



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년03월24일

(11) 등록번호 10-2513800

(24) 등록일자 2023년03월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 271/20 (2006.01) **A61K 31/27** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61K 9/20** (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 271/20 (2013.01)
A61K 31/27 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7011279
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월06일
 심사청구일자 2020년08월18일
- (85) 번역문제출일자 2019년04월05일
- (65) 공개번호 10-2019-0065311
- (43) 공개일자 2019년06월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/050233
- (87) 국제공개번호 WO 2018/048871
 국제공개일자 2018년03월15일
- (30) 우선권주장
 62/383,822 2016년09월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2007508293 A*
 KR100197892 B1*
 KR1020080035565 A*
 KR1020160032127 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에스케이바이오팜 주식회사
 경기도 성남시 분당구 판교역로 221(삼평동)
제즈 파마슈티칼즈 아일랜드 리미티드
 아일랜드 더블린 4 워털루 로드 워털루 익스체인지
- (72) 발명자
넬슨 제니퍼 레이
 미국, 인디애나 주 46901, 코코모, 674N.750W.
헐리 피온
 아일랜드, 더블린 13, 발도일, 턴베리 광장 6
- (74) 대리인
특허법인씨엔에스

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이소영

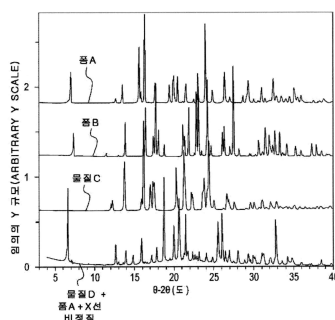
(54) 발명의 명칭 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트의 용매화물 폼

(57) 요약

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 용매화물 폼

본 발명은 새롭게 확인된 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트(APC) 하이드로클로라이드의 용매화물 폼, APC 하이드로클로라이드의 제조 방법, 그리고 이를 장애의 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가적으로, 증가된 순도로 APC 하이드로클로라이드를 제조하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/30 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

7.0, 13.6, 16.2, 17.4, 17.8, 18.5, 21.0, 21.7, 22.7, 23.0, 24.0 및 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 가지는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드((R)-2-amino-3-phenylpropyl carbamate hydrochloride)의 반수화물 결정.

청구항 2

제1항에 있어서,

시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry)에 의해 69.1°C 에서 시작하고 71.7°C 에서 피크를 갖는 넓은 흡열(broad endotherm) 및 182.5°C 에서 시작하고 183.6°C 에서 피크를 갖는 급격한 흡열(sharp endotherm)을 갖는 것을 추가적인 특징으로 하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 반수화물 결정.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서,

아세트니트릴/물(95%/5% v/v)에 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 슬러리화하여 생산하는 것을 추가적인 특징으로 하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 반수화물 결정.

청구항 5

아세트니트릴/물(95%/5% v/v)에 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 슬러리화하는 단계 및 진공 여과(vacuum filtration)로 반수화물 결정을 수집하는 단계를 포함하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 반수화물 결정을 제조하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

슬러리화하는 단계는 실온에서 수행하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 반수화물 결정을 제조하는 방법.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

슬러리화하는 단계는 적어도 20시간 수행하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 반수화물 결정을 제조하는 방법.

청구항 8

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 적어도 30 중량%는 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드 반수화물 결정인 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 포함하며, 이를 필요로 하는 대상의 기면증(narcolepsy), 탈력 발작(cataplexy), 과도한 주간 졸림증(excessive daytime sleepiness), 약물 중독(drug addiction), 성기능 장애(sexual dysfunction), 피로(fatigue), 섬유 근육통(fibromyalgia), 주의력결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 하지불안 증후군

(restless legs syndrome), 우울증(depression), 양극성장애(bipolar disorder) 또는 비만을 치료하거나, 또는 이를 필요로 하는 대상의 금연을 촉진하는, 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

제8항에 있어서,

조성물은 제형(dosage form)인, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

조성물은 속방형 경구 제형(immediate release oral dosage form)인, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

조성물은 타블렛(tablet) 또는 캡슐인, 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 HCl 수용액 존재 하에 이소프로판올로부터 결정화시켜, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드 결정을 생산하는 단계를 포함하는, 2-클로로프로판에 의한 오염을 최소화하면서 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 제조하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

결정화는 25℃ 내지 30℃의 온도에서 수행하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 제조하는 방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 결정을 35℃ 이하의 온도에서 건조하는 단계를 추가적으로 포함하는, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 제조하는 방법.

청구항 19

제16항에 있어서,

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 2-클로로프로판의 함량은 5ppm 미만인, (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 제조하는 방법.

청구항 20

5ppm 미만의 2-클로로프로판 및 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드를 포함하고, 이를 필요로 하는 대상의 기면증(narcolepsy), 탈력 발작(cataplexy), 과도한 주간 졸림증(excessive daytime sleepiness), 약물 중독(drug addiction), 성기능 장애(sexual dysfunction), 피로(fatigue), 섬유 근육통(fibromyalgia), 주의력결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 하지불안 증후군(restless legs syndrome), 우울증(depression), 양극성장애(bipolar disorder) 또는 비만을 치료하거나, 또는 이를 필요로 하는 대상의 금연을 촉진하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된, 이를 필요로 하는 대상의 기면증(narcolepsy), 탈력 발작(cataplexy), 과도한 주간 졸림증(excessive daytime sleepiness), 약물 중독(drug addiction), 성기능 장애(sexual dysfunction), 피로(fatigue), 섬유 근육통(fibromyalgia), 주의력결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 하지불안 증후군(restless legs syndrome), 우울증(depression), 양극성장애(bipolar disorder) 또는 비만을 치료하거나, 또는 이를 필요로 하는 대상의 금연을 촉진하는, 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서,

조성물은 제형인, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

조성물은 속방형 경구 제형인, 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

조성물은 타블렛 또는 캡슐인, 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

발명의 설명

기술분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 발명은 35 U.S.C. § 119(e) 하에, 2016년 9월 6일자로 제출된, 미국 가출원 번호 제62/383,822호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 통합되었다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 새롭게 확인된 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트(APC) 하이드로클로라이드의 용매화물 폼

(form), APC 하이드로클로라이드의 제조 방법, 그리고 이를 장애의 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가적으로, 증가된 순도로 APC 하이드로클로라이드를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] APC는 과도한 주간 졸림증, 탈력 발작, 기면증, 피로, 우울증, 양극성장애, 섬유 근육통 등을 포함하는 다양한 장애의 치료에 유용하다는 것이 증명된 페닐알라닌의 유사체이다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제8,232,315호; 제8,440,715호; 제8,552,060호; 제8,623,913호; 제8,729,120호; 제8,741,950호; 제8,895,609호; 제8,927,602호; 제9,226,910호; 및 제9,359,290호; 그리고 미국 공개 번호 제2012/0004300호 및 2015/0018414호를 참고한다. APC(또한, 다른 이름을 가짐)를 생산하는 방법 및 관련된 화합물은 미국 특허 번호 제5,955,499호; 제5,705,640호; 제6,140,532호 및 제5,756,817호에서 찾을 수 있다. 상기 모든 특허 및 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참조로 통합된다.

[0006] 본 발명은 APC의 새로운 용매화물 품 및 최소한의 오염으로 APC를 제조하는 방법을 제공함으로써, 당업계의 단점을 극복한다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 반수화물 품인 APC의 신규한 용매화물 품의 동정(identification)에 관한 것이다. 본 발명은 추가적으로, 최소한의 오염으로 APC를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규한 용매화물 품의 사용 및/또는 APC에 반응하는 장애의 치료를 위해 증가된 순도를 갖는 APC에 관한 것이다.

