



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0074303
(43) 공개일자 2010년07월01일

(51) Int. Cl.

C07C 215/64 (2006.01) C07C 57/15 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7011528

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년11월26일

심사청구일자 2010년05월26일

(85) 번역문제출일자 2010년05월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/013170

(87) 국제공개번호 WO 2009/070311

국제공개일자 2009년06월04일

(30) 우선권주장

61/004,359 2007년11월26일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드

이스라엘 파타크-티크바 49131 피.오.박스 3190
바젤 스트리트 5

(72) 발명자

니담-힐더셰임 발러리

이스라엘 60920 카디마 피.오.박스 3948

란크리 엘리

이스라엘 모디인 하네비임 스트리트 34

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 강승욱

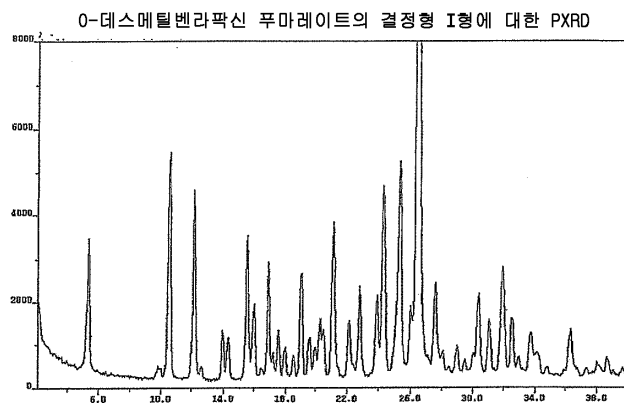
전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) O-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형

(57) 요약

본 발명은 O-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형, 이의 제조 방법 및 이의 약학 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

샤칸-토브 샤로나

이스라엘 크파-사바 샤랏 모쉐 21/7

레비 시갈리트

이스라엘 모디인 쉬몬 스트리트 87

니담 타마르

이스라엘 56238 예후드 레쇼브 웨이즈만 53/40

(30) 우선권주장

61/090,282 2008년08월20일 미국(US)

61/095,398 2008년09월09일 미국(US)

61/095,712 2008년09월10일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5, 17.9, 21.0, 22.1, 22.7, 23.8 및 24.2° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 약 12.1, 17.9, 22.1 또는 23.8° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5 및 17.9° 2θ±0.2° 2θ에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 5.3, 10.5, 12.1° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 및 약 15.5, 16.9, 19.0, 21.0, 24.2, 25.3 및 26.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 1에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.89, 139.68 및 172.44±0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 24.79 및 57.55±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.89±1 ppm에 있음); 실질적으로 도 4에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하며, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형을 약 50 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형.

청구항 2

제1항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형을 약 10 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형.

청구항 3

제2항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형을 약 5 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형.

청구항 4

제3항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형을 약 1 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형.

청구항 5

결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형의 제조 방법으로서,

(a) 0-데스메틸벤라팍신, C₁₋₄ 알콜 용매와 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계로서, C₁₋₄ 알콜이 이소프로필 알콜인 경우, 이 이소프로필 알콜은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 1~10배 부피의 양으로 존재하고, C₁₋₄ 알콜이 에탄올인 경우, 이 에탄올은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 1~5배 부피의 양으로 존재하는 것인 단계, 및

(b) 상기 혼합물로부터 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 침전시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, C₁₋₄ 알콜이 이소프로필 알콜인 경우, 이 이소프로필 알콜은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 5배 부피의 양으로 존재하는 것인 제조 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, C₁₋₄ 알콜이 에탄올인 경우, 이 에탄올은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 3배 부피의 양으로 존재하는 것인 제조 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 반응 혼합물로 물을 도입하는 것인 제조 방법.

청구항 9

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 용매 중의 푸마르산 및 0-데스메틸벤라팍신을 가열하여 반응 혼합물을 형성하는 것인 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 대략 실온 내지 대략 용매의 환류 온도로 가열을 수행하는 것인 제조 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 반응 혼합물을 냉각시켜 침전물을 얻는 단계를 더 포함하는 제조 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 대략 50℃ 내지 대략 실온의 온도로 냉각을 수행하는 것인 제조 방법.

청구항 13

결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형의 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신, 수성 용매 혼합물과 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계 및 이 혼합물로부터 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 침전시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 수성 용매 혼합물은 디메틸아세트아미드, C₃₋₄ 에스테르 및 C₂₋₄ 니트릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 및 물을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 C₃₋₄ 에스테르는 에틸 아세테이트이고, 상기 C₂₋₄ 니트릴은 아세토니트릴인 제조 방법.

청구항 16

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 수성 용매 혼합물 중의 용매/물 비는 약 1:2 내지 약 5:1인 제조 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 수성 용매 혼합물 중의 용매/물 비는 약 1:1.5 내지 3.5:1인 제조 방법.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혼합물을 실온에서 약 8 시간 내지 약 20 시간 동안 유지시키는 것인 제조 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 혼합물을 실온에서 약 18 시간 동안 유지시키는 것인 제조 방법.

청구항 20

결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형의 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형과 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형의 혼합물을 C₄₋₈ 에테르 중에 슬러리화하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 C₄₋₈ 에테르는 시클로펜틸 메틸 에테르인 제조 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 슬러리를 약 8 시간 내지 약 20 시간의 기간 동안 유지시켜 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 I형을 얻는 것인 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 슬러리를 약 18 시간 동안 유지시키는 것인 제조 방법.

