이트염의 제조방법에 기인한 것이며, 예컨대 공정에 사용되는 아디나졸람 출발물질의 결정격자 또는 결정화 용매로 도입될 수 있는 물의 존재시에 국소 과잉량의 메탄 설폰산이 존재함으로써 발생한다.

화학공정 발전에 있어서의 그러한 분야는, 안정성을 높이고 보존기간을 연장시킬 목적으로, 안정한 비흡습성 형태의 아디나졸람 메탄설포네이트를 포함하는 가치있는 약제화합물의 보다 효력있고 새로운 제조공정을 찾기 위해 계속된다.

본 발명의 한가지 목적은, 본질적으로 비흡습성인 아디나졸람 메탄설포네이트의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은, 본질적으로 비흡습성인 아디나졸람의 메탄설포네이트염을 고체, 결정형으로 제조하는 개선된 효과적 공정을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적으로는, 본질상 고리 열린 부산물 및 바람직하지 않은 용매 잔류물이 없으며 비흡습성 결정형태로 제조된 아디나졸람 메탄설포네이트염 자체를 제공하는 것이다.

본 발명의 그외의 목적, 양상 및 장점은 명세서와 특허청구 범위의 전반에 걸쳐 나타나 있다.

간단히 본 발명은, 포장 및 판매를 위하여 각종 적합한 약제 배합물 및 투약형태로 배합되기 까지 대량용기내에 대기하고 있을 때 공기에 안정한 본질상 비흡습성 결정형태의 아디나졸람 메탄설포네이트 자체를 제공한다.

또한 본 발명은, 아디나졸람 유리염기와 C_1 내지 C_2-알칸올 및 부틸아세테이트 또는 C_4 내지 C_6-알킬아세테이트(예 : 펜틸아세테이트 또는 헥실아세테이트) 또는 이들 화합물의 액체 혼합물을 함께 혼합하고 저비등 액체(예 : 메탄올 또는 에탄올)내의 희석 메탄설폰산을 상기 아디나졸람 혼합물에 첨가하되 메탄 설폰산의 양은 산출된 혼합물 내 아디나졸람의 물량을 초과하지 않도록 하고, 산출된 혼합물을 가열하되 혼합물 내 최소한 일부분의 아디나졸람을 용해시켜 아디나졸람 메탄설포네이트염의 생성을 증진시키기에 충분한 온도와 혼합물 내의 모든 C_1 내지 C_2-알칸올 및 물을 제거하기에 충분한 시간으로 진행하며, 산출된 혼합물을 냉각하여 혼합물로 부터 아디나졸람 메탄설포네이트를 침전 및 결정화하며, 산출된 아디나졸람 메탄설포네이트 염을 액체혼합물로 부터 분리해 내는 것으로 구성되는 공정에 의하여, 결정성의 본질상 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 염의 제조방법을 제공한다.

본 발명은 본질상 비흡습성인 아디나졸람 메탄설포네이트 염 자체를 제공하고, 이를 제조하는 직접, 간접적 방법을 기술하고 있다. 본 발명의 아디나졸람 메탄설포네이트 염은, 비-메탄설포네이트 염형태로 부터 아디나졸람을 해리시킨 후, 아디나졸람 유리염기 또는 각종 수화 아디나졸람 산의 염형태로 부터 제조될 수 있다.