[0008] 따라서, 본 발명은 도 1에 보여지는 것과 실질적으로 동일한 분말 X선 회절 패턴 및/또는 약 7.0, 13.6, 16.2, 17.4, 17.8, 18.5, 21.0, 21.7, 22.7, 23.0, 24.0 및 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 가지는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는, APC 하이드로클로라이드의 용매화물 품에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 또한 아세트니트릴/물(95%/5% v/v)에 APC 하이드로클로라이드를 슬러리화하는 단계 및 진공 여과(vacuum filtration)로 용매화물을 수집하는 단계를 포함하는, APC 하이드로클로라이드의 용매화물 품을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 추가적으로, APC를 포함하는 조성물에 있어서, 조성물 중 APC의 약 10% 미만이 본 발명의 용매화물 품인 조성물에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 추가적으로, APC를 포함하는 조성물에 있어서, 조성물 중 APC의 적어도 약 30%가 본 발명의 용매화물 품인 조성물에 관한 것이다.

[0012] 본 발명은 또한, APC로 치료할 수 있는 장애, 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상의 기면증(narcolepsy), 탈력 발작(cataplexy), 과도한 주간 졸림증(excessive daytime sleepiness), 약물 중독(drug addiction), 성기능 장애(sexual dysfunction), 피로(fatigue), 섬유 근육통(fibromyalgia), 주의력결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 하지불안 증후군(restless legs syndrome), 우울증(depression), 양극성장애(bipolar disorder) 또는 비만을 치료하거나, 또는 이를 필요로 하는 대상의 금연을 촉진하는 방법에 관한 것으로, 이는 본 발명의 용매화물 품을 포함하는 제형(dosage form)을 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 본 발명은 또한, 2-클로로프로판에 의한 오염을 최소화하면서 APC 하이드로클로라이드를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 APC를 HCl 수용액 존재 하에 결정화시켜, APC 하이드로클로라이드 결정을 생산하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명은 추가적으로, 본 발명의 방법에 의해 제조되어 순도가 증가된 APC를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 또한, APC로 치료할 수 있는 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로, 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상의 기면증, 탈력 발작, 과도한 주간 졸림증, 약물 중독, 성기능 장애, 피로, 섬유 근육통, 주의력결핍/과잉행동 장애, 하지불안 증후군, 우울증, 양극성장애 또는 비만을 치료하거나, 또는 이를 필요로 하는 대상의 금연을 촉진하는 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 방법에 의해 제조되어 순도가 증가된 APC를 포함하는 제형을 대상에 투여하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 발명은 하기에 기술된 본원의 도면 및 명세서에서 보다 상세히 설명한다.

도면의 간단한 설명

- [0017] 도 1은 APC의 결정질 폼(crystalline form)의 X-선 패턴 회절(X-ray pattern diffraction, XRPD)을 보여준다.
- 도 2는 APC의 반수화물 폼 B의 시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry, DSC)에 의한 써모그램(thermogram)을 보여준다.
- 도 3은 APC의 폼 A 및 B에서 DSC 써모그램의 비교를 보여준다.
- 도 4는 APC의 폼 A 및 B에서 열중량(thermogravimetric, TG) 써모그램의 비교를 보여준다.
- 도 5는 APC의 폼 A에서 폼 B로의 전환에서 XRPD 패턴을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0018] 본 발명은 다른 형태로 구현될 수 있으며, 본원에서 기술되는 구현예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다. 오히려, 이들 구현예는 본 개시가 철저하고 완벽할 수 있도록 제공되며, 당업자에게 본 발명의 범위를 완전히 전달할 것이다. 예를 들어, 일 구현예와 관련하여 설명된 특징은 다른 구현예에 통합될 수 있고, 특정 구현예와 관련하여 설명된 특징은 그 구현예로부터 삭제될 수 있다. 또한, 본원에 제안된 구현예에 대한 다수의 변형 및 추가는 본 발명에서 벗어나지 않는 한, 본 개시에 비추어 당업자에게 명백할 것이다.
- [0019] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 발명의 설명에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 목적이며 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다.
- [0020] 문맥에서 달리 지시하지 않는 한, 본원에 설명된 본 발명의 다양한 특징이 임의의 조합으로 사용될 수 있음을 특히 의도한다.
- [0021] 나아가, 본 발명은 또한 본 발명의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 특징 또는 특징의 조합은 배제되거나 생략될 수 있음을 예상할 수 있다.
- [0022] 설명을 위해, 명세서에서 성분 A, B 및 C를 포함하는 복합체를 서술하면, 구체적으로 A, B 또는 C 중 어느 하나 또는 이들의 조합을 의도한 것이며, 단독으로 또는 임의의 조합으로 생략되거나 부인될 수 있다.
- [0023] 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 및 기타 참고 문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0024] 본원에 사용되는 바와 같이, "a", "an", 또는 "the"는 하나 이상을 의미할 수 있다. 예를 들어, "a" 셀(cell)은 단일 셀 또는 다수 셀을 의미할 수 있다.
- [0025] 또한, 본원에서 사용되는 "및/또는"은 관련되어 열거된 항목에서 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합뿐만 아니라, 대안("또는")으로 해석될 때 조합의 결핍까지 가리키는 것을 포함한다.
- [0026] 더욱이, 본원에서 본 발명의 화합물 또는 제제의 양, 투여량, 시간, 온도 등과 같이 측정 가능한 값을 언급할 때 사용되는 용어 "약(about)"은 특정 함량의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$, 또는 $\pm 0.1\%$ 의 변화까지도 포함하는 것을 의미한다.
- [0027] 용어 "필수적으로 이루어진"(및 문법적인 변형)은, 본 발명의 조성물에 적용되는 바와 같이, 추가적인 성분이 조성물을 물질적으로 변형시키지 않는 한, 조성물이 추가적인 성분을 포함할 수 있음을 의미한다. 용어 "물질적으로 변형된"은, 조성물에 적용되는 바와 같이, 열거된 성분으로 이루어진 조성물의 유효성과 비교하여 적어도 약 20% 이상의 조성물의 치료 유효성의 증가 또는 감소를 나타낸다.
- [0028] 본원에 사용되는 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 조절 효과를 부여하는 본 발명의 조성물, 화합물 또는 작용제의 양을 나타내며, 효과는, 당업계에 공지된 바와 같이, 예를 들어, (예를 들어, 하나 이상의 증상에서) 대상의 상태 개선, 상태의 진행 감소 또는 지연, 장애 시작의 지연, 및/또는 질환 또는 병 등에서 임상적 매개변수의 변화를 포함하는, 장애, 질환 또는 질병으로 괴로워하는 대상에게 이로운 효과일 수 있다. 예를 들어, 치료 유효량 또는 유효량은 적어도 5%, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 100%로 대상의 상태를 개선하는 조성

물, 화합물, 또는 작용제의 양을 나타낼 수 있다.

[0029] "치료하다(treat)" 또는 "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 조절 효과를 부여하는 임의의 작용(action) 타입을 나타내며, 효과를, 예를 들어, 당업계에 공지된 바와 같이, (예를 들어, 하나 이상의 증상에서) 대상의 상태 개선, 상태의 진행 감소 또는 지연, 및/또는 질환 또는 질병 등에서 임상적 매개변수의 변화를 포함하는, 장애, 질환 또는 질병으로 괴로워하는 대상에게 이로운 효과일 수 있다.

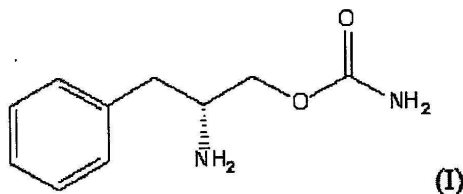
[0030] "APC로 치료할 수 있는 장애"는 APC를 환자에게 투여하면 그 환자의 장애의 하나 이상의 증상이 치료되는 임의의 장애를 나타낸다. 그러한 장애의 예는, 기면증, 탈력 발작, 과도한 주간 졸림증, 약물 중독, 성기능 장애, 피로, 섬유 근육통, 주의력결핍/과잉행동 장애, 하지불안 증후군, 우울증, 양극성장애 또는 비만을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0031] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용 가능한"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 즉, 상기 물질은 실질적으로 유해한 생물학적 효과 또는 조성물에 함유된 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로의 상호작용을 야기하지 않으면서, 본 발명의 조성물과 함께 개체에 투여될 수 있다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 상기 물질은 당연히 활성 성분의 어떠한 분해를 최소화하고 대상에게 불리한 어떠한 부작용을 최소화하기 위해 선택될 것이다(예를 들어, 레밍턴의 약학(Remington's Pharmaceutical Science); 21판. 2005를 참고).

