



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월23일
 (11) 등록번호 10-1851118
 (24) 등록일자 2018년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 231/24 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01) *C07C 309/04* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7030931
- (22) 출원일자(국제) 2011년04월06일
 심사청구일자 2016년04월04일
- (85) 번역문제출일자 2012년11월26일
- (65) 공개번호 10-2013-0094212
- (43) 공개일자 2013년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/055309
- (87) 국제공개번호 WO 2011/134763
 국제공개일자 2011년11월03일
- (30) 우선권주장
 10161207.5 2010년04월27일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2009074478 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 뉴론 파마슈티칼즈 에스. 피. 에이.
 이탈리아 아이-20091 밀란 브레쇼 비아 엘. 아리
 오스토 21
- (72) 발명자
 지오르다노 클라우디오
 이탈리아 아이-20123 밀라노 1 비아 카를로 오타
 비오 코르나지아
 발트포겔 에르빈
 스위스 체하-4147 애쉬 18 라이나허슈트라쎄
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 이선화

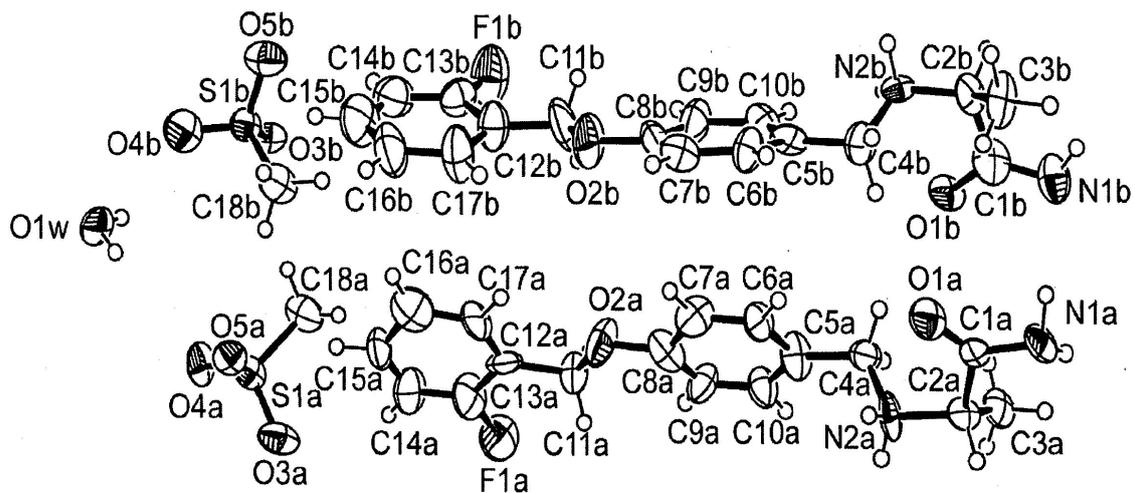
(54) 발명의 명칭 **랄핀아미드 메탄설포네이트 염들 또는 이들의 R-에난티오머들의 제조 방법**

(57) 요약

본 발명은 화합물 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드, 즉, 랄핀아미드 또는 각각의 R-에난티오머와 메탄설포산과의 염을 형태 A로서 확인된 결정성 무수 다형체의 형태로 높은 수율 및 매우 높은 에난티오머적 순도 및 화학적 순도로 제조하고/하거나 정제하기 위한 신규한 방법에 관한 것이고, 여기서, 상기 염은

(뒷면에 계속)

대표도



유전독성 효과를 갖는 불순물, 예를 들면, (C₁-C₅)알카닐메탄설포네이트, 및 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매, 예를 들면, (C₁-C₅)알칸올 또는 저급 알칸산과의 이의 에스테르를 실질적으로 함유하지 않는다. 당해 방법은 (i) 물, 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이의 물과의 혼합물로부터 상기 염을 제조 및/또는 결정화하거나, (ii) 상기 고체 염을 (a) 물, (b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물, (c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로 슬러리화하거나, (iii) 상기 고체 염을 고도의 상대 습도를 갖는 공기 스트림에 노출시키고, 상기 수득된 생성물이 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 결정의 전부 또는 일부로 이루어지는 경우, 상기 생성물에서 물을 제거함으로써 상기 생성물을 무수 형태 A 결정으로 전환시킴을 포함한다. 알편아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H는 유전독성 효과를 갖는 상기 불순물 및/또는 이의 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하지 않는 결정성 무수 다형체 A를 수득하기 위한 유용한 중간체이고, 고체 용량형, 특히 변형된 방출 제형의 설계 및 개발에 있어서 상당한 이점을 제공하는 물리화학적 프로필을 나타낸다.

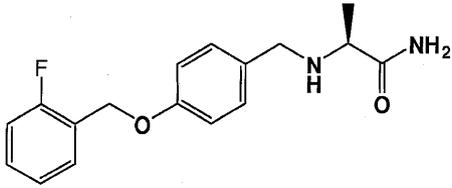
명세서

청구범위

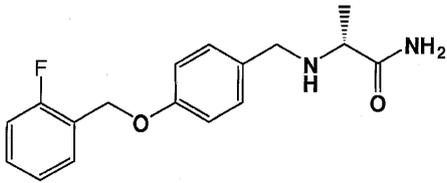
청구항 1

화학식 Ia의 화합물 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 랙틴아미드 또는 화학식 I'a의 각각의 R-에난티오머와 메탄설폰산과의 염을 형태 A로서 확인된 결정성 무수 다형체 형태로 제조하고/하거나 정제하는 방법으로서,

화학식 Ia



화학식 I'a



상기 다형체 형태는 6.93; 7.80; 9.66; 11.38; 12.04; 13.02; 13.82; 15.60; 16.36; 16.62; 17.52; 17.83; 18.75; 19.35; 19.70; 20.34; 20.69; 21.20; 22.69; 22.95; 23.23; 23.50; 24.80; 25.24; 25.8056; 26.01; 27.84; 28.07; 28.55; 29.16; 29.82; 30.77; 31.50; 31.95; 32.38; 33.37; 33.96; 34.61; 34.95; 36.02; 36.46; 37.38; 38.04; 39.66에서 ° 2θ로 표현되는 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(PXRD: X-ray powder diffraction pattern)을 나타내고,

여기서, 하나 이상의 (C₁-C₅)알킬메탄설포네이트(들)로 이루어진, 유전독성 효과(genotoxic effect)를 갖는 각각의 불순물의 함량이 0.05ppm 미만이고, 하나 이상의 (C₁-C₅)알칸올(들)로 또는 저급 알칸산(들)과의 이의 에스테르(들)로 이루어진, 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 각각의 잔류 용매의 함량이 6ppm 미만이고,

상기 방법은

(i) 상기 염을

a) 물,

b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물 및

c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매 중의 용액으로부터 결정화하여 제조 또는 정제하거나,

(ii) 1.5μg/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을

a) 물,

b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물 및

c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화시키거나,

(iii) 1.5μg/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이

의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을, 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 제거하기 위해 5°C 내지 30°C의 온도에서 65% 보다 높은 상대 습도를 갖는 공기 스트림에, 상대 습도 및 온도에 따라 상기 제거를 가능하게 하는 일정 시간 동안 노출시키고;

(iv) 이렇게 하여 수득된 염의 생성된 결정형은 4.09; 7.09; 10.06; 11.64; 12.34; 16.38; 17.00; 17.47; 19.26; 20.11; 20.63; 21.34; 21.97; 23.35; 23.86; 24.12; 25.29; 27.15; 27.61; 28.02; 28.74; 29.62; 30.02; 30.51; 31.29; 31.81; 32.89; 33.35; 33.93; 35.10; 35.39; 35.62; 36.22; 38.91; 39.50에서 ° 2θ로 표현되는 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는, 형태 H로서 확인된 결정성 반수화물 유사다형체 형태, 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물이고;

(v) 상기 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환됨을 특징으로 하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) 상기 염을

a) 물 및

b) 물과 아세트론 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매 중의 용액으로부터 결정화하여 제조 또는 정제하거나,

(ii) 1.5µg/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을

a) 물 및

b) 물과 아세트론 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화시키거나,

(iii) 1.5µg/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을, 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 제거하기 위해 5°C 내지 30°C의 온도에서 65% 보다 높은 상대 습도를 갖는 공기 스트림에, 상대 습도 및 온도에 따라 상기 제거를 가능하게 하는 일정 시간 동안 노출시키고;

(iv) 이렇게 하여 수득된 염의 생성된 결정형은 4.09; 7.09; 10.06; 11.64; 12.34; 16.38; 17.00; 17.47; 19.26; 20.11; 20.63; 21.34; 21.97; 23.35; 23.86; 24.12; 25.29; 27.15; 27.61; 28.02; 28.74; 29.62; 30.02; 30.51; 31.29; 31.81; 32.89; 33.35; 33.93; 35.10; 35.39; 35.62; 36.22; 38.91; 39.50에서 ° 2θ로 표현되는 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는, 형태 H로서 확인된 결정성 반수화물 유사다형체 형태, 또는 상기 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H와 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물이고;

(v) 상기 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환됨을 특징으로 하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 (C₁-C₅)알킬메탄설포네이트(들)가 메틸 메탄설포네이트, 에틸 메탄설포네이트 및 이소프로필 메탄설포네이트로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 (C₁-C₅)알칸올(들)이 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 저급 알칸산(들)과의 에스테르(들)가 아세테이트(들)인, 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 (C₁-C₅)알킬메탄설포네이트(들)가 메틸 메탄설포네이트, 에틸 메탄설포네이트 및 이소프로필 메탄설포네이트로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 (C₁-C₅)알칸올(들)이 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택되는, 방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 저급 알칸산(들)과의 에스테르(들)가 아세테이트(들)인, 방법.

청구항 9

제2항의 단계 (i) a) 또는 제6항에 있어서, 상기 락탐아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염이, 물로부터의 상기 각각의 염의 결정화에 의해 또는 물에서의 상기 각각의 유리 염기와 메탄설포산과의 반응에 의한 결정화에 의해 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H로 수득되고, 수득된 상기 형태 H 염은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환되는, 방법.

청구항 10

제2항의 단계 (i) b) 또는 제6항에 있어서, 상기 락탐아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염이, 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터의 상기 각각의 염의 결정화에 의해 또는 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물에서의 상기 각각의 유리 염기와 메탄설포산과의 반응에 의해 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물로서 수득되고, 상기 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H, 또는 상기한 이의 혼합물은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환되는, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 결정화가 형태 H 시드 결정의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 결정화가 형태 H 시드 결정의 존재하에 수행되는, 방법.

청구항 13

제2항의 단계 (ii) 또는 제6항에 있어서, 1.5 μ g/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전 독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 락탐아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 무수 다형체 형태 A의 고체 염 배치가, (a) 물 및 (b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화되고, 여기서, 상기 수득된 생성물은 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물로 이루어지며, 상기 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환되는, 방법.

청구항 14

제2항의 단계 (iii) 또는 제6항에 있어서, 1.5 μ g/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전 독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 락탐아미드 메탄설포네이트 염 또는 이의 R-에난티오머의 고체 염 배치가, 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 제거하기 위해 5 $^{\circ}$ C 내지 30 $^{\circ}$ C의 온도에서 65% 보다 높은 상대 습도를 갖는 공기 스트림에, 상대 습도 및 온도에 따라 상기 제거를 가능하게 하는 일정 시간 동안 노출되고, 여기서, 상기 수득된 생성물은 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물로 이루어지며, 상기 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물은 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환되는, 방법.

청구항 15

제1항의 단계 (i) a) 또는 제3항에 있어서, 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설폰네이트 염이, 물 중의 상기 각각의 염의 용액을 실온에서 증발시켜 서서히 농축시킴으로써 결정성 무수 다형체 형태 A로 수득되는, 방법.

청구항 16

제1항의 단계 (i) c) 또는 제3항에 있어서, 상기 락핀아미드 메탄설폰네이트 염 또는 이의 R-에난티오머가, 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터의 상기 각각의 염의 결정화에 의해 또는 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물에서의 상기 각각의 유리 염기와 메탄설폰산과의 반응에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 수득되는, 방법.

청구항 17

제1항의 단계 (ii) c) 또는 제3항에 있어서, 1.5 μ g/일의 섭취 한계치를 초과하는 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 락핀아미드 메탄설폰네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 무수 형태 A의 고체 염 배치가 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화되는, 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 락핀아미드 메탄설폰네이트 염 또는 이의 R-에난티오머가, 3:1 내지 10:1(w/w) 비의 물과 염의 혼합물을 65 $^{\circ}$ C까지 가열하고, 상기 용액에 반수화물 유사다형체 형태 H 시드 결정을 가하고, 상기 혼합물을 1시간 이하 동안 55 $^{\circ}$ C 내지 65 $^{\circ}$ C에서 유지시킨 다음, 상기 혼합물을 2 내지 6시간내에 5 $^{\circ}$ C 내지 15 $^{\circ}$ C로 점차적으로 냉각시켜 상기 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H의 침전물을 수득함을 포함하는 결정화에 의해 정제되는, 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설폰네이트 염이, 3:1 내지 10:1 (w/w) 비의 물과 염의 최종 혼합물을 형성하기에 충분한 양의 물 중의 상기 각각의 유리 염기의 현탁액 또는 에멀전에 70 $^{\circ}$ C 내지 90 $^{\circ}$ C에서 화학양론적으로 필요한 양의 50 내지 70%에 상응하는 양의 메탄설폰산을 가하여 용액을 형성한 다음, 온도를 60 $^{\circ}$ C 내지 70 $^{\circ}$ C로 유지시킴으로써 화학양론적으로 보충되는 양(stoichiometrically complementary amount)의 메탄설폰산 또는 3몰% 이하의 소량의 초과량 또는 부족량의 메탄설폰산을 가하고, 상기 용액에 반수화물 유사다형체 형태 H 시드 결정을 55 $^{\circ}$ C 내지 65 $^{\circ}$ C에서 가한 다음, 온도를 5 $^{\circ}$ C 내지 15 $^{\circ}$ C로 점차적으로 낮추어 상기 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H의 결정화를 완료함을 포함하는 반응에 의해 제조되는, 방법.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설폰네이트 염이, 실온에서 락핀아미드 유리 염기 또는 이의 R-에난티오머를 등분자량(equimolecular amount)의 메탄설폰산 또는 3몰% 이하의 소량의 초과량 또는 부족량의 메탄설폰산을 함유하는 물 용액(여기서, 물과 상기 산의 비는 3:1 내지 10:1 (w/w) 비의 물과 염의 최종 혼합물을 형성하기에 충분하다)에 가하고, 상기 혼합물을 65 $^{\circ}$ C 내지 70 $^{\circ}$ C로 가열하고, 상기 수득된 용액에 반수화물 유사다형체 형태 H 시드 결정을 60 $^{\circ}$ C 내지 65 $^{\circ}$ C에서 가한 다음, 상기 혼합물을 5 $^{\circ}$ C 내지 15 $^{\circ}$ C로 점차적으로 냉각시켜 상기 염을 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H로 수득함을 포함하는 반응에 의해 제조되는, 방법.

청구항 21

제10항에 있어서, 상기 메탄설폰네이트 염의 결정화 또는 제조에 사용되는 상기 용매가 5:95 내지 30:70 (w/w) 비의 물과 아세톤의 혼합물 및 5:95 내지 25:75 (w/w) 비의 물과 메틸 에틸 케톤의 혼합물로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 락핀아미드 메탄설폰네이트 또는 이의 R-에난티오머의 상기 결정성 무수 다형체 형태 A가, 상기 각각의 유리 염기를 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물에 용해시켜 수득된 용액에

메탄설폰산을 1:3 내지 1:10 (w/w)의 비로 50℃ 내지 80℃에서 서서히 가함을 포함하는 반응에 의해 제조되는, 방법.

청구항 23

제13항에 있어서, 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 무수 다형체 형태 A의 상기 고체 염 배치를, 10℃ 내지 40℃의 가변적인 온도에서, (a) 물 및 (b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매를, 상기 용매 중의 상기 고체 결정의 현탁액을 형성하기에 충분하지만 이들을 상기 작업 온도에서 상당한 정도로 용해시킬 수는 없는 양으로 사용하여, 사용되는 물의 양 및 선택된 작업 온도에 따라 좌우되는 시간 기간 동안 교반함을 포함하는, 방법.

청구항 24

제13항에 있어서, 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 무수 다형체 형태 A의 상기 고체 염 배치를, 실온에서 24시간 동안, 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 및 이들의 혼합물로부터 선택된 용매를, 상기 용매 중의 상기 고체 결정의 현탁액을 형성하기에 충분하지만 이들을 작업 온도에서 상당한 정도로 용해시킬 수는 없는 양으로 사용하여, 상기 용매의 양 및 상기 선택된 작업 온도에 따라 좌우되는 시간 동안 교반함을 포함하고, 이에 의해 상기 메탄설포네이트 염이 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로서 수득되는, 방법.

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항 또는 제3항에 있어서, 일정 중량으로 될 때까지 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염을 감압하에 95℃ 내지 120℃에서 가열하여 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H 염을 결정성 무수 다형체 형태 A 염으로 전환시킴으로써, 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 상기 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H로부터 상기 결정수를 제거함을 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 염을 98℃ 내지 102℃에서 가열하는, 방법.

청구항 28

4.09; 7.09; 10.06; 11.64; 12.34; 16.38; 17.00; 17.47; 19.26; 20.11; 20.63; 21.34; 21.97; 23.35; 23.86; 24.12; 25.29; 27.15; 27.61; 28.02; 28.74; 29.62; 30.02; 30.51; 31.29; 31.81; 32.89; 33.35; 33.93; 35.10; 35.39; 35.62; 36.22; 38.91; 39.50에서 ° 2θ로 표현되는 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(PXRD)을 나타내는, 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H.

청구항 29

제28항에 있어서, 다음의 특징들을 나타내는 것으로 추가로 확인되는, 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H:

(a) 다음의 단결정 X선 결정학적 분석 결정 파라미터:

- 셀 파라미터: a = 5.844(4) Å
- Å = 앙스트롬 b = 15.221(10) Å
- ° = 도 c = 21.670(15) Å
- α = 90°
- β = 96.361(10)°
- γ = 90°

$$V = 1916(2)\text{\AA}^3$$

스페이스 그룹 P2₁, 단사정계

Z(다중성) 2

밀도 계산치(g/cm³) 1.413

여기서, a, b 및 c는 단위 셀의 변들의 길이를 정의하고; α, β 및 γ는 셀의 변들의 상대적 각도를 정의하고; V는 셀의 용적을 정의한다;

(b) 칼 피셔 분석(Karl Fisher analysis)은 2.2중량%의 물 함량을 나타내고, 이는 2몰의 띄핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머에 대해 1몰의 물이 존재하는 것과 일치한다;

c) TGA 패턴은 95°C에서 2.14%의 중량 손실을 나타내고, 이는 2몰의 띄핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머에 대해 1몰의 물이 존재하는 것과 일치한다;

d) DSC 패턴은 두 개의 흡열 피크: 95.1±2°C에서의 1차 흡열 및 241.3±0.3°C에서의 2차 흡열을 나타낸다;

e) 고체상 ¹³C-CPMAS/NMR 패턴은 다음의 화학적 이동(ppm)을 나타낸다: 13.5; 39.05; 40.02; 44.6; 49.3; 51.9; 54.0; 56.7; 57.4; 61.2; 83.0; 84.0; 85.0; 97.0; 111.3; 113.2; 116.6; 121.6; 124.1; 126.9; 129.0; 129.7; 133.1; 156.7; 169.1; 182.0; 185.5; 189.0; 193.9; 196.45; 199.2; 201.0; 202.0; 205.0.

청구항 30

삭제

청구항 31

제28항 또는 제29항에 기재된 화합물을 활성 성분으로서 함유하는, 약제학적 제형.

청구항 32

제31항에 있어서, 변형된 방출 제형인, 약제학적 제형.

청구항 33

제32항에 있어서, 정제 또는 피복 정제인, 약제학적 제형.

청구항 34

제31항에 있어서, 활성 성분으로서, 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H로서의 띄핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머를 각각 유리 염기 40mg, 80mg, 160mg 및 320mg에 상응하는 양으로 함유하는, 약제학적 제형.

청구항 35

제28항 또는 제29항에 있어서, 하나 이상의 (C₁-C₅)알킬메탄설포네이트(들)로 이루어진, 유전독성 효과를 갖는 각각의 불순물의 함량이 0.05ppm 미만이고, 하나 이상의 (C₁-C₅)알칸올(들)로 또는 저급 알칸산(들)과의 이의 에스테르(들)로 이루어진, 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 각각의 잔류 용매의 함량이 6ppm 미만인, 띄핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 무수 다형체 형태 A의 제조를 위한 중간체로서 사용되는, 띄핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H.

청구항 36

제28항 또는 제29항에 기재된 띄핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H를, 가열시 결정수의 제거에 의해 결정성 무수 다형체 형태 A 염으로 전환시키는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 반수화물 유사다형체 형태 H 염을 일정 중량으로 될 때까지 감압하에 95°C 내지 120°C에

서 가열하는, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 형태 H 염을 98℃ 내지 102℃에서 가열하는, 방법.

청구항 39

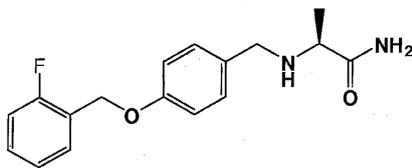
제36항에 있어서, 상기 작업되는 감압이 20mmHg인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드, 즉, 화학식 Ia의 라핀아미드 또는 화학식 I'a의 각각의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 제조 및/또는 정제를 위한 신규한 방법에 관한 것이다:

[0002] 화학식 Ia



[0003]

[0004] 본 발명의 방법은 상기 염을 공업적 규모의 제조를 위해 필요한 높은 수율 및 매우 높은 에난티오머적 순도 및 화학적 순도로 제조할 수 있으며, 여기서, 상기 염은 유전독성 효과(genotoxic effect)를 갖는 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는다.

배경 기술

[0005] 선행 기술

[0006] 라핀아미드의 몇가지 염이 선행 기술(WO 제90/14334호; P. Pevarello et al., J. Med. Chem., 1998, 41:579)에 기재되어 있다. 라핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염은 과킨슨병, 발작, 통증(혼합성 및 복합 통증(mixed and combined pain) 포함), 편두통, 양극성 장애, 우울증, 심혈관 장애, 염증 장애, 비뇨생식기 장애, 대사 장애, 위장관 장애, 인지 장애 및 정신 장애를 포함한 몇가지 장애의 치료용 약제를 제조하는데 사용하기에 특히 유용하다(참조: WO 제90/14334호, WO 제99/35125호, WO 제03/020273호, WO 제2004/089353호, WO 제2005/102300호, WO 제2004/062655호, WO 제2005/018627호, WO 제2005/070405호, WO 제2006/027052호, WO 제2007/144153호, WO 제2009/080470호 및 WO 제2009/109334호; Stummann T.C. et al., Eur J Pharmacol 2005, 510: 197-208; Shi-Hong Zhang et al., Pain 2008, 139:293-305; Yamane H. et al., Exp. Neurol. 2007, 208(1):63-72).

[0007] 라핀아미드 및 각각의 R-에난티오머의 고순도 메탄설포네이트 염의 공업적 규모의 제조는 WO 제2007/147491호 및 WO 제2009/074478호에 기재되어 있다.

[0008] 일반적으로, 라핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 염의 제조는 공정의 마지막 단계에서 각각의 염기를 적합한 약제학적으로 허용되는 산으로 염화시킴을 포함한다.

[0009] 특히 약제학적 용도에 적합한 유기 산과의 염은 일반적으로 선택된 화학양론적 양의 산을 유기 용매 중의 상용하는 염기의 용액에 가함으로써 합성된다.

[0010] 선행 기술에 기재된 라핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 제조 및 결정화에 따르면, 이소프로판올 또는 에틸아세테이트가 용매로서 사용된다.

[0011] 특히, WO 제2007/147491호와 WO 제2009/074478호 둘 다는 이소프로판올(2-프로판올)로부터의 라핀아미드의 메탄설포네이트 염의 결정화를 기재하고 있다.

[0012] 에틸 아세테이트로부터의 라핀아미드의 3-플루오로 유사체(즉, 사핀아미드)의 메탄설포네이트 염의 제조 및 결정화는 WO 제2007/147491호와 WO 제2009/074478호 둘 다에 기재되어 있다. 이러한 후자의 문헌은 또한 이소프

로판올 또는 에틸 아세테이트로부터의 락핀아미드 메탄설포네이트 염의 R-에난티오머의 제조 및 결정화를 기재하고 있다(참조: WO 제2006/027052호).