본질상 비흡습성인 아디나졸람 메탄설포네이트의 바람직한 직접적 제조방법은, 약 1-15중량%의 아디나졸람 유리 염기를 부틸아세테이트 또는 펜틸아세테이트 또는 헥실아세테이트의 액체 혼합물과 혼합하고(이때, 아디나졸람을 C_1 내지 C_2-알칸올에 혼합하여, 산출된 아디나졸람 C_1 내지 C_2-알칸올/C_4 내지 C_6-알킬아세테이트(V : V)가 1-15 : 99-85가 되도록 하는 것이 바람직하다), 필요에 따라 혼합물을 가열하여 아디나졸람의 용액을 생성하고, C_1 내지 C_2-알칸올/C_4 내지 C_6- 알킬아세테이트 혼합물의 비율은 C_1 내지 C_2- 알칸올 : | C_4 내지 C_6-알킬아세테이트 내의 아디나졸람에 C_1 내지 C_2 알칸올로 희석된 메탄설폰산을 첨가하고(이때 메탄설폰산 농도가 한쪽으로 치우치는 것을 최소한으로 하기 위해 서서히 조절하면서 참가하며, 메탄설폰산의 화학량론적 당량의 혼합물내 아디나졸람 농도에 비하여 모자라도록 한다), 이 혼합물을, 혼합물내 존재하는 메탄올 또는 에탄올 및 본질적으로는 모든 물을 증류 제거하기에 충분한 온도에서 가열한다. 이들 혼합물을 대기압에서 약 1 1/2시간-여러시간 동안 약 110℃-120℃의 온도로 가열하면, 혼합물내 존재하는 메탄올 또는 에탄올 및 본질적으로는 모든 물을 제거하기에 충분하다.

혼합물내 아디나졸람의 용해도 증가를 위해서는, 아디나졸람 유리 염기 또는 그의 수화 메탄설포네이트염을 위한 메탄올 또는 에탄올을 C_4 내지 C_6-알킬아세테이트에 첨가해야 한다는 것이 발견되었다. 혼합물을 가열하면 그안의 C_1 내지 C_2-알칸올 및 모든 물은 증류 또는 공비 제거되기 때문에, 첨가되는 C_1 내지 C_2-알칸올의 양은 용매 혼합물에 우수한 용해성을 제공한다는 것 외에는 중요하지 않다.

C_4 내지 C_6- 알칸올의 양이 C_4 내지 C_6- 알킬아세테이트의 양에 기초하여 약 10-15%(V/V)이면 충분하다. C_4 내지 C_6- 알킬아세테이트와 C_1 내지 C_2- 알칸올을 약 9 : 1(V/V)로 함유하는 용매 혼합물이 바람직하다. C_1 내지 C_2- 알칸올로는 메탄올이 바람직하다. 또한 용매 혼합물내 아디나졸람 유리염기의 농도를 메탄설폰산의 화학량론적 농도보다 높거나 또는 그와 동일하게 유지시킴으로써, 우수한 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 염의 재생을 보장할 수 있다. 또한 이러한 공정에 의하여, 아마도 혼합물내에 과잉의 메탄설폰산과 물의 공존에 기인하여 생기는, 수율저하 고리열린 부산물의 생성을 최소로 할 수 있다. 아디나졸람 유기염기 또는 이에 해당되는 수화아디나졸람 메탄설포네이트 출발물질을 하나 또는 그 외의 용매 혼합물 성분과 혼합한 후, 다른 용매 성분을 첨가할 수 있다. 용매내 아디나졸람의 농도는 중간시험공장 또는 공장 규모의 제조 작업을 위해 묽은 농도(아디나졸람의 농도가 1% W/V 이하 또는 1%에 근접 ; W/V=아디나졸람/용매 혼합물 부피)에서 진한 농도(아디나졸람의 농도가 15% W/V까지 근접 ; W/V는 전술한 바와같다)로 변화할 수 있다.

혼합물내 아디나졸람/메탄설폰산의 화학량론적 비율이 아래에 주어진 비율에 도달할 때까지, 메탄설폰산을 9 : 1 부틸아세테이트/메탄올(V/V)용매 혼합물내의 1% 및 10% 아디나졸람 유리 염기 각각에 다 빨리 한번에 또는 천천히 적가하여 첨가함으로써 실험을 진행한다(반응온도 ; 23℃).

[표]

진행 A.	아디나졸람/ 1%아디나졸람/ 부피(a)	아디나졸람 : H_3CSO_3H 의 비	고리첨가 속도 (e)	고리열린 불순물 (b)
I		1.05	빠름	LT[d] 0.2%
II		0.83	빠름	~[d]8%
III		1.00	빠름	LT 0.2%
IV		0.91	느림	~6%
B. 10% 아디나졸람/부피				
I		0.83	빠름	3.8%
II		1.04	빠름	LT 0.2%
III		0.92	느림	4.1%
IV.(C)		1.01	빠름	0.5%
V		1.01	빠름	LT 0.1%

*각주 :

a-모든 반응은 부틸아세테이트/메탄올의 용매 혼합물내에서 진행됨.

b-아디나졸람 함량에 기초한 면적 퍼센트(5)

c-IV의 아디나졸람 출발물질은 3% W/V의 N-[[4-(2-벤조일-4-클로로페닐)-5-[(디메틸아미노)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]메틸]프탈이미드를 함유한다.

d-LT=이하, ~=약

e-빠름=메탄설폰산을 한번에 신속히 첨가.