청구항 24

약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4, 18.4, 21.0, 23.4, 24.3, 26.4 및 $31.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 약 11.6, 23.4 또는 $31.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4 및 $18.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 14.2, 16.4, 18.4에서의 피크 및 약 5.3, 10.5, 11.6, 20.8, 24.3 및 $26.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 2에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.59, 126.44 및 133.99 ± 0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 11.85 및 19.4 ± 0.1 ppm인 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.59 ± 1 ppm에 있음); 실질적으로 도 6에 도시된 것과 같은 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 7에 도시된 것과 같은 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하며, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 약 50 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형.

청구항 25

제24항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 약 10 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형.

청구항 26

제25항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 약 5 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형.

청구항 27

제26항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 약 1 중량% 미만으로 갖는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형.

청구항 28

결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형의 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신, 에틸 락테이트와 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계 및 이 혼합물로부터 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 II형을 침전시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 0-데스메틸벤라팍신, 푸마르산 및 용매를 혼합하여 용액을 형성하는 단계 및 이 용액을 약 15 °C 내지 약 30 °C의 온도에서 약 8 시간 내지 약 20 시간의 기간 동안 유지시켜 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 II형을 얻는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 기간은 약 18 시간이고, 상기 온도는 대략 실온인 제조 방법.

청구항 31

제1항 내지 제4항 또는 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항의 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 중 하나

이상 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체 함유 약학 조성물.

청구항 32

결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 약학 조성물의 제조 방법으로서, 제1항 내지 제4항 또는 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항의 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 중 하나 이상을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 약학 조성물을 얻는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 33

약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제4항 또는 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항의 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 용도.

청구항 34

우울증 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제4항 또는 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항의 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 용도.

청구항 35

제1항 내지 제4항 또는 제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증 치료에 사용하기 위한 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트.

명세서

기술분야

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본 발명은 2007년 11월 26일자에 출원된 미국 가출원 제61/004,359호; 2008년 8월 20일자에 출원된 제61/090,282호; 2008년 9월 9일자에 출원된 제61/095,398호; 및 2008년 9월 10일자에 출원된 제61/095,712호의 이익을 청구한다. 상기 가출원의 내용은 참조문헌으로 본원에 포함된다.

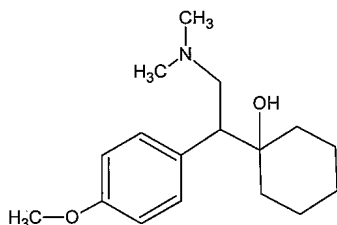
[0003] [발명의 분야]

[0004] 본 발명은 푸마레이트의 결정형 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 하기 화학식 I을 갖는 벤라팍신, (±)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸]시클로-헥산올은 최초의 항우울제 부류이다. 벤라팍신은 노르에피네프린 및 세로토닌의 재흡수를 억제함으로써 작용하고, 삼환계 항우울제 및 선택적 재흡수 억제제에 대한 대체물질이다.

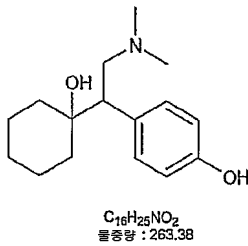
[0006] [화학식 I]



[0007]

[0008] 하기 화학식 II를 갖고 화학 명칭이 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-히드록시시클로헥실)에틸]페놀인 0-데스메틸벤라팍신은 벤라팍신의 주요 대사체이고 노르에피네프린 및 세로토닌 재흡수를 억제하는 것으로 보인다[문헌: Klamerus, K. J. et al., "Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite", *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992)].

[0009] [화학식 II]

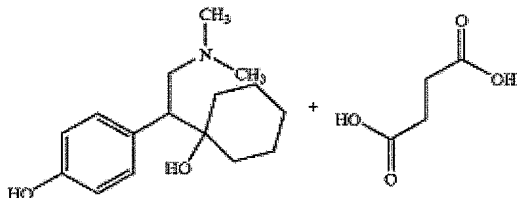


[0010]

[0011] 0-데스메틸벤라팍신 및 이의 제조 방법은 US 특허 번호 제6,197,828호 및 제6,689,912호 및 US 제2005/0197392호에 기재되어 있고, 이들은 참조문헌으로 본원에 포함된다.

[0012] 0-데스메틸벤라팍신의 푸마르산 염은 화학 명칭이 [2-(디메틸아미노)-1-(4-페놀)에틸]-시클로헥산을 푸마레이트이고 하기 화학식 III를 갖는다.

[0013] [화학식 III]



[0014]

[0015] 0-데스메틸벤라팍신의 몇몇 약학적으로 허용되는 염은 US 특허 번호 제4,535,186호에 기재되어 있다. 이 참조문헌의 실시예 26에는 푸마르산 염의 제조 방법이 기재되어 있다. 생성물은 140°C~142°C의 용점 범위를 갖는 것으로 보고되어 있다.

[0016] 상이한 결정형이 존재하는 것인 다형성은 몇몇 분자 및 분자 착체의 특성이다. 단일 분자 또는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트와 같은 분자 착체는 용점, X선 회절 패턴(예, 분말 X선 회절 또는 PXRD), 적외선 흡수 지문, FTIR 스펙트럼 및 고체 NMR 스펙트럼과 같은 물성 및 명확한 결정 구조를 갖는 각종 다형을 생성시킬 수 있다. 하나의 결정형은 다른 결정형의 열 거동과 상이한 열 거동을 나타낼 수 있다. 열 거동은 다형 형태를 구별하는데 사용되는 모세관 용점, 열중량 분석법("TGA") 및 시차 주사 열량법("DSC")과 같은 기술에 의해 실험실에서 측정할 수 있다.