[0032] "동시에(concurrently)"는 복합 효과를 생산하기에 시간적으로 충분히 가까운 것을 의미한다(즉, 동시에(concurrently)는 함께(simultaneously)일 수 있으며, 또는 각각 전후의 짧은 기간 내에 둘 이상의 사건이 발생하는 것일 수 있음). 일부 구현예에서, 둘 이상의 화합물을 "동시에" 투여하는 것은 두 화합물이 충분히 가까운 시간 내에 투여되어, 하나의 존재가 다른 것의 생물학적 효과를 변화시키는 것을 의미한다. 두 화합물은 동일하거나 또는 상이한 제제(formulations)로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합하거나, 두 가지 상이한 제제의 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있으며, 예를 들어, 동일한 시점이긴 하나 상이한 해부학적 부위 또는 상이한 투여 경로를 사용할 수 있다.

[0033] 본 발명은 폼 B로 칭해지는, APC 하이드로클로라이드의 새로운 용매화물 폼의 동정 및 특징에 관한 것이다. 용매화물 폼은 반수화물 폼이며, 무수 폼 A(anhydrous Form A)와 비교하여 높은 습도 수준에서 보다 안정한 폼의 화합물이다.

[0034] APC 유리 염기의 구조는 하기 식 I에 주어진다.



[0035]

[0036] 따라서, 본 발명의 일 견지는 도 1에서 폼 B로 보여지는 것과 실질적으로 동일한 분말 X선 회절 패턴 및/또는 약 7.0, 13.6, 16.2, 17.4, 17.8, 18.5, 21.0, 21.7, 22.7, 23.0, 24.0 및 $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 가지는 분말 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 APC 하이드로클로라이드의 용매화물 폼에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 용매화물은 시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry)에 의해 69.1°C에서 시작하고 71.7°C에서 피크를 갖는 넓은 흡열(broad endotherm) 및 182.5°C에서 시작하고 183.6°C에서 피크를 갖는 급격한 흡열(sharp endotherm)을 갖는 것을 추가적인 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 용매화물은 pH 1 내지 6.5에서 약 700 내지 750mg/ml의 완충 용액 용해도를 갖는 것을 추가적인 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 용매화물 폼은 반수화물이다.

[0037] 일부 구현예에서, 용매화물 폼은 아세트니트릴/물(95%/5% v/v)에서 APC를 슬러리화 하여 생산하는 것을 추가적인 특징으로 한다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반수화물"은 1 분자의 물이 2 분자의 APC와 결합되어 있는 수화물을 나타낸다.

[0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결정질(crystalline)"은 특정 화합물을 함유하는 물질을 나타내며, 이는 수화 및/또는 용매화된 것이고, XRPD 또는 다른 회절 기술에 의해 식별 가능한 회절 패턴을 나타내기에 충분한

결정 함유량을 갖는다.

- [0040] 용매화물 폼은 APC 하이드로클로라이드를 적합한 용매 시스템(예를 들어, 아세토니트릴/물(95%/5% v/v))에 슬러리화하는 단계 및 적합한 기술, 예를 들어 진공 여과를 사용하여 용매화물 결정을 수집하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 공정은, 예를 들어, 약 20℃ 내지 28℃의 실온에서 수행하고, 약 5 내지 10(예를 들어, 10)부피의 용매에서 수행한다. 일부 구현예에서, 슬러리화 단계는 용매화물이 형성되기에 충분한 시간 동안, 예를 들어, 적어도 약 10시간, 예를 들어, 적어도 약 10, 15, 20, 25, 50, 75, 또는 100시간 이상 동안 수행된다.
- [0041] 일부 구현예에서, 상기 공정은 약 20℃의 온도 및 약 5부피의 용매에서 수행된다. 일부 구현예에서, 슬러리화 단계는 용매화물이 형성되기에 충분한 시간, 예를 들어 약 1 내지 2시간 동안 수행된다.
- [0042] 본원에서 설명된 방법에 의해 제조된 습윤 폼 B는 폼 B로 유지시키고 폼 A로 탈수를 제한하기에 적합한 임의의 방법으로 건조시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 건조는 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 건조는 감소된 압력, 예를 들어, 약 600 내지 950mbar, 예를 들어, 약 700 내지 750mbar에서 수행된다. 일부 구현예에서, 건조는 완전한 건조를 달성하기 위한 적합한 시간, 예를 들어, 약 4 내지 40시간, 예를 들어 약 10 내지 24시간 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 건조는 예를 들어, 80 내지 100%의 상대 습도의 높은 습도에서 수행된다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 견지는 APC를 포함하는 조성물, 예를 들어, 제형에 관한 것이며, 여기서 조성물 중 APC의 약 10% 미만이 용매화물 폼 B이다. 일부 구현예에서, APC의 약 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 미만이 용매화물 폼 B이다. 일부 구현예에서, 제형은 경구 제형, 예를 들어 속방형 제형을 포함하는, 예를 들어 타블렛(tablet) 또는 캡슐이다.
- [0044] 본 발명의 추가적인 견지는, APC를 포함하는, 예를 들어 제형의 조성물에 관한 것이며, 여기서 조성물 중 APC의 적어도 약 30%, 예를 들어 약 30% 내지 약 99% 이상이 용매화물 폼 B이다. 일부 구현예에서, 적어도 약 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%의 APC가 용매화물 폼 B이다. 일부 구현예에서, 제형은 경구 제형, 예를 들어 속방형 제형을 포함하는, 예를 들어 타블렛 또는 캡슐이다.
- [0045] 일부 구현예에서, 제형은 대상에게 타블렛을 투여한 후 15분 미만의 기간 내에 거기에 함유된 APC HCl을 적어도 85%, 예를 들어, 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%를 방출하는 속방형 제형이다. 이러한 속방형 제형은, 예를 들어, 본원에 전체가 참조로 통합된 미국 가출원 제 62/383,818호에 개시되어 있다.
- [0046] 속방형 제제(formulations)를 포함하는 APC 제제는, 예를 들어 충전된 캡슐, 압축된 타블렛 또는 캐플렛(caplet), 또는 통상적인 기술을 사용하는 경구 투여에 적합한 다른 제형과 같은, 경구 투여에 적합한 단위 제형으로 가공될 수 있다. 설명된 바와 같이 제조된 속방형 제형은 미리 선택된 간격 동안 치료 수준의 APC를 달성하고 유지하기 위한 경구 투여에 적합할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 속방형 제형은 원형, 타원형, 길쭉한 원통형(oblong cylindrical), 또는 다각형(polygonal)을 포함하는 임의의 원하는 모양 및 크기의 고체 경구 제형을 포함할 수 있다. 이러한 일 구현예에서, 속방형 제형의 표면은 편평하거나(flat), 둥글거나(round), 오목하거나(concave), 또는 볼록(convex)할 수 있다.
- [0047] 특히, 속방형 제형이 타블렛으로 제조되는 경우, 속방형 타블렛은 상대적으로 큰 백분을 및 절대량의 APC를 함유하므로, 다량의 액체 또는 액체/고체 현탁액(suspensions)을 섭취할 필요성을 대체함으로써 환자의 순응도 및 편리성을 개선시킬 것으로 예상된다. 본원에 설명된 바와 같은 하나 이상의 속방형 타블렛은, 예를 들어, 짧은 간격으로(closely spaced), 비교적 단시간 내에 환자에게 치료상으로 유효한 복용량의 APC를 제공하도록 경구 섭취로 투여될 수 있다.
- [0048] 원하거나 필요하다면, 당업계에 공지된 물질 및 방법을 사용하여, 속방형 제형의 외면을, 예를 들어 컬러 코팅 또는 수분 차단층으로 코팅할 수 있다.
- [0049] 제형은 단위 제형으로서 투여에 적합한 임의의 APC 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 약 1mg 내지 약 1000mg의 약물 또는 그의 임의의 범위 또는 값, 예를 들어, 약 10mg 내지 약 500mg, 예를 들어, 약 37.5mg, 약 75mg, 약 150mg, 또는 약 300mg을 함유한다.
- [0050] APC 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 당업계에 공지된 방법 및 본원에 설명된 방법에 의해 획득되거나 합성될 수 있다. APC를 합성하기 위한 상세한 반응 스킴(reaction schemes)은 미국 특허 번호 제5,705,640;

5,756,817; 5,955,499; 및 6,140,532에 설명되어 있으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로 통합되었다.