느림=메탄설폰산을 조절 적하 방식으로 첨가

낮은 농도 수준에서 실험을 하면 반응 슬러리를 보다 균일하게 표본 추출할 수 있으며 ; 높은 농도에서의 실험 자료는 예기되는 공장 조건과 보다 더 일치되었다. 낮은 농도 및 높은 농도에서의 실험 자료는 합리적으로 양립하며, 반(semi) 정량적 결과에 있어서 약간의 변화는 혼합물의 표본추출이 균일치 못한 탓으로 돌릴 수 있다.

이들 자료에서, 아디나졸람 유리염기가 메탄설폰산의 몰 함량에 비해 약간이라도 많이 존재하면 생성물내 고리열린 불순물이 항상 0.2%이하로 존재한다는 것이 중요하다. 한쪽으로 산도가 치우친 어떠한 메탄설폰산이라도 뜨거운 슬러리가 엷어짐에 따라 중화되므로, 시간이 지나면 고리열린 불순물의 양은 평준화된다. 이 자료는, 아디나졸람 유리염기의 함량에 비해 메탄설폰산이 과잉 존재하는 경우, 분리된 아디나졸람 메탄설포네이트 생성물내에 유용치 않은 많은 양의 고리열린 불순물이 예외없이 발견된다는 것을 보여주고 있다. 분리된 결정성의 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 생성물 내에 고리열린 불순물이 존재함으로 인한 문제를 피하기 위해서는, 탈수 용매계내 아디나졸람에 대한 메탄설폰산의 화학량론적 비율이 1이하가 되도록, 즉 사용되는 메탄설폰산의 양을 아디나졸람 유리염기의 몰당량보다 약간 낮거나 또는 더 높지 않게 유지시키는 것이 좋다.

여기 사용된 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염은, 결정구조 내에 약 0.15중량% 이상의 수화된 물을 갖지 않거나, 대기로부터 물을 흡수하지 않거나 또는 다음 공정이 이루어지기까지 저장 용기내에 방치되어 있을때 아디나졸람설포네이트염 결정입단의 굳은 군집을 형성하지 않는 염을 말한다.

덜 바람직하지만, 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염의 또다른 제조방법 또는 공정은, 열의 힘을 빌어 아디나졸람 유리 염기를 메탄올에 용해시키고, 필요에 따라 원하는 메탄올 내 아디나졸람을 농축하기 위해 용액을 실온 정도로 냉각하고, 메탄올 내 메탄설폰산을 첨가하여, 혼합물을 약 0℃로 냉각할 때 침전을 형성하는 수화된 아디나졸람 메탄설포네이트염을 제조하는 것이다. 침전된 수화 아디나졸람 메탄설포네이트염을 액상에서 분리해 내어 크실렌, 톨루엔, 시클로헥사논, 또는 스켈리솔브 ® V(혼합 C_8C_9 지방족 탄화수소로 구성되며 비등점이 약 240℃-290℃인 석유 용매의 상표)와 같은 고비등 액체(비등점 ; 약 110℃ 이상)와 혼합한다. 이들 중 대표적인 것을 크실렌이다. 아디나졸람 메탄설포네이트/고비등 용매혼합물을 증류장치에 걸고, 물 또는 물/용매 공비혼합물이 여기 연결된 응축장치내에 수거 완료될 때까지 혼합물을 가열한다. 다음, 혼합물을 실온 또는 그 이하로 냉각하여 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염을 침전 및 결정화시킨후, 통상적 방법으로 분리 및 건조시켜 원하는 건조도를 갖게 한다.