- [0013] WO 제2007/147491호(실시에 13, 표 5) 및 WO 제2009/074478호(실시에 21, 표 6) 둘 다는 아세톤-물의 혼합물로부터의 사핀아미드 메탄설포네이트의 결정화를 기재하고 있다. 두가지 경우 모두에서 보고된 수율(18 내지 20%)은 이소프로판올 또는 에틸 아세테이트의 사용으로부터 야기되는 수율(일반적으로 90% 초과)과 비교하여 훨씬 낮으며, 따라서, 이의 2-플루오로 유사체의 공업적 규모 제조 및 정제 방법에 있어서 상기 용매 혼합물의 어떠한 사용도 시사하고 있지 않다.
- [0014] 더욱이, WO 제2007/147491호 또는 WO 제2009/074478호는 결정화 용매로서 아세톤-물의 혼합물을 사용함으로써 수득되는 사핀아미드 메탄설포네이트 생성물의 다형체 및 유전독성 불순물 또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 용매의 잔류 함량에 대한 어떠한 기재도 제공하고 있지 않다.
- [0015] 지금까지, 선행 기술 방법으로 수득된, 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트는 HPLC 순도, 에난티오머적 순도, 및 CYP 450 효소에 대한 억제 효과 및 HERG 채널 차단 특성을 갖는 불순물(WO 제2007/147491호 및 WO 제2009/074478호)로서의 각각의 비스-벤질화 부산물, (S) 또는 (R)-2-[3-(2-플루오로벤질)-4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드의 함량을 측정하기 위해 분석되었다. 용점 이외에, 고체상 형태에서의 이들 염의 어떠한 물리적 특성도 상기 인용된 선행 기술에 보고되어 있지 않다.
- [0016] 발명의 배경
- [0017] 일반적으로, 4급 암모늄 염을 제외하고는, 시판되거나 의학 연구 활동 하에 있는 아미노 그룹을 함유하는 활성 약제학적 성분(active pharmaceutical ingredients: API)의 염은 일반적으로 상응하는 아민을 유기 산 또는 무기 산과 접촉시킴으로써 제조되고, 용매로부터 결정화된다; 예를 들면, 다음의 메탄설포네이트 염(메실레이트): 아미테프린 메실레이트(RN 1421-68-7), 베타히스틴 메실레이트, 브로모크립틴 모노메실레이트(25614-03-3), 테페록사민 메실레이트, 디하이드로에르고크리스틴 메실레이트, 디하이드로에르고타민 메실레이트, 독사진 메실레이트, 페플록사신 모노메실레이트 디하이드레이트(RN 70458-95-6), 넬피나비르 메실레이트(RN 159989-65-8), 페르골리드 메실레이트(RN 66104-23-2), 펜톨아민 메실레이트 및 사퀴나비르 모노메실레이트(RN 149845-06-7)의 제조, 및 인디나비르 설페이트(RN 157810-81-6), 오모코나졸 니트레이트(RN 83621-06-1), 퀴닌 설페이트(RN 549-56-4), 라세페민 하이드로겐 푸마레이트(RN 1590-35-8), 라모세트론 하이드로클로라이드(RN 132907-72-3) 및 로피바카인 하이드로클로라이드(RN 98717-15-8)와 같은 API의 다른 염의 제조를 참고한다.
- [0018] 염의 결정화는 잠재적 위험 감소를 기초로 하여 다음과 같이 분류될 수 있는 불순물을 제거함으로써 염 순도를 증가시키는 것을 목적으로 한다[참조: Duane A. Pierson et al., Organic Process Research and Development, 2009, 13(2):285 -291]:
- [0019] 1등급(class) - 유전독성 및 발암성인 것으로 공지된 불순물
- [0020] 2등급 - 유전독성인 것으로 공지된 불순물
- [0021] 3등급 - API와 관련이 없는 미지의 유전독성 가능성을 갖는 알러징 구조물(alerting structure)
- [0022] 4등급 - API와 관련되는 알러징 구조
- [0023] 5등급 - 알러징 구조가 아님
- [0024] 특허 목적하는 API 염의 제조, 이의 결정화 및 다른 종류의 API 정제를 위해, API 제조 공정의 마지막 단계에서 사용되는 용매는 용매와 기질 둘 다의 특성을 고려하여 선택되어야 한다. 사용되는 용매는 불활성이어야 한다. 불활성 용매란 일반적으로 API의 염, API 및/또는 염 형성 산 또는 염 형성 염기와 반응하지 않는 용매를 의미한다.
- [0025] 용매로부터의 결정화가 API의 염으로부터 불순물을 제거하기 위한 중요한 도구이기는 하지만, 부적합한 용매가 사용되는 경우, 결정화된 염이 새로운 불순물로 오염될 수 있다.
- [0026] EMEA(European Medicine Agency)는 API 제조 방법에서 통상적으로 사용되는 유기 용매를 이들의 독제학적 특성을 기초로 하여 3가지 카테고리로 나누었다(참조: EMEA: Notice for Guidance on Impurities: Residual Solvents, CPMP/ICH/283/95, 1998년 3월).

- [0027] EMEA 3등급 용매(아세톤, 2-프로판올, 에틸 아세테이트 등)는, 이들이 활성 염기 기질, 산 및/또는 염과 반응하지 않는다는 조건하에, 염기성 API와 산과의 염을 제조 및 정제하는데 바람직한 것이다. 실제로, 염기성 API 및/또는 산이 용매와 반응할 수 있는 화학적 그룹을 함유하는 경우에는 특별히 주의해야 한다.
- [0028] 일반적으로, API가 1급 또는 2급 아민인 경우, 아미노 그룹이 카복시알킬 잔기에 대해 반응성이어서 아미드를 생성하기 때문에, 용매로서의 알킬 에스테르의 사용은 피해야 한다. 이는 API의 부분적인 손실 및 API와 구조적으로 관련된 불순물의 생성을 야기한다[참조: March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure 6th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1434-1436].
- [0029] 더욱이, 에틸 아세테이트와 같은 알킬에스테르는 활성 물질 유리 염기의 염화에 사용되는 알킬 및 아릴 설포산과 반응하여 선택되는 설포산의 알킬에스테르, 예를 들면, 에틸 에스테르를 형성할 수 있다.
- [0030] 1급 및/또는 2급 아미노 그룹(들)을 함유하는 API의 경우, 용매로서의 케톤의 사용은 일반적으로 바람직하지 않는데, 이는 상기 케톤이 1급 아민(쉬프 염기 형성) 및 2급 아민(엔아민 형성)과 축합되어 API와 구조적으로 관련된 불순물을 생성할 수 있기 때문이다[참조: March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure Sixth Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2007, 1281-1284].
- [0031] 또한, 케톤은 강산 및 강염기 둘 다의 존재하에 자기 축합으로 인해 불순물의 형성을 촉진시킬 수 있다.
- [0032] 용매로서의 알칸올의 사용은, 1급, 2급 및 3급 알콜이 선택되는 산과 반응하여 각각의 알킬에스테르를 생성할 수 있고, 이것이 알킬화 가능성을 나타낼 수 있으며, 결과적으로 유전독성 효과를 가질 수 있기 때문에, 피해야 한다[참조: L. Miller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006), 198-211].
- [0033] 선택되는 산이 강산이고 이것이 화학양론적 양을 초과하는 양으로 사용되고/되거나 염기가 산에 첨가되는 경우에는 효과가 더욱 명확해진다. 저급(C₁-C₅) 알칸올, 특히 (C₁-C₃) 알칸올의 메실레이트 에스테르는 직접-작용하는 반응성 물질이고, 이들의 DNA 알킬화 작용이 돌연변이, 발암 및 기형발생 효과를 유도할 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0034] 유전자 변이 및/또는 염색체 재배열을 유도하는 능력 때문에, 약제학적 물질 중의 유전독성 및 발암성 불순물의 조절이 최근에 유의해졌다.
- [0035] 규제 기관으로부터의 가이드라인이 최근에 잠재적인 유전독성 불순물(potential genotoxic impurities: GTIs)의 시험 및 조절에 대한 개략적인 제한을 공개하였다. 예를 들면, EMEA(European Medicines Agency) CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)가 TTC(threshold of toxicological concern)를 정의하였으며, 이에 따르면, 1.5 μ g/일의 유전독성 불순물의 섭취는 허용 가능한 위험인 것으로 간주된다. 이러한 역치 값으로부터, 활성 약제학적 성분(API)의 허용 수준을 활성 성분의 예상되는 1일 용량을 기준으로 하여 계산할 수 있다[농도 한계치(ppm) = TTC[μ g/일]/용량(g/일)]. 100mg/일의 용량으로 복용하는 약물의 경우, 이는 각각의 잠재적인 유전독성 불순물에 대해 15ppm의 농도 한계치와 동등하다. 이는 불순물에 대한 종래의 ICH(International Conference on Harmonization)(ICH Harmonized Tripartite Guidelines, "Impurities in new drug substances" Q3A(R2), 2006년 10월 25일) 확인 역치보다 상당히 낮은 수준을 나타내고, 이는 분석 학자가 GTI를 모니터링하고 정량화하기 위한 민감한 분석 방법을 개발하기 위한 도전을 제공한다.
- [0036] 알킬 또는 아릴 설포산(예를 들면, 메탄설포산 등)을 저급 알칸올 용매에 용해된 유리 염기에 가하여 API의 설포네이트 염을 제조[참조: Elder D.P. et al., J. Pharmacy and Pharmacology, 2009, 61: 269-278]하는 동안 설포산 저급 알킬 에스테르의 형성 가능성으로부터 발생하는 우려사항으로 인해, 규제 기관은 약물이 당국에 의해 제시된 제한치를 초과하지 않는 알킬 및 아릴 설포네이트의 함량을 갖는다는 것을 입증하는 판매 허가용 신청서를 요구하였다[참조: Lutz Muller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 2006, 44: 198-211]. 따라서, 알킬- 또는 아릴-설포산 에스테르의 형성이 API 염의 제조 동안 일어나지 않는다는 것을 입증하고, 산 출발 물질로서 사용되는 상업용 알킬 또는 아릴 설포산, 특히 메탄설포산이 상응하는 저급 알킬에스테르에 의해 오염되지 않도록 보장하는 것이 의무화되었다. 메틸, 에틸, 이소프로필 메탄설포네이트(MMS, EMS, IMS), 베실레이트 및 토실레이트에 대한 유전독성 불순물 설정 한계치에 대한 EMEA 가이드라인 (EMEA/CHMP/CVMP/QWP/66297/2008 of January 24, 2008 and EMEA/CHMP/QWP/251334/2006).
- [0037] 이러한 관점에서, 규제 기관(FDA, EMEA)은 활성 물질을 최소의 환경 영향과 보다 높은 순도로 수득하기 위한 방

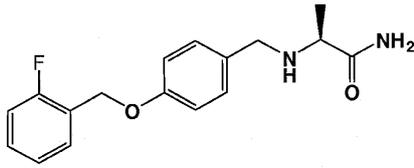
법을 개발하도록 계속 요청하고 있다.

- [0038] 활성 억제학적 성분(API)에서 유전독성 불순물에 대해 시험하는 것은 미량 분석에 공통된 다수의 도전을 포함한다.
- [0039] 가장 중요한 분석적 도전은 3개의 주요 문제와 관련된다: 첫째는 유전독성 불순물과 주요 화합물 간의 구조적 차이와 관련되어, 상이한 분석적 접근이 요구되고; 둘째는 각각의 반응성 또는 불안정성과 관련되어, 특수한 취급 기술이 요구되고; 셋째는 샘플 매트릭스(여기서, "매트릭스"는 분석물을 제외한 모든 성분, 즉, 샘플 용해도 및/또는 주요 성분으로 인한 크로마토그래피 간섭을 의미한다)에 의해 야기된다.
- [0040] 가장 통상적인 유전독성 불순물에 대한 분석 방법이 관련 문헌에 기재되어 있지만, 각각의 새로운 샘플 매트릭스는 분석적 선택도 및 민감도를 최적화하기 위해 연구될 필요가 있다.
- [0041] 유전독성 불순물의 정량화를 위한 분석 방법의 개발의 첫번째 단계는 분석 기술의 선택이고: 이러한 선택은 분석물의 화학적 구조 및 측정되는 한계치에 기초한다. 통상적으로 사용되는 기술은 휘발성 유전독성 불순물의 경우 가스 크로마토그래피, 비휘발성 유전독성 불순물의 경우 HPLC이다. SIM(Single Ion Monitoring)에서의 질량 검출기의 사용이 미량 분석을 위한 가장 다용도의 민감하고 선택적인 기술로 간주되지만, 이용 가능한 기구, 특히 이온화 공급원의 유형, 및 전문 분석자가 중요한 문제이다. API 피크로부터의 분석물 피크의 분리가 충분하다면 불꽃 이온화 검출기(FID), 전자 포획 검출기(ECD) 및 자외선 UV 검출이 또한 사용될 수 있다; 그러나, 이러한 방법들은 덜 선택적이다.
- [0042] 매우 반응성이고 불안정한 화합물의 경우, 유도체화 접근법이 고려될 수 있다: 그러나, 유도체화제가 API 자체와 반응할 수 있다면 이러한 접근법은 사용할 수 없다. 이러한 경우, 매트릭스 불활성화 또는 제거 또는 직접 분석이 최적화되어야 한다.
- [0043] 마지막으로, 검증(validation) 문제가 고려되어야 한다. 유전독성 불순물을 조절하는데 사용되는 방법은 한계 시험 또는 정량 시험을 기초로 할 수 있다. 첫번째 경우에서는, 시험된 샘플 중의 분석물을 이를 공지된 농도로 함유하는 표준 용액과 비교하고, 평가는 분석물 반응이 표준 반응보다 낮은지 높은지의 결정을 기초로 하고, 두번째 경우에서는, 분석물의 농도를 수치적으로 한정한다. 검증의 확장은 선택되는 평가 방법에 따라 좌우되고, 정량적 방법에 대한 검증의 요건이 제한 방법에 대한 요건보다 더 엄격하다: 무간섭 평가로서의 특이성 및 검출 한계치(Limit of Detection: LOD)가 요구되는 한계치보다 낮다는 증거로서의 민감성은 제한 시험 접근법을 사용하여 입증되어야 하는 반면, 선형성(linearity) 및 정량 한계치(LOQ), 정밀도, 정확도 및 강건성은 또한 정량적 접근법을 사용함으로써 필수적이다.
- [0044] 상기한 2006년 10월 25일의 가이드라인 Q3A(R2)에 따르면, 2g/일보다 낮은 1일 용량으로 투여된 새로운 약물 물질(API)에서는 0.10% 이상의 양으로 함유된 불순물이 확인되어야 한다(즉, 이들의 구조적 특징이 달성되어야 함); 더욱이, 0.15% 이상의 양으로 함유된 불순물이 정성화되어야 한다(즉, 명시된 수준에서 안전성을 확립하는 생물학적 데이터가 달성되어야 한다).
- [0045] API의 합성 단계에서 용매의 사용으로 인한 위험을 감소시키기 위해, 유기 용매의 부재하에서 반응을 수행하는 것을 목표로 하는 노력이 이루어져 왔다. 그러나, 종종, 용매-비함유 액체 상 반응의 이점은 최종 정제 단계에서 유기 용매의 사용이 요구될 수 있다는 사실에 의해 감소된다[참조: Koichi Tanaba, Solvent-free Organic Synthesis, 2009 Wiley-VCH].
- [0046] 다른 한편으로, 고체상 API 염의 형성 또는 결정화에 있어서의 유기 용매의 사용이 약제 분야에서는 매우 통상적이기는 하지만, 이는 잔류 용매에 의한 최종 약제의 오염으로부터 야기될 수 있는 문제 이외에, 화재 및 폭발의 위험 및 작업자에 대한 독성의 위험과 같은 환경적인 문제를 포함할 수 있다. 활성 성분 중의 및/또는 최종 약제 중의 용매(들)의 잔류량은 단지 API 고체상 염 및/또는 최종 약제학적 형태의 건조시간의 연장 또는 연장된 가열에 의해 감소될 수 있으며, 이는 전체 제조 공정의 생산성에 있어서 불리한 감소를 야기할 수 있다.
- [0047] 사실상, 유기 용매가 API 염, 예를 들면, 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 제조 및/또는 결정화에 사용되는 경우, 이들 염이 잔류량의 유기 용매에 의해 오염된다. 저급 알칸올 또는 알킬에스테르로부터의 상기 메탄설포네이트 염의 형성 또는 결정화의 경우에, 최종 생성물에서 메탄설포산의 저급 알킬 에스테르의 형성이 일어날 수 있고, 상기 불순물은 유전독성 오염물질로서 존재할 수 있다. 또한, 잔류 용매가 저급 알칸올 또는 알킬에스테르인 경우, 메탄설포산의 저급 알킬에스테르가 형성될 수 있다.

발명의 내용

- [0048] 락핀아미드 메탄설포네이트 및 이의 R-에난티오머의 고체 형태에 관해, 잔류 용매 및 유전독성 불순물의 함량 및 결정 특징[참조: Polymorphism in Pharmaceutical Solids - edited by Harry G. Brittain 1999 - Marcel Dekker, Inc. NY]에 대한 구체적인 기재내용이나 정보가 선행 기술에 보고된 바 없다.
- [0049] 이소프로판올 또는 에틸아세테이트를 용매로서 사용함으로써(WO 제2007/147491호, WO 제2006/027052호 및 WO 제2009/074478호) 선행 기술에 명시된 바와 같이 제조된 고체 무수 락핀아미드 메탄설포네이트 및 각각의 R-에난티오머의 샘플을 본 발명에 이르러 잔류 용매 및 유전독성 오염물질의 수준 및 결정 특성을 측정하기 위해 분석하였다. 본 발명에 이르러, 락핀아미드 메탄설포네이트 염의 결정 구조가 측정되었다. 도 1은 WO 제2007/147491호 및 WO 제2009/074478호에 기재된 방법에 따라 수득된 락핀아미드 메탄설포네이트 염의 X선 분말 회절(PXRD: X-ray powder diffraction pattern) 패턴을 나타내고, 이하에서 보다 상세하게 논의되는 바와 같이, 상기 염은 항상 동일한 무수 다형체(이하에서 형태 A로서 확인됨)로 이루어짐을 보여준다. WO 제2006/027052호 및 WO 제2009/074478호에 기재된 방법에 따라 수득된 락핀아미드 메탄설포네이트의 R-에난티오머에서도 유사한 결과가 수득되었다. 상기한 선행 기술 방법에 따라 제조된 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머 둘다의 메탄설포네이트 염에 대해 수행된 분석 시험에서, 이들 염이 특정량의 잔류 용매에 의해 및 미량의 유전독성 알킬-메탄설포네이트에 의해 오염된 것으로 나타났다(실시예 18 및 19 참조). 잔류 용매(이소프로판올 또는 에틸아세테이트) 및 유전독성 오염물질, 예를 들면, 메틸 메탄설포네이트(MMS), 에틸 메탄설포네이트(EMS) 및 이소프로필 메탄설포네이트(IMS)의 양은 규제 기관에 의해 규정된 제한치보다 낮은 것으로 밝혀졌다(참조: EMEA Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251334/2006; EMEA "Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents" CPMP/ICH/283/95).
- [0050] 위의 사실에도 불구하고, 상업적 제조를 위한 공지된 방법의 규모확대(scale up)가 염의 반응, 분리 및 건조를 위한 상이한 실험 조건으로 인해 유전독성 불순물의 양의 증가를 초래할 수 있다는 것을 주지해야 한다. 더욱이, 유전독성 불순물 수준은 잔류 용매 및 국소적 유리 메탄설포산의 양에 따라 일정 시간 동안 변할 수 있다. 게다가, 이러한 유전독성 불순물의 존재 가능성으로 인해 염 제조업자는 생성물의 가공 및 저장의 상이한 단계에서 이러한 불순물의 양을 확인해야 한다. 이는 또한 방법의 정교화로 인해 요구되는 분석의 횟수 때문에 매우 비용이 많이 들고 다루기 힘든 통제이다.
- [0051] 상기한 측면 및 심지어 규제 기관에 의해 발행된 권장사항에 대한 엄격도의 증가 측면에서, 독성학적 프로필 및 이러한 약물 제조의 경제적 양상 둘 다를 더욱 개선시키는, 락핀아미드 메탄설포네이트 및 각각의 R-에난티오머의 신규한 제조 방법을 제공하는 것이 매우 중요하고, 이에 따라, 화학식 Ia의 락핀아미드 및 화학식 I'a의 각각의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염이 유전독성 효과를 갖는 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매, 예를 들면, 저급 알칸올 및 저급 알킬 아세테이트를 실질적으로 함유하지 않는 고체 형태로 수득된다.
- [0052] 본 발명에 따르면, 각각의 에스테르를 형성하기 위한 메탄설포산에 대한 반응성으로 인해, 유전독성 효과를 갖는 불순물, 예를 들면, MMS, EMS 및 IMS, 및 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는, 화학식 Ia의 락핀아미드 또는 화학식 I'a의 각각의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염을 고수율로 대규모 제조 및/또는 정제할 수 있는 신규한 방법이 제공된다.
- [0053] 본 발명의 염 형성 및/또는 정제 방법은, WO 제2007/147491호 및 WO 제2009/074478호에 기재된 방법에 따라 제조되는 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 배치에 적용되는 경우, CYP 450 시스템의 시토크롬과 상호작용하는 비스-벤질화 부산물에 대해 예상되는 높은 순도를 갖는 이외에, 유전독성 효과를 갖는 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는, 상기 명명된 물질의 메탄설포네이트 염을 수득할 수 있다.
- [0054] 본 발명은 화합물 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드, 즉, 화학식 Ia의 락핀아미드 또는 화학식 I'a의 각각의 R-에난티오머와 메탄설포산과의 염을 형태 A로서 확인된 결정성 무수 다형체 형태로 높은 수율 및 매우 높은 에난티오머적 순도 및 화학적 순도로 제조하고/하거나 정제하기 위한 신규한 방법에 관한 것이고:

[0055] 화학식 Ia



[0056]

[0057] 상기 다형체 형태는

[0058] 6.93; 7.80; 9.66; 11.38; 12.04; 13.02; 13.82; 15.60; 16.36; 16.62; 17.52; 17.83; 18.75; 19.35; 19.70; 20.34; 20.69; 21.20; 22.69; 22.95; 23.23; 23.50; 24.80; 25.24; 25.8056; 26.01; 27.84; 28.07; 28.55; 29.16; 29.82; 30.77; 31.50; 31.95; 32.38; 33.37; 33.96; 34.61; 34.95; 36.02; 36.46; 37.38; 38.04; 39.66에서 ° 2θ로 표현되는 본질적인 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(PXRD)을 나타내고, 여기서, 상기 염은 유전독성 효과를 갖는 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않고, 다음을 특징으로 한다:

[0059] (i) 상기 염을,

[0060] a) 물,

[0061] b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물 및

[0062] c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매 중의 용액으로부터 결정화하여 제조 또는 정제하거나,

[0063] (ii) 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을,

[0064] a) 물,

[0065] b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물 및

[0066] c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화시키거나,

[0067] (iii) 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을, 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 제거하기에 충분한 온도에서 상기 제거에 충분한 시간 동안 고도의 상대 습도를 갖는 공기 스트림에 노출시키고;

[0068] (iv) 이렇게 하여 수득된 염의 생성된 결정형이, 4.09; 7.09; 10.06; 11.64; 12.34; 16.38; 17.00; 17.47; 19.26; 20.11; 20.63; 21.34; 21.97; 23.35; 23.86; 24.12; 25.29; 27.15; 27.61; 28.02; 28.74; 29.62; 30.02; 30.51; 31.29; 31.81; 32.89; 33.35; 33.93; 35.10; 35.39; 35.62; 36.22; 38.91; 39.50에서 ° 2θ로 표현되는 본질적인 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는, 형태 H로서 확인된 결정성 반수화물 유사 다형체 형태, 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물이고;

[0069] (v) 상기 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물을 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환시킨다.

[0070] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 알핀아미드 메탄설포네이트 염 또는 이의 R-에난티오머(여기서, 상기 염은 유전독성 효과를 갖는 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는다)를 결정성 무수 다형체 형태 A의 형태로 매우 높은 수율 및 매우 높은 에난티오머적 순도 및 화학적 순도로 대규모 제조 또는 정제하는 방법은 다음을 특징으로 한다:

[0071] (i) 상기 염을,

[0072] a) 물,

[0073] b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매 중에서 결정화에 의해 제조 또는 정제하거나,

- [0074] (ii) 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을,
- [0075] a) 물,
- [0076] b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 선택된 용매로 슬러리화시키거나,
- [0077] (iii) 바람직하지 않은 양의 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 상기 고체 염을, 상기 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 제거하기에 충분한 온도에서 상기 제거에 충분한 시간 동안 고도의 상대 습도를 갖는 공기 스트림에 노출시키고;
- [0078] (iv) 이렇게 하여 수득된 염의 생성된 결정형이, 4.09; 7.09; 10.06; 11.64; 12.34; 16.38; 17.00; 17.47; 19.26; 20.11; 20.63; 21.34; 21.97; 23.35; 23.86; 24.12; 25.29; 27.15; 27.61; 28.02; 28.74; 29.62; 30.02; 30.51; 31.29; 31.81; 32.89; 33.35; 33.93; 35.10; 35.39; 35.62; 36.22; 38.91; 39.50에서 $^{\circ} 2\theta$ 로 표현되는 본질적인 고유 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는, 형태 H로서 확인된 결정성 반수화물 유사 다형체 형태, 또는 이것과 결정성 무수 다형체 형태 A와의 혼합물이고;
- [0079] (v) 상기 반수화물 유사다형체 형태 H 또는 상기한 이의 혼합물을 가열시 상기 결정수의 제거에 의해 상기 결정성 무수 다형체 형태 A로 완전히 전환시킨다.
- [0080] 당해 명세서 및 청구항에서, 표현 "유전독성 효과를 갖는 불순물"은 (C₁-C₅)알킬 메탄설포네이트, 바람직하게는, 메틸 메탄설포네이트(MMS), 에틸 메탄설포네이트(EMS) 및 이소프로필 메탄설포네이트(IMS)를 나타낸다. 하나 이상의 (C₁-C₅)알킬 메탄설포네이트가 활성 물질의 메탄설포네이트 염으로 불순물로서 존재할 수 있다.
- [0081] 표현 "이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매"는 (C₁-C₅)알칸올, 또는 저급 알칸산과의 이의 에스테르, 바람직하게는 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올 또는 이들의 아세테이트를 나타낸다. 하나 이상의 (C₁-C₅)알칸올이 활성 물질의 활성 메탄설포네이트 염으로 잔류 용매로서 존재할 수 있다.
- [0082] 당해 명세서 및 청구항에서 표현 "유전독성 효과를 갖는 불순물을 실질적으로 함유하지 않는"은 본원에 기재된 분석 방법을 통해 측정된 각각의 (C₁-C₅)알킬 메탄설포네이트, 바람직하게는, 각각의 MMS, EMS 및 IMS의 양이 활성 물질의 메탄설포네이트 염에 대해 0.05ppm(LOD)보다 적음을 의미한다.
- [0083] 유사하게, 표현 "이의 잠재적 전구체(즉, 유전독성 불순물의 전구체)로서 공지된 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는"은 각각의 (C₁-C₅)알칸올 잔류 용매, 특히 (C₁-C₃)알칸올, 예를 들면, 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올 및/또는 저급 알칸산과의 이의 에스테르(예를 들면, 에틸 아세테이트)의 양이, 본원에 기재된 분석 방법에 따라 측정되는 바와 같이, 활성 물질의 메탄설포네이트 염에 대해 6ppm(LOD)보다 적음을 의미한다.
- [0084] 표현 "용매 중의 용액으로부터 결정화하여 제조 또는 정제됨"은 염이 선택된 용매 중의 용액으로부터 결정성 고체 생성물로서 수득됨을 의미하고, 여기서, 염 형성 시약 또는 염 자체는 사전에 완전히 용해되어 있다.
- [0085] 표현 "용매로 슬러리화됨", "슬러리화 과정"은 고체 염을 불균질 혼합물로서 선택된 용매에 현탁시키고, 교반 또는 진탕 또는 다른 등가의 처리에 적용함을 의미한다.
- [0086] 염의 형성 또는 결정화(i)
- [0087] a) 물의 사용
- [0088] 놀랍게도, 위에 정의된 특징을 갖는 결정형 A 형태의 무수 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머는 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 수용액을 실온에서 증발에 의해 서서히 농축시키는 경우 물로부터의 결정화에 의해 직접적으로 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0089] 이러한 조건하에서, 결정은 무색 니들의 형태로 성장한다. 도 1과 완전히 양립되는 패턴을 제공하는 분말 X선 회절(PXRD) 분석은, 수득된 결정이 형태 A 구조를 가짐을 확인시켜 준다. 성장한 결정에서 수행되는 열중량 분석(TGA)은 어떠한 중량 손실도 나타내지 않는다. 화합물의 결정 상태를 정의하는 모든 결정학적 파라미터(즉, 단위 셀 치수, 스페이스 그룹 및 단위 셀의 기원에 대한 모든 원소의 위치)의 직접적인 실험적 측정을 가능하게 하는 단결정 X선 회절(SCXRD) 분석은 성장된 배치에서 선택된 결정에서 수행하였다. 측정된 단위 셀, 스페이스

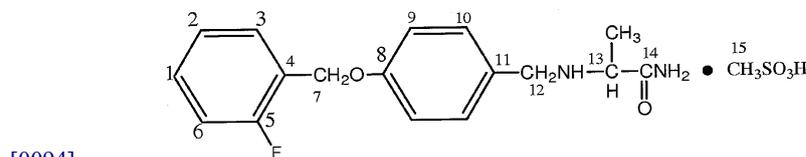
그룹 및 계산된 결정 밀도가 표 1에 보고되어 있다. SCXRD 분석은, 염의 결정 구조가 다른 분자 없이 양성자화된 띠틈아미드 잔기(양성자화는 아민성 질소원자 상에서 일어남) 및 메탄설포네이트 음이온의 패킹으로 이루어짐을 확인시켜 준다. 도 2는 띠틈아미드 잔기의 S 절대 배위를 확인시켜 주는 분자 구조를 보여준다. 도 3은 아민성 및 아미드성 그룹의 수소원자 및 설포네이트 그룹의 산소원자를 포함하는 수소결합에 의해 주로 측정되는 결정 패킹을 보여준다. 각각의 띠틈아미드 잔기는 4개의 상이한 설포네이트 그룹에 결합되고, 이중 2개는 아민성 그룹에 의해 나머지 2개는 아미드성 그룹에 의해 결합되는 반면, 각각의 설포네이트 그룹의 산소원자는 4개의 띠틈아미드 잔기에 결합되고, 이중 두개의 경우는 아민성 그룹을 통해, 다른 두개는 아미드성 그룹을 통해 결합된다. 이러한 방식으로 음이온과 양이온이 b 축을 따라 삽입되어, 띠틈아미드 잔기가 헤링본 배열(herringbone arrangement)을 나타내는 쇠를 형성한다. 그후, 쇠를 c 축을 따라 추가로 연결하여, a 방향과 직각을 이루는 분자 평면을 형성한다. 반 데르 발스 상호작용에 의해 측정되는 이들의 패킹 효율을 최대화시키기 위해 인접 평면을 역전시킨다. 띠틈아미드 잔기의 말단 방향축 환은 상이한 확률 수준(각각 65% 및 35%)에서 두 개의 가능한 배향으로(서로 약 39도 기울어짐) 무질서한 것으로 밝혀졌다. 각각의 배향에 대해, 불소원자는 두개의 위치에 걸쳐 동일한 확률 수준(50%)으로 무질서하고, 이는 전체 환의 C11-C12 결합 주위의 180도 회전에 상응한다. SCXRD 분석의 결과는, 명칭이 의미하는 바와 같이, X선 빔에 위치한 1개의 결정에 제한되기 때문에, PXRD 다이어그램으로의 변환은 이들을 결정의 거대 그룹(예를 들면, 결정이 선택되는 배치)에서 수득되는 결과와 비교하는 방법을 제공한다. 이러한 변환은 SCXRD 실험에서 일상적으로 측정되는 결정학적 파라미터를 사용함으로써 상이한 컴퓨터 프로그램에 의해 가능해진다. 이는 소프트웨어 POWDER CELL[참조: W. Kraus and G. Nolze, J. Appl. Cryst. (1996) 29: 301]에 의해 실행되고, 결과는 형태 A(분말)의 전형적인 샘플에 대해 기록된 실험 패턴과 비교하여 도 4에 그래프로 나타내어져 있다. 계산된 피크 위치 및 실험적 피크 위치의 완전한 일치하는 SCXRD 분석의 결과가 형태 A를 나타낸다는 것을 명백히 나타낸다.