- [0051] APC의 제조 공정을 개발하는 동안, 허용되지 않는 수준의 불순물 2-클로로프로판(즉, 이소프로필 클로라이드)이 APC 하이드로클로라이드의 결정화 동안에 나타날 수 있음이 밝혀졌다. 이는 잠재적인 유전독성(genotoxic) 불순물이기 때문에 2-클로로프로판을 최소화하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 일 견지는 2-클로로프로판에 의한 오염이 최소화된 APC 하이드로클로라이드의 개선된 제조 방법에 관한 것이다. 이러한 개선된 방법으로, 최종 생성물 중 2-클로로프로판의 수준은 약 10ppm 미만, 예를 들어 약 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1ppm 미만이다.
- [0052] 따라서, 본 발명의 일 견지는 2-클로로프로판에 의한 오염을 최소화하면서 APC 하이드로클로라이드를 제조하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 HCl 수용액 존재 하에 APC를 결정화시켜, APC 하이드로클로라이드의 결정을 생성시키는 단계를 포함한다. 결정화는 적합한 용매, 예를 들어 이소프로판올 중에서, APC의 유리 염기로 수행될 수 있다.
- [0053] 일부 구현예에서, HCl 수용액은 37%의 HCl 수용액이다. 일부 구현예에서, 결정화는 약 15℃ 내지 약 40℃, 예를 들어 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되며, 그 다음으로 0℃ 미만, 예를 들어 약 -5℃ 내지 약 -25℃, 예를 들어 약 -15℃의 온도로 냉각시키는 것이 뒤따른다. 일부 구현예에서, 결정은 약 45℃ 미만, 예를 들어, 약 40℃, 35℃, 또는 30℃ 미만의 온도에서 건조된다. 일부 구현예에서, 결정화는 약 1 내지 약 1.2 몰당량(예를 들어, 약 1.05 몰당량)의 37% HCl 수용액 존재 하에서 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에 뒤따라 약 -15℃의 온도에서 수행된다.
- [0054] 본원에 설명된 바와 같이, 유효량의 하나 이상의 제형을 투여함으로써, APC에 의한 치료가 가능한 상태를 치료하기 위한 방법을 본원에 개시한다. 예를 들어, 본 발명의 제형은 기면증, 탈력 발작, 과도한 주간 졸림증, 약물 중독, 성기능 장애, 피로, 섬유 근육통, 주의력결핍/과잉행동 장애, 하지불안 증후군, 우울증, 양극성장애 또는 비만의 치료가 필요한 대상을 치료하거나, 또는 금연 촉진에 필요한 대상에게 투여할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제8,232,315호; 제8,440,715호; 제8,552,060호; 제8,623,913호; 제8,729,120호; 제8,741,950호; 제8,895,609호; 제8,927,602호; 제9,226,910호; 및 제9,359,290호; 그리고 미국 공개 번호 제2012/0004300호 및 2015/0018414호를 참고하며, 이들 각각은 치료될 장애와 관련하여 그 전체가 참조로 통합된다.
- [0055] 본원에 개시된 제형은 또한, 예를 들어, 호일 외피(foil envelopes) 또는 블리스터 팩(blister pack)에서와 같이, 개별적으로 포장될 수 있는 타블렛 또는 캡슐과 같은 복수의 속방형 타블렛 또는 캡슐을 포함하는 용기를 포함하는 키트로서 제공될 수 있다. 타블렛 또는 캡슐은 물의 침입을 방지하기 위해 건조제 또는 다른 물질의 유무에 관계없이 많은 구조(conformation)로 포장될 수 있다. 미리 선택된 시간 동안 생체 내에서 원하는 수준의 APC를 산출하고, 미리 선택된 상태를 치료하기 위해, 투여, 예를 들어 미리 선택된 기간 및/또는 미리 선택된 간격 동안 순차적으로 투여를 위해 인쇄된 라벨링과 같은 지시 자료 또는 수단이 또한 포함될 수 있다.
- [0056] 약 1 내지 약 2000mg의 APC 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 1일 복용량을 투여하여 본원에 개시된 치료 결과를 달성할 수 있다. 예를 들어, 약 10 내지 1000mg, 예를 들어, 약 20 내지 500mg의 1일 복용량이 단일 또는 분할된 복용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 1일 복용량은 약 0.01 내지 약 150mg/kg 체중, 예를 들어, 약 0.2 내지 약 18mg/kg 체중일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 일 구현예에서, APC는 장애를 치료하기 위해 필요에 따라 대상에게 투여된다. 화합물은 연속적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 화합물은 하루에 1회 이상, 예를 들어, 하루에 2, 3, 또는 4회, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 마다 1회 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 1주일에 단지 1회, 예를 들어 2주마다 단지 1회, 1개월에 1회, 2개월 마다 1회, 3개월 마다 1회, 4개월 마다 1회, 5개월 마다 1회, 6개월마다 1회 또는 더 오래, 대상에게 투여될 수 있다. 추가적인 구현예에서, 화합물은 2개 이상의 상이한 스케줄을 사용하여, 예를 들어 초기에는 빈번하게(예를 들어, 특정 수준까지 형성되도록, 예를 들어, 하루에 한번 이상으로) 그 다음은 덜 빈번하게(예를 들어, 일주일에 1회 이하), 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은 임의의 불연속 투여 요법에 의해 투여될 수 있다. 일례로, 화합물은 3일 마다, 4일 마다, 5일 마다, 6일 마다, 7일 마다, 8일 마다, 9일 마다, 또는 10일 마다, 또는 더 오래, 단지 한번 투여될 수 있다. 투여는 1, 2, 3, 또는 4주 또는 1, 2, 또는 3개월, 또는 더 오래, 지속될 수 있다. 선택적으로, 휴식 기간 후에, 화합물은 동일하거나 상이한 스케줄 하에 투여될 수 있다. 대상에 대한 화합물의 약역학적 효과(pharmacodynamic effects)에 따라, 휴식 기간은 1, 2, 3, 또는 4주, 또는 더 오래일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 특정 수준까지 형성되도록 투여될 수 있고, 그 다음 일정 수준으로 유지된 다음, 테일링 복용량(tailing dose)으로 유지될 수 있

다.