약 0.1-0.2중량%의 크실렌 또는 그외의 용매가 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염 결정 생성물내에 검출될 수 있으므로, 후자의 방법은 바람직하지 못하다. 독물학 및 직업 안전성에 관계하는 사람들에 의한 최근에 연구는, 크실렌을 사용하지 말고, 재결정 고정에 쓰이는 전술한 다른 용매들보다 부틸아세테이트 또는 C_5 또는 C_6 -알킬아세테이트를 사용함이 바람직하다고 추천하고 있다. 최종 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 결정성 생성물내의 아디나졸람 중량에 기초하여 0.1중량%를 초과하지 않는 부틸아세테이트 또는 C_5 또는 C_6 - 알킬아세테이트의 잔류 용매량은, 이 경우 중요한 독성 위험을 나타내지 않는다. 그러나, 만약 제거하지 않는다면, 이들 잔류 용매의 존재를 최소로하는 노력을 기울여야 할 것이다.

본 발명을 실시예에 의해 보다 자세히 예중하겠으나, 이에 한정지으려는 것은 아니다.

[실시예 1]

교반용 자석 막대와 응축기를 설치한 10ml의 둥근 바닥 플라스크에 수화된 아디나졸람 메탄설포네이트염 150mg과 시약용 크실렌 5ml을 넣었다. 교반혼합물을 1.33시간에 걸쳐 유욕(油浴) 내에서 가열하여 환류시키고, 약 1시간동안 환류온도를 유지시켜 혼합물에서 물을 제거했다. 유욕의 온도를 약 120℃에서 165℃로 변화시켰다. 산출된 혼합물을 20℃로 냉각하고, 여과에 의하여 아디나졸람 메탄설포네이트 고체를 제거하고, 1ml의 시약용 크실렌으로 세척하고 약 50℃의 진공 오븐내에서 16시간 동안 건조시켜 항량이 약 140mg되도록 했다. 여과의 결과는 매우 우수하여, 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트의 수율은 약 93%이었다.(융점 242°-245℃의 갈색 용해물)

[실시예 2]

본 실시예는 크실렌을 이용하여 더 큰 규모로 실시예 1의 과정을 예중한다.

가지 3개 달린 1리터의 둥근바닥 플라스크에 수화된 아디나졸람 메탄설포네이트 48.98g과 시약용 크실렌 750ml을 첨가했다. 슬러리를 약 136℃에서 환류시키면서 2시간동안 가열 및 교반했다. 딘-스타아크 트랩장치를 사용하여, 존재하는 모든 물을 공비 제거했다. 아디나졸람 메탄설포네이트 출발물질의 뱃치로부터 몇방울의 물만 수거했다. 그러나 냉각시의 유출물은 혼탁하다. 산출된 슬러리를 1.33시간에 걸쳐 약 +15℃로 냉각하고, 여과에 의해 아디나졸람 메탄설포네이트염을 수거했다. 여과의 결과는 매우 우수하였다. 여과된 염을 실온의 크실렌 100ml로 세척했다. 세척된 염을 실온에서 10분간 공기건조시킨후 102℃의 진공오븐에서 136시간동안 건조시켜 회수율 95%의 아디나졸람 메탄설포네이트 비흡습성 염(융점 : 244°-245℃) 44.55g을 얻었다.

[실시예 3]

실시예 1에 기술된 유형의 플라스크 장치에, 수화된 아디나졸람 메탄설포네이트 150mg와 시약용 부틸아세이트 5ml을 첨가했다. 혼합물을 유욕내에서 약 1시간동안 가열하여 환류시킨 후 20℃로 냉각했다. 여과에 의하여 고체를 수거하고, 부틸아세테이트 1ml로 세척한 다음 약 50℃의 진공오븐에서 16시간동안 건조시켜 항량이 131ml 되도록 했다. 여과의 결과는 매우 우수하였다. 수율은 약 87%이었으나, 생산물을 냉각하면 크실렌 사용시의 수율과 거의 같아질 것이다. 이러한 우수한 여과는 크실렌으로부터의 아디나졸람 메탄설포네이트염의 여과와 필적할 만한다. 결정화 작업에 있어서 크실렌 대신 부틸아세테이트 또는 부탄올을 사용하여 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트를 얻을 수 있다.