[0017] 상이한 결정형의 물성 차이는 벌크 고체에서 인접 분자 또는 착체의 배향 및 분자내 상호작용에 기인한다. 따라서, 다형은 동일한 분자 화학식을 공유하지만, 동일한 화합물 또는 착체의 다른 결정형과 비교하여 별개의 유리한 물성을 갖는 별개의 고체이다.

[0018] 약학 조성물의 가장 중요한 물성 중 하나는 수용액 중 이의 용해도, 특히 환자 위액 중 이의 용해도이다. 예를 들면, 위장관을 통한 흡수가 느린 경우, 환자의 위 또는 장에서의 조건에 불안정한 약물이 유해한 환경에서 축적되지 않도록 천천히 용해되는 것이 대개 바람직하다. 상이한 결정형 또는 동일한 약학 조성물의 다형은 수용해도가 상이할 수 있고, 그렇다고 보고되고 있다.

[0019] 약학적으로 유용한 조성물의 새로운 다형 형태 및 용매화물의 발견에 의해 약학 생성물에 특징적인 성능을 개선할 수 있는 새로운 가능성이 제공된다. 이에 의해 제제 과학자가 예를 들면 목표하는 방출 프로파일 또는 다른 소정의 특성을 갖는 약물의 약학 제형을 설계하는 데 이용 가능한 물질 범위가 넓어진다.

[0020] 따라서, 당해 분야에서 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 다형 형태가 필요하다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] [발명의 개요]

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5, 17.9, 21.0, 22.1, 22.7, 23.8 및 24.2° 2θ±0.2° 2θ에

서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 약 12.1, 17.9, 22.1 또는 23.8° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5 및 17.9° 2θ±0.2° 2θ에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 5.3, 10.5, 12.1° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 및 약 15.5, 16.9, 19.0, 21.0, 24.2, 25.3 및 26.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 1에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.89, 139.68 및 172.44±0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 24.79 및 57.55±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.89±1 ppm에 있음); 실질적으로 도 4에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 제공한다.

[0023] 다른 양태에서, 본 발명은 약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4, 18.4, 21.0, 23.4, 24.3, 26.4 및 31.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 약 11.6, 23.4 또는 31.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4 및 18.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 14.2, 16.4, 18.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 및 약 5.3, 10.5, 11.6, 20.8, 24.3 및 26.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 2에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.59, 126.44 및 133.99±0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 11.85 및 19.4±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.59±1 ppm에 있음); 실질적으로 도 6에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 7에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 제공한다.

[0024] [도면의 간단한 설명]

[0025] 도 1은 0-테스메틸벤라팍신의 결정형 I형에 대한 PXRD를 도시한 것이다.

[0026] 도 2는 0-테스메틸벤라팍신의 결정형 II형에 대한 PXRD를 도시한 것이다.

[0027] 도 3은 0-테스메틸벤라팍신의 결정형 I형과 결정형 II형의 혼합물에 대한 PXRD를 도시한 것이다.

[0028] 도 4는 0~200 ppm 범위에서 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형에 대한 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

[0029] 도 5는 110~200 ppm 범위에서 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형에 대한 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

[0030] 도 6은 0~200 ppm 범위에서 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형에 대한 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

[0031] 도 7은 110~200 ppm 범위에서 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형에 대한 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

[0032] [발명의 상세한 설명]

[0033] 본 발명은 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형, 특히 상기 결정질 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형에 관한 것이다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "순수한 결정" 또는 "순수한"은 0-테스메틸벤라팍신의 하나의 결정형을 50 중량% 이상 함유하는 0-테스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 의미한다. 바람직하게는, 60 중량% 이상, 80 중량% 이상, 90 중량% 이상, 95 중량% 이상, 또는 99 중량% 이상이다. 예를 들면, 약 60% 내지 95 중량% 또는 약 70% 내지 90

중량%. 대안적으로 "순수한 결정" 또는 "순수한"은 다른 결정형을 일정한 미만으로, 예를 들면, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 1 중량% 미만으로 함유하는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 의미한다.