- [0058] 본 발명의 일 견지에서, APC는 추가의 치료제와 동시에 대상에게 전달된다. 추가의 치료제는 화합물과 동일한 조성물 또는 별도의 조성물로 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 화합물과 비교하여 상이한 스케줄 또는 상이한 경로에 의해 대상에게 전달될 수 있다. 추가의 치료제는 대상에게 이익을 제공할 수 있는 임의의 작용제(agent)일 수 있다. 추가적인 작용제는 자극제, 항정신병제, 항우울제, 신경 장애 작용제, 및 화학치료제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 같은 기간 동안 투여될 수 있는 치료제 중 하나는 Xyrem®이며, Jazz 제약회사에서 상업적으로 판매되고 있으며, 이는 기면증 및 탈력 발작의 치료에 사용된다. 미국 특허 번호 제 8,952,062호 및 제9,050,302호를 참고한다.
- [0059] 본 발명은 수의학 및 의학 분야뿐만 아니라 연구 분야에서도 사용된다. 적합한 대상은 일반적으로 포유동물의 대상이다. 본원에서 사용되는 용어 "포유동물"은, 인간, 비인간 영장류, 소, 양, 염소, 돼지, 말, 고양이, 개, 토끼, 설치류(예를 들어, 랫트 또는 마우스) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 인간 대상에는 신생아, 영아, 청소년, 성인 및 노인 대상이 포함된다.
- [0060] 특정 구현예에서, 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애를 갖는 인간 대상이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용되는 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애의 동물 모델이다.
- [0061] 대상은, 본 발명의 방법을 "필요로 하는" 대상, 예를 들어 본 발명의 방법의 치료 효과를 필요로 하는 대상일 수 있다. 예를 들어, 대상은 APC로 치료할 수 있는 장애를 앓고 있으며, APC로 치료할 수 있는 장애를 가진 것으로 의심받으며, 그리고/또는 APC로 치료할 수 있는 장애를 경험할 것으로 예상되는 대상일 수 있으며, 그리고 본 발명의 방법 및 조성물은 치료 및/또는 예방적 치료에 사용된다.
- [0062] 다음의 제한 없는 실시예에서 본 발명은 더욱 자세히 설명된다.
- [0063] **실시예 1**
- [0064] **(R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 용매화물 폼**
- [0065] 다양한 고체 폼으로 존재하는 경향을 평가하고 화합물의 안정한 폼을 결정하기 위해 APC의 다형체 및 용매화물 스크린을 수행하였다. APC의 4개 롯트(lots)는 부분적으로 특징지었다. 모든 롯트는 동일한 무수, 결정성 물질인 것으로 밝혀졌고, 물질은 폼 A로 명명하였다.
- [0066] 열역학 및 동역학 조건을 모두 조사하는, 결정핵 형성(nucleation) 및 성장의 조건을 변화시키기 위해 상이한 결정화 기술을 사용하여 APC의 다형체 및 용매화물 스크린을 수행하였다. 다양한 화학적 특성을 지닌 용매 시스템이 사용되었고, 선택된 실험은 구체적으로 공정 용매에 중점을 두었다. 선택된 실험은 또한, 유리 염기를 사용하고 모노하이드로클로라이드 염을 표적으로 하는 염 형성 실험을 통해 수행하였다.
- [0067] 결정질 반수화물 폼을 동정하였고 폼 B라 하였다. 폼 B는 실온에서 아세토니트릴:물(95%:5% v:v)의 슬러리로부터 제조되었다. 폼 B는 또한 주위 이하(subambient)의 온도에서 p-디옥산:물(95%:5% v:v)의 슬러리로부터 제조되었다. 폼 B는 또한 에탄올, 헥사플루오로이소프로판올, 메탄올, 및/또는 물에서의 크래시(crash) 침전 및 증발과 같은 다양한 실험으로부터의 폼 A 또는 다른 결정질 물질과 혼합물로서 관찰되었다. 대략 75% 습도(RH)에서 폼 A를 스트레싱(stressing)한 후에 폼 B로의 부분 전환이 또한 관찰되었다.
- [0068] 폼 B의 XRPD 패턴은 도 1에 보여진다. 폼 B의 시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry)에 의한 써모그램은 69.1°C(시작), 71.7°C(최대 피크)에서 넓은 흡열을 나타내었다(도 2). 흡열은 대략 0.5몰의 물을 계산하는 TG 써모그램에서 대응되는 3.5%의 중량 감소와 관련된다. 이러한 현상은 탈수로 인한 것 같다. 182.5°C(시작), 183.6°C(최대 피크)에서 관찰되는 급격한 흡열 및 이후 185.2°C에서 관찰되는 발열은 아마도 재결정화 현상 때문인 것 같다. 그 다음에 190.1°C(최대 피크)에서 흡열이 뒤따랐다. 폼 A 및 폼 B의 DSC 및 열중량분석(TG) 써모그램의 비교가 도 3 및 도 4에 보여졌다.
- [0069] 칼 피셔(Karl Fischer) 분석에 의하면, 폼 B는 ~3.71중량%의 물 또는 대략 0.5몰을 함유하였다. 이 데이터는 TG 써모그램에서 관찰된 중량 감소와 일치한다.
- [0070] 폼 B의 현미경 이미지를 촬영하였고, 긴 판(~50 내지 100 μ m) 및 더 작은 단편들이 보였다.
- [0071] 폼 B의 수용액 용해도(aqueous solubility)는 표 1에 보이는 바와 같이 상이한 pH 완충액에서 700mg/ml 이상으로 측정되었다.

표 1

| 용매 | pH (완충액) 시작 상태 측정 | pH (완충된 샘플) | 용해도 (3회의 평균 mg/ml) |
|--------------|----------------------|----------------|-----------------------|
| 완충 용액 pH 1.2 | 1.2 | 4.5 | 732.26 |
| 완충 용액 pH 4.5 | 4.5 | 5.7 | 733.04 |
| 완충 용액 pH 5.5 | 5.5 | 6.0 | 741.79 |
| 완충 용액 pH 7.4 | 7.4 | 6.4 | 746.41 |

[0072]

[0073]

단결정 구조 분석을 위해 APC의 결정을 제출하였다. 구조는 단결정 X-선 회절에 의해 결정되었다. 단사정 셀(monoclinic cell) 매개 변수 및 계산된 부피는 다음과 같다: $a = 15.9491(8) \text{ \AA}$; $b = 5.8431(6) \text{ \AA}$; $c = 12.7663(12) \text{ \AA}$; $\beta = 94.404(5)^\circ$ ($\alpha = \gamma = 90^\circ$); $V = 1186.21(18) \text{ \AA}^3$. APC 폼 B의 결정 구조에서 비대칭 단위의 화학식량은 $Z=4$ 인 $239.70 \text{ g mol}^{-1}$ 이고, 계산된 밀도는 1.342 g cm^{-3} 이다. 공간 그룹(space group)은 C2(no.5)로 결정되었다. 공간 그룹과 단위 셀 매개 변수는 미리 획득한 폼 B의 XRPD 인덱싱(indexing)과 일치한다.

[0074]

적절히 상대적인 RH가 달성되면 폼 A는 폼 B로 전환된다. 폼 A 및 폼 B로 수행된 상호전환 슬러리 실험은 폼 B가 실온에서 대략 50% RH 또는 그 이상에서 보다 안정적인 폼임을 시사한다.

[0075]

슬러리 실험은 폼 A만으로 시작하고, 또한 APC로 상호전환 슬러리 또는 사전 포화 용액으로 수행한 다음 동일한 양의 폼 A 및 폼 B를 첨가함으로써 다양한 물의 활성으로 수행할 수 있다. 폼 A만을 슬러리화하는 경우, 실온에서 폼 B로의 전환은 67% RH에서, 그리고 2 내지 8°C에서는 40% RH에서 발생하였다. 상호전환 슬러리로, 폼 B는 50% 내지 70%의 상대 습도를 갖는 모든 실험으로부터 분리되었다.

[0076]

폼 A에서 폼 B로의 하룻밤에 전환이 가능한지를 평가하기 위해, 아세토니트릴:물(95%:5% v:v)에서 두 개의 소규모 실험을 수행하였다. 실험은 대략 98mg/ml 및 대략 51mg/ml에서 수행되었다. 두 실험 모두 대략 24시간 동안의 슬러리화 결과 폼 B가 나왔으며, 이는 폼 A에서 폼 B로의 전환 동력이 24시간 내로 일어날 수 있음을 나타낸다(도 5).

