



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년03월12일  
 (11) 등록번호 10-1372840  
 (24) 등록일자 2014년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 401/12 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-0084839  
 (22) 출원일자 2012년08월02일  
 심사청구일자 2012년08월22일  
 (65) 공개번호 10-2014-0018567  
 (43) 공개일자 2014년02월13일  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02003026659 A1\*  
 W02005058835 A2\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 주식회사 에스텍파마  
 경기도 화성시 향남읍 발안공단로 25  
 (72) 발명자  
 전성현  
 경기 수원시 팔달구 권선로 477, 124동 201호 (매  
 산로2가, 대한대우아파트)  
 양유선  
 경기도 평택시 이충로 93-15 부영아파트 204동  
 302호  
 서경재  
 서울 송파구 중대로 24, 109동 107호 (문정동, 올  
 림픽훼밀리타운)  
 (74) 대리인  
 오국진

전체 청구항 수 : 총 7 항

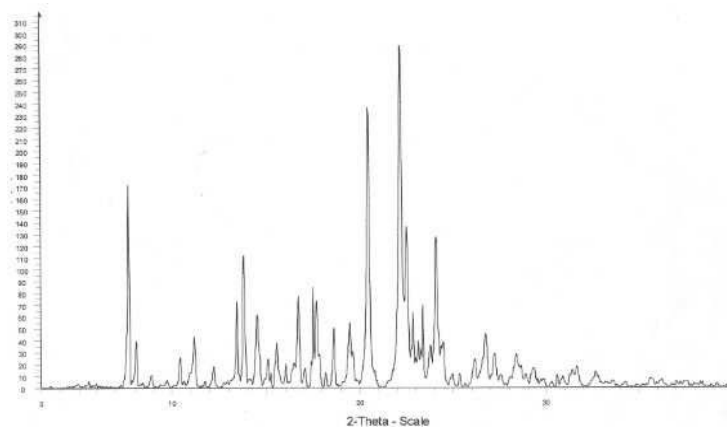
심사관 : 이재정

**(54) 발명의 명칭 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 신규의 무수 아리피프라졸 결정, 즉 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2 °)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 제조방법에 따라 얻어진 무수 아리피프라졸 결정은 가속조건하에서도 고유의 용점(148 ~ 149 °C의 용점)을 그대로 유지함으로써 결정형의 변화를 나타내지 않는다. 또한, 흡습성이 매우 낮고, 광안정성이 우수함으로써 효율적인 제제화가 가능하다.

**대표도 - 도1**



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 단계를 포함하는, 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2° )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법:

(a) 아리피프라졸의 수화 결정(hydrous crystal)을 무수 에탄올로부터 재결정하여 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 얻은 다음, 상기 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에 슬러리화하는 단계;

(b) 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 0 ~ 30 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과하는 단계; 및

(c) 단계(b)로부터 얻어진 고체를 건조하는 단계.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2° )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정이 도 1의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2° )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정이 148 ~ 149 °C의 융점을 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물이 도 2의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(b)가 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 18 ~ 25 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과함으로써 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계(c)의 상기 건조가 50 ~ 85 °C의 온도에서 40 ~ 80 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 단계(c)의 상기 건조가 78 ~ 85 °C의 온도에서 50 ~ 60 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

**명세서**

**기술분야**

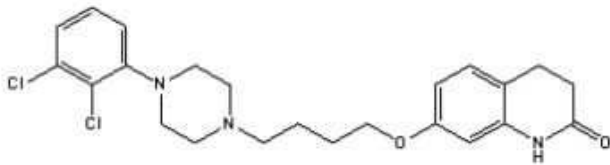
본 발명은 신규의 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0001]

[0002] 아리피프라졸은 그 화학명이 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로 카르보스티릴 또는 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]-부톡시}-3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논이며, 하기 화학식 1의 구조를 갖는다. 아리피프라졸은 도파민 D2 및 D3, 세로토닌 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 강한 친화성 및 세로토닌 재흡수 부위에 대한 온화한 친화성을 나타내는 항정신성 약물이다.

[0003] <화학식 1>



[0004] 미국특허 제5,006,528호는 아리피프라졸 및 그의 제조방법을 개시하고 있다. 미국특허 제5,006,528호에 따르면, 아리피프라졸은 최종적으로 에탄올로부터 재결정하여 얻어진다.