- [0035] 본원에 사용된 용어 "감압"은 1 대기압 미만, 바람직하게는 100mm Hg 미만의 압력을 의미한다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "승온"은 실온을 초과하는 온도를 의미한다. 본원에 사용된 용어 "실온"은 약 15°C 내지 약 30°C, 바람직하게는, 약 18°C 내지 약 25°C의 온도를 의미한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "부피"는 물질 1 g당 용매 ml를 의미한다.
- [0038] 일 양태에서, 본 발명은 약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5, 17.9, 21.0, 22.1, 22.7, 23.8 및 24.2° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 약 12.1, 17.9, 22.1 또는 23.8° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 12.1, 15.5 및 17.9° 2θ±0.2° 2θ에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 5.3, 10.5, 12.1° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 및 약 15.5, 16.9, 19.0, 21.0, 24.2, 25.3 및 26.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 1에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.89, 139.68 및 172.44±0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 24.79 및 57.55±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.89±1 ppm에 있음); 실질적으로 도 4에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 5에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 (I형이라 지칭된) 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 제공한다.
- [0039] 다른 양태에서, 본 발명은 약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4, 18.4, 21.0, 23.4, 24.3, 26.4 및 31.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 임의의 5개의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴(여기서, 선택되는 피크의 조합은 11.6, 23.4 또는 31.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 중 하나 이상을 포함함); 약 5.3, 10.5, 11.6, 16.4 및 18.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 반사를 갖는 PXRD 패턴; 약 14.2, 16.4, 18.4에서의 피크 및 약 5.3, 10.5, 11.6, 20.8, 24.3 및 26.4° 2θ±0.2° 2θ에서의 피크 리스트로부터 선택되는 2개 이상의 피크를 갖는 분말 XRD 패턴; 실질적으로 도 2에 도시된 것과 같은 분말 XRD 패턴; 약 114.59, 126.44 및 133.99±0.2 ppm에서의 신호를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 또 다른 신호 사이의 화학 이동 차이가 약 0, 11.85 및 19.4±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼(여기서, 110 내지 200 ppm의 화학 이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호는 약 114.59±1 ppm에 있음); 실질적으로 도 6에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 실질적으로 도 7에 도시된 것과 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 데이터를 특징으로 하는 (II형이라 지칭된) 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 제공한다.
- [0040] 바람직한 양태에서, 본 발명은 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형을 기재하고 있다. 바람직하게는, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 I형은 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 II형을 약 50% 미만, 바람직하게는 약 40% 미만, 더 바람직하게는 약 30% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 20% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 10% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 5% 미만, 가장 바람직하게는 약 1 중량% 미만으로 함유한다.
- [0041] 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 I형의 순도는 고체 분석 방법, 예컨대 X선 회절(XRD), 고체 ¹³C NMR(SS-¹³C NMR) 또는 결정형의 순도를 결정하기 위한 다른 공지된 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 예를 들면, 분말 XRD 회절도에서, 11.6, 23.4 또는 31.4±0.2° 2θ에서의 피크는 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 II형만으로 인한 것이고 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형에 대한 회절도에서는 나타나지 않을 것이다. 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형의 SS-¹³C NMR 스펙트럼에서, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 II형에 인한 것인 139.46, 139.13, 135.48, 127.95, 58.64, 53.85, 42.54, 38.44, 36.32±0.2 ppm에서의 신호는 영향을 받지 않을 것이다.
- [0042] 바람직한 양태에서, 본 발명은 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형을 기재하고 있다. 바람직하게는, 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형은 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 I형

을 약 50% 미만, 바람직하게는 약 40% 미만, 더 바람직하게는 약 30% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 20% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 10% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 약 5% 미만, 가장 바람직하게는 1 중량% 미만으로 함유한다.

- [0043] 결정형 0-데스메틸벤라팍신 II형의 순도는 고체 분석 방법, 예컨대 분말 XRD, SS-¹³C NMR 또는 결정형의 순도를 결정하기 위한 다른 공지된 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 예를 들면, XRD 회절도에서, 12.1, 16.0 또는 25.3±0.2° 2θ에서의 피크는 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형만으로 인한 것이고 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 II형의 회절도에서는 나타나지 않을 것이다. 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 순수한 결정형 I형의 SS-¹³C NMR 스펙트럼에서, 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형에 의한 것인 172.44, 54.21 또는 39.42, ±0.2 ppm에서의 신호는 영향을 받지 않을 것이다.
- [0044] 다른 양태에서, 본 발명은 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형의 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신, C₁₋₄ 알콜 용매, 바람직하게는 이소프로필 알콜 또는 에탄올과 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계로서, C₁₋₄ 알콜이 이소프로필 알콜인 경우, 이 이소프로필 알콜은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 1~10배 부피의 양으로 존재하고, C₁₋₄ 알콜이 에탄올인 경우, 이 에탄올은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 1~5배 부피의 양으로 존재하는 것인 단계, 및 상기 혼합물로부터 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, C₁₋₄ 알콜이 에탄올인 경우, 이 에탄올은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 2~4배 부피, 더 바람직하게는 약 3배 부피의 양으로 존재한다.
- [0045] 0-데스메틸벤라팍신 출발 물질은 이의 염기 형태로, 또는 푸마르산 염으로서 존재할 수 있다.
- [0046] 임의로, 또한 물을 반응 혼합물로 도입시킨다.
- [0047] 하나의 특정 양태에서, C₁₋₄ 알콜 용매 중의 푸마르산 및 0-데스메틸벤라팍신을 가열하여 반응 혼합물을 형성한다. 대략 실온 내지 용매의 대략 환류 온도에서, 바람직하게는 용매의 대략 환류 온도에서 가열을 수행한다. 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 I형은 반응 혼합물에서 형성된다. 이후, 반응 혼합물을 냉각시켜 침전을 수월하게 할 수 있다. 약 50°C 미만의 온도로, 바람직하게는 약 15°C 내지 약 30°C로, 더 바람직하게는 대략 실온으로 냉각을 온화하게 수행하여 침전을 수월하게 할 수 있다. 반응 혼합물을 침전 전에, 동안에 또는 후에 교반할 수 있다.
- [0048] 상기 양태 중 임의의 양태로부터 생성되는 침전물을 종래 기술, 예컨대 여과에 의해 회수할 수 있다. 상기 침전물을 주위 조건 또는 감압, 또는 승온하에 건조시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 침전물을 약 40°C 내지 약 60°C에서, 더 바람직하게는 약 50°C에서, 약 100 mmHg 미만의 압력에서 건조시킨다.
- [0049] 또 다른 양태에서, 본 발명은 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형의 또 다른 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신, 수성 용매 혼합물과 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계, 및 상기 혼합물로부터 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 I형을 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0050] 수성 용매 혼합물을 형성하는 데 사용되는 바람직한 용매는 디메틸아세트아미드, C₃₋₄ 에스테르, 바람직하게는 에틸 아세테이트 및 C₂₋₄ 니트릴, 바람직하게는 아세토니트릴이다.
- [0051] 상기 수성 용매 혼합물 중 용매/물 비는 약 1:2 내지 약 5:1, 바람직하게는 약 1:1.5 내지 3.5:1일 수 있다. 바람직하게는, 용매 혼합물이 물/디메틸아민 혼합물인 경우, 그 비는 약 3.5:2이다. 바람직하게는, 용매 혼합물이 물/에틸아세테이트 혼합물인 경우, 그 비는 약 1:3이다. 바람직하게는, 용매 혼합물이 물/아세토니트릴인 경우, 그 비는 약 1:3.5이다.
- [0052] 상기 혼합물을 바람직하게는 밤새 동안, 바람직하게는 약 8 시간 내지 약 20 시간, 더 바람직하게는 약 18 시간 동안 실온에서 유지시킨다.
- [0053] 생성되는 침전물을 종래 기술, 예컨대 여과에 의해 회수할 수 있다. 상기 침전물을 주위 조건 또는 감압, 또는 승온하에 건조시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 침전물을 약 40°C 내지 약 60°C에서, 더 바람직하게는 약 50°C에서, 바람직하게는 약 100 mmHg 미만의 압력에서 건조시킨다.
- [0054] 또 다른 양태에서, 본 발명은 I형의 또 다른 제조 방법으로서, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서, 바람직하게는 대략 실온에서 C₄-C₈ 에테르 중에 0-데스메틸벤라팍신 푸마르산 염 I형과 0-데스메틸벤라팍신 푸마르산 염 II형