[0090] 상기한 바와 같이 수득된 형태 A 결정의 칼 피셔(Karl Fischer: KF) 분석은 0.1%(w/w)의 물 함량을 나타내고, 이는 TGA(도 11)에서 중량 손실이 없음과 일치하고, 이에 따라 결정의 무수 성질과 일치한다. 시차 주사 열량법(DSC)(도 11)은 243.1±0.2°C에서 하나의 흡열을 나타낸다(ΔH = 132.1±4.5J/g).

[0091] 결정은 고체상 교차 편파 매직 각 회전 핵자기 공명(Cross Polarization Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance: CP/MAS NMR) 스펙트럼으로 확인된다[참조: M.R.M. Palermo de Aguiar, A.L. Gemal and R. Aguiar da Silva San Gil. Quimica nova, 22(4), 1999].

[0092] 양성자의 국소장(local field)에서의 이방성은, 어떠한 스펙트럼 라인도 분해되고 표시되지 않도록 하는 방식으로 이러한 형태 A의 ¹H CP/MAS NMR 스펙트럼을 광역화한다.

[0093] 이에 반해, ¹³C CP/MAS NMR 스펙트럼은 지방족 부분에서 뚜렷하고, 여기서, MeC-13(16.6ppm), C-15(39.0ppm), C-12(50.8ppm), C-13(57.0ppm) 및 C-7(63.5ppm)에 대한 공명 신호는 좁은 반면, 방향족 탄소 신호는 800Hz까지 폭-라인을 가질 정도로 매우 넓다. 더욱이, 방향족 4급 탄소 C-11, C-4 및 C-8의 공명은 각각 158.1, 158.2 및 170.0ppm에서 나타나고, 아미드성 탄소는 193.0, 197.0 및 203.0ppm에서 3개의 광역 신호를 나타낸다.



[0094] 염의 수용액의 증발에 의한 느린 농축을 통해 수득된 띠틈아미드 메탄설포네이트의 결정 구조는 통상적으로 형태 A 다형체로서 확인되었다.

[0096] 상기한 동일한 과정에 따라 수득된 띠틈아미드의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 PXRD는 띠틈아미드 메탄설포네이트 형태 A 다형체에서 측정된 것과 일치한다.

[0097] 선행 기술 방법(WO 제2006/027052호, WO 제2007/147491호 및 WO 제2009/074478호)에 따라 제조된 띠틈아미드 메탄설포네이트 및 각각의 R-에난티오머의 샘플에서 수행된 PXRD 분석은, 이들 샘플이 상기한 과정에 따라 수득된 메탄설포네이트 염과 동일한 고유 파라미터를 나타내고, 이에 따라, 이들이 형태 A 다형체 구조로 지정될 할 수 있음을 확인시켜 준다.

[0098] 본 발명의 추가의 국면에 따르면, 띠틈아미드 메탄설포네이트 뿐만 아니라 각각의 R-에난티오머의 반수화물 형

태 H로서 확인된 신규한 결정성 유사다형체 형태는, 형태 H 시드(seed) 결정의 존재하에 물로부터의 염의 결정화에 의해 또는 물 속에서의 각각의 유리-염기와 메탄설폰산과의 반응("염 형성")에 이은 형태 H 시드 결정의 첨가로 촉진되는 염화 매질로부터의 염 결정화에 의해 다량으로 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

- [0099] 저급 알칸올 잔류 용매 뿐만 아니라 유전독성 저급 알킬 설포네이트 불순물을 함유하지 않는 반수화물 유사다형체 형태 H는, 이의 전형적인 약제학적 특성 때문에, 그리고 가열시 물이 제거되어 결과적으로 용매 및 유전독성 불순물이 없는 상응하는 형태 A로 정량적으로 전환될 수 있기 때문에, 자체로 유용하다. 결정수의 제거에 의한 반수화물 유사다형체 형태 H에서 무수 다형체 형태 A로의 전환은 일정 중량으로 될 때까지 95°C 내지 120°C, 바람직하게는 98°C 내지 102°C에서 감압하에 가열함으로써 수행할 수 있다. 일례로서, 20mmHg의 압력 및 110°C의 온도에서 작업함으로써, 형태 H에서 형태 A 결정으로의 전환이 약 4시간내에 완료된다.
- [0100] 형태 H 결정은 또한 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 포화 수용액으로부터 형태 H 결정의 형성을 유도하기 위한 시드로서 사용될 수 있다.
- [0101] 물에서의 형성 및 결정화 과정은, 물이 염기성 API와 약제학적으로 허용되는 산과의 염의 형성 또는 결정화에서 용매로서 사용되는 기술분야의 숙련가에게 공지된 통상의 방법에 따라 수행할 수 있다.
- [0102] 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 아미드 성질 측면에서, 아미드성 관능 그룹의 가수분해를 피하기 위해, 주의해야 할 조건은 염을 함유하는 수용액을 장시간(예를 들면, 물과 염 사이의 w/w 비가 3:1 내지 10:1로 다양한 용액의 경우 2시간 이상) 동안 70°C 이상의 온도에서 노출시키지 않아야 한다는 것이다.
- [0103] 상기 언급한 메탄설포네이트 염의 정제에서 물을 단독 용매로서 사용하는 결정화 기술의 사용은, 유전독성 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 함유하지 않는 반수화물 결정형 H의 높은 수율을 제공한다. 결정화 과정을 수행하기 위한 바람직한 방법에 따르면, 물과 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 혼합물(3:1 내지 10:1의 w/w 비)을 기계적 교반하에 질소하에 65°C까지 가열한다. 용액을 여과한다.
- [0104] 형태 H 시드 결정을 용액에 가하고, 55°C 내지 65°C에서 1시간 이하 동안 교반하에 유지시킨다. 혼합물을 교반하에 2 내지 6시간내에 점차적으로 5°C 내지 15°C로 냉각시키고, 여과하고, 냉각된 정제수로 세척하여 습윤 생성물을 수득하고, 이를 20°C 내지 40°C에서 건조시켜, 출발 염에 비해 더 높은 HPLC 순도를 갖는 표제 생성물을 70 내지 90% 수율로 수득한다. 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만. 알킬 메탄설포네이트 함량 MMS, EMS 및 IMS 각각 0.05ppm(LOD)보다 적음.
- [0105] "염 형성"으로서 위에 정의된 과정을 수행하기 위한 바람직한 방법에 따르면, 락핀아미드 메탄설포네이트 형태 H 또는 이의 R-에난티오머의 형성은 물을 단독 용매로서 사용함으로써 수행되고, 여기서, 유리 염기 및 메탄설폰산은 실질적으로 등분자량(equimolecular proportion)으로 접촉된다. 보다 바람직한 방법에 따르면, 메탄설폰산을 물 중의 유리 염기의 현탁액 또는 에멀전에 가한다. 일반적으로 산의 화학양론적 양의 50 내지 70%를 초기에 가한다. 놀랍게도, 이러한 조건하에서, 유리 염기가 물에 거의 불용성임에도 불구하고 용액이 수득된다. 염화에 필요한 화학양론적 양을 채우기 위한 메탄설폰산의 나머지 부분, 또는 소량의 초과량 또는 부족량(두가지 경우 모두에서 3몰% 이하)을 수득된 용액에 후속적으로 가한다. 락핀아미드 유리 염기 및 이의 R-에난티오머는 또한 100°C에서 물에 사실상 불용성이다(예를 들면, 3:1 내지 10:1의 w/w 비로 물과 염의 최종 혼합물을 형성하는데 충분한 양의 물 중의 락핀아미드의 현탁액을 80°C 내지 95°C에서 가열하는 경우, 오일 상이 분리된다). 따라서, 유리 염기의 용액을 활성탄 또는 불활성 분말로 처리한 다음 여과하여 작은 입자 및/또는 불순물을 제거함을 포함하는 정제 방법을 산 첨가 전에 적용하는 것은 가능하지 않을 것이다. 그러나, 본 발명의 방법에 따르면, 놀랍게도, 물 중의 락핀아미드 유리 염기 또는 이의 R-에난티오머의 가열된 현탁액에 메탄설폰산을 화학양론적 양보다 상당히 적은 양으로 첨가하면 높은 안정성을 갖는 완전한 용액을 생성하여, 수득된 용액을 여과 또는 고체 흡수 매질과의 접촉을 통해 정제할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 용액을 이렇게 처리한 직후, 바람직하게는, 혼합물의 온도를 70°C 미만으로 낮춘 후, 산의 보충되는 양을 가할 수 있다.
- [0106] 그후, 결정화의 개시를 조절하고 반수화물 유사다형체 형태 H의 침전을 촉진시키고 무수 다형체 A 형태의 결정화를 방지하기 위해, 예를 들면, 슬러리 기술(실시에 3 참조)로 제조된 형태 H 시드 결정을 용액에 가한다. 시드 결정을 염 용액에 가한 후, 온도를 조절된 소정의 방식으로 더욱 낮춘다.
- [0107] 보다 구체적인 대표적 실시예에 따르면, 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 반수화물 유사다형체 형태 H는 메탄설폰산을 필요한 화학양론적 양의 약 50 내지 70%의 양으로 약 70°C 내지 90°C에서 락핀아미드 염기의 현탁액에 가함으로써 제조된다. 이렇게 하여 수득된 용액을 활성탄으로 처리하고 여과한다. 그후,

온도를 약 60℃ 내지 70℃에서 유지시킴으로써 메탄설폰산의 보충되는 양(30 내지 50%)을 가한다. 반수화물 유사다형체 H 시드 결정을 50 내지 65℃에서 유지된 용액에 첨가하면 결정화의 개시가 일어나고, 이는 온도를 약 5℃ 내지 15℃로 점차적으로 낮추어 염의 결정성 반수화물 유사다형체 형태 H의 결정화를 완료함으로써 완성된다.

- [0108] 고체를 여과에 의해 수집하고, 약 40℃ 내지 50℃에서 건조시켜, K.F. 분석에 의해 측정하여 물 2.2%(중량)를 함유하는 고체 분말을 수득하고, 이는 띠틈아미드 메탄설폰네이트(또는 이의 R-에난티오머) 2몰에 대해 물 1몰에 상응한다.
- [0109] 추가의 바람직한 또다른 방법(역 첨가 방법)은 띠틈아미드 또는 이의 R-에난티오머를 실온에서 3:1 내지 10:1 w/w 비의 물과 염의 혼합물을 형성하기에 충분한 양의 정제수 중의 등분자량(또는 3몰% 이하의 소량의 초과량 또는 부족량)의 메탄설폰산을 함유하는 수용액에 가한 다음 이렇게 하여 수득된 불균질 혼합물을 65℃ 내지 70℃까지 가열하여 용액을 수득하는 것으로 이루어진다. 실시예 3에서와 같이 제조된 형태 H 시드 결정을 이렇게 하여 수득된 용액에 가하고, 교반하에 60℃ 내지 65℃에서 유지시킨다. 혼합물을 교반하에 3 내지 6시간내에 점차적으로 5℃ 내지 15℃로 냉각시킨 다음, 결정성 생성물을 여과하고, 냉각된 정제수로 세척하여, 습윤 생성물을 수득하고, 이를 40℃ 내지 50℃에서 주위 압력에서 건조시켜 띠틈아미드 메탄설폰네이트 형태 H를 80 내지 90% 수율로 수득한다. 잔류 용매 함량: 6ppm(LOD) 미만. 알킬 메탄설폰네이트 함량: MMS, EMS 및 IMS 0.05ppm(LOD) 보다 적음(실시예 19 참조).
- [0110] 슬러리화, 결정화 또는 형성 기술에 의해 제조된 반수화물 유사다형체 형태 H 결정에서 수행된 PXRD 분석(도 5)은 동일한 패턴을 보여주며, 이는 이들이 동일한 결정 구조를 가짐을 확인시켜 준다.
- [0111] 수 개의 시드 형태 H 결정을 첨가한 후 포화 띠틈아미드 메탄설폰네이트 물 용액으로부터의 결정화에 의해 수득된 단일 형태 H 결정의 구조를 SCXRD에 의해 조사하였다. 단위 셀 값, 스페이스 그룹 및 계산된 결정 밀도 파라미터가, 형태 A와 비교하여, 표 4에 보고되어 있다(실시예 7 참조).
- [0112] SCXRD 분석은 형태 H 결정 구조가 띠틈아미드 메탄설폰네이트와 1:2 비로 결정수를 함유하고, 기타의 불순물 또는 잔류 용매를 함유하지 않음을 확인시켜 준다. 물 분자 및 양성자화 띠틈아미드 잔기(양성자화는 아민성 질소원자에서 일어남)와 메탄설폰네이트 잔기 둘 다에 대한 두 개의 대칭 독립 단위를 포함하는 분자 구조가 도 6에 도시되어 있다. 구조는 띠틈아미드 잔기의 S 절대 배위를 확인시켜 준다. 결정 구조는 2:2:1 비의 양성자화 띠틈아미드 잔기, 메탄설폰네이트 음이온 및 물의 패키징으로 이루어진다. 결정 패키징(도 7)은 두 개의 띠틈아미드 잔기 및 두 개의 메탄설폰네이트 그룹에 결합된, 물 분자를 포함한 사면체 수소 결합 시스템에 의해 주로 결정된다. 이러한 시스템에서, 각각의 물 분자는 이중 공여체(음이온의 두 개의 산소원자에 대해) 및 이중 수용체(락톤아미드 분자의 amidic 그룹의 두 개의 수소원자에 대해)로서 작용한다. 각각의 띠틈아미드 잔기는 세 개의 상이한 설폰네이트 그룹에(두 개는 아민성 그룹에 의해, 한 개는 amidic 그룹에 의해) 및 물 분자에(amidic 그룹에 의해) 결합된다. 동시에, 각각의 설폰네이트 그룹의 산소원자는 세 개의 띠틈아미드 잔기에(두 개의 경우에는 아민성 그룹을 통해, 나머지는 amidic 그룹을 통해) 및 물 분자에 결합된다. 이러한 복잡한 수소 결합 시스템은 ab 평면에 대해 평행한 2D 분자 시트의 형성을 야기하고, 여기서, a 축을 따라 보이는 띠틈아미드 잔기는 맞물린 이중-빗모양 배열(interdigitated double-comb arrangement)을 나타낸다. 도 7은 반수화물 유사다형체 형태 H의 높은 패키징 효율을 측정하는데 있어서의 물의 결정적인 역할을 입증하고, 이는 무수 형태 A에 대해 결정 밀도의 상당한 증가(4%) 및 무질서의 부재를 의미한다. 형태 H에서 전형적인 실험적 PXRD 패턴을 SCXRD 실험에서 측정된 결정학적 파라미터를 기초로 하여 POWDER CELL로 계산된 것과 비교한 것이 도 8에 도시되어 있다. 계산된 피크 위치 및 실험적 피크 위치의 완전한 일치는 SCXRD 분석의 결과가 형태 H를 대표한다는 것을 명확히 나타낸다.
- [0113] 이렇게 하여 수득된 결정을 DSC, TGA, CD₃CN, ¹H 및 ¹³C에서의 ¹H-NMR 및 교차-편파 매직 각 회전, 핵자기 공명(CP-MAS NMR)에 의해 추가로 확인된다(실시예 10 참조).
- [0114] TGA 분석(도 12)은 띠틈아미드 메탄설폰네이트 2분자에 대해 물 1분자의 존재와 완전히 일치하는 95℃에서 2.14%의 중량 손실을 보여준다. 물 손실은 K.F. 분석과 일치한다.
- [0115] DSC(도 12)는 두 개의 흡열 피크를 보여준다: 생성물은 95.1±2.0℃에서의 1차 흡열(ΔH = 91.4±3.3J/g) 및 241.3±0.3℃에서의 2차 흡열(ΔH = 116.7±5.1J/g)을 나타낸다(실시예 20 참조).
- [0116] 결정을 고체상 CP/MAS NMR 스펙트럼에 의해 확인된다(도 10 참조).

- [0117] 형태 H의 ^1H CP/MAS NMR 스펙트럼은 신호의 폭-라인에 대해서 나타내지 않지만, 1.76ppm에서 물에 기인할 수 있는 샤프한(sharp) 공명이 있다.
- [0118] ^{13}C CP/MAS NMR 스펙트럼은, 지방족 영역에서, 13.5ppm과 61.2ppm 사이에 몇개의 샤프한 신호를 나타내고; 게다가, 111.3ppm 내지 133.1ppm 범위의 방향족 탄소 공명은 우수한 분해도(폭-라인 약 200 내지 250Hz)를 나타낸다. 스펙트럼은 156.8ppm 및 166.05ppm에서 방향족 4급 탄소 신호를 나타내고, 182.0 내지 207.0ppm에서 아마이드성 탄소에 기인하는 일련의 공명을 나타낸다.
- [0119] 형태 A 및 H의 ^{13}C CP/MAS NMR 스펙트럼은 주로 대부분의 탄소원자에 대한 라인의 수 및 화학적 이동이 상이하다. 지방족 영역(10 내지 70ppm)에서, A 형태 스펙트럼은 유사한 진폭을 갖는 보다 낮은 공명 횟수를 나타내는 반면, H 형태는 상이하게 구조화된 샤프한 공명을 나타낸다: C-15는 두 개의 라인(39.05ppm 및 40.2ppm)으로 분할되고, C-12는 외부 자기장에 대한 이들의 상이한 배향에 따라 A 형태(50.8ppm)에 비해 높은 장(44.6ppm)으로 이동한다. 사실상, 화학적 차폐 이방성(chemical shielding anisotropy)은 배향 의존성을 갖는 주파수 편이(frequency shift)를 야기한다.
- [0120] 더욱이, 방향족 영역에서, 형태 A는, 양성자화된 방향족 탄소에 대해, 보다 낮은 공명 횟수를 나타내지만, 샤프한 공명(폭-라인 약 200 내지 250Hz)을 갖는 형태 H에 비해 4배의 폭-라인(800Hz 이하)을 갖는다. 또한, 형태 H의 아마이드성 탄소의 신호는 횟수 및 선명도로서 증가한다.
- [0121] 락핀아미드 메탄설포네이트 형태 A와 형태 H의 데이터의 비교는 이들이 상이한 결정 구조를 가짐을 나타내고, 형태 H가 형태 A에 비해 더욱 규칙적인 것으로 보인다.
- [0122] 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트에 의해 나타내어지는 반수화물 유사다형체 결정형 H가 메탄설포산 이외의 다른 산과의 염에 대해서도 획득될 수 있는지를 검증하기 위해, 염산과의 락핀아미드 염을 물용매로서 사용하여 제조하였다.
- [0123] 염산을 물 중의 락핀아미드 유리 염기의 현탁액에 가하고, 여과에 의해 염을 분리하고, 일정 중량으로 될 때까지 실온에서 건조시킴으로써 제조된 락핀아미드의 하이드로클로라이드 염(실시에 13)은 결정성 구조에 물의 존재가 보이지 않는다. 이러한 결과는 K.F. 분석과 DSC 및 TGA 분석 둘 다에 의해 확인된다. 습윤 샘플과 건조 샘플의 PXRD 패턴은 동일하다(도 14). 선행 기술에서는 기재된 바 없는 하이드로클로라이드 염은, 수화된 형태는 메탄설포네이트 염의 반수화물 형태의 형성에 유리한 조건하에서도 형성되지 않기 때문에, 메탄설포네이트 염과는 다르다.
- [0124] b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물의 사용
- [0125] 반수화물 유사다형체 형태 H 결정은 또한 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물로부터 락핀아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 결정화에 의한 형성 또는 정제에 의해 획득될 수 있다. 이러한 방법은 바람직하지 않은 양의 저급 알킬 메탄설포네이트와 같은 유전독성 불순물 및/또는 ($\text{C}_1\text{-C}_5$) 알칸올, 특히 ($\text{C}_1\text{-C}_3$) 알칸올과 같은 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 락핀아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 제제를 정제하는데 특히 적합하다. 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 유용한 혼합물은 임의의 비율의 상기 용매 중의 둘 이상의 혼합물로 이루어질 수 있지만, 2 용매 시스템이 바람직하다.
- [0126] 케톤 용매에 대한 물의 비율은 작업 온도에서 상호 용해도(reciprocal solubility)에 적합한 광범위한 범위 내에서 변할 수 있다. 단락(a) 하에 상기한 바와 같은 물의 사용에 대해 적용된 동일한 주의 조건이 여기에도 유리하게 채택된다.
- [0127] 예를 들면: 5:95 내지 30:70 (w/w)의 물/아세톤 혼합물, 5:95 (w/w) 내지 25:75 (w/w)의 물/메틸 에틸 케톤 혼합물이 유리하게 사용된다.
- [0128] 결정화 작업에서, 작업 온도는 통상적으로 혼합물의 비점에 의해 결정된다.
- [0129] 상기 언급한 물과 아세톤 또는 ($\text{C}_4\text{-C}_5$)지방족 케톤과의 혼합물은, 용매로서 물의 사용에 대해 상기한 과정에 따라 락핀아미드 유리 염기 또는 이의 R-에난티오머와 메탄설포산의 반응에 의해 염을 형성하기 위한 용매로서 또한 사용될 수 있다.