[0077]

건조 연구는 폼 B에서 수행되었다. 건조 실험은 진공의 유무에 관계없이 다양한 온도에서 수행되었다. 추가적으로, 밀링(milling), 건조제 하에서 보관, 및 낮은 RH 스트레싱(stressing)이 수행되었다. 모든 실험에서, 폼 B는 부분적으로 또는 완전히 탈수되어 폼 A가 된다. 폼 A로의 부분 전환은 주위(ambient) 온도에서 1일간 진공 건조, 1일간 40°C에서 가열, 1일간 건조제 하에서 보관, 및 2주간 33% RH에서 스트레싱 후에 발생하였다. 폼 A로의 완전한 탈수는 1일간 50°C에서 진공건조, 1일간 80°C에서 가열, 및 밀링한 후에 발생하였다. 폼 B의 건조 연구 결과는 폼 B가 낮은 RH 또는 증가된 온도 하에서 안정하지 못함을 시사한다.

[0078]

폼 B를 생산하기 위한 규모를 확장한 방법이 개발되었다. APC를 아세토니트릴:물(95%:5% v:v)에서 22°C로 온도를 유지하면서 슬러리화하였다. 슬러리의 서브샘플을 주기적으로 취하여, 진공 여과하고, XRPD로 분석하였다. 폼 B와 미량의 폼 A의 혼합물이 대략 20 내지 28.5 시간에서 관찰되는 것을 발견하였다. 20시간에 취한 서브샘플과 비교하였을 때, 24시간에 취한 서브샘플에서 폼 A의 증가가 관찰되었다. 이는 진공 여과 및 낮은 대기 습도로 인한 탈수로 인한 것일 수 있다. 슬러리를 추가 3일 동안 교반하고 또 다른 서브샘플을 취하였다. XRPD 분석은 대략 91 시간에 취한 서브샘플이 폼 B인 것을 나타냈다. 대략 121.5 시간의 슬러리화 후 진공 여과에 의해 슬러리를 분리시키고, 습윤 케이크를 2개의 필터 케이크 부피의 아세토니트릴:물(95%:5% v:v)로 세척하였다. XRPD 분석은 습윤 케이크가 폼 B로 이루어져 있음을 나타냈다. 습윤 케이크를 주위 온도에서 진공 하에 대략 16 시간 동안 건조하였다. XRPD 분석은 건조된 물질이 혼합물에서 대략 5%의 폼 A를 갖는, 폼 A로 약간 탈수 된 것을 나타냈다. 탈수는 진공 없이 건조시키거나 높은 RH(대략 75%) 하에서 건조시킴으로써 피할 수 있다.

[0079]

폼 B와 미량의 폼 A의 혼합물은 또한 물 함량 결정을 위한 칼 피셔(Karl Fischer) 및 용매 함량(convent)의 판단을 위한 ^1H NMR 용액에 의해 특징지었다. 칼 피셔 분석은 혼합물이 APC 몰당 0.47 몰의 물 또는 대략 3.52% 물을 함유하고 있음을 나타냈다. ^1H NMR 스펙트럼은 APC의 구조와 일치하였다. 물 및 미량의 아세토니트릴(APC 몰당 0.003몰)도 또한 스펙트럼에서 관찰되었다.

[0080]

반응 시간 및 부피를 감소시키고, 수율을 증가시키는 폼 B를 생산하기 위해 추가적으로 규모를 확장한 방법을

개발하였다. 폼 A로부터 폼 B의 분리를 약 20℃에서 약 1 내지 2시간 동안 5부피의 용매(아세트니트릴:물 (95%:5% v:v))에서 수행하였다. 건조 공정을 20 내지 25℃의 오픈 온도 및 낮은 진공(700 내지 750mbar)에서 수행하였다. 이러한 건조 조건 하에서 폼 B는 안정하였고 검출 가능한 폼 A는 형성되지 않았다. 이 방법을 APC의 4.5kg 배치(batch)에서 사용하였고 생산된 폼 B의 수율은 93.7%였다.

[0081] 실시예 2

[0082] 최소한의 2-클로로프로판을 가지는 (R)-2-아미노-3-페닐프로필 카바메이트 하이드로클로라이드의 합성

[0083] 초기에, 유리 염기로부터 APC 하이드로클로라이드의 대규모 제조는 다음과 같이 수행되었다. 최종 농도가 19%w/w가 되도록 이소프로필 알코올 중 APC 유리 염기 용액을 이소프로필 알코올로 희석시켰다. 물(37g/mol)을 첨가하고, 용액을 70℃로 가열하였다. 기체상의 HCl(약 2당량)을 유량계(flow meter)를 통해 용액 상부의 헤드스페이스(headspace)에 첨가하였다. HCl이 용해됨에 따라 온도는 75 내지 80℃로 증가하였다. 맑은(clear) 과포화 용액을 첨가한 후 15분 이내에 신속하게 시딩(seeded)하였다. APC 하이드로클로라이드가 결정화되었다. 현탁액을 78℃에서 교반한 다음, 10시간 동안 40℃로 냉각시켰다. 현탁액을 20℃로, 그 다음 2시간 내에 3℃로 추가적으로 냉각하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 회수하고 이소프로필 알코올로 세척하였다. 습윤 케이크를 감소된 압력 하에 적어도 16시간 이상 건조시켰다.

[0084] 이 방법은 잠재적인 유전독성 불순물 2-클로로프로판(2-CP)이 허용되지 않는 수준으로 생성하는데, 이는 우선적으로 단지 5ppm 미만의 수준이었다. 상기 수준은 가혹한 결정화 조건으로 인한 것 같다(HCl을 반응 혼합물의 비등점에 가깝게 충전시키고, 78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 10시간 동안 40℃에서 냉각시킨 후, 3℃로 점진적으로 냉각시킴). 상승된 온도에서 결정을 건조시켜도, 2-CP의 양을 감소시키지 못하였다. 결정을 재슬러리화하여도 효과가 없었다.

[0085] 일단 형성되었을 때 2-CP 제거의 어려움을 고려하면, 2-CP의 형성을 피하기 위해 결정화 조건을 수정하는 것이 필요하다. 이소프로필아세테이트 중 APC 유리염기로 시작하여 2-CP의 형성을 방지하였으나, 결정화가 잘 제어되지 않아, 반응기에서 두꺼운 크러스트(crust)가 생성되고, 매우 작은 결정을 생성하므로, 조건이 적합하지 않았다. 낮은 온도(30 내지 35℃)에서 HCl 가스를 충전하는 것은 2-CP의 형성을 제어하였으나, 결정화가 잘 제어되지 않아, 반응기에서 두꺼운 크러스트가 형성되고, 보다 적은 결정질 물질을 생성하므로, 조건이 적합하지 않았다.

[0086] 가스 형태의 HCl의 충전은 평가된 조건에서 원하지 않는 자발적인 결정화를 야기하기 때문에, 37% 수용액의 형태로 HCl을 첨가하여 시험하였다. 이 프로토콜은 물의 총량을 37g/mol에서 65g/mol로 1.7배 증가시켰으며, 생성된 현탁액을, 수율을 최대화 하기 위해 더 낮은 온도로 냉각하여야 했다. 그러나, 보다 낮은 물의 과량의 산과 결합된 더 많은 양의 물(2몰 당량에 비해 1.05몰 당량) 및 낮은 온도는 2-CP의 형성 속도를 최소화 하는 데 기여한다.