[0006] 「"분리 기술에 대한 제4회 일본-한국 심포지움(The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology)" 회보, 1996년 10월 6-8일」는 아리피프라졸 무수물 결정이 I형 및 II형 결정으로 존재함을 개시하고 있다. 아리피프라졸 무수물의 I형 결정은 아리피프라졸의 에탄올 용액으로부터 재결정화에 의해서, 또는 아리피프라졸 수화물을 80℃에서 가열함으로써 제조된다. 아리피프라졸 무수물의 II형 결정은 아리피프라졸 무수물의 I형 결정을 130℃ 내지 140℃에서 15 시간 동안 가열함으로써 제조된다. 또한, 국제특허공개 제W003/26659호는 결정형 A, B, C, D, E, F 및 G 및 이들의 제조방법을 개시하고 있다. 국제특허공개 제W0 03/26659호에 개시된 결정형 A는 수화물 형태이나, 수화물 형태는 무수 형태보다 생체이용성 및 분해성이 떨어지는 단점이 있다. 이외에도 국제특허공개 제W02007/004061호는 결정형 J, L 등의 다양한 결정형을 개시하고 있으며, 국제특허공개 제W02006/079548호는 아리피프라졸의 알코올(에탄올, 메탄올 등) 헤미-용매화물(hemihydrates)를 개시하고 있다.

[0007] 아리피프라졸의 다양한 결정 형태들 및 이의 제조방법이 보고되어 있으나, 장시간 보관시에 결정형들 간에 상호변환이 발생하며, 흡습성이 높아 효율적인 제제화를 어렵게 한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 본 발명자들은 장시간 동안 저장하더라도 결정형 변화가 없고, 또한 흡습성이 낮아 효율적인 제제화를 가능하게 하는 새로운 무수 결정형을 제조하기 위하여 다양한 연구를 수행하였다.

[0009] 그 결과, 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 특정 에테르 용매 중에서 슬러리화하고, 교반, 여과, 및 건조공정을 수행할 경우, 새로운 무수 결정 형태의 아리피프라졸이 얻어진다는 것을 발견하였다. 또한, 얻어진 무수 아리피프라졸 결정은 가속조건하에서도 고유의 용점(148 ~ 149 °C의 용점)을 그대로 유지함으로써 결정형의 변화를 나타내지 않으며, 또한, 흡습성이 매우 낮고, 광안정성이 우수함으로써 효율적인 제제화가 가능하다는 것을 발견하였다.

[0010] 따라서, 본 발명은 신규의 무수 아리피프라졸 결정을 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0011] 본 발명의 일 태양에 따라, 하기 단계를 포함하는, 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ (± 0.2°)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법이 제공된다:

[0012] (a) 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에 슬러리화하는 단계;

[0013] (b) 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 0 ~ 30 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과하는 단계; 및

[0014] (c) 단계(b)로부터 얻어진 고체를 건조하는 단계.

[0015] 본 발명의 제조방법에 있어서, 생성물 즉, 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2

°)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정은 도 1의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 가질 수 있으며, 또한 148 ~ 149 °C의 용점을 가질 수 있다.

[0016] 본 발명의 제조방법에 있어서, 단계(a)에서 사용되는 상기 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 아리피프라졸의 수화 결정(hydrous crystal)을 무수 모노-에탄올로부터 재결정하여 얻어질 수 있으며, 바람직하게는 도 2의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 가질 수 있다.

[0017] 본 발명의 제조방법에 있어서, 단계(b)는 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 18 ~ 25 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과함으로써 수행될 수 있다. 또한, 단계(c)의 상기 건조는 50 ~ 85 °C의 온도에서 40 ~ 80 시간 동안, 바람직하게는 78 ~ 85 °C의 온도에서 50 ~ 60 시간 동안 수행될 수 있다.

**발명의 효과**

[0018] 본 발명에 의해, 특정 용매를 사용하여 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 슬러리화하고, 교반, 여과, 및 건조 공정을 수행할 경우, 새로운 무수 결정 형태의 아리피프라졸이 얻어진다는 것이 밝혀졌다. 본 발명의 제조방법에 따라 얻어진 신규의 무수 아리피프라졸 결정은 가속조건하에서도 고유의 용점(148 ~ 149 °C의 용점)을 그대로 유지함으로써 결정형의 변화를 나타내지 않는다. 또한, 흡습성이 매우 낮고, 광안정성이 우수함으로써 효율적인 제제화가 가능하다.