- [0130] 메탄설폰네이트 염의 형성 또는 정제를 위한 용매로서의 수성 혼합물의 사용으로 생성된 결정형은, 용매 혼합물의 성분들의 비율 및 형성 또는 결정화 작업 동안 적용된 조건에 따라, 형태 H 또는 형태 A 또는 이의 혼합물일 수 있다. 어떠한 경우에도, 형태 H 또는 형태 H와 형태 A 결정의 혼합물이 수득되는 경우(이는 위에 정의된 유전독성 효과를 갖는 불순물 및 이의 잠재적 전구체인 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는다), 상기 혼합물을 상기한 물 제거 과정에 적용함으로써 상기 혼합물을 무수 결정형 A로 완전히 전환시킬 수 있다.
- [0131] c) 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤의 사용
- [0132] 본 발명의 추가의 국면으로서, 띠틈아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설폰네이트 염의 결정화에 의한 형성 또는 정제에 있어서, 케톤 용매, 예를 들면, 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물을 사용함으로써, 수득된 염이 유전독성 불순물 및 이의 전구체로서 공지된 잔류 용매 뿐만 아니라 활성 물질과 케톤 용매의 상호작용으로부터 유도된 불순물을 실질적으로 함유하지 않는 것으로 밝혀졌다. 띠틈아미드와 같이 2급 아미노 그룹을 함유하는 물질에 대한 지방족 케톤의 반응성이 널리 공지되어 있기 때문에, 이러한 결과는 예기치 못한 것이다.
- [0133] 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물이 용매로서 사용되고, 유리 염기를 50°C 내지 80°C (용매에 따라)에서 용매(바람직하게는, 1:3 내지 1:10(w/w)의 비로)에 용해시킴으로써 형성된 용액에 메탄설폰산을 서서히 가하는 경우, 무색 결정이 혼합물로부터 분리된다. 냉각시키고, 혼합물을 여과하고, 결정을 건조시킨 후, 염이 고수율로 수득된다.
- [0134] 일례로서, 아세톤 중에서 50 내지 100kg 과일렛 배치에서 제조된 띠틈아미드 메탄설폰네이트의 결정은, 건조시킨 후, 800 내지 1500ppm 범위의 잔류 아세톤 함량을 나타내는 반면, 저급 알칸올(메탄올, 에탄올 및 이소프로판올) 뿐만 아니라 저급 알킬 에스테르(에틸아세테이트)는, 이러한 저급 알칸올 용매가 공정의 선행 단계에서 사용된 경우에도, 부재하는 것으로 나타났다(LOD 미만). 더욱이, GC/MS 분석은 저급 알킬 메탄설폰네이트(ROSO_2CH_3 , 여기서, $\text{R}=\text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$ 등)가 LOD 미만임을 나타낸다(실시예 19 참조).
- [0135] 이러한 과정에 따라 수득된 고체상에서의 염을 PXRD, DSC 및 TGA 및 ^1H 및 ^{13}C CP-MAS로 확인되고, 수득된 형태는 무수 형태 A인 것으로 확인되었다. 더욱이, PXRD 및 DSC 비교 분석은, 띠틈아미드와 메탄설폰산과의 염이, 아세톤, ($\text{C}_4\text{-C}_5$) 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물에서 형성되는 경우, 선행 기술 방법에 의해 제조된 염의 동일한 무수 결정형(형태 A)을 가짐을 보여준다.
- [0136] 상기 본원에 언급된 동일한 용매가, 이들 염이 바람직하지 않은 양의 상기한 유전독성 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체인 잔류 용매를 함유하는 경우, 결정화에 의한 띠틈아미드 메탄설폰네이트 또는 이의 R-에난티오머의 배치를 정제하는데 사용될 수 있다.
- [0137] 고체 염의 슬러리화(ii)
- [0138] 전형적인 슬러리화 과정(ii)에 따르면, 바람직하지 않은 양의 위에 정의된 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는, 고체 형태의 띠틈아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설폰네이트의 결정성 무수 다형체 형태 A의 배치를, 물 또는 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물을 상기 용매로의 고체 결정의 현탁액을 형성하기에 충분하지만 작업 온도에서 상당한 정도로 용해시킬 수는 없는 양으로 사용하여, 일정 시간(사용되는 물의 양 및 선택된 작업 온도에 따라 좌우됨) 동안, 일반적으로, 4시간 내지 48시간 범위인 시간 동안 10°C 내지 40°C의 가변적인 온도에서 교반시킨다. 교반 작업 말기에, 결정성 현탁액을 실온에서 정지시키고, 고체를 여과하고, 실온에서 진공에서 건조시켜, PXRD 분석에 의해 확인되는 바와 같이, 반수화물 유사다형체 형태 H 결정의 배치를 수득한다(도 5).
- [0139] 케톤 용매에 대한 물의 비율은, 형성 및 결정화 작업에 대해 위에 기재한 바와 동일한 방식으로 작업 온도에서 상호 용해도에 적합한 광범위한 범위내에서 변할 수 있다.
- [0140] 동일한 슬러리화 과정은 물 또는 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤과의 혼합물 대신에 아세톤, ($\text{C}_4\text{-C}_5$) 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물을 사용함으로써 띠틈아미드 또는 이의 R-에난티오머의 고체 메탄설폰네이트 염을 정제하는데 적용할 수 있다. 조건은 상기한 바와 본질적으로 동일하다. 정제된 염은 결정성 무수

다형체 형태 A를 나타낸다.

- [0141] 고도의 상대 습도를 갖는 공기 스트림에 노출(iii)
- [0142] 바람직하지 않은 양의 유전독성 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 함유하는 무수 형태 A 결정, 유전독성 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는 상응하는 반수화물 유사다형체 형태 H로 전환시키기 위한, 물을 사용한 슬러리화에 대한 대안적인 과정으로서, 고도의 상대 습도를 갖는 공기로부터 물을 흡수하는 무수 형태 A 결정의 능력을 활용할 수 있다. 예를 들면, 형태 A 결정에서 상응하는 반수화물 유사다형체 형태 H 결정으로의 완전한 전환은, 락틴아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머 형태 A 결정의 배치를 65% 보다 높은 상대 습도를 가진 공기 스트림하에, 5℃ 내지 30℃의 온도에서, 일정 시간(상대 습도 및 온도에 따라 수 일 내지 수 주 또는 수 개월로 가변적일 수 있음) 동안 유지시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0143] 상기한 바와 같은 슬러리화 또는 습한 공기 스트림으로의 고체 염의 노출로부터 야기되는 결정이 형태 A와 형태 H 결정의 혼합물로 이루어지는 경우, 이를 상기한 바와 같은 물 제거에 적용함으로써 상기 혼합물을 형태 A 결정의 배치로 완전히 전환시킬 수 있다.
- [0144] 상기 기체를 고려하여, 본 발명의 하나의 국면은 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 제조 또는 정제를 위한 신규한 방법을 제공하는 것으로 이루어진다. 당해 방법은 (i) 물, 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들과 물과의 혼합물로부터의 형성 및/또는 결정화, (ii) (a) 물, (b) 물과 아세톤 또는 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤의 혼합물, (c) 아세톤, 탄소수 4 내지 5의 지방족 케톤 또는 이들의 혼합물로의 슬러리화 또는 (iii) 고도의 상대 습도를 갖는 공기 스트림에의 노출을 고려하고, 수득된 생성물이 전부 또는 일부 반수화물 유사다형체 형태 H 결정으로 이루어진 경우, 상기 생성물을 물 제거에 적용함으로써 무수 형태 A 결정으로 전환시킴을 포함하고, 상기 방법은 염이 유전독성 효과를 갖는 불순물 및/또는 이의 잠재적 전구체로서 공지된 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는 형태로 수득됨을 특징으로 한다.
- [0145] 본 발명의 추가의 국면에 따르면, 상응하는 유리 염기와 메탄설포산으로부터의 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 제조에 바람직한 방법을 구현하는데, 이는 단독 반응 용매로서의 물의 사용이 유전독성 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머와 메탄설포산과의 염을 높은 화학적 순도 및 에난티오머적 순도로 제공하기 때문이다. 본 발명의 보다 바람직한 국면에 따르면, 신규 방법은 염이 반수화물 유사다형체(형태 H) 형태로 수득되는 제1 단계 및 물이 반수화물로부터 제거되어 결정성 다형체 A로 전환되는 제2 단계를 포함한다.
- [0146] 다형체 A는 선행 기술에 기재된 방법에 따라 수득된 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 결정형이고, 이는 WO 제2009/109334호에 보고된 바와 같이 모든 약제학 및 임상 용도에 적절하게 사용된다.
- [0147] 락틴아미드 메탄설포네이트 및 이의 R-에난티오머의 신규한 반수화물 유사다형체 형태 H는 유전독성 불순물 및 상기 불순물의 잠재적 전구체로서 알려진 잔류 용매를 실질적으로 함유하지 않는 결정성 다형체 A를 수득하기 위한 유용한 중간체이다. 물을 용매로서 사용하여 수득된 반수화물 유사다형체 H의 이러한 사용은 경제적 및 약제학적 견지에서 임상 용도를 위한 다형체 A의 대량 제조에 특히 유리하다.
- [0148] 용매로서의 물의 사용을 기본으로 하는 신규 방법의 이점은 순도, 안전성 및 비용 절감과 관계가 있다.
- [0149] 사실상, 물에서의 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머 유리 염기와 메탄설포산의 반응에 의해 어떠한 부산물 및 유전독성 불순물도 형성되지 않는다. 유기 용매의 부재로 인해, 락틴아미드 또는 이의 R-에난티오머의 메탄설포네이트 염의 고체 형태가 상기 불순물로 오염되지 않는다.
- [0150] 유기 용매의 가연성 및, 증기들이 공기와 접촉하는 경우, 폭발 특성 때문에 유기 용매의 사용과 일반적으로 관련되는 주된 가능한 안전성 문제가, 본 발명의 방법에 따른 메탄설포네이트 염의 제조 및/또는 정제를 위한 용매로서 물을 사용하여 예방된다. 상기한 특성을 보이지 않는 유기 용매, 예를 들면, 할로겐화 용매는 이들의 특성 때문에 바람직하지 않다는 것을 주지해야 한다.
- [0151] 비용 절감은 정제수가 덜 비싼 용매이기 때문에 자명하다. 분석적 문제는 알킬메탄설포네이트 불순물의 부재 때문에 감소한다.
- [0152] 분석 비용은, 공정이 물에서 수행되는 경우 유전독성 불순물이 형성되지 않아서 유전독성 불순물을 ppm 수준으

로 투여할 필요가 없기 때문에 감소한다.

- [0153] 추가의 이점은, 저급 알칸올이 염 형성 이전의 합성 단계에서 용매로서 사용되더라도, 염 형성 및/또는 정제를 위한 용매로서 물을 사용하면 저급 알킬 메탄설포네이트 불순물에 의한 최종 생성물의 오염의 실제 또는 잠재적 위험을 완전히 제거할 수 있다는 사실과 관련된다.
- [0154] 락핀아미드(및 이의 R-에난티오머) 메탄설포네이트 형태 H 약물 물질 및 약물 제품의 약제학적 특징
- [0155] 고체의 상이한 다형체 형태는 다수의 물리화학적 특성, 예를 들면, 용해도 및 용해성, 겔보기 밀도 및 순밀도(true density), 결정 형태, 압축 거동, 유동 특성 및 고체상 안정성에 대해 서로 상이할 수 있는 것으로 인지된다[참조: Florence A.T. et al. Physicochemical Principles of Pharmacy, 1994 The MacMillan Press London].
- [0156] 무수 화합물(형태 A)과 비교한 유사다형체 락핀아미드 메탄설포네이트 반수화물(형태 H)의 물리화학적 프로파일은 고체 용량형의 설계 및 개발에 있어서 상당한 이점을 보여준다. 이들은 다음과 같이 요약된다:
- [0157] - 습한 조건 또는 습윤 조건하에서의 보다 높은 안정성,
- [0158] - 정제화 동안의 압축성 및 압밀(consolidation),
- [0159] - 보다 적은 입자내 다공성 및
- [0160] - 보다 느린 용해 속도.
- [0161] 습기찬 또는 습윤 조건에 노출되는 경우 락핀아미드 형태 A의 물 흡수는, 무수 약물 물질을 최종 약물 제품에 유지하여야 하는 경우, 습윤 과립화 및 수성 필름 피복 또는 높은 습도로의 샘플 노출과 같은 습윤 공정의 적용을 피하거나 주의 깊게 제한해야 한다는 것을 명확히 지적한다. 수화된 약물 물질의 사용은 물 흡수 및 재결정화의 문제를 피할 수 있도록 한다. 구체적으로, 수화물 형태 H는 (i) 제형에 유동성을 부여하고, (ii) 탄성 문제를 감소시키고, (iii) 정제 표면이 친수성 중합체로 피복되는 경우 습윤성을 개선시키고, (iv) 약물과 부형제와의 분리 결합 가능성을 감소시키는 이점을 가지면서 강건한(robust) 공정인 습윤 과립화를 사용하도록 허용한다[참조: Dilip M. Parikh (ed.), Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Dekker, New York 1997].
- [0162] 수화된 화합물에 존재하는 물은 또한 정제와 같은 최종 용량형의 제조에 있어서 기술적 작업에 유용하다. 물 분자의 삽입은 자유 표면 에너지를 변화시키고, 입자내 공극의 충전도를 결정하여 입자의 다공도를 감소시킨다. 정제화 동안의 압축력 증가의 결과로서, 접촉점에서 상당한 마찰열이 발생하고, 물의 존재가 입자 접촉점에서 정제 압밀을 촉진시키는 제제로서 작용한다. 최종 효과는 압축 공정이 보다 용이해진다는 것이다.
- [0163] 필름 피복은, 정제 크기를 무시해도 좋을 정도로 증가시키면서, 정제의 표면에 중합체 필름을 도포함을 포함한다. 정제의 피복은 용량형을 보다 쉽게 삼킬 수 있을 뿐만 아니라 약물의 불쾌한 맛을 차폐하도록 설계될 수 있다. 건강, 안전성 및 환경 보호와 관련된 규제 압력이 커짐에 따라, 수용액의 사용이 의무화되고 있다. 수성 필름-피복 공정의 초기 단계 동안, 수성 액적(aqueous droplet)이 비피복 표면에 침해하는 동시에 정제에 침투된다. 내부에 침투한 물은, 반수화물 형태가 명확한 유사다형체 형태이기 때문에, 활성 물질과 상호작용하지 않는다[참조: James W. McGinity (ed.) - Aqueous Polymeric Coating for Pharmaceutical Dosage Forms - Marcel Dekker, New York 1997].
- [0164] 또한, 블리스터 또는 병에 포장되고 따뜻한 습윤 조건에서 저장된 반수화물 약물을 함유하는 최종 제품은 전체 저장 기간 동안 물 함량이 변하지 않는다.
- [0165] 또다른 중요한 요소는, 입자가 밀링 또는 혼합 작업과 같은 강한 마찰에 적용되는 경우, 입자 상의 물의 존재가 전하 소산(charge dissipation)을 위한 전도 경로를 제공함으로써 임의의 복잡한 정전기 효과의 변화를 감소시킨다는 것이다. 락핀아미드(및 이의 R-에난티오머) 메탄설포네이트 반수화물 유사다형체 형태 H의 야기되는 이점은 경구 고체 제형의 보다 용이한 개발이다.
- [0166] 고유 용해 속도는 고정된 유체역학적 조건하에서의 주어진 용매에서의 각각의 고체 화합물의 특징이다. 이러한 값을 인지하는 것은 흡수가 용해 속도-제한적인지를 예측하는데 도움이 된다. 락핀아미드 메탄설포네이트 형태 A 및 H의 고유 용해 속도(Intrinsic Dissolution Rate: IDR) 측정은 USP General Chapter <1087>에 따라 수행

하였다.

[0167] IDR 측정 결과가 아래에 나타내어져 있다:

랄핀아미드 메탄설폰네이트	고유 용해 속도 ($\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$)
무수 형태 A	1.527 ± 0.265
반수화물 형태 H	0.857 ± 0.012

[0168]

[0169] 반수화물 형태 H의 IDR이 형태 A보다 낮다면, 이러한 특징은 연장된 방출 또는 지연 약물 방출과 같은 개질된 약물 전달 시스템을 설계하는데 유용하다[참조: Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft and Michael S. Roberts (ed.), Modified Release Drug Delivery Technology, Marcel Dekker, New York 2003].

[0170] 일반적으로 서방출 제형을 위한 기본적인 방법은 다음과 같다:

[0171] (a) 불용성의 서서히 부식되거나 팽윤되는 매트릭스[참조: Robert S. Langer and Donald L. Wise (ed.), Medical Applications of Controlled Release, Volume I, CRC Press Boca Raton Florida 1984] 및

[0172] (b) 중합체-피복된 다중미립자[참조: Ghebre-Sellassie I. (ed.), Multiparticulate Oral Dose Delivery, Marcel Dekker, New York 1994].

[0173] 일체형 매트릭스(monolithic matrice)가 간단하고 종래의 가공 장치를 사용하여 제조하기에 용이하기 때문에 널리 이용되고 있다. 매트릭스 시스템은 팽윤되거나 서서히 부식되는 중합체 매트릭스 내에 용해되거나 분산된 약물로 이루어진다. 이러한 시스템으로부터의 약물 방출은 매트릭스로의 물 투과에 이은 주변 매질로의 약물의 확산, 매트릭스의 부식 또는 이들 둘 다의 조합에 의해 좌우된다. 수화시 점성 방출-지연 겔 층을 형성하는 친수성 겜이 속도-제어 매트릭스 시스템을 형성하는데 사용된다.

[0174] 중합체-피복된 다중미립자 용량형, 예를 들면, 펠렛 및 과립은 이들의 분산 특성, 위장관을 통한 통과 시간(transit time) 및 위 자극 가능성 감소 측면에서 일체형 제제를 능가하는 다수의 잠재적인 이점을 제공한다. 압출-구형화, 적층 또는 미니정제화(minitabling) 공정이 펠렛 또는 비드 또는 미니정제를 수득하는데 사용된다[참조: Ghebre-Sellassie I. (ed.), Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, New York 1989]. 그 후, 이들을 위장관액의 주입 및 용해된 약물의 외부 확산을 가능하게 하는 막으로서 작용하는 불용성 필름으로 피복시킨다. 제어-방출 필름을 형성하는데 일반적으로 사용되는 중합체는 셀룰로즈성 및 아크릴성 유도체, 예를 들면, 에틸 셀룰로즈 및 아크릴성 수지이다.

[0175] 또한, 이러한 제어 전달 시스템은, 마지막 결정화 단계로부터 수득된 생성물(입자 크기가 마이크로화되지 않음)이 약물 용해 속도를 더욱 느리게 하기 위해 직접 사용되는 경우, 개선될 수 있다. 용해 속도 및 입자 크기는 약물 방출의 연장을 설계하고 최적화하는데 매우 유용한 두 가지 파라미터이다.

[0176] 상기한 고려사항을 기초로 하여, 변형된 방출 용량형의 제조를 위한 형태 A에 대한 랄핀아미드(및 이의 R-에난티오머) 메탄설폰네이트 형태 H의 이점이 나타난다.

도면의 간단한 설명

[0177] 도 1은 랄핀아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 고유한 X선 분말 회절 패턴(PXRD)-표 12-을 나타낸다; 수평 축(2θ) ° ; 수직 축: 강도(cps).

도 2는 단결정 X선 회절에 의해 유도된 바와 같은 형태 A의 대칭 독립 분자 구조를 도시한다(표 13 내지 17에 기초한 원자 자리표). 말단 방향족 환(두 개의 가능한 배향에 걸쳐 무질서함) 및 불소원자(방향족 환의 각각의 배향에 대해 두 개의 위치에 걸쳐 무질서함)의 하나의 가능한 배열만이 명확하게 도시되어 있다.

도 3은 구조의 ab 평면으로 돌출된 형태 A의 분자 패키징을 도시한다(표 4에 기초한 단위 셀 크기와 대칭 및 표 13 내지 17에 기초한 원자 자리표). 말단 방향족 환(두 개의 가능한 배향에 걸쳐 무질서함) 및 불소원자(방향족 환의 각각의 배향에 대해 두 개의 위치에 걸쳐 무질서함)의 하나의 가능한 배열만이 명확하게 도시되어 있다. 희미한 선은 수소 결합 시스템을 나타낸다.

도 4는 형태 A에 대한 계산된 X선 분말 회절 패턴(PXRD) 대 실험된 X선 분말 회절 패턴의 플롯이다; 수평 축(2

θ) ° ; 수직 축: 강도(a.u.); 상부 플롯: 계산된 분말 패턴; 하부 플롯: 실험된 분말 패턴.

도 5는 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H에 대한 고유한 X선 분말 회절 패턴(PXRD)이다; 수평 축(2θ) ° ; 수직 축: 강도(cps).

도 6은 단결정 X선 회절에 의해 유도된 바와 같은 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H의 대칭 독립 분자 구조를 도시한다(표 5 내지 9에 기초한 원자 자리표).

도 7은 구조의 bc 평면으로 돌출된 형태 H의 분자 패키징을 도시한다(표 4에 기초한 단위 셀 크기와 대칭 및 표 5 내지 9에 기초한 원자 자리표). 희미한 선은 수소 결합 시스템을 나타낸다.

도 8은 형태 H에 대한 계산된 X선 분말 회절 패턴 대 실험된 X선 분말 회절 패턴의 플롯이다; 수평 축(2θ) ° ; 수직 축: 강도(a.u.). 상부 플롯: 계산된 분말 패턴; 하부 플롯: 실험된 분말 패턴.

도 9 - 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 ¹³C CP/MAS NMR; 수평 축: 화학적 이동 ppm; 수직 축: 상대 강도.

도 10 - 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H의 ¹³C CP/MAS NMR; 수평 축: 화학적 이동 ppm; 수직 축: 상대 강도.

도 11- 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 DSC(하부 플롯) 및 TGA(상부 플롯).

도 12 - 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H의 DSC(하부 플롯) 및 TGA(상부 플롯).

도 13 - 물의 손실에 의한 형태 H로부터의 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 DSC(하부 플롯) 및 TGA(상부 플롯).

도 14(비교 실시예)는 락핀아미드 하이드로클로라이드 무수 형태에 대한 고유한 X선 분말 회절 패턴이다; 수평 축(2θ) ° ; 수직 축: 강도(a.u.). 상부 플롯: 건조 분말. 하부 플롯: 습윤 분말.

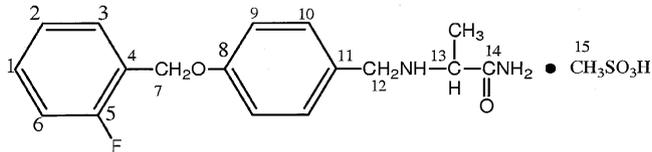
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0178] 실시예
- [0179] 실시예 1
- [0180] 물 중의 메탄설폰산을 사용한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드의 염화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 H의 합성(직접 첨가 및 역 첨가)
- [0181] 1a) 직접 첨가
- [0182] 정제수(300ml)와 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(60.0g, 0.198mol; HPLC 순도 99.4(면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS, (실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 2a에서와 같이 제조됨)의 혼합물을 기계적 교반하에 질소하에 70°C까지 가열한다.
- [0183] 메탄설폰산(14.4g, 9.7ml, 0.149mol)을 70°C에서 15분내에 교반된 혼합물에 가한다. 이렇게 하여 수득된 용액을 여과하고, 65°C로 서서히 냉각시킨다. 메탄설폰산(5.3g, 0.055mol)을 65°C에서 유지된 용액에 교반하에 가한다.
- [0184] 실시예 3a에서와 같이 제조된 시드 결정을 55°C 내지 60°C에서 유지된 용액에 교반하에 가한다. 혼합물을 3시간내에 교반하에 5°C로 점차적으로 냉각시킨 다음, 현탁된 결정성 생성물을 여과에 의해 분리하고, 냉각된 정제수(30ml)로 세척하여 습윤 생성물(83.2g)을 수득하고, 이를 50°C에서 주위압력에서 건조시켜 표제 생성물 68.9g(0.169mol, 85.5% 수율)을 제공한다.
- [0185] HPLC 순도: 99.9 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0186] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0187] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0188] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18).
- [0189] 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);

[0190] DSC: 95.1±2.0℃에서 1차 흡열(ΔH = 91.4±3.3J/g) 및 241.3±0.3℃에서 2차 흡열(ΔH = 116.7±5.1J/g) (실시에 20 및 도 12);

[0191] TGA: 2.14%의 중량 손실을 동반한 약 95℃에서의 흡열 (실시에 20 및 도 12);

[0192] 고해상도 NMR (실시에 21): 이렇게 하여 수득된 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트, 형태 H의 CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼은 주어진 구조와 완전히 일치하고, 이는 형태 A의 스펙트럼과 동일하다. 모든 양성자에 대한 NMR 데이터가 다음 표 1에 보고되어 있다.



[0193]

[0194] 표 1 - ¹H-NMR 스펙트럼 : 화학적 이동(ppm) 및 커플링 상수(Hz)

H	화학적 이동 (ppm)	다중성	커플링 상수 (Hz)
1	7.43	다중선	
2	7.25	삼중선	7.0
3	7.57	dt	7.0, 1.1
6	7.19	dd	7.0; 6.0
7	5.21	일중선	
9	7.08	AB 시스템의 A 부분	8.7
10	7.48	AB 시스템의 B 부분	8.7
12	4.04; 4.16	AB 시스템	12.0
13	3.88	사중선	7.0
15	2.51	일중선	
CH ₃ -CH	1.55	이중선	7.0
CONH ₂	6.15;6.70	일중선	

[0195]

[0196] 고체상 CP/MAS NMR(실시에 21): (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트, 형태 H의 고체상 ¹H CP/MAS NMR 스펙트럼은 2.00ppm과 7.50ppm 사이의 광역 신호와 1.76ppm에서의 샤프한 신호를 나타낸다.

[0197] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트, 형태 H의 ¹³C CP/MAS NMR 스펙트럼은 하기 표 2에 기재된 다음의 공명, 화학적 이동(ppm)을 나타낸다. 전체 스펙트럼은 도 10에 보고되어 있다.

[0198] 표 2 - ¹³C CP/MAS, 화학적 이동(ppm)

C-1;C-2;C-3;C-5;C-6				C-4	C-7	C-8	영향받지 않은 C 신호
121.6;124.1;126.9;129.0;129.7				156.7	61.2	169.1	83.0;84.0;85.0
C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	Me-C-13
111.3	133.1	97.0	44.6	49.3	182.0	39.05	13.5
113.2				51.9	185.5	40.2	
116.6				54.0	189.0		
				56.7	193.9		
				57.4	196.45		
				199.2			
				201.0			
				202.0			
				205.0			

[0199]

[0200] PXRD 분석: 하기 표 3에는 실시에 22에 기재된 기기 및 조건을 사용하여 측정된 반수화물 유사다형체 형태 H의 관찰된 PXRD 패턴(도 5)이 보고되어 있다. 2θ 값은 SCXRD 분석 데이터를 사용하여 계산된 결정학적 파라미터와 일치한다.