[실시예 4]

증류 헤드, 질소가스 입구, 첨가 깔때기, 상부 교반기 및 뜨거운 유욕 가열기구가 장치된 가지 3개 달린 5리터의 둥근바닥 플라스크에, 아디나졸람 유리염기 300g, n-부틸아세테이트 3.6리터 및 메탄올 300ml을 첨가했다. 산출된 혼합물을 30℃로 가온하여 모든 고체를 용해시켰다. 빠르게 교반시키면서, 적가 깔때기를 통해 메탄설폰산 77.7g을 서서히 첨가했다. 산출된 혼합물을 교반하고, 반응용기로부터 나오는 메탄올 유출물의 양을 감시하면서 플라스크 내용물의 내부온도를 점차적으로 110℃까지 올렸다. 내부온도가 110°-115℃로된 0.5시간 후(더이상 유출물이 관찰되지 않을 때), 산출된 반응혼합물의 샘플을 제거하고, 그의 고체임을 분리해낸 후 융점을 검사했다. 180°-195℃온도 범위내의 용해작용은, 아디나졸람이 그의 목적하는 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염형태로 불완전하게 전환되었음을 가리킨다. 고체 염 샘플의 융점이 242°-246℃범위내에 있을 때 염형성 반응 및 결정형 교체가 완결된다.

반응이 완결되면, 산출된 혼합물을 주위온도로 냉각하고 여과하여 고체 아디나졸람 메탄설포네이트 비흡습성 염 생성물을 분리한 후 부틸아세테이트로 세척하고 50℃진공오븐에서 하룻밤 건조시켰다. 산출된 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염을 고압 액체 크로마토그래피로 분석하면 최소한 99.6%의 순도를 나타낸다. 수율은 메탄설폰산에 기초하여 98%(약 361g)이다.

[실시예 5]

(대규모의 공정)

대형 반응용기에, 아디나졸람 유리염기 4.44kg(12.61몰)을 채웠다. 질소 기체를 흐르게하여 공기를 제거함으로써 용기의 대기를 불활성화시킨 후 메탄올 60kg을 불활성 반응 용기 속으로 끌어들였다. 산출된 혼합물을 40℃로 가열하여 용액을 전개시켰다. 멸균 여과 패드를 통해 40℃에서 용액을 여과하고 메탄올 2갈론으로 씻어냈다. 여액을 깨끗한 반응용기로 옮기고 25℃로 냉각한 후 7.3리터 메탄올내 메탄설폰산 1,263(13.14몰)의 용액으로 5분간 처리했다.

메탄설폰산 용액 첨가의 마지막에, 혼합물을 0℃로 냉각하기 시작했다. 냉각 약 10분후에, 다소 두꺼워진후 얇아져 버리는 백색 침전이 관찰되었다. 반응용기의 내용물을 0℃에서 여과하여 축축한 여과 케이크를 만들었다. 이 여과 케이크(흡습형태의 아디나졸람 메탄설포네이트염)를 다시 반응용기에 옮기고, 25-30갈론의 크실렌과 혼합했다. 용기내 산출된 혼합물을 증류장치에 걸고, 반응용기의 온도가 135℃로 될때까지 혼합물을 가열, 증류했다(용기 자켓내에 유리증기를 사용한 후, 압력 증기를 사용하여 실시). 증류는 약 70℃에서 물/크실렌 공비 유출물로 개시되었다. 135℃에서 반응용기와 그의 내용물을 환류형식으로 바꾸어 135℃에서 0.5시간 동안 환류시켰다. 반응용기의 내용물을 서서히 실온으로 냉각했다. 용기의 내용물을 여과하고, 혼합 헥산 스켈리솔브 ® B 3갈론으로 세척했다. 여과된 고형의 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염을 70℃, 진공하에 2일간 건조시켰다. 이러한 과정으로 생성된 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염의 수율은 약 4.44-78.6%이다.

아디나졸람 메탄설포네이트의 특징적 비흡습 형태는 이러한 염형태 생성물 샘플의 적외선(IR) 스펙트럼에 의해 알 수 있다.