의 혼합물을 슬러리화하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. C₄-C₈ 에테르는 바람직하게는 시클로펜틸 메틸 에테르이다.

- [0055] 상기 슬러리를 바람직하게는 밤새 동안, 바람직하게는 약 8 시간 내지 약 20 시간, 더 바람직하게는 약 18 시간 동안 실온에서 유지시켜 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 I형을 얻는다.
- [0056] 생성되는 침전물을 종래 기술, 예컨대 여과에 의해 회수할 수 있다. 상기 침전물을 주위 조건 또는 감압, 또는 승온하에 건조시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 침전물을 약 40℃ 내지 약 60℃에서, 더 바람직하게는 약 50℃에서, 바람직하게는 약 100 mmHg 미만의 압력에서 건조시킨다.
- [0057] 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형의 제조 방법은 0-데스메틸벤라팍신, 이소프로필 알콜과 푸마르산의 혼합물을 제공하는 단계(여기서, 이소프로필 알콜은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 15배 부피 이상, 바람직하게는 약 15 내지 약 30배 부피, 더 바람직하게는 약 20배 부피의 양으로 존재함), 및 상기 혼합물로부터 결정형 0-데스메틸벤라팍신 II형을 침전시키는 단계를 포함한다.
- [0058] 또 다른 양태에서, 본 발명은 결정질 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형의 또 다른 제조 방법으로서, 0-데스메틸벤라팍신, 에틸 락테이트 및 푸마르산의
- [0059] 혼합물을 제공하는 단계, 및 상기 혼합물로부터 0-데스메틸벤라팍신의 결정형 II형을 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0060] 하나의 특정 양태에서, 0-데스메틸벤라팍신, 푸마르산 및 이소프로필 알콜 또는 에틸 락테이트 용매를 혼합하여 용액을 형성한다. 용매가 이소프로필 알콜인 경우, 용매 중의 0-데스메틸벤라팍신 및 푸마르산을 가열하여 용액을 얻는다. 대략 실온 내지 용매의 대략 환류 온도로 가열을 수행할 수 있다. 이후, 상기 용액을 약 50℃ 미만의 온도로, 바람직하게는 약 15℃ 내지 약 30℃로, 바람직하게는 대략 실온으로 냉각시킬 수 있다. 상기 용액을 밤새 동안, 바람직하게는 약 8 시간 내지 약 20 시간, 더 바람직하게는 약 18 시간 동안, 15℃ 내지 약 30℃에서, 바람직하게는 대략 실온에서 유지시켜 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 II형을 얻는다. 반응 혼합물을 침전 전에, 동안에 또는 후에 교반할 수 있다.
- [0061] 상기 양태 중 임의의 양태로부터 생성되는 침전물을 종래 기술, 예컨대 여과에 의해 회수할 수 있다. 상기 침전물을 주위 조건 또는 감압, 또는 승온하에 건조시킬 수 있다. 바람직하게는, 상기 침전물을 약 40℃ 내지 약 60℃에서, 더 바람직하게는 약 50℃에서, 약 100 mmHg 미만의 압력에서 건조시킨다.
- [0062] 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 I형과 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 II형의 혼합물을 0-데스메틸벤라팍신, 에탄올, 아세톤 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 용매 및 푸마르산의 반응 혼합물로부터 침전시킬 수 있고, 에탄올은 0-데스메틸벤라팍신의 총 중량에 대하여 약 7배 부피 미만의 양으로 존재한다.
- [0063] 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 I형과 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트 결정형 II형의 혼합물은 도 3에 도시된 분말 XRD 패턴을 특징으로 할 수 있다.
- [0064] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형 중 하나 이상 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 고체 함유 약학 조성물을 제공한다.
- [0065] 다른 양태에서, 본 발명은 상기 0-데스메틸벤라팍신 푸마레이트의 결정형을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 환자는 노르에피네프린 또는 세로토닌 재흡수 억제제로 치료할 수 있는 병태를 앓는다. 이러한 환자는 우울증을 앓고 있을 수 있다.
- [0066] 본원에 개시된 본 발명은 상기 기재된 목적을 충족시키기 위해 잘 계산된 것이 명확하지만, 다양한 변형에 및 양태가 당업자에 의해 고안될 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 청구한 특허청구범위는 발명의 진정한 정신 및 범위에 해당하는 모든 변형에 및 양태를 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0067] [실시예]
- [0068] 고체 검출기를 구비한 Scintag X선 분말 회절계 모델 X'TRA에서 XRD 회절을 수행하였다. 1.5418Å의 구리 방사선을 이용하였다. 샘플 홀더는 거친 제로 백그라운드를 갖는 둥근 표준 알루미늄 샘플 홀더이다. 스캔 파라미터는 범위 2~40° 2θ; 스캔 모드: 연속 스캔; 단 크기: 0.05° ; 및 5 deg/min의 속도.
- [0069] 4 mm 로터를 사용하여 Bruker Avance II+ 500 SB 프로브를 사용하여 125 MHz에서 ¹³C NMR을 수행하였다. KBr를