[0201] 표 3 - 형태 H에 대한 관찰된(obs) 및 계산된(calc) PXRD 패턴

			2θ		상대강도
h	k	l	(obs)	(calc)	
0	0	1	4.09	4.103	6.9
0	1	1	7.09	7.111	2.1
0	1	2	10.06	10.062	0.4
0	2	0	11.64	11.627	16.0
0	0	3	12.34	12.329	8.0
1	1	0		16.334	
1	1	-1	16.38	16.427	48.0
0	0	4		16.464	
0	2	3	17.00	16.978	10.4
1	1	1		17.260	
0	1	4	17.47	17.471	29.7
1	1	-2		17.523	
1	2	0		19.223	
1	2	-1	19.26	19.302	44.3
1	1	-3		19.457	
1	2	1	20.11	20.019	8.6
0	2	4		20.202	
0	0	5	20.63	20.620	4.7
1	0	3		20.709	
1	0	-4	21.34	21.221	5.2
0	1	5		21.439	
1	2	-3	21.97	21.952	16.4
1	1	-4		22.019	
1	3	0		23.278	
1	3	-1	23.35	23.345	100.0
0	4	0		23.376	
1	0	4		23.745	
1	2	3	23.86	23.813	15.5
1	3	1		23.946	
0	3	4	24.12	24.101	21.5
1	3	-2		24.139	
1	3	2	25.29	25.293	6.2
0	3	5	27.15	27.156	11.9
1	3	3		27.225	
1	3	-4	27.61	27.623	4.8
1	4	0	28.02	28.032	26.8
1	4	1		28.596	
0	4	4	28.74	28.727	8.2
1	4	-2		28.760	
0	1	7		29.622	
0	5	1	29.62	29.636	7.3
1	3	4		29.637	
1	4	-3	30.02	30.010	2.2
0	3	6	30.51	30.506	1.6
1	1	6	31.29	31.267	1.0
1	4	-4	31.81	31.777	7.7
2	0	2	32.89	32.818	3.8
1	3	-6		32.968	
1	5	0		33.226	
1	5	-1		33.274	
0	0	8	33.35	33.280	16.5
2	1	2		33.357	
2	0	-4		33.394	
1	5	-2		33.853	
2	1	-4	33.93	33.924	4.4
1	5	-3		34.939	
2	1	3	35.10	35.091	2.1
0	2	8	35.39	35.365	3.5
2	3	-1		35.458	
2	3	0	35.62	35.620	2.5
0	6	1		35.634	
1	5	3	36.22	36.183	2.3
1	3	7	38.91	38.895	2.2
1	3	-8	39.50	39.517	1.7

[0203]

- [0204] h, k, l 반사 지수(reflection index)
- [0205] 1b) 역 첨가
- [0206] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(60.0g, 0.199mol; HPLC 순도 99.4 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; HPLC 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔, 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS, (실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 2a에서와 같이 제조됨)를 물(400ml) 중의 메탄설포산(0.198mol)의 교반된 용액에 15분내에 분획으로 가하여 염과 물 용액으로 이루어진 불균질 혼합물을 수득한다. 혼합물을 기계적 교반하에 질소하에 65℃로 가열하여 용액을 제공한다. 실시예 3a에서와 같이 제조된 시드 결정을 60℃ 내지 65℃에서 용액에 가한다. 혼합물을 3시간내에 교반하에 5℃로 점차적으로 냉각시킨 다음, 불용성 결정성 생성물을 여과에 의해 수집하고, 냉각된 정제수(30ml)로 세척하여 습윤 생성물(80.2g)을 수득하고, 이를 50℃에서 주위압력에서 건조시켜 표제 생성물 65g(0.160mol, 80.2% 수율)을 제공한다.
- [0207] HPLC 순도: 99.9 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0208] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0209] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0210] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18);
- [0211] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0212] DSC: 95.1±2.0℃에서의 1차 흡열($\Delta H = 91.4 \pm 3.3 \text{ J/g}$) 및 241.3±0.3℃에서의 2차 흡열($\Delta H = 116.7 \pm 5.1 \text{ J/g}$). (실시예 20 및 도 12);
- [0213] TGA: 2.14%의 중량 손실을 동반한 약 95℃에서의 흡열 (실시예 20 및 도 12).
- [0214] 실시예 2
- [0215] 물 중의 메탄설포산을 사용한 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드의 염화에 의한 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H의 합성
- [0216] 정제수(300ml)와 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 (60.0g, 0.198mol; HPLC 순도 99.4 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비 R:S = 99.6:0.4, WO 제2009/074478호의 실시예 26B; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS, (실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 5a에서와 같이 제조됨)의 혼합물을 기계적 교반하에 질소하에 100℃까지 가열하여 2개의 액체 상 혼합물을 수득한다.
- [0217] 혼합물을 90℃로 냉각시킨다. 메탄설포산(14.4g, 9.7ml, 0.149mol)을 15분내에 교반된 혼합물에 가한다. 혼합물의 온도를 93℃로 상승시킨 다음, 이렇게 하여 수득된 용액을 여과하고, 65℃로 서서히 냉각시킨다. 메탄설포산(5.3g, 0.055mol)을 65℃에서 유지된 용액에 교반하에 가한다.
- [0218] 실시예 3b에 따라 제조된 시드 결정을 교반하에 55℃ 내지 60℃에서 유지된 용액에 가한다. 결정화 혼합물을 교반하에 3시간내에 5℃로 점차적으로 냉각시킨 다음, 결정성 생성물을 여과에 의해 분리하고, 냉각수(30ml)로 세척하여 습윤 생성물(84g)을 수득하고, 이를 50℃에서 주위압력에서 건조시켜 표제 생성물 68.0g(0.167mol, 84.3% 수율)을 제공한다.
- [0219] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0220] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26B);
- [0221] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0222] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18);
- [0223] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);

- [0224] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H-NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 1a에 보고된 바와 같은 (S)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.
- [0225] 실시예 3
- [0226] (S) 및 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A를 각각 물에서 슬러리화 시킴에 의한, 시드 결정 (S) 및 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H
- [0227] a) 정제수(2.5 l)와 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트(125g, 0.314mol; HPLC 순도 99.4 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 2-프로판올 1,300ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS와 EMS 및 IMS 0.14ppm, (실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 3a에서와 같이 제조됨)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과에 의해 분리하고, 실온에서 건조시켜 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H(63.9g, 50% 수율)를 제공한다.
- [0228] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0229] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0230] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0231] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 2-프로판올 (실시예 18);
- [0232] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0233] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H-NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 1a에 보고된 바와 같은 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H의 것과 완전히 일치한다.
- [0234] b) (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H(65g, 51% 수율)는 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A(HPLC 순도 99.4 (면적%); 에난티오머 비 R:S = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26B; 잔류 용매: 2-프로판올 1,300ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS와 EMS 및 IMS 0.14ppm, (실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 5b에서와 같이 제조됨)로부터 출발하여 상기한 동일한 과정에 따라 제조한다. 수득된 염 형태 H는 다음을 특징으로 한다:
- [0235] HPLC 순도: 100.0 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0236] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26B);
- [0237] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0238] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 2-프로판올 (실시예 18);
- [0239] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0240] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 2에 보고된 바와 같은 (R)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.
- [0241] 실시예 4
- [0242] (S) 및 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H의 제조: 역 첨가
- [0243] a) (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(60.0g, 0.198mol; HPLC 순도 99.4 (면적%); 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실

시에 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 미만, (실시에 19), WO 제2009/074478호의 실시에 2a에서와 같이 제조됨)를 교반하에 10℃에서 5분내에 정제수(400ml) 중의 메탄설포산(19.3g, 0.201mol)의 용액에 가한다. 염과 수용액으로 이루어진 수득된 불균질 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 여과하고, 물(40ml)로 세척하고, 실온에서 건조시켜 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H를 90% 수율로 제공한다.

- [0244] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시에 25A);
- [0245] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시에 26A);
- [0246] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시에 17);
- [0247] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시에 18);
- [0248] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시에 19);
- [0249] DSC 및 TGA(실시에 20), CD₃CN에서의 ¹H-NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시에 21) 및 PXRD 분석(실시에 22)은 실시에 1에 보고된 바와 같은 (S)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.

- [0250] b) (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H(91% 수율)는 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(60.0g, 0.198mol; HPLC 순도 99.4 (면적%); HPLC 에난티오머 비 R:S = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시에 26B; 잔류 용매: 톨루엔 320ppm 및 메탄올 40ppm, (실시에 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 미만, WO 제2009/074478호의 실시에 2a에서와 같이 제조됨)로부터 상기한 동일한 과정에 따라 제조한다. 수득된 염 형태 H는 다음을 특징으로 한다:
- [0251] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시에 25A);
- [0252] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시에 26B);
- [0253] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시에 17);
- [0254] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시에 18);
- [0255] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시에 19);
- [0256] DSC 및 TGA(실시에 20), CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시에 21) 및 PXRD 분석(실시에 22)은 실시에 2에 보고된 바와 같은 (R)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.

- [0257] 실시에 5
- [0258] 물로부터의 결정화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H의 제조
- [0259] 정제수(500ml)와 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트(78.9g, 0.198mol; HPLC 순도 99.4 (면적%); HPLC 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2; 잔류 용매: 2-프로판올 1,300ppm, (실시에 18); 알킬 메탄설포네이트 함량: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS와 EMS 및 IMS 0.14ppm, (실시에 19), WO 제2009/074478호의 실시에 3a에서와 같이 제조됨)의 혼합물을 기계적 교반하에 질소하에 65℃로 가열한 다음 여과한다.
- [0260] 실시에 3a에서와 같이 제조된 시드 결정을 용액에 가하고, 교반하에 55 내지 60℃에서 유지시킨다. 혼합물을 교반하에 3시간내에 5℃로 점차적으로 냉각시킨 다음, 결정성 생성물을 여과하고, 냉각된 정제수(30ml)로 세척하여 습윤 생성물을 수득하고, 이를 40℃에서 주위압력에서 건조시켜 표제 생성물(64.8g, 0.159mol; 80.6% 수율)을 제공한다.
- [0261] HPLC 순도: 99.9 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시에 25A);
- [0262] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시에 26A);

- [0263] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0264] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 2-프로판올 (실시예 18);
- [0265] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0266] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS ¹H-NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 1a에 보고된 바와 같은 (S)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.
- [0267] 실시예 6
- [0268] 95:5(w/w) 아세톤/물 혼합물로부터의 결정화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H
- [0269] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A(1.5g; HPLC 순도 99.4 (면적 %); HPLC 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2; 잔류 용매: 2-프로판올 1,300ppm, 실시예 18; 알킬 메탄설포네이트 함량: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS와 EMS 및 IMS 0.14ppm, 실시예 19, WO 제2009/074478호의 실시예 3a에서와 같이 제조됨) 및 95:5 (w/w) 아세톤/물 혼합물(20ml)을 환류 응축기가 장착된 50ml 둥근 플라스크에 넣는다. 현탁액을 용매 비점 보다 대략 5°C 낮게 가열하고, 이 온도에서 12시간 동안 자기 교반하에 유지시킨다. 이어서, 현탁액을 자발적으로 실온으로 냉각되도록 하고, 여과하여 진공에서 실온에서 건조시킨 후 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H를 87% 수율로 제공한다.
- [0270] HPLC 순도: 99.9 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0271] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0272] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0273] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 보다 적은 2-프로판올 및 아세톤 200ppm (실시예 18);
- [0274] 알킬 메탄설포네이트(MMS, EMS 및 IMS); 0.05ppm LOD 보다 적음 (실시예 19);
- [0275] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS ¹H-NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 1a에서 제조된 (S)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.
- [0276] 실시예 7
- [0277] 습윤 공기로부터의 물 흡수에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 형태 A 메탄설포네이트로부터의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H
- [0278] 25°C에서 2달 동안 97% RH 공기 스트림하에 유지시킨, (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A(3g.; HPLC 순도 99.8 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; HPLC 에난티오머 비 S:R = 99.5:0.5, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 아세톤 1,023ppm, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19), 실시예 9a에서와 같이 제조됨)는 형태 H로 완전히 전환된다.
- [0279] HPLC 순도: 99.9 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0280] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0281] K.F.: 물 함량 2.3중량% (실시예 17);
- [0282] 잔류 용매: 아세톤 100ppm (실시예 18);
- [0283] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0284] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 1a에 보고된 바와 같은 (S)-에난티오머 형태 H의 것과 완전히 일치한다.

- [0285] 실시예 8
- [0286] 물로부터의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A의 결정화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H의 단결정 제조
- [0287] 실온에서 유지시킨 물(100ml) 중의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트(6g)의 포화 용액에 시드 결정(1 내지 2mg, 실시예 3a)을 가한다.
- [0288] 일단 시드가 가해지면, 핵생성(nucleation)이 매우 신속하게 일어난다. 매우 작은 니들(0.63 x 0.02 x 0.02 mm)을 선택하여 유리 섬유에 설치하여 회절 실험에 사용한다. 데이터를 흑연 단색기 및 매우 민감한 CCD 면적 검출기(Bruker (2008). APEX-II(Version 2008.1-0), SAINT(Version 7.51A) 및 SADABS(Version 2007/4). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA)가 장착된 Bruker APEX II 회절계에서 Mo K_α 방사선($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$)을 사용하여 수집한다. 구조를 SIR97[참조: Altomare, A., Burla, M. C., Camalli, M., Cascarano G., Giacovazzo, C., Guagliardi, A., Moliterni, A. G. G., Polidori G. & Spagna, R. J. Appl. Cryst. 1999,32, 115-119]로 풀고, SHELX97L[참조: Sheldrick G. M., Acta Cryst. A 2008, 64, 112-122]로 정련한다. 물 분자의 수소원자를 제외한 수소원자를 차분 푸리에 맵(difference Fourier map)에 의해 위치시킨 다음 제한된 위치에서 정련하고, 이를 위해 결합 길이에 대한 제한만이 적용된다. 정련은 모든 비-수소원자에 대해 이방성 변위 파라미터로 수행된다. 페널 환은 강체(rigid body)로서 정련된다. (절대 배위는 무수 형태로부터 추정되고, 정련되지 않는다). SCXRD 실험에서 측정된 결정학적 파라미터가 표 4(여기서, 결정학적 파라미터를 결정형 A의 것과 비교한다) 및 표 5 내지 9(여기서, 원자의 번호매김은 도 6에 따른다)에 보고되어 있다. 알핀아미드 메탄설포네이트 형태 H의 분자 구조 및 결정 패키지가 각각 도 6 및 도 7에 보고되어 있다. 상기 도면 둘 다는 ORTEP(Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program)을 사용하여 수득된다[참조: L.J. Farrugia, J. Appl. Cryst. 1997,30, 565]. 도 6에서, a.d.p. 타원체가 50% 확률 수준으로 나타난다.

[0289] 표 4

알핀아미드 메탄설포네이트 결정 파라미터의 단결정 X선 결정학적 분석		
	형태 A	형태 H
셀 파라미터	a = 22.689(3) Å	a = 5.844(4) Å
Å = 용스트롱	b = 15.5107(11) Å	b = 15.221(10) Å
° = 도	c = 5.5366(2) Å	c = 21.670(15) Å
	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 90^\circ$	$\beta = 96.361(10)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
	V = 1948.5(3) Å ³	V = 1916(2) Å ³
스페이스 그룹	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ , 사방정계	P2 ₁ , 단사정계
Z(다중성)	4	2
밀도 계산치, g/cm ³	1.358	1.413

- [0290]
- [0291] a, b 및 c는 단위 셀의 측면 길이를 정의하고; α , β 및 γ 는 셀 측면의 상대적 각도(relative angle)를 정의하고; V는 셀의 용적을 정의한다.

[0292] 표 5 - (도 6 참조)

형태 H에 대한 부분 원자 좌표 및 등가 이방성 원자 변위 파라미터 ($U_{eq}, \text{\AA}^2$)

원자	x	y	z	U_{eq}^*
S1A	0.0470(5)	0.2715(2)	0.84056(12)	0.0478(8)
F1A	-0.1314(12)	0.2035(5)	0.5752(3)	0.078(2)
O1A	0.4792(14)	0.3412(5)	0.1126(3)	0.058(2)
O2A	0.2486(13)	0.3129(5)	0.4474(3)	0.062(2)
O3A	-0.0335(15)	0.1887(5)	0.8130(4)	0.074(3)
O4A	-0.0203(12)	0.2835(6)	0.9035(3)	0.070(2)
O5A	0.2945(12)	0.2805(5)	0.8416(3)	0.052(2)
N1A	0.3626(15)	0.3224(5)	0.0107(4)	0.055(3)
N2A	0.1672(14)	0.2364(5)	0.1559(3)	0.042(2)
C1A	0.342(2)	0.3075(8)	0.0715(5)	0.050(3)
C2A	0.1590(18)	0.2441(6)	0.0864(5)	0.042(3)
C3A	-0.0767(18)	0.2616(8)	0.0555(5)	0.061(4)
C4A	0.065(2)	0.3132(7)	0.1863(4)	0.048(3)
C5A	0.1108(14)	0.3081(5)	0.2566(2)	0.051(3)
C6A	0.3184(13)	0.3406(5)	0.2852(3)	0.063(4)
C7A	0.3607(12)	0.3415(5)	0.3496(3)	0.061(4)
C8A	0.1954(14)	0.3099(6)	0.3854(2)	0.055(3)
C9A	-0.0121(12)	0.2775(5)	0.3568(3)	0.053(3)
C10A	-0.0544(11)	0.2766(5)	0.2924(3)	0.064(4)
C11A	0.0794(18)	0.2810(8)	0.4844(4)	0.053(3)
C12A	0.1761(14)	0.2876(5)	0.5503(2)	0.051(3)
C13A	0.0588(12)	0.2455(5)	0.5943(4)	0.066(4)
C14A	0.1413(14)	0.2504(5)	0.6569(3)	0.070(4)
C15A	0.3411(15)	0.2973(5)	0.6755(2)	0.069(4)
C16A	0.4584(12)	0.3394(5)	0.6315(4)	0.065(4)
C17A	0.3759(14)	0.3346(5)	0.5690(3)	0.065(4)
C18A	-0.085(2)	0.3566(9)	0.7950(5)	0.077(4)
S1B	0.3244(5)	0.5815(2)	0.83652(12)	0.0443(8)
F1B	0.3600(12)	0.6426(6)	0.5705(3)	0.090(3)
O1B	0.1081(13)	0.5127(5)	0.1090(3)	0.054(2)
O2B	0.7411(14)	0.5331(6)	0.4406(3)	0.071(3)
O3B	0.0739(12)	0.5777(5)	0.8306(3)	0.054(2)
O4B	0.4423(14)	0.5655(5)	0.8959(3)	0.069(3)
O5B	0.3986(13)	0.6613(5)	0.8090(4)	0.061(2)
N1B	0.1412(15)	0.5293(7)	0.0067(4)	0.062(3)

N2B	0.4589(15)	0.6175(6)	0.1498(3)	0.054(3)
C1B	0.2059(19)	0.5488(8)	0.0683(5)	0.053(3)
C2B	0.396(2)	0.6172(7)	0.0816(5)	0.053(3)
C3B	0.6108(18)	0.5973(9)	0.0475(4)	0.065(4)
C4B	0.589(2)	0.5408(8)	0.1799(5)	0.059(4)
C5B	0.6164(13)	0.5453(5)	0.2497(2)	0.052(3)
C6B	0.8232(11)	0.5140(5)	0.2795(3)	0.047(3)
C7B	0.8592(11)	0.5125(5)	0.3439(3)	0.063(4)
C8B	0.6885(14)	0.5423(6)	0.3786(2)	0.050(3)
C9B	0.4817(12)	0.5736(5)	0.3488(3)	0.060(4)
C10B	0.4457(10)	0.5751(5)	0.2843(3)	0.049(3)
C11B	0.563(2)	0.5695(9)	0.4768(4)	0.070(4)
C12B	0.6629(14)	0.5579(5)	0.5434(2)	0.049(3)
C13B	0.5449(12)	0.6002(5)	0.5871(4)	0.053(3)
C14B	0.6295(15)	0.5975(5)	0.6496(3)	0.072(4)
C15B	0.8321(15)	0.5524(6)	0.6684(3)	0.073(5)
C16B	0.9501(12)	0.5101(6)	0.6247(4)	0.077(4)
C17B	0.8655(14)	0.5128(5)	0.5622(3)	0.070(4)
C18B	0.414(2)	0.4981(7)	0.7871(5)	0.059(4)
O1W	0.7261(14)	0.4263(6)	0.9536(3)	0.058(2)

[0294] * 적교 U_{ij} 텐서(tensor)의 트레이스(trace)의 1/3로서 정의된 등가 이방성 U_{eq}

[0295]

[0296] 표 6 - 도 6 참조

형태 H에 대한 이방성 원자 변위 파라미터* ($U_{ij}^*, \text{\AA}^2$)

원자	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1A	0.060(2)	0.045(2)	0.0429(18)	0.0078(16)	0.0263(16)	0.0079(19)
F1A	0.085(6)	0.093(6)	0.057(4)	0.004(4)	0.016(4)	-0.036(5)
O1A	0.060(6)	0.065(6)	0.052(5)	0.005(5)	0.024(5)	-0.004(5)
O2A	0.080(6)	0.077(6)	0.028(4)	0.000(4)	-0.002(4)	-0.015(5)
O3A	0.105(7)	0.043(5)	0.083(6)	-0.020(5)	0.047(5)	-0.006(5)
O4A	0.065(5)	0.098(7)	0.049(4)	-0.009(5)	0.017(4)	0.021(5)
O5A	0.053(5)	0.054(5)	0.049(4)	-0.013(4)	0.008(4)	0.013(5)
N1A	0.073(7)	0.038(6)	0.057(6)	0.022(5)	0.020(5)	0.000(5)
N2A	0.057(6)	0.033(6)	0.040(5)	0.007(4)	0.026(5)	0.002(5)
C1A	0.059(9)	0.048(8)	0.042(7)	0.007(6)	0.006(7)	0.007(7)
C2A	0.045(8)	0.032(7)	0.053(7)	-0.012(5)	0.030(6)	-0.011(6)
C3A	0.055(9)	0.080(10)	0.052(7)	-0.002(8)	0.023(7)	-0.017(8)
C4A	0.085(9)	0.019(6)	0.044(7)	0.015(6)	0.028(6)	0.003(6)
C5A	0.081(9)	0.033(7)	0.044(7)	0.000(6)	0.031(7)	-0.001(7)
C6A	0.102(11)	0.046(8)	0.047(8)	0.011(6)	0.036(8)	-0.004(8)
C7A	0.078(10)	0.046(8)	0.058(8)	-0.007(6)	0.001(8)	-0.016(7)
C8A	0.050(8)	0.077(10)	0.040(7)	0.022(7)	0.011(7)	-0.008(7)
C9A	0.057(8)	0.085(10)	0.018(6)	0.024(7)	0.012(6)	-0.004(8)
C10A	0.051(8)	0.071(9)	0.070(9)	0.015(8)	0.011(7)	0.000(8)
C11A	0.074(9)	0.057(8)	0.031(6)	-0.001(6)	0.012(6)	-0.008(8)
C12A	0.063(8)	0.045(8)	0.044(7)	-0.002(6)	0.010(7)	-0.005(7)
C13A	0.065(10)	0.109(13)	0.024(7)	0.009(7)	0.008(7)	0.003(9)
C14A	0.109(12)	0.056(10)	0.055(9)	-0.018(7)	0.047(9)	0.001(8)
C15A	0.125(13)	0.046(9)	0.035(7)	-0.009(7)	0.010(8)	0.024(9)
C16A	0.086(11)	0.060(9)	0.049(8)	0.009(7)	0.009(8)	0.006(8)
C17A	0.116(12)	0.057(9)	0.025(7)	0.006(6)	0.019(7)	-0.008(8)
C18A	0.079(10)	0.085(11)	0.066(9)	0.028(8)	-0.007(8)	0.007(9)
S1B	0.057(2)	0.0415(19)	0.0369(17)	-0.0030(16)	0.0156(16)	0.0057(18)
F1B	0.060(5)	0.142(8)	0.067(5)	0.003(5)	0.002(4)	0.027(5)
O1B	0.057(5)	0.046(5)	0.062(5)	0.011(4)	0.027(4)	-0.002(4)
O2B	0.095(7)	0.094(7)	0.026(4)	0.003(4)	0.011(5)	0.020(6)
O3B	0.064(5)	0.030(4)	0.070(5)	-0.013(4)	0.020(4)	-0.005(4)
O4B	0.119(7)	0.048(6)	0.041(5)	-0.010(4)	0.012(5)	0.021(5)
O5B	0.068(6)	0.042(5)	0.071(6)	0.001(5)	0.003(4)	-0.009(4)
N1B	0.068(7)	0.069(7)	0.053(6)	0.015(5)	0.027(6)	0.018(6)
N2B	0.079(8)	0.060(7)	0.031(5)	-0.012(5)	0.037(5)	-0.010(6)
C1B	0.049(8)	0.063(10)	0.049(8)	-0.002(7)	0.012(7)	0.004(7)
C2B	0.086(9)	0.035(7)	0.040(7)	-0.001(6)	0.023(7)	0.004(7)
C3B	0.078(9)	0.094(10)	0.026(6)	-0.006(6)	0.020(6)	-0.028(8)
C4B	0.075(9)	0.046(8)	0.059(8)	0.011(7)	0.023(7)	0.019(7)
C5B	0.069(9)	0.050(8)	0.042(7)	-0.005(6)	0.026(7)	-0.011(7)
C6B	0.016(6)	0.061(8)	0.065(8)	-0.007(7)	0.004(6)	0.008(6)
C7B	0.080(10)	0.072(10)	0.035(7)	0.001(7)	-0.004(7)	0.006(8)
C8B	0.053(8)	0.049(8)	0.049(8)	0.017(6)	0.012(7)	0.016(7)
C9B	0.099(10)	0.061(9)	0.024(6)	-0.007(7)	0.025(7)	0.008(9)
C10B	0.054(8)	0.035(7)	0.062(8)	0.008(7)	0.020(6)	0.004(7)
C11B	0.093(10)	0.092(11)	0.026(6)	0.000(8)	0.011(7)	-0.018(9)
C12B	0.038(7)	0.053(9)	0.053(8)	0.003(6)	-0.008(6)	0.009(6)
C13B	0.072(10)	0.047(9)	0.040(7)	-0.001(6)	0.010(7)	-0.004(7)
C14B	0.101(12)	0.053(10)	0.064(10)	-0.012(7)	0.023(9)	0.012(8)
C15B	0.066(9)	0.128(14)	0.024(7)	0.014(8)	0.006(7)	0.002(9)
C16B	0.076(10)	0.078(11)	0.079(10)	0.014(9)	0.012(9)	-0.020(8)
C17B	0.104(12)	0.077(10)	0.030(7)	0.007(7)	0.014(7)	0.002(9)
C18B	0.075(9)	0.037(7)	0.070(8)	-0.013(6)	0.036(7)	0.027(6)
O1W	0.083(6)	0.052(5)	0.041(4)	-0.012(4)	0.020(4)	0.001(5)

[0298]

[0299]

* 이방성 변위 파라미터 지수값은 다음의 형태를 갖는다: $-2\pi^2(h^2 a^{*2} U_{11} + k^2 b^{*2} U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$

[0300] 표 7 - 도 6 참조

형태 H에 대한 결합 길이 (Å)

S1A-O3A	1.450(8)	S1B-O4B	1.412(7)
S1A-O5A	1.451(7)	S1B-O5B	1.442(7)
S1A-O4A	1.472(7)	S1B-O3B	1.456(7)
S1A-C18A	1.755(12)	S1B-C18B	1.777(10)
F1A-C13A	1.309(8)	F1B-C13B	1.276(8)
O1A-C1A	1.242(12)	O1B-C1B	1.232(12)
O2A-C8A	1.345(7)	O2B-C8B	1.351(8)
O2A-C11A	1.427(10)	O2B-C11B	1.478(12)
N1A-C1A	1.358(12)	N1B-C1B	1.378(13)
N2A-C4A	1.498(11)	N2B-C2B	1.483(12)
N2A-C2A	1.506(12)	N2B-C4B	1.502(13)
C1A-C2A	1.500(14)	C1B-C2B	1.525(15)
C2A-C3A	1.487(13)	C2B-C3B	1.557(13)
C4A-C5A	1.520(10)	C4B-C5B	1.503(11)
C5A-C6A	1.3900*	C5B-C6B	1.3900*
C5A-C10A	1.3900*	C5B-C10B	1.3900*
C6A-C7A	1.3900*	C6B-C7B	1.3900*
C7A-C8A	1.3900*	C7B-C8B	1.3900*
C8A-C9A	1.3900	C8B-C9B	1.3900*
C9A-C10A	1.3900*	C9B-C10B	1.3900*
C11A-C12A	1.480(10)	C11B-C12B	1.505(11)
C12A-C13A	1.3900*	C12B-C13B	1.3900*
C12A-C17A	1.3900*	C12B-C17B	1.3900*
C13A-C14A	1.3900*	C13B-C14B	1.3900*
C14A-C15A	1.3900*	C14B-C15B	1.3900*
C15A-C16A	1.3900*	C15B-C16B	1.3900*
C16A-C17A	1.3900*	C16B-C17B	1.3900*