[실시예 6]

(대규모의 바람직한 공정)

질소기체로 공기를 제거한 커다란 시험 공장 규모의 스테인레스강 반응용기에, 아디나졸람 유리염기 9.2kg을 반응기 맨홀을 통하여 첨가했다(이때 통풍관을 사용).

화학 기사는 장갑, 방독면 및 안면 보호장치를 사용해야 한다. 반응기 맨홀 뚜껑을 닫고 질소 수세에 의해 반응용기의 공기를 비웠다. 접지 드럼으로부터의 진공에 의하여 반응 용기에 96.8kg의 n-부틸아세테이트를 끌어들였다.

다음, 접지드럼으로부터 무수메탄올 7.3kg을 반응용기로 끌어들였다.

반응용기의 내용물을 교반하면서 35℃로 가열하여 혼합물내의 아디나졸람 고체를 용해시켰다. 혼합물을 계속 가열하면서, 폴리에틸렌 관과 연결된 유리병으로 부터의 진공을 사용하여 반응 용기에 메탄설폰산 2.382kg을 끌어들였다. 진공 상태는 질소가스로 인해 깨어진다.

산출된 혼합물을 빠르게 교반하고(이때 혼합물은 두꺼워진다), 혼합물내의 메탄올 및 물을 증류제거하면서 110℃로 서서히 가열했다.

110℃에서 2시간 동안 교반혼합물을 가열한 후 반응 혼합물의 샘플을 취하고, 융점에 의해서 반응의 완결을 점검했다. 아디나졸람 메탄설포네이트염의 융점이 242°-246℃일때 반응이 완결된 것으로 간주한다. 고체는 자유 유동성을 가져야 하며, 반응이 완결되고 교반이 중단되면 재빨리 정돈되어야 한다.

산출된 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 50.08㎝(20인치) 스테인레스강 접지 여과기를 통하여 고체를 여과했다. 여과된 고체를 부틸아세테이트로 씻어냈다.

산출된 결정성 아디나졸람 메탄설포네이트염을 50℃ 진공오븐에서 3일간 건조시켰다. 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트 11.0kg이 수득되었다. (94%의 수율).

(57) 청구의 범위

청구항 1

본질상 비흡습성인 결정성 아디나졸람 메탄설포네이트.

청구항 2

아디나졸람 유리염기를, C_1 내지 C_2- 알칸올 및 C_4 내지 C_6- 알킬아세테이트 또는 그의 혼합물과 혼합하고, 저 비등액체내의 희석 메탄설폰산을 상기 아디나졸람 혼합물에 첨가하되, 메탄설폰산의 양은 산출된 혼합물내 아디나졸람의 몰량을 초과하지 않도록 하고, 산출된 혼합물을 가열하되, 혼합물내 아디나졸람을 용해시키고 아디나졸람 메탄설포네이트염의 생성을 증진시키기에 충분한 110-120℃의 온도와 혼합물내의 모든 C_1 내지 C_2- 알칸올 및 물을 제거하기에 충분한 1 1/2시간-6시간 동안 진행하고, 산출된 혼합물을 냉각하여 혼합물로부터 아디나졸람 메탄설포네이트를 침전 및 결정화시키며, 산출된 아디나졸람 메탄설포네이트염을 액상으로부터 분리시키는 것으로 구성되는, 결정성의 본질상 비흡습성인 아디나졸람 메탄설포네이트의 제조방법.

청구항 3

(a) 수화된 아디나졸람 메탄설포네이트를 크실렌, 톨루엔, 시클로헥사논 및 C_8 내지 C_9- 지방족 탄화수소를 함유하며 비등점이 약 240°-290℃인 석유용매로 이루어지는 군에서 선정된 액체를 함유하는 비등점 110℃이상인 액체와 혼합하고, (b) 단계(a)에서 생성된 혼합물을 증류하여 물을 제거하고, (c) 단계(b)에서 생성된 혼합물을 냉각하여 액체 혼합물 내에서 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트를 침전 및 결정화시키며, (d) 단계(c)의 액체 혼합물로부터 결정성인 본질상 비흡습성 아디나졸람 메탄설포네이트염을 분리시키는 것으로 구성되는, 결정성의 본질상 비흡습성인 아디나졸람 메탄설포네이트의 제조방법.