사용하여 마법 각도(magic angle)를 설정하였다. 아다만틴을 사용하여 자기장의 균등성을 확인하였다. 글리신을 사용하여 교차 편파에 대한 파라미터를 최적화하였다. 외부 표준 품질(낮은 필드 카르복실 신호에 대해 176.03 ppm)로서 글리신에 따라 스펙트럼 표준을 설정하였다.

[0070] 실시예 1

[0071] 기계적 교반기가 구비된 100 ml 3목 플라스크에 0-테스메틸벤라팍신(ODV) 염기(1 g, 3.79 mmol) 및 IPA(5ml)를 넣고 이 현탁액을 교반하고 환류로 가열하였다. H₂O(2ml) 중의 푸마르산(0.44g, 3.79 mmol)을 첨가하였다. 거의 청명한 용액을 얻었고, 몇 분 후 생성물이 침전되기 시작하였다. 슬러리를 점진적으로 실온으로 냉각시키고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 진공하에 50℃에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다. X선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 1에 도시되어 있다.

[0072] 실시예 2

[0073] 기계적 교반기가 구비된 100 ml 3목 플라스크에 ODV 염기(2 g, 7.58 mmol), 푸마르산(0.86g, 7.58 mmol) 및 IPA(40 ml)를 넣었다. 현탁액을 교반하고 청명한 용액이 얻어질 때까지 환류로 가열하였다. 이후, 상기 용액을 실온으로 점진적으로 냉각시켰지만, 60℃ 초과에서 침전이 생기지 않았다.

[0074] 상기 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 침전이 생겼다. 생성물을 감압하에 여과시키고 진공하에 50℃에서 밤새 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 II형을 얻었다. X선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 2에 도시되어 있다.

[0075] 실시예 3

[0076] 기계적 교반기가 구비된 100 ml 3목 플라스크에 ODV 염기(2 g, 7.58 mmol), 푸마르산(0.86g, 7.58 mmol) 및 IPA(14 ml)를 넣었다. 현탁액을 교반하고 환류로 냉각하여 청명한 용액을 얻었고, 몇 분 후 생성물이 침전되기 시작하였다. 슬러리를 점진적으로 실온으로 냉각시키고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 진공하에 50℃에서 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다.

[0077] 실시예 4

[0078] 기계적 교반기가 구비된 100 ml 3목 플라스크에 ODV 염기(2 g, 7.58 mmol) 및 IPA(14 ml)를 넣었다. 현탁액을 교반하고 환류로 가열한 후, 푸마르산(0.86g, 7.58 mmol)을 첨가하였다. 거의 청명한 용액을 얻었고, 몇 분 후 생성물이 침전되기 시작하였다. 슬러리를 점진적으로 실온으로 냉각시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 진공하에 50℃에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다.

[0079] 실시예 5~7

[0080] 실온에서의 슬러리를 위한 일반적인 공정

[0081] 기계적 교반기 및 응축기가 구비된 100 ml 플라스크에 ODV 염기 푸마르산(1:1 당량) 및 용매 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 세척하고 진공 오븐에서 50℃에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다.

| | 용매 | 비율 | 부피 | 시간 | 온도 |
|---|------------------------|-------|----|-------|----|
| 5 | DMA/H ₂ O | 2/3.5 | 5 | 18 시간 | 실온 |
| 6 | EtOAc/H ₂ O | 3/1 | 8 | 18 시간 | 실온 |
| 7 | ACN/H ₂ O | 3.5/1 | 3 | 18 시간 | 실온 |

[0082]

[0083] 실시예 8

[0084] 기계적 교반기 및 온도계가 구비된 1 L 3목 플라스크에 ODV 염기(75g, 285 mmol) 및 EtOH 무수(225 ml)를 넣었다. 이 현탁액을 환류에서 교반하였다. H₂O(112.5 ml) 중의 푸마르산(36.5g, 314mmol)을 환류에서 첨가하여 청명한 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 고체를 감압하에 여과시키고 세척하고 진공하에 50℃에서 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다.