[0301]

[0302] * 방향족 환의 강제 정련(rigid body refinement)으로부터 유도됨

[0303] 표 8 - 도 6 참조

형태 H에 대한 결합 각 (°)

O3A-S1A-O5A	111.5(5)	O4B-S1B-O5B	112.6(5)
O3A-S1A-O4A	112.4(5)	O4B-S1B-O3B	117.3(5)
O5A-S1A-O4A	110.0(4)	O5B-S1B-O3B	110.0(5)
O3A-S1A-C18A	108.0(6)	O4B-S1B-C18B	106.3(5)
O5A-S1A-C18A	108.3(5)	O5B-S1B-C18B	103.3(5)
O4A-S1A-C18A	106.5(5)	O3B-S1B-C18B	106.2(5)
C8A-O2A-C11A	116.9(7)	C8B-O2B-C11B	113.2(8)
C4A-N2A-C2A	114.1(7)	C2B-N2B-C4B	119.2(8)
O1A-C1A-N1A	120.4(11)	O1B-C1B-N1B	119.8(11)
O1A-C1A-C2A	122.1(10)	O1B-C1B-C2B	123.6(10)
N1A-C1A-C2A	117.3(10)	N1B-C1B-C2B	116.5(10)
C3A-C2A-C1A	115.7(9)	N2B-C2B-C1B	106.7(9)
C3A-C2A-N2A	112.9(7)	N2B-C2B-C3B	110.4(9)
C1A-C2A-N2A	108.7(9)	C1B-C2B-C3B	112.7(9)
N2A-C4A-C5A	111.5(8)	N2B-C4B-C5B	113.1(9)
C6A-C5A-C10A	120.0	C6B-C5B-C10B	120.0
C6A-C5A-C4A	118.5(7)	C6B-C5B-C4B	116.2(6)
C10A-C5A-C4A	121.4(7)	C10B-C5B-C4B	123.7(6)
C7A-C6A-C5A	120.0*	C7B-C6B-C5B	120.0*
C6A-C7A-C8A	120.0*	C6B-C7B-C8B	120.0*
O2A-C8A-C9A	123.4(6)	O2B-C8B-C7B	114.0(7)
O2A-C8A-C7A	116.6(6)	O2B-C8B-C9B	126.0(7)
C9A-C8A-C7A	120.0*	C7B-C8B-C9B	120.0*
C10A-C9A-C8A	120.0*	C10B-C9B-C8B	120.0*
C9A-C10A-C5A	120.0*	C9B-C10B-C5B	120.0*
O2A-C11A-C12A	107.8(8)	O2B-C11B-C12B	104.2(9)
C13A-C12A-C17A	120.0*	C13B-C12B-C17B	120.0*
C13A-C12A-C11A	117.7(7)	C13B-C12B-C11B	115.5(8)
C17A-C12A-C11A	122.3(7)	C17B-C12B-C11B	124.4(8)
F1A-C13A-C14A	121.6(6)	F1B-C13B-C12B	120.7(7)
F1A-C13A-C12A	118.4(6)	F1B-C13B-C14B	119.3(7)
C14A-C13A-C12A	120.0*	C12B-C13B-C14B	120.0*
C13A-C14A-C15A	120.0*	C13B-C14B-C15B	120.0*
C14A-C15A-C16A	120.0*	C16B-C15B-C14B	120.0*
C17A-C16A-C15A	120.0*	C17B-C16B-C15B	120.0*
C16A-C17A-C12A	120.0*	C16B-C17B-C12B	120.0*

[0304]

[0305] * 방향족 환의 강제 정렬으로부터 유도됨

[0306] 표 9 - 도 6 참조

형태 H에 대한 H-원자 부분 원자 좌표 및 이방성 원자 변위 파라미터 ($U_{iso}, \text{\AA}^2$)

원자	x	y	z	U_{iso}
H21	0.0915	0.1874	0.1650	0.050
H22	0.3149	0.2303	0.1721	0.050
H2A	0.2040	0.1865	0.0715	0.050
H3A1	-0.1809	0.2181	0.0682	0.092
H3A2	-0.0755	0.2592	0.0113	0.092
H3A3	-0.1258	0.3188	0.0672	0.092
H4A1	-0.0999	0.3145	0.1742	0.057
H4A2	0.1299	0.3671	0.1720	0.057
H6A	0.4289	0.3617	0.2612	0.075
H7A	0.4995	0.3632	0.3687	0.073
H9A	-0.1227	0.2564	0.3808	0.063
H10A	-0.1933	0.2548	0.2733	0.076
H11A	0.0419	0.2203	0.4739	0.064
H11B	-0.0601	0.3157	0.4771	0.064
H14A	0.0628	0.2222	0.6863	0.084
H15A	0.3962	0.3006	0.7174	0.083
H16A	0.5920	0.3708	0.6440	0.078
H17A	0.4544	0.3627	0.5396	0.078
H18A	-0.0426	0.3523	0.7536	0.116
H18B	-0.0349	0.4123	0.8126	0.116
H18C	-0.2490	0.3520	0.7940	0.116
H23	0.3280	0.6232	0.1678	0.065
H24	0.5434	0.6660	0.1593	0.065
H2B	0.3346	0.6751	0.0687	0.063
H3B1	0.7229	0.6430	0.0564	0.098
H3B2	0.5661	0.5947	0.0036	0.098
H3B3	0.6762	0.5420	0.0616	0.098
H4B1	0.7401	0.5384	0.1655	0.070
H4B2	0.5084	0.4870	0.1670	0.070
H6B	0.9374	0.4941	0.2563	0.057
H7B	0.9976	0.4915	0.3639	0.076
H9B	0.3675	0.5935	0.3720	0.072
H10B	0.3073	0.5961	0.2644	0.059
H11C	0.4196	0.5376	0.4684	0.084
H11D	0.5359	0.6311	0.4672	0.084
H14B	0.5506	0.6259	0.6788	0.086
H15B	0.8888	0.5506	0.7102	0.087
H16B	1.0857	0.4799	0.6373	0.093
H17B	0.9445	0.4845	0.5330	0.084
H18D	0.3710	0.4416	0.8019	0.088
H18E	0.5779	0.5006	0.7870	0.088
H18F	0.3408	0.5070	0.7456	0.088
H1W	0.594(8)	0.434(6)	0.933(4)	0.087
H2W	0.806(13)	0.391(6)	0.935(4)	0.087
H1A2	0.2212	0.3166	-0.0108	0.087
H1A3	0.4130	0.3759	0.0059	0.087
H1B1	-0.0063	0.5452	-0.0021	0.087
H1B2	0.2266	0.5630	-0.0163	0.087

[0307]

[0308] 실시예 9

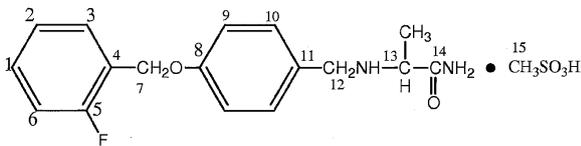
[0309] 선행 기술 방법에 따라 수득된 생성물과 비교한 아세톤 중의 메탄설폰산을 사용한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드의 염화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 합성 및 아세톤에서의 슬러리화에 의한 이의 정제

[0310] a) 아세톤에서의 합성

[0311] 아세톤(800kg) 중의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(127.6kg, 422.03mol; HPLC 순도 99.4 (면적%); 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실시예 18); 0.05ppm(LOD) 보다 적은 알킬 메탄설폰네이트, (실시예 19), WO 제2009/074478호

의 실시예 2a에서와 같이 제조됨)의 현탁액을 58+/-3℃에서 환류되도록 질소하에 기계적 교반하에 가열하고, 투명 용액이 될 때까지 이러한 조건하에 유지시킨다. 용액을 GAF 필터를 통해 여과하고, 필터를 아세톤 20kg으로 세척한다. 메탄설폰산(40.8kg, 424.5mol)을 30분 이상에 걸쳐 가온(58+/-3℃) 용액에 가하여, 고체 화합물을 즉시 침전시킨다. 적가 깔때기를 아세톤 30kg으로 세척하고, 현탁액을 56+/-3℃에서 60분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 2시간에 걸쳐 20+/-3℃로 냉각시킨 다음 동일 온도에서 2시간 동안 교반한다. 불용성 생성물을 여과에 의해 분리하고, 아세톤(85kg)으로 세척한다. 습윤 생성물을 진공하에(약 20mbar) 40+/-2℃에서 16시간 동안 건조시켜 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트(형태 A 165.8kg; 98.6% 수율)를 제공한다.

- [0312] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0313] HPLC 에난티오머 비: S:R = 99.5:0.5 (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0314] K.F.: 물 함량 0.1중량% (실시예 17);
- [0315] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올, 아세톤 1,023ppm (실시예 18);
- [0316] 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS(실시예 19);
- [0317] DSC: 243.1±0.2℃에서 흡열성 용융 피크(ΔH = 132.1±4.5J/g), (실시예 20);
- [0318] TGA: 생성물은 240℃까지 중량을 손실하지 않는다. 이러한 온도 이상에서의 중량 손실은 물질 분해로 인한 것이다(실시예 20);
- [0319] 고해상도 NMR(실시예 21): (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트, 형태 A의 CD₃CN에서의 ¹H NMR 스펙트럼은 주어진 구조와 완전히 일치하고, 형태 H(실시예 1a)의 것과 동일한 것으로 밝혀졌다. 하기 표 10에서, 모든 양성자에 대한 NMR 데이터가 보고되어 있다.



- [0320]
- [0321] 표 10 - ¹H-NMR 스펙트럼: 화학적 이동(ppm) 및 커플링 상수(Hz)

H	화학적 이동 (ppm)	다중성	커플링 상수 (Hz)
1	7.43	다중선	
2	7.25	삼중선	7.0
3	7.57	dt	7.0, 1.1
6	7.19	dd	7.0; 6.0
7	5.21	일중선	
9	7.08	AB 시스템의 A 부분	8.7
10	7.48	AB 시스템의 B 부분	8.7
12	4.04; 4.16	AB 시스템	12
13	3.88	사중선	7.0
15	2.51	일중선	
CH ₃ -CH	1.55	이중선	7.0
CONH ₂	6.15;6.70	일중선	

- [0322]
- [0323] 고체상 CP/MAS NMR(실시예 21): (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 고체상 ¹H CP/MAS 스펙트럼은 두 개의 광역 신호를 나타내고, 첫째 신호는 1.00 내지 1.50ppm에 있고, 둘째 신호는 2.00 내지 6.00ppm에 있다.
- [0324] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트의 ¹³C CP/MAS 스펙트럼은 하기 표 11에

기재된 화학적 이동(ppm) 공명을 보여준다. 전체 스펙트럼은 도 9에 보고되어 있다.

[0325] 표 11 - ¹³C CP/MAS 화학적 이동(ppm)

C-1;C-2;C-3;C-5;C-6				C-4	C-7	C-8	영향받지 않은 C 신호
115.0;121.9;124.5				159.2 158.1	63.35	170.3	85.0
C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	<u>Me-C-13</u>
112.0	130.9	98.0	50.8 52.1	57.0	185.0 190.8 205.0	39.0	16.6

[0326]

[0327] PXRD 분석: 하기 표 12에는 실시예 22에 기재된 기기와 조건을 사용하여 측정된 무수 다형체 형태 A(분말)의 관찰된 PXRD 패턴이 보고되어 있다.

[0328] 실험 결과는 SCXRD 분석의 데이터를 사용하여 계산된 결정학적 파라미터와 일치한다.

[0329] 표 12 - 형태 A에 대한 관찰된 및 계산된 PXRD 패턴

h	k	l	2θ		상대강도
			(obs)	(calc)	
1	1	0	6.93	6.903	1.7
2	0	0	7.80	7.793	23.0
2	1	0	9.66	9.659	3.0
0	2	0	11.38	11.409	2.9
1	2	0	12.04	12.060	10.4
3	1	0	13.02	13.023	10.4
2	2	0	13.82	13.831	7.0
4	0	0	15.60	15.622	21.0
3	2	0	16.36	16.370	8.8
4	1	0	16.62	16.641	3.8
1	1	1	17.52	17.450	6.7
2	0	1	17.83	17.826	7.2
2	1	1	18.75	18.728	16.6
4	2	0	19.35	19.387	28.5
0	2	1	19.70	19.701	9.9
5	1	0	20.34	20.390	100.0
3	1	1	20.69	20.690	20.2
2	2	1	21.20	21.215	13.0
5	2	0	22.69	22.703	22.5
0	4	0	22.95	22.934	26.2
3	2	1		22.973	
4	1	1		23.169	
1	4	0	23.23	23.271	15.8
4	3	0		23.278	
6	0	0	23.50	23.525	5.1
0	3	1		23.542	
2	3	1	24.80	24.834	5.1
4	2	1	25.24	25.241	2.0
3	4	0	25.8056	25.819	10.1
5	1	1	26.01	26.03	3.6
5	2	1	27.84	27.902	4.7
7	1	0	28.07	28.124	3.1
6	0	1	28.55	28.585	4.8
6	1	1	29.16	29.171	10.3
6	3	0		29.259	
2	5	0	29.82	29.858	1.9
7	2	0		29.876	
5	3	1	30.77	30.79	11.0
8	0	0	31.50	31.544	4.7
7	0	1	31.95	31.995	2.0
4	4	1		32.302	
0	0	2	32.38	32.338	1.0
7	1	1		32.525	
2	0	2	33.37	33.314	1.5
1	5	1		33.341	
2	1	2	33.96	33.826	0.8
2	5	1		34.057	
1	2	2	34.61	34.63	0.9
5	5	0	34.95	35.038	1.2
8	1	1	36.02	36.048	1.3
7	3	1	36.46	36.521	3.1
8	2	1	37.38	37.467	2.0
5	0	2	38.04	38.076	0.7
9	1	1	39.66	39.711	3.3

[0330]

[0331] h,k,l 반사 지수

[0332] b) 2-프로판올에서의 합성

[0333] 2-프로판올 중의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드[HPLC 순도 99.4 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비 S:R = 99.8:0.2, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, 실시예 18; 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적음, 및 IMS 0.15ppm, 실시예 19), WO 제2009/074478호의 실시예 2a에서와 같이 제조됨] 및 메탄설포산로부터의 WO 제2009/074478호의 실시예 3a에 기재된 바와 같이 제조된, (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트는 상기 실시예 9a에 따라 동일한 물리적 특징(PXRD, DSC, TGA, ¹³C-CP/MAS NMR) 및 다음의 추가의 특징을 나타낸다:

[0334] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);

- [0335] HPLC 에난티오머 비: S:R = 99.5:0.5 (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0336] K.F.: 물 함량 0.1중량% (실시예 17);
- [0337] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올, 2-프로판올 1,300ppm (실시예 18);
- [0338] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS, 및 IMS 0.15ppm (실시예 19).
- [0339] c) 아세톤에서의 슬러리화
- [0340] 실시예 9b에서와 같이 제조된 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A(168.2g, 0.422mol; HPLC 순도: 99.8 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비: S:R = 99.5:0.5, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; K.F.: 물 함량 0.1%, 실시예 17; 잔류 용매: 2-프로판올 1,300ppm, 실시예 18; 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS, 및 IMS 0.15ppm, 실시예 19)를 교반하에 실온에서 아세톤(820g)에 가한다. 불균질 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 여과하고, 결정을 아세톤(80ml)으로 세척한다. 습윤 생성물을 진공하에(약 20mbar) 16시간 동안 40+/-2°C에서 건조시켜 다음의 특징을 갖는 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트, 형태 A(161.5g, 96% 수율)를 제공한다:
- [0341] HPLC 순도: 100.0 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0342] HPLC 에난티오머적 순도 : 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0343] K.F.: 물 함량 0.05중량% (실시예 17);
- [0344] 잔류 용매: 아세톤 1015ppm, 6ppm(LOD) 미만의 2-프로판올 (실시예 18);
- [0345] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19).
- [0346] 생성물은 실시예 9a에 따라 제조된 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트의 동일한 물리적 특징(PXRD, DSC, TGA, ¹³C-CP-MAS NMR)을 나타낸다.
- [0347] 실시예 10
- [0348] 물로부터의 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A의 결정화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A의 단결정 제조
- [0349] 실시예 9a에 따라 수득된 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 A를 20°C에서 물에 용해시키고, 물을 서서히 증발시킴으로써 결정을 무색 니들 형태로 성장시켜 여과에 의해 회수하고, 20°C에서 12시간 동안 건조시킨다.
- [0350] 단결정 X선 회절 분석을 수행하기 위해 0.55 x 0.09 x 0.08mm의 근사 치수를 갖는 결정을 유리 섬유에 설치한다. 데이터를 흑연 단색기[참조: Belletti, D., Cantoni, A. & Pasquinielli, G. (1993). AED. Report 1/93 Centra di Studio per la Strutturistica Diffraattometrica del CNR, Parma, Italy]가 장착된 변형된 Siemens AED 회절계에서 Cu K_α 방사선($\lambda = 1.54178\text{\AA}$)으로 수집한다. 구조를 SIR97로 해석하고, SHELX97L로 정련한다. 아민성 및 아미드성 그룹의 수소원자를 제외한 수소원자를 차분 푸리에 맵에 의해 위치시킨 다음 제한된 위치에서 정련하고, 이에 대해서는 결합 길이에 대한 제한만이 적용된다. 정련은 모든 비-수소원자에 대해 이방성 변위 파라미터로 수행된다. C12-C17(도 2를 참조함) 말단 방향족 환(강제로서 정련됨)은 각각 0.65 및 0.35의 점유율(occupancies)로 두 개의 위치에 걸쳐 무질서하게 존재하는 것으로 밝혀졌다. 각각의 환에 대해, F1 불소원자는 두 개의 위치에 걸쳐 동일한 확률 수준(50%)으로 무질서하고, 이는 C12-C17 환의 C11-C12 결합 주위에서의 180°의 회전을 의미한다. 이는, 야기되는 4개의 무질서한 불소 위치에 대해, 각각 0.325, 0.325, 0.175 및 0.175의 점유율을 초래한다. 절대 배위의 정련은 알핀아미드 잔기의 S 특성을 확인시켜 준다. SCXRD 실험에서 측정된 결정학적 파라미터가 표 2(여기서, 결정학적 파라미터를 결정형 H의 것과 비교한다) 및 표 9 내지 13(여기서, 원자의 번호매김은 도 2에 따른다)에 보고되어 있다. 알핀아미드 메탄설포네이트 형태 A의 분자 구조 및 결정 패키징이 각각 도 2 및 도 3에 보고되어 있다. 상기 도면 둘 다는 ORTEP를 사용하여 수득된다. 플롯 둘 다에서, 명확하게 하기 위해 무질서한(C12-C17) 방향족 환의 가능한 배위만이 도시된다; 도 2에

서, a.d.p. 타원체가 50% 확률 수준으로 나타난다.

[0351] 표 13 - 도 2 참조

[0352] 형태 A에 대한 부분 원자 자리표, 등가 이방성 원자 변위 파라미터(U_{eq} , Å²) 및 구조 점유율(Structure Occupancy Factor)

원자	x	y	z	U_{eq} *	점유율 **
S1	-0.05377(4)	0.41447(6)	0.39167(17)	0.0579(3)	
F1A	0.2296(13)	0.7631(18)	0.238(5)	0.156(4)	0.175
F2A	0.2793(13)	0.746(2)	1.067(5)	0.156(4)	0.175
F1B	0.1620(6)	0.7616(9)	0.400(3)	0.156(4)	0.325
F2B	0.3138(7)	0.7351(11)	0.891(4)	0.156(4)	0.325
O1	0.0507(3)	0.2117(2)	0.4828(6)	0.1070(15)	
O2	0.18230(14)	0.6416(2)	0.8342(7)	0.0830(10)	
O3	-0.0708(2)	0.5021(2)	0.3684(7)	0.0994(12)	
O4	-0.00133(18)	0.4097(4)	0.5407(8)	0.1133(15)	
O5	-0.0487(2)	0.3741(3)	0.1618(8)	0.1063(13)	
N1	0.0457(3)	0.0764(2)	0.6177(7)	0.0906(15)	
N2	0.03697(14)	0.28588(18)	0.9077(6)	0.0523(7)	
C1	0.0424(2)	0.1599(2)	0.6460(7)	0.0610(9)	
C2	0.02414(17)	0.1907(2)	0.8948(7)	0.0545(8)	
C3	-0.0400(2)	0.1729(3)	0.9485(11)	0.0852(15)	
C4	0.0977(2)	0.3033(3)	0.9877(9)	0.0695(11)	
C5	0.11829(17)	0.3946(2)	0.9424(7)	0.0580(9)	
C6	0.1057(2)	0.4603(3)	1.0943(10)	0.0780(13)	
C7	0.1275(2)	0.5432(3)	1.0505(10)	0.0780(13)	
C8	0.16302(18)	0.5583(3)	0.8592(9)	0.0640(9)	
C9	0.1775(3)	0.4931(3)	0.7050(10)	0.0881(16)	
C10	0.1538(3)	0.4103(3)	0.7499(11)	0.0920(16)	
C11	0.2216(3)	0.6582(4)	0.6385(14)	0.107(2)	
C12A	0.2441(6)	0.7433(6)	0.637(3)	0.0900(19)	0.35
C13A	0.2639(7)	0.7721(10)	0.861(3)	0.127(4)	0.35
C14A	0.2919(7)	0.8516(10)	0.880(3)	0.159(6)	0.35
C15A	0.3002(7)	0.9021(7)	0.675(3)	0.120(4)	0.35
C16A	0.2804(6)	0.8733(7)	0.452(3)	0.111(3)	0.35
C17A	0.2524(6)	0.7939(7)	0.433(2)	0.115(3)	0.35
C12B	0.2371(3)	0.7537(3)	0.6472(17)	0.0900(19)	0.65
C13B	0.2045(3)	0.8041(5)	0.4882(16)	0.127(4)	0.65
C14B	0.2185(4)	0.8906(4)	0.4570(16)	0.159(6)	0.65
C15B	0.2651(4)	0.9267(3)	0.5848(17)	0.120(4)	0.65
C16B	0.2977(3)	0.8763(4)	0.7438(15)	0.111(3)	0.65
C17B	0.2837(3)	0.7898(4)	0.7750(16)	0.115(3)	0.65
C18	-0.1092(3)	0.3651(5)	0.5651(15)	0.114(2)	

[0354]

[0355] * 직교 U_{ij} 텐서의 트레이스의 1/3로서 정의된 등가 이방성 U_{eq}

[0356] ** 나타내지 않은 경우, 완전히 점유됨(1.00)

[0357] 표 14 - 도 2 참조

[0358] 형태 A에 대한 이방성 원자 변위 파라미터(U_{ij}^* , Å²)

원자	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S1	0.0743(5)	0.0518(5)	0.0475(5)	0.0049(4)	0.0021(4)	0.0025(4)
F1A	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F2A	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F1B	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
F2B	0.143(7)	0.150(7)	0.175(10)	0.054(9)	-0.023(6)	0.035(6)
O1	0.208(5)	0.0650(19)	0.0476(16)	0.0043(13)	0.031(2)	-0.011(2)
O2	0.0845(19)	0.0652(16)	0.099(3)	0.0057(18)	0.0272(19)	-0.0162(14)
O3	0.158(3)	0.0547(17)	0.085(2)	0.0041(17)	0.026(3)	0.0130(18)
O4	0.100(3)	0.156(4)	0.084(3)	0.040(3)	-0.020(2)	-0.011(3)
O5	0.134(3)	0.104(3)	0.080(2)	-0.036(2)	-0.004(2)	0.025(2)
N1	0.170(5)	0.0518(18)	0.050(2)	-0.0028(18)	0.022(3)	0.012(2)
N2	0.0672(17)	0.0488(15)	0.0409(15)	0.0029(13)	-0.0022(15)	-0.0046(12)
C1	0.092(3)	0.0490(17)	0.0421(18)	0.0034(14)	0.0034(18)	-0.0029(16)
C2	0.075(2)	0.0439(16)	0.0449(17)	0.0056(16)	0.0038(18)	-0.0014(14)
C3	0.095(3)	0.060(2)	0.100(4)	-0.007(2)	0.031(3)	-0.021(2)
C4	0.078(2)	0.060(2)	0.070(3)	0.017(2)	-0.019(2)	-0.0106(18)
C5	0.0620(18)	0.058(2)	0.054(2)	0.0039(16)	-0.0106(16)	-0.0064(15)
C6	0.081(3)	0.077(3)	0.076(3)	-0.003(3)	0.030(3)	-0.023(2)
C7	0.093(3)	0.064(2)	0.077(3)	-0.014(2)	0.029(2)	-0.015(2)
C8	0.0644(19)	0.0606(19)	0.067(2)	0.0041(19)	0.003(2)	-0.0107(16)
C9	0.116(4)	0.072(3)	0.076(3)	0.000(2)	0.045(3)	-0.019(3)

[0359]

C10	0.130(4)	0.064(3)	0.082(3)	-0.006(3)	0.037(3)	-0.017(3)
C11	0.124(4)	0.089(3)	0.107(5)	0.003(4)	0.040(4)	-0.029(3)
C12A	0.072(3)	0.071(3)	0.127(5)	0.006(4)	0.035(3)	-0.011(3)
C13A	0.105(6)	0.095(5)	0.181(12)	0.011(7)	-0.009(7)	-0.033(5)
C14A	0.163(10)	0.097(6)	0.216(17)	0.041(9)	-0.041(11)	-0.042(6)
C15A	0.160(10)	0.097(6)	0.103(7)	0.030(6)	-0.024(6)	-0.055(6)
C16A	0.093(5)	0.087(5)	0.153(9)	0.035(6)	0.037(6)	-0.001(4)
C17A	0.092(5)	0.072(4)	0.181(10)	0.026(6)	0.020(6)	0.000(4)
C12B	0.072(3)	0.071(3)	0.127(5)	0.006(4)	0.035(3)	-0.011(3)
C13B	0.105(6)	0.095(5)	0.181(12)	0.011(7)	-0.009(7)	-0.033(5)
C14B	0.163(10)	0.097(6)	0.216(17)	0.041(9)	-0.041(11)	-0.042(6)
C15B	0.160(10)	0.097(6)	0.103(7)	0.030(6)	-0.024(6)	-0.055(6)
C16B	0.093(5)	0.087(5)	0.153(9)	0.035(6)	0.037(6)	-0.001(4)
C17B	0.092(5)	0.072(4)	0.181(10)	0.026(6)	0.020(6)	0.000(4)
C18	0.101(4)	0.131(5)	0.111(5)	0.033(5)	0.004(4)	-0.020(4)