[0087] 다음과 같은 일반적인 프로토콜이 개발되었다. 이소프로필 알코올에서 APC 유리 염기 용액이 최종 농도 19중량%가 되도록 이소프로필 알코올로 희석하였다. 맑은 용액을 25℃(20 내지 30℃)까지 가온(warmed up)하였다. 37% HCl 수용액을 맑은 용액에 천천히 첨가하였다. 온도를 30℃로 상승시켰다. 이후에 곧 시딩(seeding)을 적용하였다(15분 이내로). 맑은 용액은 30℃에서 15분 동안 교반하여, APC 하이드로클로라이드가 천천히 결정화되기 시작하였다. 37% HCl 수용액을 현탁액에 추가로 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 2시간 내에 -15℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 백색 결정질 고체로서 회수하고, 이소프로필 알코올로 세척하였다. 습윤 생성물은 질소 스트림 하에서 35℃(30 내지 40℃)에서 건조하였다.

[0088] 일례로, APC 유리 염기 16.9g, 0.0871몰의 용액을 이소프로필 알코올(43.8g)로 희석시키고 30℃까지 가온하였다. 온도를 35℃이하로 유지하면서, 37% HCl 수용액(4.51g, 0.0458몰, 0.525몰 당량)을 적상(dropwise) 첨가하였다. APC 하이드로클로라이드(22mg)을 맑은 용액에 첨가하였다. 용액은 거의 즉시 탁해졌다. 15분 후 현탁액을 획득하였다. 반응기 벽 주위에 결정화가 일어나지 않았다. 추가적으로 37% HCl 수용액(4.51g, 0.0458몰, 0.525몰 당량)을 온도를 35℃ 이하로 유지하면서, 적상 첨가하였다. 현탁액을 충전 후 30℃에서 1시간 동안 교반하고, 2시간 내에 -15℃로 냉각시키고 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하여 회수하고, IPA(16.7g)로 세척하고 35℃, 30 내지 50mbar에서 공기 흐름 하에 17시간 동안 건조시켰다. 16.87g의 생성물이 회수되었다(수율 83.96%). 결정화는 매우 원활하게 일어났다. 생성물은 백색 결정질 분말이었다. 2-CP는 발견되지 않았다.

[0089] 동일한 프로토콜을 사용하여 2개의 추가 배치를 제조하였다. 두 배치 모두에서 생성물 중 2-CP의 수준은 1ppm

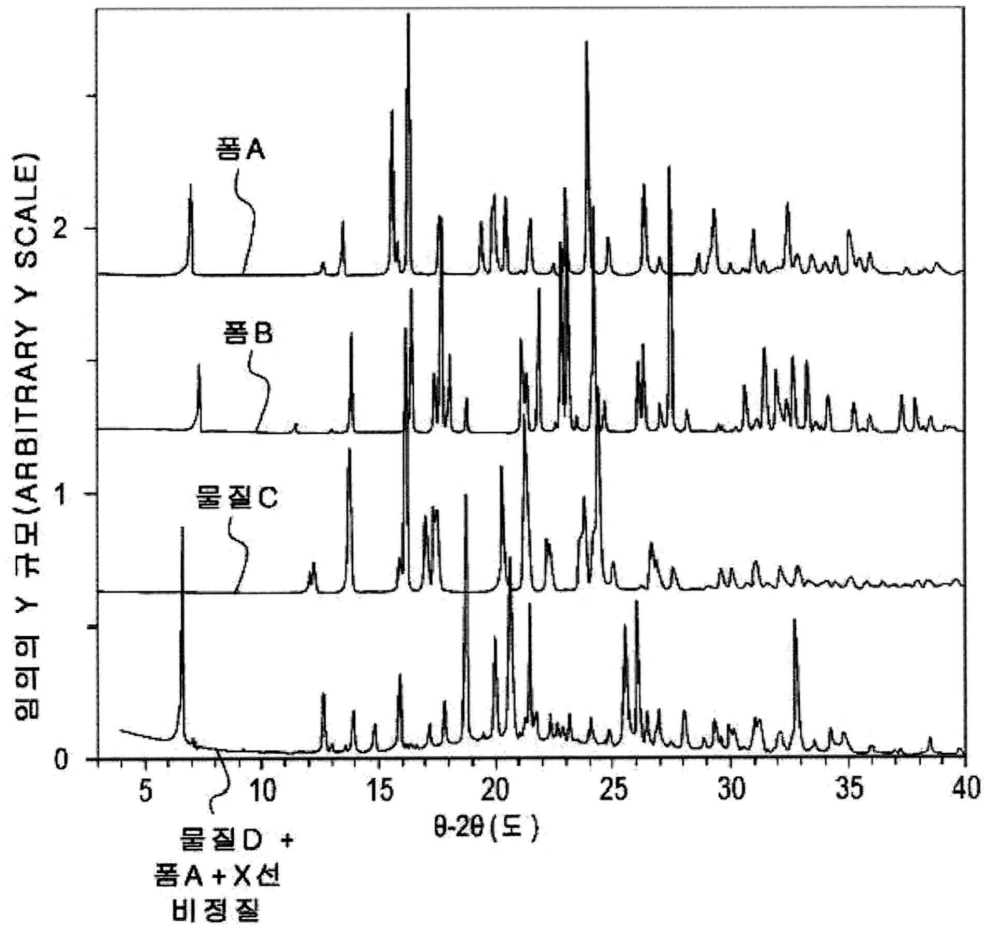
미만이였다.

[0090]

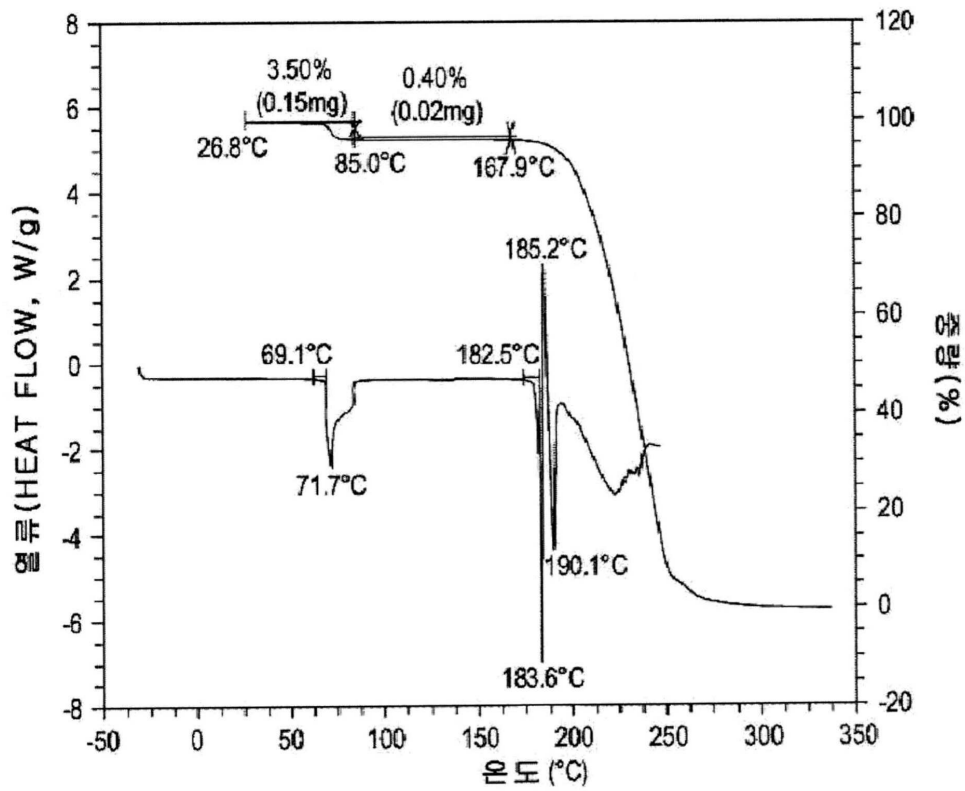
상기 내용은 본 발명의 예시이며, 이를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본 발명은 다음의 청구 범위에 의해 정의되며, 청구 범위의 균등물도 여기에 포함된다. 여기에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 특허 공개, 및 기타 참조 문헌은, 그 참조가 제시된 문장 및/또는 단락과 관련된 가르침을 위해 그 전체가 참조로 통합된다.