[0085] 실시예 9~10

[0086] 기계적 교반기 및 응축기가 구비된 100 ml 플라스크에 ODV 푸마레이트 I형+II형 및 용매를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 세척하고 진공 오븐에서 50℃에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 I형을 얻었다.

| | 용매 | 부피 | 온도 | 시간 |
|----|--------------|----|----|-------|
| 9 | 시클로헥실 메틸 에테르 | 10 | 실온 | 18 시간 |
| 10 | 시클로헥실 메틸 에테르 | 5 | 실온 | 18 시간 |

[0087]

[0088]

실시예 11

[0089]

기계적 교반기 및 응축기가 구비된 100 ml 플라스크에 ODV 염기(1g 3.79mmol), 푸마르산(0.5g 4.3mmol) 및 에틸 락테이트(15 ml)를 실온에서 첨가하였다. 청명한 용액을 얻었다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 고체를 감압하에 여과시키고 세척하고 진공 오븐에서 50°C에서 밤새 건조시켜 ODV 푸마레이트 순수한 II형을 얻었다.

[0090]

비교예 12

[0091]

기계적 교반기가 구비된 100 ml 1목 플라스크에 ODV 염기(1 g, 3.79 mmol) 및 EtOH(7ml)를 넣고 이 현탁액을 실온에서 교반하였다. 푸마르산(0.44g, 3.79 mmol)을 실온에서 첨가하여 5 분 후 청명한 용액을 얻었다.

[0092]

1 시간 후 대규모 침전이 일어났고 슬러리를 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 감압하에 50°C에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 I형과 ODV 푸마레이트 II형의 혼합물을 얻었다. X선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 3에 도시되어 있다.

[0093]

비교예 13

[0094]

기계적 교반기가 구비된 100 ml 1목 플라스크에 ODV 염기(1 g, 3.79 mmol) 및 아세톤(7ml)을 넣고 이 현탁액을 실온에서 교반하였다. 푸마르산(0.44g, 3.79 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 청명한 용액이 얻어지지 않았다.

[0095]

슬러리를 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 이후, 고체를 감압하에 여과시키고 진공하에 50°C에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 I형과 ODV 푸마레이트 II형의 혼합물을 얻었다.

[0096]

비교예 14

[0097]

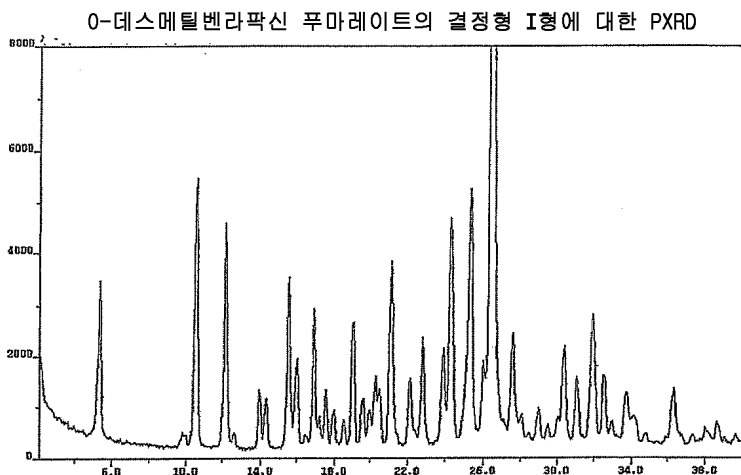
기계적 교반기가 구비된 100 ml 1목 플라스크에 ODV 염기(1 g, 3.79 mmol) 및 아세톤과 에탄올의 혼합물 (50:50)(7ml)을 넣고 이 현탁액을 실온에서 교반하였다. 푸마르산(0.44g, 3.79 mmol)을 실온에서 첨가하여 5 분 후 청명한 용액을 얻었다.

[0098]

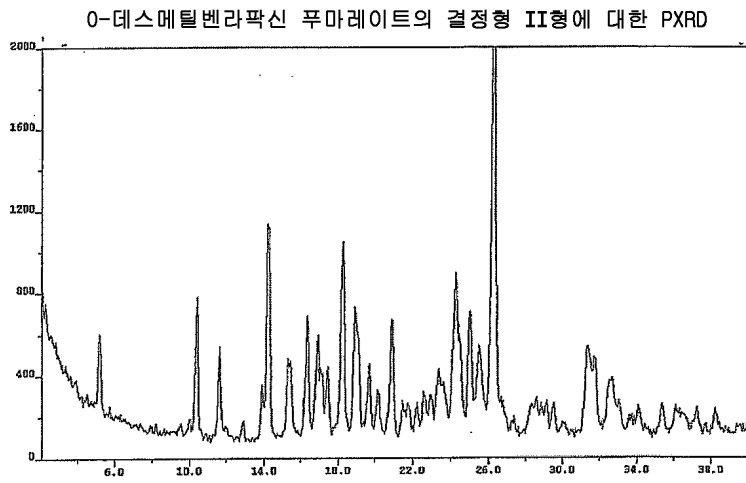
15 분 후, 생성물이 침전되기 시작하였다. 슬러리를 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 감압하에 여과시키고 진공하에 50°C에서 18 시간 동안 건조시켜 ODV 푸마레이트 I형과 ODV 푸마레이트 II형의 혼합물을 얻었다.