[0360]

[0361]

* 이방성 변위 파라미터 지수값은 다음의 형태를 갖는다: -

[0362]

$$2\pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + k^2 b^{*2} U_{22} + \dots + 2hka^* b^* U_{12})$$

[0363]

표 15 - 도 2 참조

형태 A에 대한 결합 길이 (Å)

S1-O3	1.419(3)	C6-C7	1.398(6)
S1-O5	1.423(4)	C7-C8	1.352(6)
S1-O4	1.450(4)	C8-C9	1.364(7)
S1-C18	1.758(6)	C9-C10	1.415(6)
F1A-C17A	1.29(3)	C11-C12A	1.415(10)
F2A-C13A	1.26(3)	C11-C12B	1.522(7)
F1B-C13B	1.27(2)	C12A-C13A	1.3900*
F2B-C17B	1.26(2)	C12A-C17A	1.3900*
O1-C1	1.223(5)	C13A-C14A	1.3900*
O2-C8	1.371(5)	C14A-C15A	1.3900*
O2-C11	1.427(7)	C15A-C16A	1.3900*
N1-C1	1.306(5)	C16A-C17A	1.3900*
N2-C4	1.473(5)	C12B-C13B	1.3900*
N2-C2	1.507(4)	C12B-C17B	1.3900*
C1-C2	1.516(5)	C13B-C14B	1.3900*
C2-C3	1.511(6)	C14B-C15B	1.3900*
C4-C5	1.512(5)	C15B-C16B	1.3900*
C5-C6	1.352(6)	C16B-C17B	1.3900*
C5-C10	1.358(7)		

[0364]

[0365] * C12-C17 무질서 방향족 환의 강체 정련으로부터 야기됨

[0366] 표 16 - 도 2 참조

형태 A에 대한 결합 각 (°)

[0367]

O3-S1-O5	111.2(2)	F2A-C13A-C12A	142(2)
O3-S1-O4	109.0(3)	F2A-C13A-C14A	95(2)
O5-S1-O4	114.9(3)	C14A-C13A-C12A	120.0*
O3-S1-C18	105.7(3)	C13A-C14A-C15A	120.0*
O5-S1-C18	110.8(3)	C16A-C15A-C14A	120.0*
O4-S1-C18	104.7(3)	C15A-C16A-C17A	120.0*
C8-O2-C11	116.5(4)	F1A-C17A-C12A	115(2)
C4-N2-C2	112.0(3)	F1A-C17A-C16A	125(2)
O1-C1-N1	123.6(4)	C16A-C17A-C12A	120.0*
O1-C1-C2	120.4(3)	C13B-C12B-C17B	120.0*
N1-C1-C2	115.9(3)	C13B-C12B-C11	113.9(6)
N2-C2-C3	110.9(3)	C17B-C12B-C11	125.7(5)
N2-C2-C1	107.4(3)	F1B-C13B-C12B	110.9(9)
C3-C2-C1	112.6(4)	F1B-C13B-C14B	129.0(9)
N2-C4-C5	114.2(3)	C14B-C13B-C12B	120.0*
C6-C5-C10	118.6(4)	C13B-C14B-C15B	120.0*
C6-C5-C4	122.5(4)	C16B-C15B-C14B	120.0*
C10-C5-C4	118.8(4)	C17B-C16B-C15B	120.0*
C5-C6-C7	120.7(4)	F2B-C17B-C12B	114(1)
C8-C7-C6	120.4(4)	F2B-C17B-C16B	126(1)
C7-C8-C9	120.4(4)	C16B-C17B-C12B	120.0
C7-C8-O2	115.7(4)	F2A-C13A-C12A	142(2)
C9-C8-O2	124.0(4)	F2A-C13A-C14A	95(2)
C8-C9-C10	118.2(4)	C14A-C13A-C12A	120.0*
C5-C10-C9	121.7(5)	C13A-C14A-C15A	120.0*
C12A-C11-O2	113.5(9)	C16A-C15A-C14A	120.0*
O2-C11-C12B	107.2(5)	C15A-C16A-C17A	120.0*
C13A-C12A-C17A	120.0*	F1A-C17A-C12A	115(2)
C13A-C12A-C11	114.3(11)	F1A-C17A-C16A	125(2)
C17A-C12A-C11	125.4(11)	C16A-C17A-C12A	120.0*

[0368]

[0369] * C12-C17 무질서 방향족 환의 강체 정련으로부터 야기됨

[0370] 표 17 - 도 2 참조

형태 A에 대한 H-원자 부분 원자 좌표, 이방성 원자 변위 파라미터 ($U_{iso}, \text{\AA}^2$) 및 구조 점유율

원자	x	y	z	U_{iso}	점유율 *
H11N	0.071(3)	0.067(4)	0.731(10)	0.12(3)	
H12N	0.052(3)	0.061(4)	0.471(4)	0.11(2)	
H21N	0.042(2)	0.299(3)	0.756(10)	0.070(13)	
H22N	0.0093(16)	0.310(3)	1.012(8)	0.049(10)	
H2	0.0483	0.1610	1.0156	0.065	
H3A	-0.0495	0.1939	1.1069	0.128	
H3B	-0.0471	0.1119	0.9416	0.128	
H3C	-0.0642	0.2015	0.8311	0.128	
H4A	0.1241	0.2639	0.9050	0.083	
H4B	0.1005	0.2914	1.1594	0.083	
H6	0.0824	0.4503	1.2294	0.094	
H7	0.1174	0.5882	1.1535	0.094	
H9	0.2023	0.5028	0.5740	0.106	
H10	0.1628	0.3654	0.6449	0.110	
H11A	0.2543	0.6181	0.6472	0.128	
H11B	0.2011	0.6479	0.4876	0.128	
H13A	0.2584	0.7383	0.9975	0.152	0.175
H14A	0.3051	0.8709	1.0293	0.191	0.35
H15A	0.3189	0.9553	0.6880	0.144	0.35
H16A	0.2859	0.9071	0.3150	0.133	0.35
H17A	0.2392	0.7746	0.2832	0.138	0.175
H13B	0.1733	0.7799	0.4027	0.152	0.325
H14B	0.1968	0.9243	0.3507	0.191	0.65
H15B	0.2745	0.9846	0.5640	0.144	0.65
H16B	0.3289	0.9004	0.8293	0.133	0.65
H17B	0.3055	0.7560	0.8813	0.000(15)	0.325
H18A	-0.0999	0.3053	0.5876	0.172	
H18B	-0.1463	0.3701	0.4828	0.172	
H18C	-0.1118	0.3930	0.7195	0.172	

[0371]

[0372] * 나타내지 않은 경우, 완전히 점유됨(1.00)

[0373] 실시예 11

[0374] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H에서 형태 A로의 전환

[0375] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H(40.7g, 0.10mol; HPLC 순도: 99.8 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; HPLC 에난티오머적 순도: 100%, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; K.F. 물 함량 2.3%, (실시예 17); 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올, (실시예 18); 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS, (실시예 19), 실시예 1a에서와 같이 제조됨)를 진공하에(20mmHg) 4시간 동안 100℃에서 유지시켜 다음의 특징을 갖는 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미

노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A(39.8g, 0.100mol)를 정량적 수율로 제공한다:

- [0376] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0377] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0378] K.F.: 물 함량 0.12중량% (실시예 17);
- [0379] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18);
- [0380] 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0381] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H-NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 9a에 보고된 바와 같은 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 것과 완전히 일치한다.
- [0382] 실시예 12
- [0383] (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 H에서 형태 A로의 전환
- [0384] (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 H(40.7g, 0.10mol; HPLC 순도: 99.8 (면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; HPLC 에난티오머적 순도: 100%, WO 제2009/074478호의 실시예 26B; K.F. 물 함량 2.3중량%, (실시예 17); 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올, (실시예 18); 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS, (실시예 19), 실시예 2에서와 같이 제조됨)를 진공하에(20mmHg) 4시간 동안 100°C에서 유지시켜 다음의 특징을 갖는 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A(39.8g; 0.100mol)를 정량적 수율로 제공한다:
- [0385] HPLC 순도: 99.8 (면적%) (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);
- [0386] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26B);
- [0387] K.F.: 물 함량: 0.12중량% (실시예 17);
- [0388] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18);
- [0389] 알킬 메탄설폰네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0390] DSC 및 TGA(실시예 20), CD₃CN에서의 ¹H-NMR 스펙트럼, ¹³C CP/MAS NMR(실시예 21) 및 PXRD 분석(실시예 22)은 실시예 9a에 보고된 바와 같은 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설폰네이트 형태 A의 것과 완전히 일치한다.
- [0391] 실시예 13(비교 실시예)
- [0392] 물 중의 염산을 사용한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드의 염화에 의한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 하이드로클로라이드의 합성
- [0393] HCl 1N(50ml)을 20°C에서 10분내에 물(140ml)과, WO 제2009/074478호의 실시예 2a에서와 같이 제조된 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드(5.0g, 165mmol); [HPLC 순도 99.4(면적%), WO 제2009/074478호의 실시예 25A; 에난티오머 비 S:R = 99.8:02, WO 제2009/074478호의 실시예 26A; 잔류 용매: 톨루엔 300ppm 및 메탄올 50ppm, (실시예 18); 0.05ppm(LOD) 미만의 알킬 메탄설폰네이트 (실시예 19)]의 교반된 불균질 혼합물에 가한다.
- [0394] 첨가 동안 불균질 혼합물이 용액으로 되고, 이로부터 결정이 분리되기 시작한다. 이어서, 불균질 혼합물을 20°C에서 24시간 동안 교반한 다음 여과한다. 습윤 고체 물질을 주위 조건하에서 건조시켜 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 하이드로클로라이드를 68.2% 수율로 제공한다.
- [0395] KF: 물 함량: 0.14중량% (실시예 17), 클로라이드 음이온: 100%
- [0396] HPLC 순도: 100.0% (WO 제2009/074478호의 실시예 25A);

- [0397] HPLC 에난티오머적 순도: 100% (WO 제2009/074478호의 실시예 26A);
- [0398] 잔류 용매: 6ppm(LOD) 미만의 톨루엔 및 메탄올 (실시예 18);
- [0399] 알킬 메탄설포네이트: 0.05ppm(LOD) 보다 적은 MMS, EMS 및 IMS (실시예 19);
- [0400] DSC: 241°C에서 흡열(실시예 20); TGA: 0.2% (실시예 20);
- [0401] ¹H-NMR 스펙트럼은 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 HCl 구조와 완전히 일치한다. 습윤 샘플과 건조 샘플 둘 다의 PXRD 패턴은 도 14에 보고되어 있다.
- [0402] 실시예 14
- [0403] 습윤 과립화를 사용한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H 40mg 및 80mg을 함유하는 정제의 제조
- [0404] 실시예 1a에 따라 제조된 알핀아미드 메탄설포네이트 형태 H를 습윤 과립화 및 정제화에 의해 기능성 부형제로 가공하여 (정제 당) 다음을 포함하는 균질 약물 제품을 수득한다:
- [0405] 각각 알핀아미드 메탄설포네이트 형태 H, 53.9mg(유리 염기 40mg에 상응함) 및 107.8mg(유리 염기 80mg에 상응함), 미세결정성 셀룰로즈 95.3mg 및 190.6mg, 만니톨 42.0mg 및 84.0mg, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 6.3mg 및 12.6mg, 크로스포비돈 10.5mg 및 21.0mg, 마그네슘 스테아레이트 2.1mg 및 4.2mg 및 이산화규소 1.1mg 및 2.2mg.
- [0406] 1kg 배치의 경우, 랩 고전단 혼합기 또는 또다른 적합한 장치에 알핀아미드 메탄설포네이트 형태 H, 미세결정성 셀룰로즈, 만니톨 및 크로스포비돈을 충전한다. 1 내지 3분 동안 혼합한 후, PVP(10% w/v)의 과립화 수용액을 분말 매쓰에 정량적으로 가한다. 습윤된 혼합물을 2-5분 동안 혼합 페일(mixing pale) 및 초퍼(chopper)의 동시 작용으로 과립화한다. 수득된 습윤 매쓰를 2.0mm 스크린을 통해 통과시키고, 트레이 오븐 또는 유동상 건조기에서 40 내지 60°C에서 0.5 내지 1시간 동안 건조시킨다. 건조시키고, 적합한 장치(예를 들면, 진동 과립기)로 710 μ m 체를 통해 스크리닝한 후, 과립에 콜로이드성 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트를 가하고, 5분 동안 혼합한다. 윤활된 과립을 적합한 등근 편치가 장착된 회전식 프레스를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0407] 대안적으로, 과립화는 결합제 PVP를 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC)로 대체하여 수행할 수 있다.
- [0408] 실시예 15
- [0409] 수성 필름-피복 용액을 사용한 (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H 40mg 및 80mg을 함유하는 피복 정제의 제조
- [0410] 실시예 14에 따라 제조된 정제를 적합한 팬 또는 유동 층을 사용하여 통상의 수성 필름 피복액으로 피복시킨다. 필름 피복물은 다음의 구성을 갖는다(정제 40mg 및 80mg 당): 각각 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 6cps(HPMC) 6.0mg 및 12.0mg, 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000) 0.6mg 및 1.2mg, 이산화티탄 0.9mg 및 1.8mg. 피복되지 않은 정제 1kg에 대해, 피복 용액을 다음의 과정에 따라 제조한다: 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 6cps, 28g을 대략 150g의 고온 정제수에서 교반한다. 냉각 정제수, 290g을 교반하면서 가한다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈의 완전한 용해시, 용액을 주위 조건으로 냉각되도록 한다. PEG 6000, 2.8g을 용액에 가하고 분산시킨다. 이어서, 산화티탄 4.3g을 가하고, HPMC/PEG 6000 용액에 분산시킨다.
- [0411] 피복되지 않은 정제 코어를 천공된 피복 팬에 배치한다. 피복 용액을 공기 분무 노즐을 사용하여 도포한다; 정제 40mg 및 80mg 당 각각 7.5mg 및 15.0mg의 필름 피복 고체를 도포한다.
- [0412] 실시예 16
- [0413] (S)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H 80mg, 160mg 및 320mg을 함유하는 연장된 약물 전달 시스템의 제조
- [0414] a) 매트릭스 팽윤에 의한 연장된 약물 전달 시스템의 제조

- [0415] 일체형 매트릭스 시스템은 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H, 상이한 양의 중합체(하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리아크릴산) 및 추가의 성분, 예를 들면, 활주제, 윤활제 및 희석제를 함유한다. 약물 전달의 목표는 12 내지 24시간 내에 대략 80%까지 연장된 약물 방출을 수득하기 위한 것이다.
- [0416] 정제의 연장된 방출 제형은 다음과 같다: 각각 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H 107.8mg(유리 염기 80mg에 상응함), 215.6mg(유리 염기 160mg에 상응함) 및 431.2mg(유리 염기 320mg에 상응함), Methocel K4M 또는 K15M 또는 K100M 64mg, 128mg 및 256mg, Carbopol 971 PNF 48mg, 96mg 및 192mg, 마그네슘 스테아레이트 14mg, 28mg 및 56mg 및 이산화규소 6mg, 12mg 및 24mg. 분말 혼합물을 10분 동안 블렌딩한다. 마그네슘 스테아레이트를 체질하고, 예비혼합된 분말에 가하여 추가로 5분 동안 블렌딩한다. 그후, 최종 혼합물을 적합한 정제화 프레스를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0417] b) 피복된 펠렛에 의한 연장된 약물 전달 시스템의 제조:
- [0418] 피복된 다중미립자 시스템은 약물 전달을 조절하는 필름으로 피복된 펠렛으로 이루어진다. 이들은 캡슐 또는 사체(sachet)에 충전된다.
- [0419] 피복된 펠렛의 제조는 다음과 같이 수행한다:
- [0420] - 펠렛의 제조
- [0421] (i) 압출 및 구형화 기술: 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H 107.8mg(유리 염기 80mg에 상응함), 215.6mg(유리 염기 160mg에 상응함) 및 431.2mg(유리 염기 320mg에 상응함), 약물 용량에 대해 1:1 내지 1:9 비의 미세결정성 셀룰로오스, 또는
- [0422] (ii) 락핀아미드 메탄설폰네이트 형태 H, 결합제(PVP 또는 HPMC 3-7%) 및 활주제/점착방지제(콜로이드성 실리카/활석, 0.1-0.5%/3-7%)를 함유하는 용액(또는 분산액)을 당 구체(sugar sphere) 상에 적층시킴. 불활성 시드 상에 적층된 물질의 중량 증가는 20 내지 90% w/w이다.
- [0423] - 수성 중합체 분산액, 예를 들면, 각각 에틸셀룰로오스(Aquacoat) 또는 아크릴성 수지(Eudragit RS and RL) 10, 20 및 80mg, 트리에틸시트레이트 2, 4 및 8mg 및 이산화티탄 0.9, 1.8 및 3.6mg을 사용하여 펠렛을 필름-피복함.
- [0424] - 경질 캡슐 또는 사체에 피복 펠렛을 충전함.
- [0425] 또는, 피복된 펠렛을 압축 응력에 대한 보호제로서 미세결정성 셀룰로오스를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0426] 실시예 17
- [0427] 칼 피셔에 의한 물 함량 측정
- [0428] 물 함량은 USP <921> Method Ic, Ph. Eur.2.5.32에 따라 비색 칼 피셔 적정(colourimetric Karl Fischer titration)을 통해 측정한다.
- [0429] 실시예 18
- [0430] 헤드스페이스 가스 크로마토그래피(HS-GC)에 의한 잔류 용매 측정
- [0431] 표준 용액과 시험 용액의 농도를 변경하여, 6.0 유럽 약전(European Pharmacopoeia) 방법을 락핀아미드 및 이의 R-에난티오머의 고체 메탄설폰네이트 염 중의 톨루엔, 메탄올, 아세톤 및 2-프로판올의 함량을 측정하는데 사용한다.
- [0432] 측정은 다음의 조건에 따라 수행한다:
- [0433] 표준 용액:
- [0434] 각각의 용매 약 100mg을 100ml 용적측정 플라스크에 정확하게 칭량하고, 용해시키고 희석제로 용적까지 희석시키고; 이러한 용액 1.0ml를 희석제로 100ml로 되도록 희석시켜, 각각의 용매를 약 0.01mg/ml(약 250ppm)로 함유하는 용액을 수득한다.

- [0435] 시험 용액:
- [0436] 헤드스페이스용 20mL 바이알에, 시험하고자 하는 락틴아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머 약 200mg 을 정확하게 칭량하고 이를 희석제(conc. 40mg/ml) 5ml로 용해시킨다.
- [0437] 크로마토그래피 조건:
- [0438] 크로마토그래피 과정은 다음을 사용하여 수행한다:
- [0439] - 컬럼: 용융 실리카 모세관 컬럼 OVG43(6% 폴리시아노프로필페닐실록산-94% 폴리디메틸실록산) 30m 길이, 0.53mm I.D., 필름 두께 3.00 μ m, 또는 등가물;
- [0440] - 담체(헬륨) 35cm/sec;
- [0441] - 주입: 분할 방식, 분할 비 1:5;
- [0442] - 주입기 온도 140 $^{\circ}$ C;
- [0443] - 온도 프로그램: 40 $^{\circ}$ C에서 0-20분 등은, 선형으로 10 $^{\circ}$ C/min의 속도로 20-40분 40 $^{\circ}$ C에서 240 $^{\circ}$ C로, 240 $^{\circ}$ C에서 40-60분 등은;
- [0444] - 검출기: 250 $^{\circ}$ C에서 FID
- [0445] - 헤드스페이스 평형 온도: 105 $^{\circ}$ C;
- [0446] - 평형 시간: 45분;
- [0447] - 이송 라인 온도: 110 $^{\circ}$ C ;
- [0448] - 가압 시간: 30초;
- [0449] - 주입 용적 1ml;
- [0450] - 희석제: N,N-디메틸포름아미드.
- [0451] 과정:
- [0452] 블랭크(희석제)를 주입하고, 표준 용액을 3회, 시험 용액을 1회 주입하여 크로마토그램을 기록한다.
- [0453] 표준 크로마토그램에서, 다음이 입증되었다:
- [0454] 표준 용액의 3개의 반복으로 용매 피크 면적의 상대 표준 편차는 20% 이하여야 한다.
- [0455] 외부 표준 계산에 의해 락틴아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 시험 샘플에서의 각 용매의 함량을 계산한다.
- [0456] 하기 표는 검출 및 정량 한계를 보고한다:

용매	검출 한계(LOD)	정량 한계(LOQ)
메탄올	6ppm	13ppm
아세톤	6ppm	25ppm
이소프로판올	6ppm	25ppm
톨루엔	6ppm	50ppm

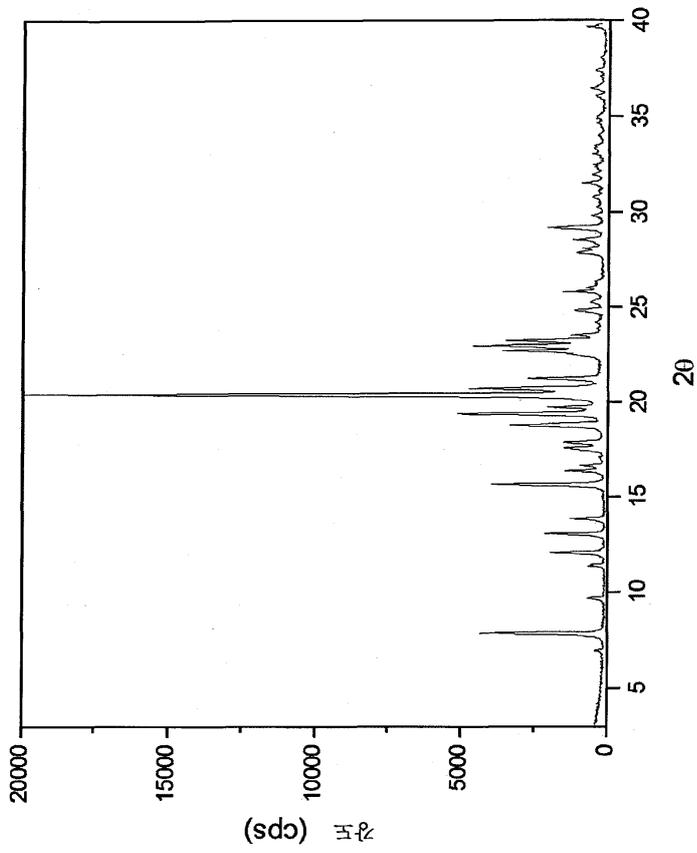
- [0457]
- [0458] 실시예 19
- [0459] (S) 또는 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트 형태 H 및 형태 A에서의 GC/MS에 의한 알킬 메탄설포네이트(MMS/EMS/IMS) 측정
- [0460] 락틴아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 샘플에서 메틸 메탄설포네이트(MMS), 에틸 메탄설포네이트(EMS) 및 이소프로필 메탄설포네이트(IMS)의 함량을 측정하기 위해 상기 방법을 사용한다.
- [0461] 잔류 알콜성 용매의 존재는 락틴아미드 메탄설포네이트(및 이의 R-에난티오머) 샘플에서 검출되는 상응하는 알킬 메탄설포네이트의 양에 기인할 수 있다.
- [0462] 측정은 다음의 조건에 따라 수행한다:

- [0463] 스톡 표준 용액:
- [0464] 50ml 용적측정 플라스크에 약 50mg의 MMS, EMS 및 IMS 표준 화합물을 정확하게 칭량하고, 용해시키고, 희석제로 용적으로 희석시키고; 상기 용액 1ml를 희석제를 사용하여 50ml로 되도록 희석시켜(스톡 용액 1), MMS, EMS 및 IMS를 약 20 μ g/ml(약 500ppm) 함유하는 용액을 수득하고; 스톡 용액 1 1.0ml를 희석제를 사용하여 1 내지 10ml로 되도록 희석시켜(스톡 용액 2), MMS, EMS 및 IMS를 약 2 μ g/ml(약 50ppm) 함유하는 용액을 수득한다.
- [0465] 표준 용액:
- [0466] 5ml 용적측정 플라스크에서 스톡 용액 2를 희석제를 사용하여 용적 50 μ l로 되도록 희석시킨다.
- [0467] 시험 용액:
- [0468] 5ml 용적측정 플라스크에 시험 생성물 약 195-205mg을 정확하게 칭량하고, 용해시키고, 희석제로 용적으로 희석시킨다.
- [0469] 크로마토그래피 조건:
- [0470] 크로마토그래피 과정은 다음을 사용하여 수행한다:
- [0471] - 컬럼: 용융 실리카 모세관 컬럼 DB-35-MS(35% 페닐-메틸폴리실록산) 60m 길이, 0.25mm I.D., 필름 두께 0.25 μ m, 또는 등가물;
- [0472] - 담체(헬륨) 1.0ml/min;
- [0473] - 주입: 분할 방식, 분할 비 5:1;
- [0474] - 주입기 온도 160 $^{\circ}$ C;
- [0475] - 주입 용적 2 μ l;
- [0476] - 희석제: N,N-디메틸포름아미드.
- [0477] - 온도 프로그램: 50 $^{\circ}$ C에서 0-4분 등은, 선형으로 5 $^{\circ}$ C/min의 속도로 4-28분 50 $^{\circ}$ C에서 170 $^{\circ}$ C로, 170 $^{\circ}$ C에서 28-30분 등은, 선형으로 40 $^{\circ}$ C/min의 속도로 30-32.75분 170 $^{\circ}$ C에서 280 $^{\circ}$ C로, 280 $^{\circ}$ C에서 32.75-34.75분 등은;
- [0478] - 검출기: 사중극자 질량 분석기(Quadrupole mass spectrometer)
- [0479] - 온도 이온 공급원: 230 $^{\circ}$ C
- [0480] - 온도 MS 이송 라인: 280 $^{\circ}$ C
- [0481] - 선택적 매쓰: 79, 80, 109, 123
- [0482] 과정:
- [0483] 블랭크 용액 1회, 0.5ppm 표준 용액 5회 및 마지막으로 시험 용액 1회를 주입하여 크로마토그램을 기록한다.
- [0484] 표준 크로마토그램에서, 다음이 입증되었다:
- [0485] 0.5ppm 표준 용액의 5개의 반복으로 MMS, EMS 및 IMS의 피크 면적의 상대 표준 편차는 10%여야 한다.
- [0486] 외부 표준 계산에 의해 띠틈아미드 메탄설포네이트 또는 이의 R-에난티오머의 시험 샘플에서의 MMS, EMS 및 IMS의 함량을 계산한다.
- [0487] MMS, EMS 및 IMS에 대한 정량 한계(LOQ) 값은 0.1 μ g/ml이다. 검출 한계(LOD) 값은 0.05 μ g/ml이다.
- [0488] 실시예 20
- [0489] 시차 주사 열량법(DSC)
- [0490] 주위 온도 내지 280 $^{\circ}$ C에서, 70ml/min의 질소 퍼징 하에, 10 $^{\circ}$ C/min의 주사 속도로 DSC2010 열량계(제조원: TA Instruments, New Castle, DE, USA)를 통해 데이터를 수집하고; 비-밀폐식으로 밀봉된 알루미늄 팬에서 샘플 2-3mg에 대해 시험을 수행하였다.