도면

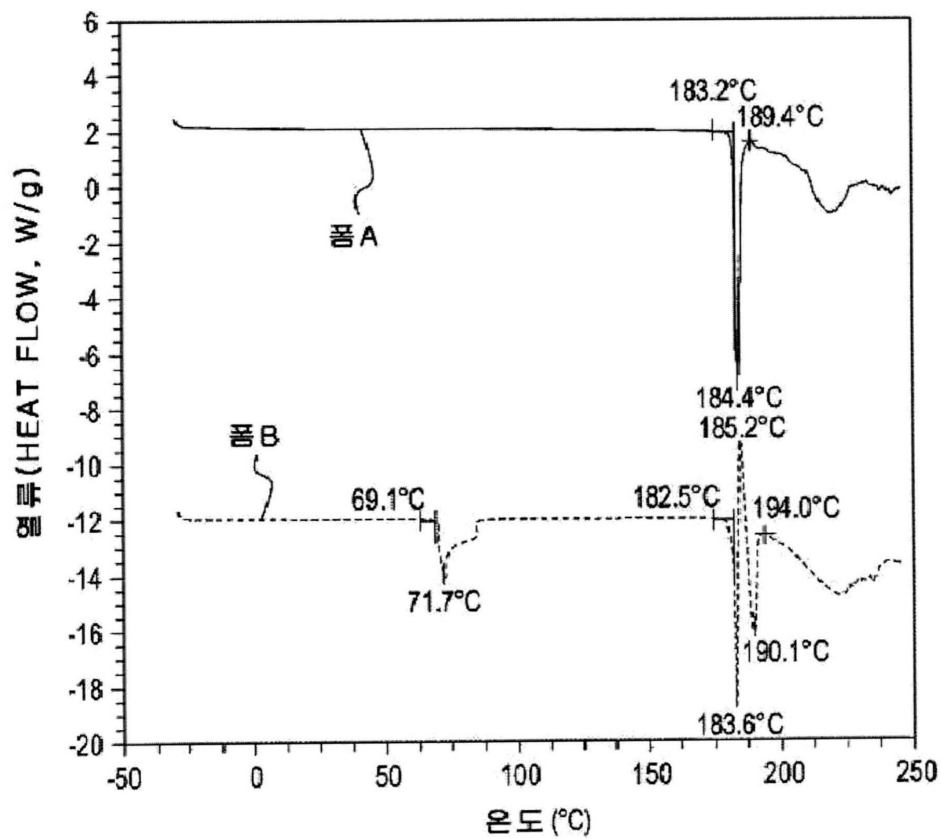
도면1



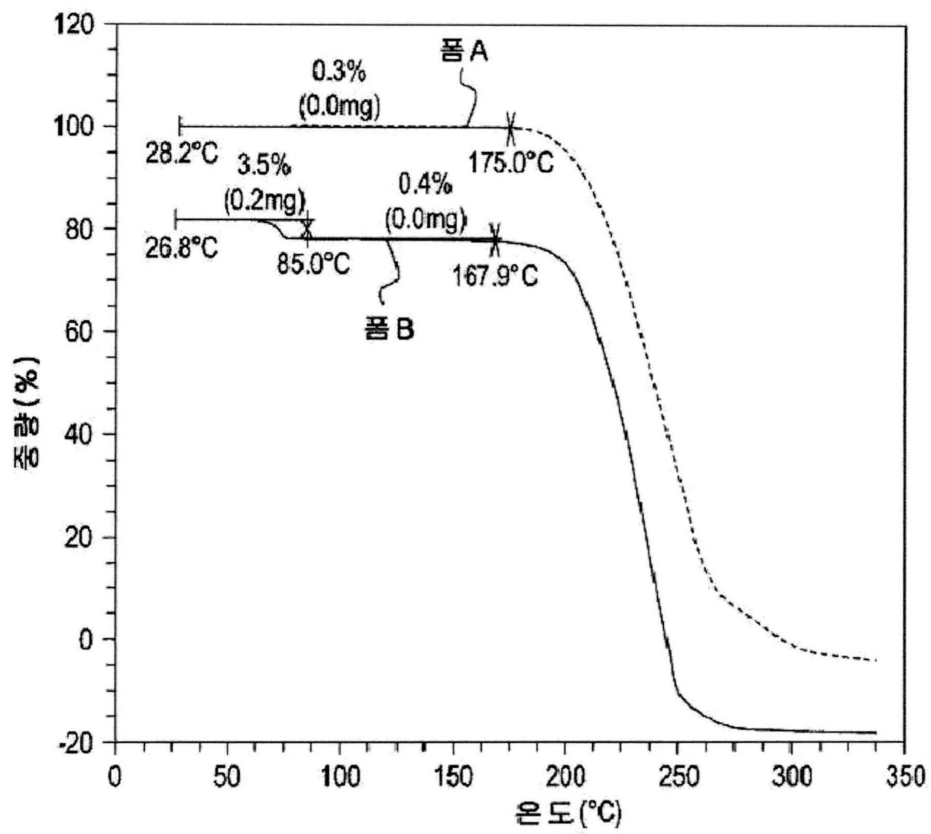
도면2



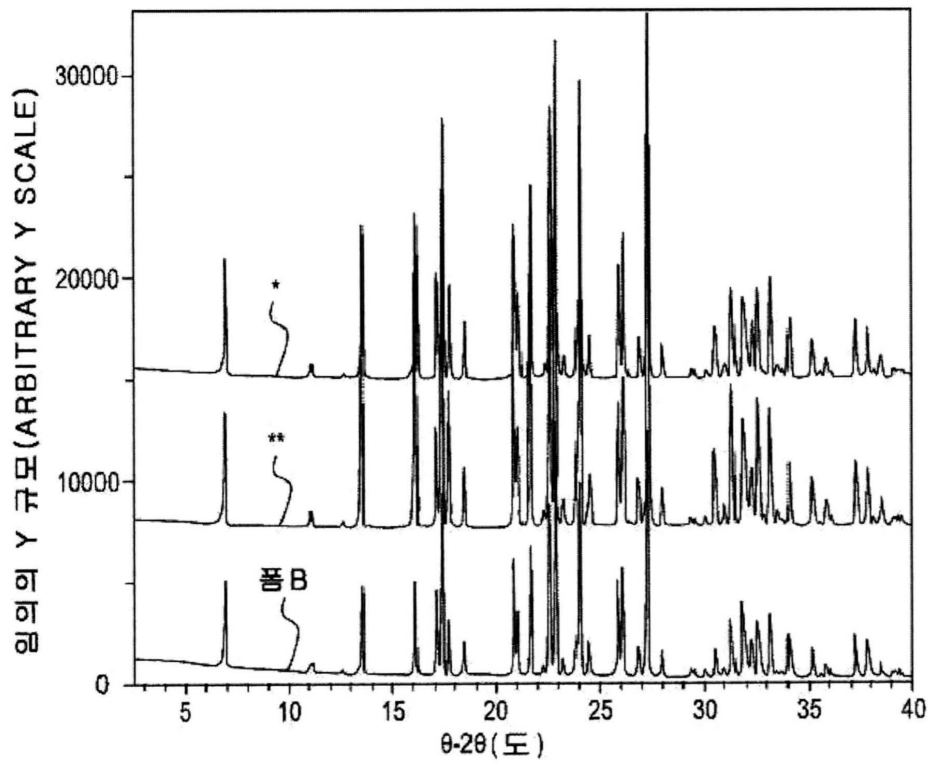
도면3



도면4



도면5



*물:아세토니트릴 (5:95 V:V)의 24시간
슬러리로 부터 분리, 농도 ~98mg/ml

**물:아세토니트릴 (5:95 V:V)의 24시간
슬러리로 부터 분리, 농도 ~51mg/ml