**도면의 간단한 설명**

[0019] 도 1은 본 발명에 따라 제조된 무수 아리피프라졸 결정의 XRD 패턴을 나타낸다.

도 2는 본 발명에서 출발물질로 사용된 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물의 XRD 패턴을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0020] 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2°)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정의 제조방법을 제공한다:

[0021] (a) 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에 슬러리화하는 단계;

[0022] (b) 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 0 ~ 30 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과하는 단계; 및

[0023] (c) 단계(b)로부터 얻어진 고체를 건조하는 단계.

[0024] 본 발명의 제조방법에 있어서, 생성물 즉, 7.6, 8.0, 13.4, 13.8, 20.4, 22.1, 22.5, 및 24.1 ° 2θ(± 0.2°)에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는 무수 아리피프라졸 결정은 도 1의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 가질 수 있으며, 또한 148 ~ 149 °C의 용점을 가질 수 있다. 본 발명의 제조방법에 따라 얻어진 무수 아리피프라졸 결정은 종래의 문헌에서 보고된 결정형, 예를 들어 국제특허공개 제WO 03/26659호에 개시된 결정형 A, B, C, D, E, F 및 G로 명명된 결정형들과 상이한 결정형이다.

[0025] 본 발명의 제조방법은 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 특정 에테르 용매 중에 슬러리화하는 단계[즉, 단계(a)]를 포함한다. 본 발명의 제조방법에서 출발물질로 사용되는 상기 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 8~10 중량%, 바람직하게는 약 9.3 중량%의 에탄올 함량을 갖는다. 상기 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 아리피프라졸의 수화 결정으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들어, 「"분리 기술에 대한 제4회 일본-한국 심포지움(The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology)" 회보, 1996년 10월 6-8일」에 개시된 아리피프라졸의 수화 결정(hydrous crystal)을 무수 에탄올을 사용하여 재결정함으로써 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 얻을 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 제조방법에 사용되는 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 아리피프라졸의 수화 결정을 무수 에탄올로부터 재결정하여 얻어진 것을 바람직하게 사용할 수 있으며, 이렇게 얻어진 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 도 2의 분말 X-선 회절 스펙트럼을 갖는다. 상기 재결정을 통하여 얻어진 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 별도의 건조 공정 없이 본 발명에 따른 제조방법에서 출발물질로 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명의 제조방법에서 사용되는 특정 에테르 용매 즉, 디에틸 에테르, 디프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매의 사용량은 크게 제한되는 것은 아니며, 슬러리 형태의 용액을 얻기에 충분한 양으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 용매는 무수 아리피프라졸 결정

형 I 1 중량부에 대하여 2 ~ 10 중량부의 범위로 사용될 수 있다.

[0027] 본 발명의 제조방법은 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 0 ~ 30 °C에서 1 ~ 6 시간 동안 교반한 후, 여과하는 단계[즉, 단계(b)]를 포함하며, 바람직하게는 단계(a)로부터 얻어진 슬러리를 18 ~ 25 °C에서 1 ~ 6 시간 동안, 더욱 바람직하게는 2 ~ 3 시간 동안 교반한 후, 여과함으로써 수행될 수 있다.

[0028] 본 발명의 제조방법은 단계(b)로부터 얻어진 고체를 건조하는 단계[즉, 단계(c)]를 포함한다. 상기 건조는 50 ~ 85 °C의 온도에서 40 ~ 80 시간 동안, 바람직하게는 78 ~ 85 °C의 온도에서 50 ~ 60 시간 동안 수행될 수 있다.