도면

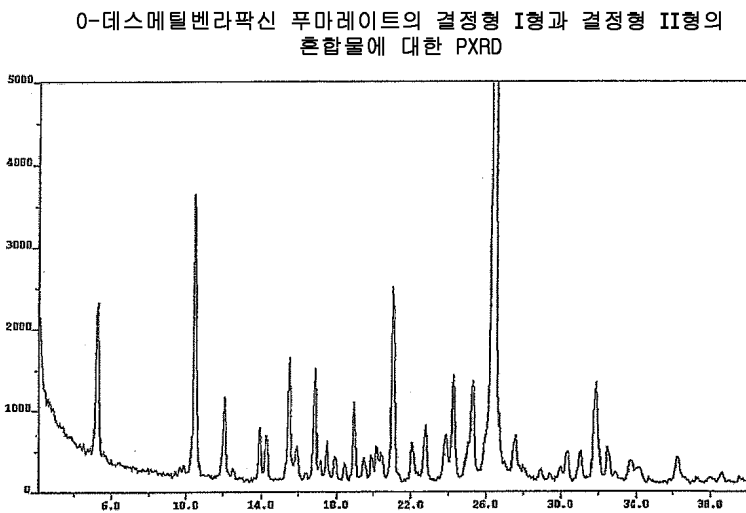
도면1



도면2

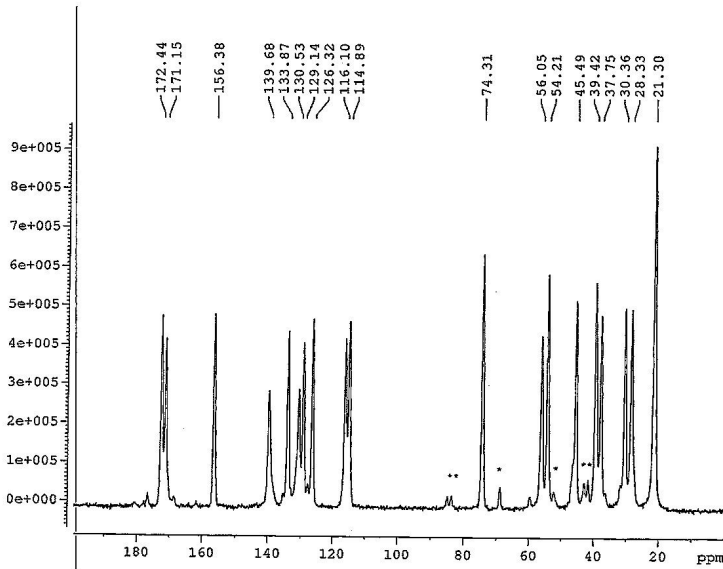


도면3



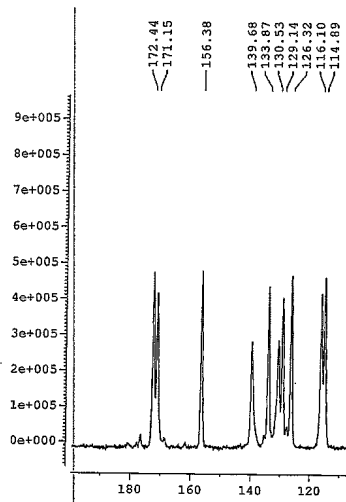
도면4

0~200 ppm 범위에서 ODV 푸마레이트 I형의 고체 ¹³C NMR 스펙트럼



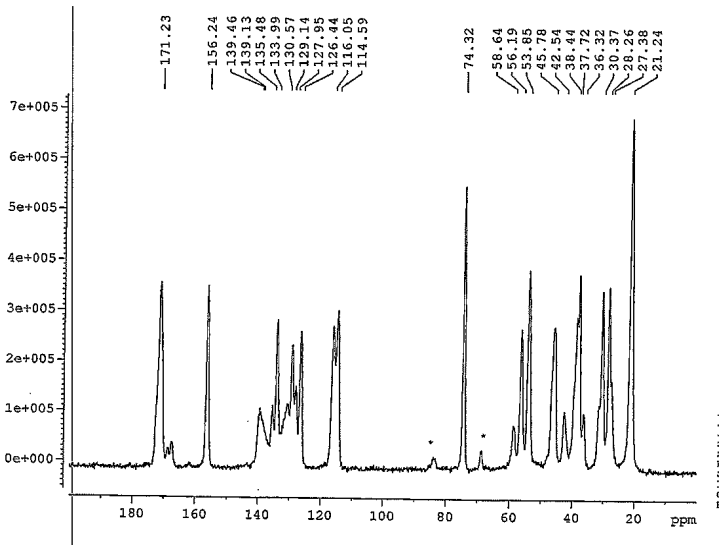
도면5

110~200 ppm 범위에서 ODV 푸마레이트 I형의 고체 ¹³C NMR 스펙트럼



도면6

0~200 ppm 범위에서 ODV 푸마레이트 II형의 고체 ¹³C NMR 스펙트럼



도면7

110~200 ppm 범위에서 ODV 푸마레이트 II형의 고체 ¹³C NMR 스펙트럼