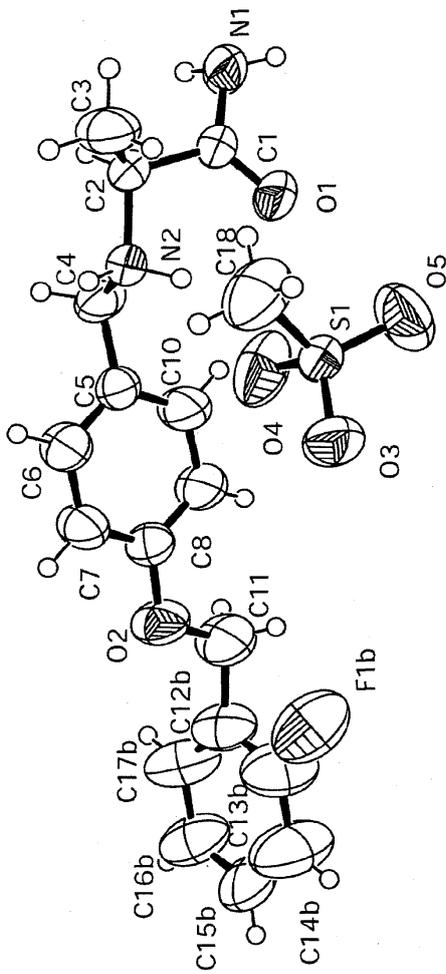
- [0491] 열중량 분석(TGA)
- [0492] 주위 온도 내지 280°C에서, 100ml/min의 질소 퍼징 하에, 10°C/min의 주사 속도로 TG2050 열천칭(제조원: TA Instruments New Castle, DE, USA)에 의해 데이터를 수집하고; 15-20mg의 샘플에 대해 시험을 수행하였다.
- [0493] 형태 A에서는, 240°C까지 중량 변화가 관찰되지 않았다. 이 온도 이상에서의 상당한 중량 손실은 약물 분해로 인한 것이다. 물로부터 결정화된 형태 H는 2.14%의 중량 손실을 동반한 약 95+/-2.1°C에서 탈수 흡열을 나타낸다(위의 DSC 데이터 참조). K.F. 적정은 물:(S) 또는 (R)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)벤질아미노]프로판아미드 메탄설포네이트의 물 비 1:2에 대략적으로 상응하는 2.2중량%의 물 함량 값을 확인시켜 준다.
- [0494] 실시예 21
- [0495] 고해상도 및 고체상 교차-편파(CP) 매직-각 회전(MAS) 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼
- [0496] 고해상도 NMR 스펙트럼
- [0497] ¹H NMR 스펙트럼을 500.15MHz(¹H)에서 작동하는 브루커 어반스(Bruker Avance) 500 분광계에서 CD₃CN을 용매로 하여 획득한다. 실험은 실온(27°C)에서 TMS를 표준 물질로 하여 수행한다.
- [0498] 고체상 CP MAS NMR 스펙트럼
- [0499] 고체상 NMR 스펙트럼은 4mm 매직 각 회전(MAS) 광대역 프로브(15kHz 이하의 회전 속도 ν_R)가 장착된 브루커 어반스 500 분광계에서 500.15(¹H) 및 125.62(¹³C)에서 취득된다. MAS 스펙트럼을 고체 샘플(전형적으로 0.15g)에 대해 기록하고; 각각의 샘플을 300° K의 온도에서 9kHz 이하(더 높은 회전 속도에서는 스펙트럼 특성 차이가 나타나지 않는다)로 회전하는 4-mm MAS 로터(샘플 용적 50 μ l)에 패키징한다. ¹³C NMR 스펙트럼의 경우, 획득을 위해 가변 진폭 교차 편파(CP) 방법, 10000 스캔 및 2.0s의 지연을 사용한다. 제로 메모리 go(zg), 및 교차 편파(cp) 어드벤스(av)가 브루커(Bruker) 소프트웨어의 고유한 펄스 시퀀스이다.
- [0500] 실시예 22
- [0501] PXRD 분석
- [0502] PXRD 패턴은 40KV 및 30mA로 발생된 Cu K _{α} 방사선($\lambda = 1.54178\text{\AA}$)을 사용함으로써 펠티에(Peltier) 냉각 Si(Li) 고체상 검출기가 장착된 켄타-썬타 브라그 브렌타노(theta-theta Bragg-Brentano) 기하학으로 작동하는 Thermo ARL X'tra 회절계에 의해 기록된다. 디지털화된 패턴은 0.02° 스텝 및 2sec/step 카운팅 시간을 사용함으로써 3-40° 2 θ 범위에서 수집된다.

도면

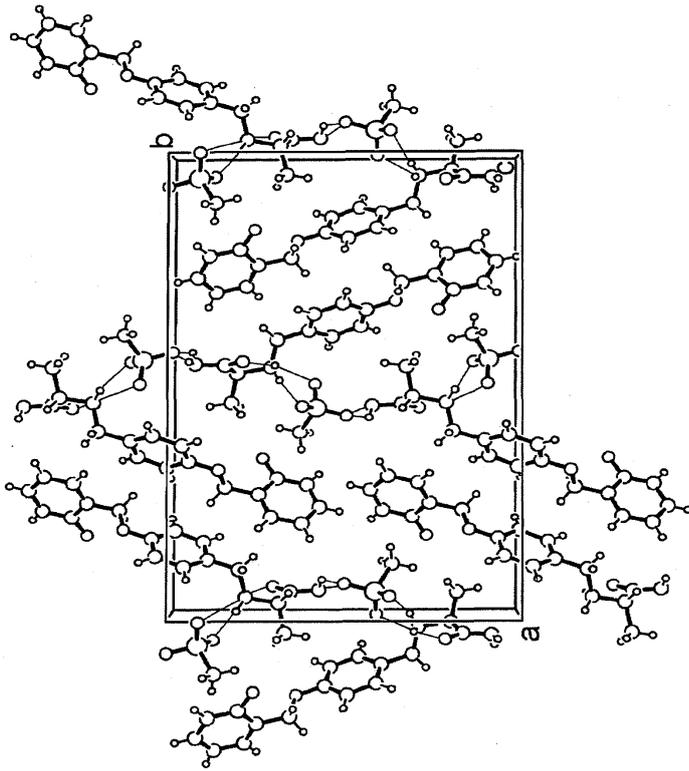
도면1



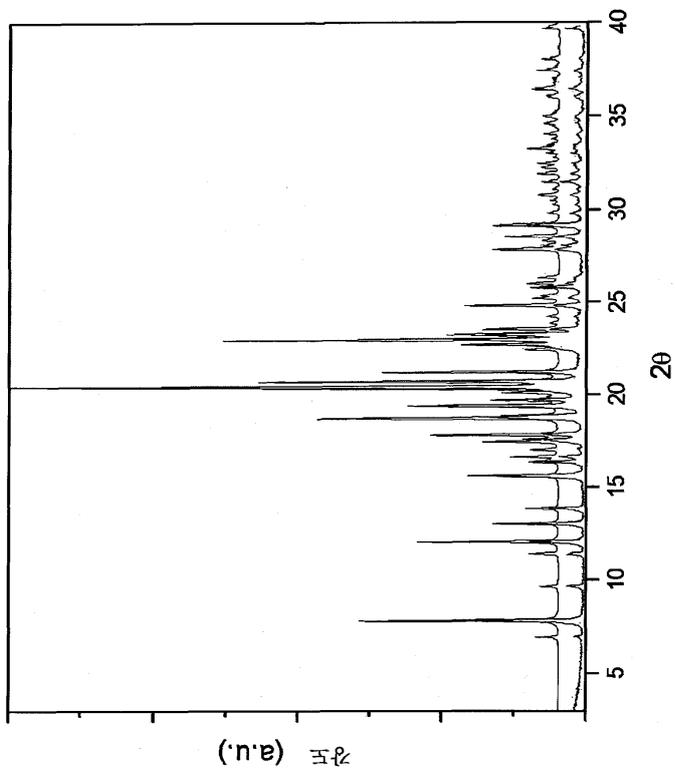
도면2



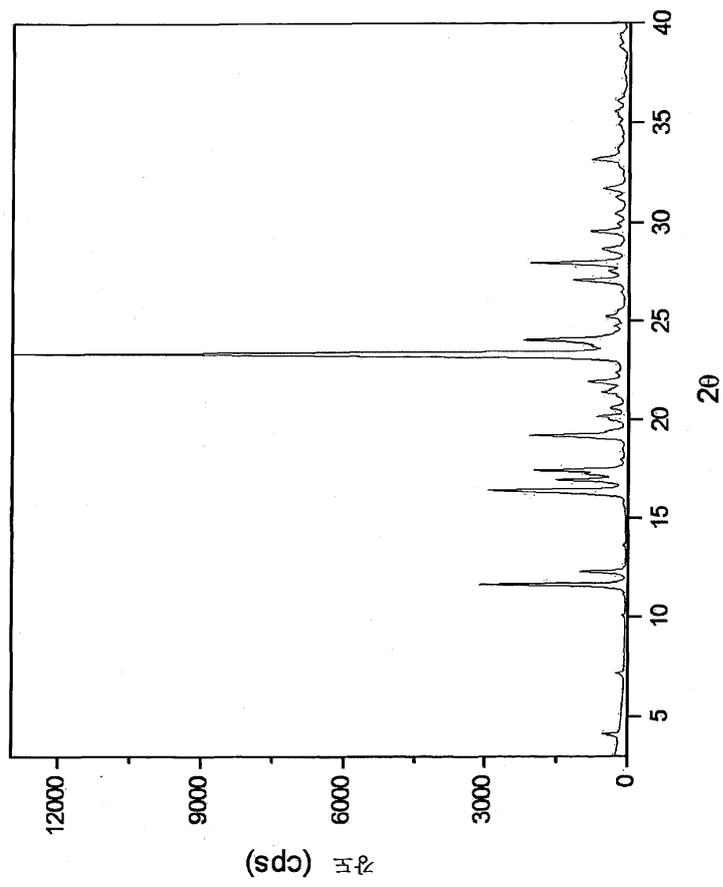
도면3



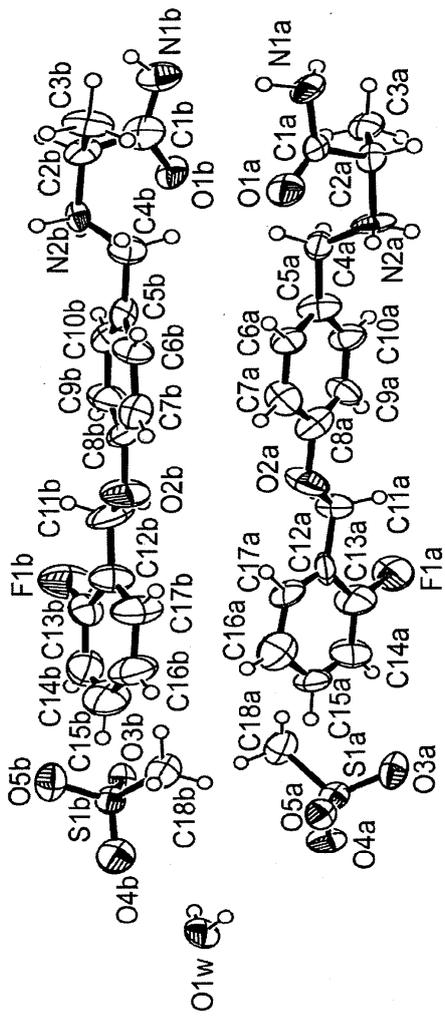
도면4



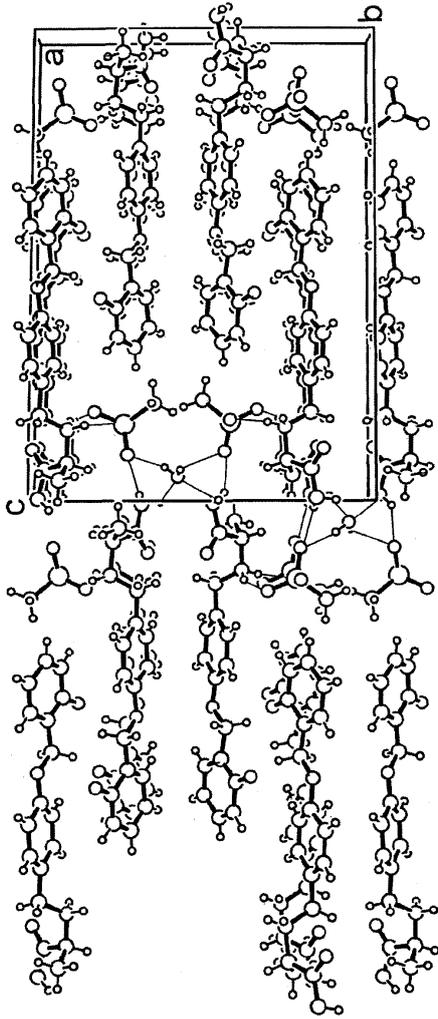
도면5



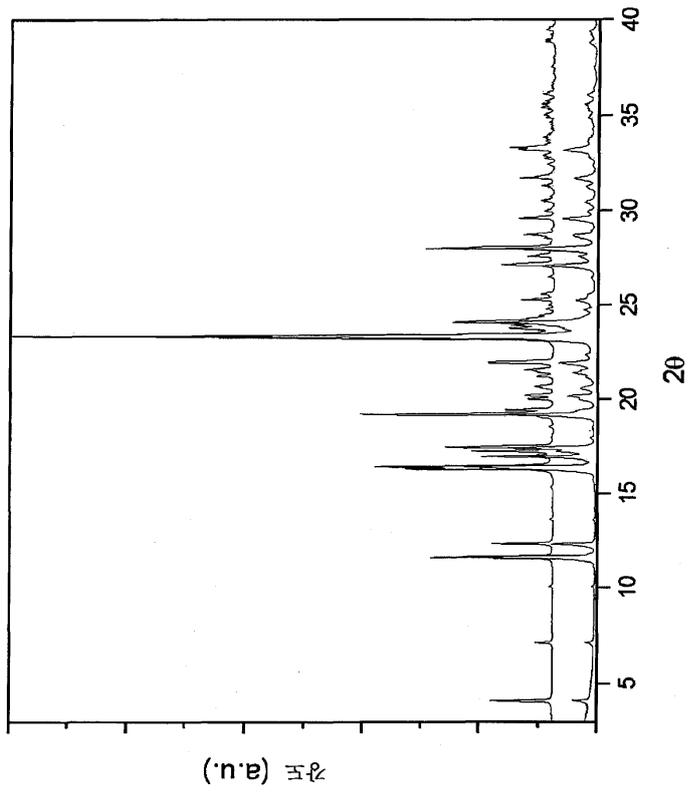
도면6



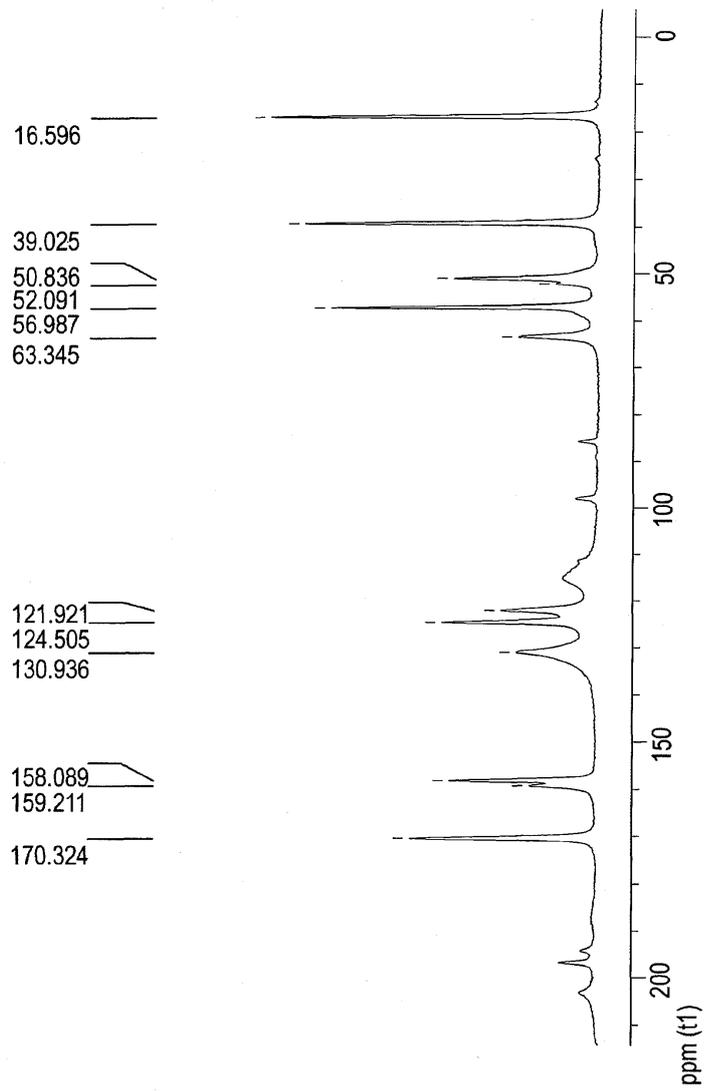
도면7



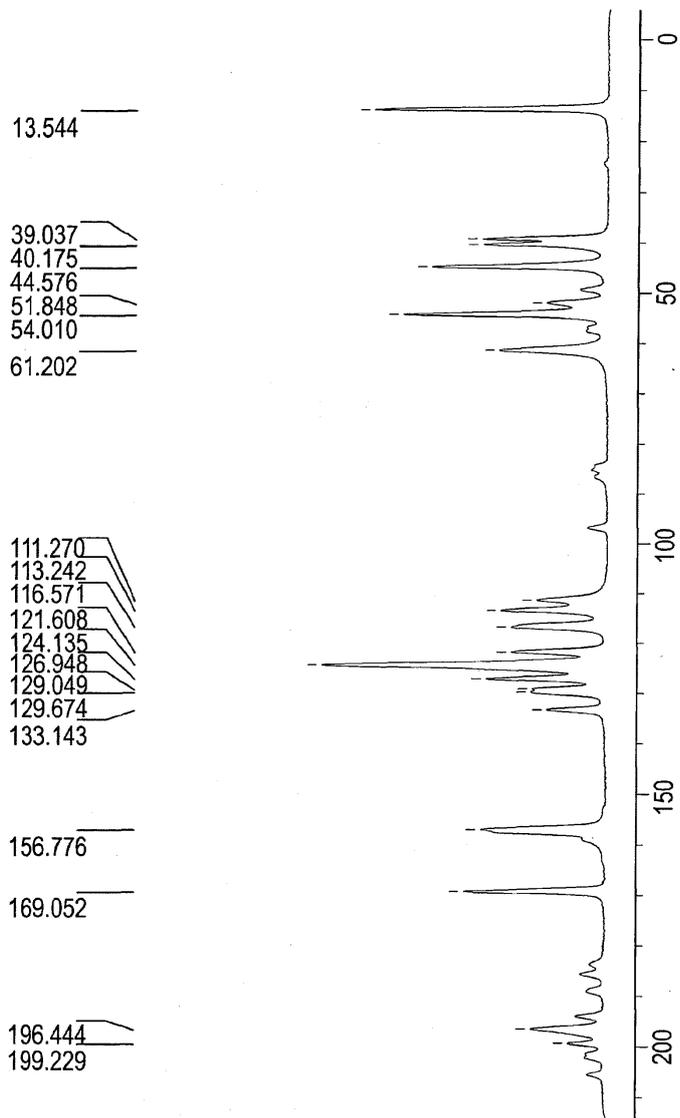
도면8



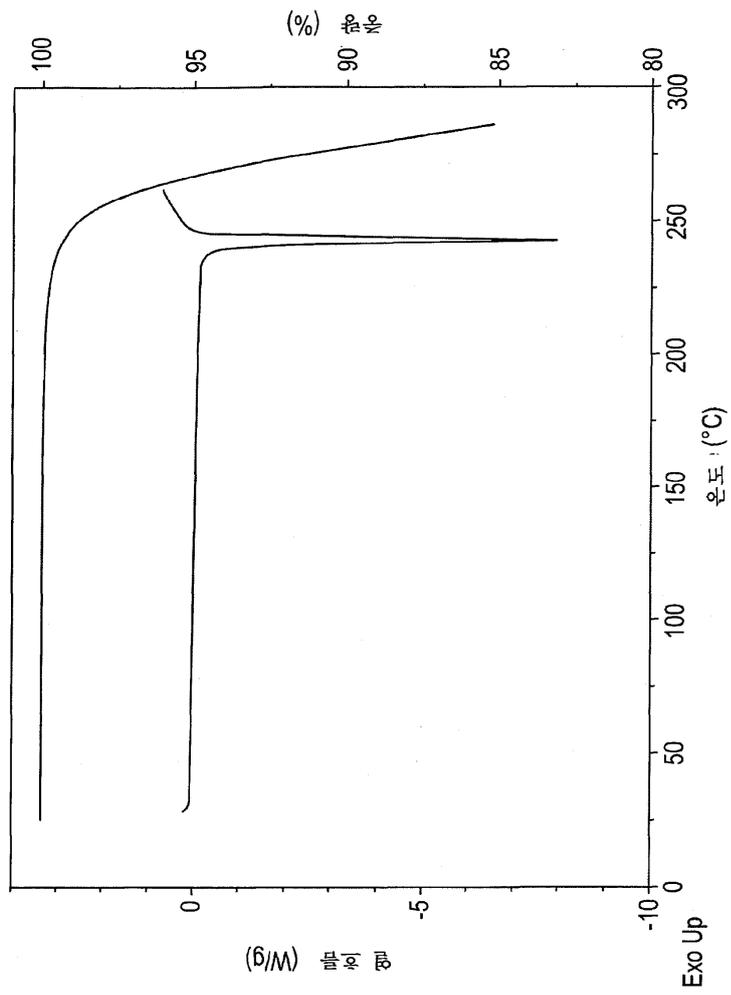
도면9



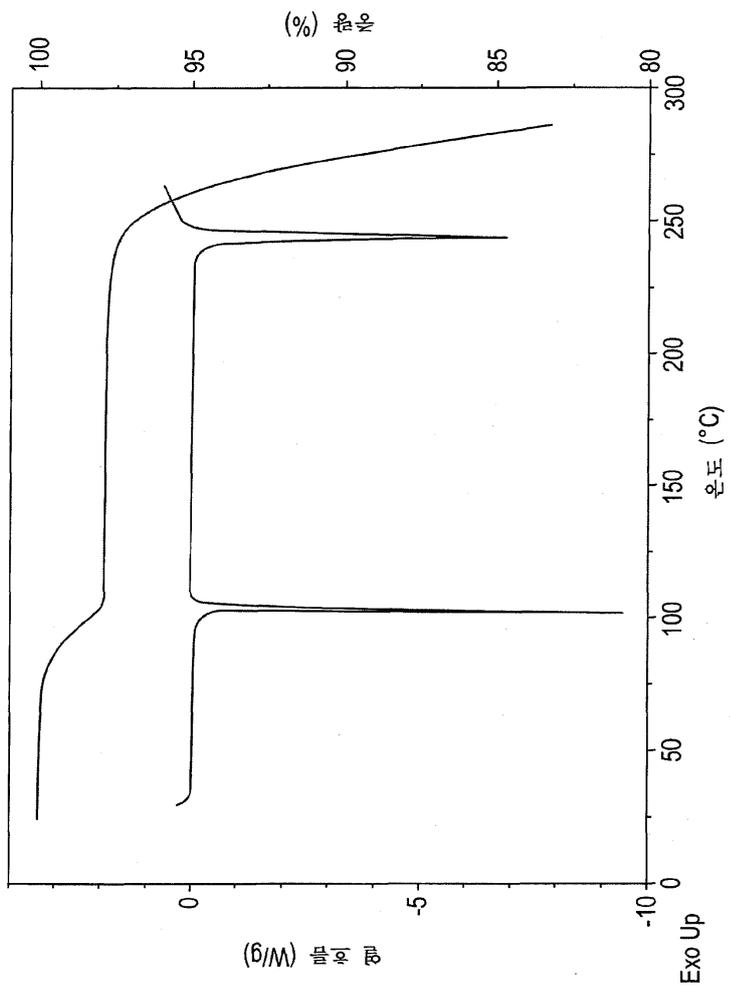
도면10



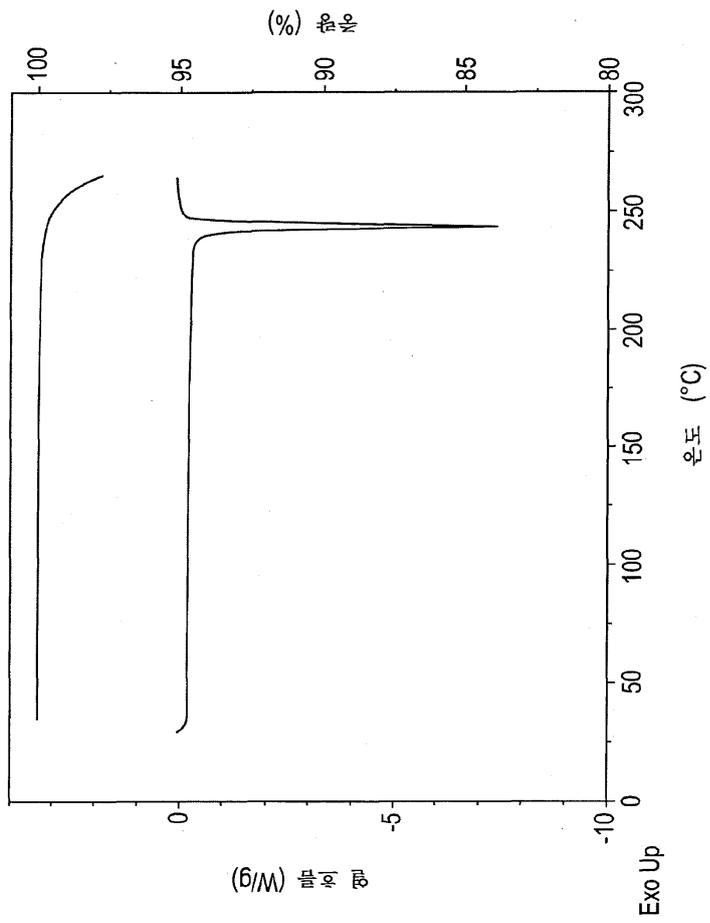
도면11



도면12



도면13



도면14