[0029] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0030] **실시예**

[0031] 하기 실시예에서 사용된 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물은 「"분리 기술에 대한 제4회 일본-한국 심포지움(The Fourth Japan-Korea symposium on separation technology)" 회보, 1996년 10월 6-8일」에 따라 아리피프라졸의 수화 결정(hydrous crystal)을 제조한 다음, 이를 무수 에탄올을 사용하여 재결정함으로써 제조하였다. 즉, 아리피프라졸 14 g을 물을 20 %(v/v)을 함유하는 에탄올 수용액 200 mL에 첨가하고, 환류 교반하면서 용해시켰다. 얻어진 용액을 약 15 °C로 냉각시키고, 이 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 얻어진 고체 즉, 수화 결정을 무수 에탄올 100 mL에 첨가하고, 환류 교반하면서 모두 용해시킨 후, 여과하여 결정을 제거하였다. 얻어진 여액을 약 15 °C로 냉각시키고, 이 온도에서 2 시간 동안 교반한 다음, 여과하여 고체를 얻었다. 얻어진 고체 즉, 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물을 건조 없이, 하기 실시예에서 사용하였다. 하기 실시예에서 사용된 비-건조된 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물의 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 2와 같다.

[0032] **실시예 1**

[0033] 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물 12 g에 디이소프로필 에테르 20 mL를 가하였다. 얻어진 슬러리를 약 23 °C에서 약 2 시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 고체를 약 80 °C 순환 열풍 건조기에서 55 시간 동안 건조하여 9.6 g의 무수 아리피프라졸 결정을 얻었다. 얻어진 무수 아리피프라졸 결정의 X-선 회절 스펙트럼은 도 1과 같다. 또한, 얻어진 무수 아리피프라졸 결정의 융점을 융점측정기를 사용하여 측정한 결과 148 ~ 149 °C이었다.

[0034] **실시예 2**

[0035] 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물 12 g에 디에틸 에테르 20 mL를 가하였다. 얻어진 슬러리를 약 23 °C에서 약 2 시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 고체를 약 80 °C 순환 열풍 건조기에서 55 시간 동안 건조하여 9.3 g의 무수 아리피프라졸 결정을 얻었다. 얻어진 무수 아리피프라졸 결정의 X-선 회절 스펙트럼을 측정한 결과, 도 1과 동일하였으며, 실시예 1과 동일한 방법으로 융점을 측정한 결과 148 ~ 149 °C이었다.

[0036] **실시예 3**

[0037] 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물 12 g에 메틸 tert-부틸 에테르 20 mL를 가하였다. 얻어진 슬러리를 약 23 °C에서 약 2 시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 고체를 약 80 °C 순환 열풍 건조기에서 55 시간 동안 건조하여 9.2 g의 무수 아리피프라졸 결정을 얻었다. 얻어진 무수 아리피프라졸 결정의 X-선 회절 스펙트럼을 측정한 결과, 도 1과 동일하였으며, 실시예 1과 동일한 방법으로 융점을 측정한 결과 148 ~ 149 °C이었다.

[0038] **실시예 4**

[0039] 아리피프라졸의 모노-에탄올 용매화물 12 g에 디프로필 에테르 20 mL를 가하였다. 얻어진 슬러리를 약 23 °C에서 약 2 시간 동안 교반한 후 여과하였다. 얻어진 고체를 약 80 °C 순환 열풍 건조기에서 55 시간 동안 건조하여 8.9 g의 무수 아리피프라졸 결정을 얻었다. 얻어진 무수 아리피프라졸 결정의 X-선 회절 스펙트럼을 측정한

결과, 도 1과 동일하였으며, 실시예 1과 동일한 방법으로 용점을 측정한 결과 148 ~ 149 °C이었다.

[0040] **시험예 1. 안정성 시험(가속시험)**

[0041] 실시예 1에서 얻어진 무수 아리피프라졸 결정을 75% RH(상대습도), 40°C의 조건(가속 조건)하에서 4주간 보관하면서 성장, 함량, 용점, 및 수분함량을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 1과 같다. 표 1에서 함량(%)는 초기 중량을 100%로 하여 계산한 값이며, 수분함량은 시료에 함유되어 있는 수분의 함량(중량%)을 나타낸다.

**표 1**

[0042]

	성상	함량(%)	용점 (°C)	수분함량(%)
초기	흰색가루	100.0	148.9	0.11
1일	흰색가루	100.1	149.0	0.12
2일	흰색가루	100.5	148.9	0.08
3일	흰색가루	99.92	148.8	0.11
1주	흰색가루	99.9	148.7	0.09
2주	흰색가루	100.4	148.7	0.11
3주	흰색가루	100.4	149.1	0.14
4주	흰색가루	100.5	148.7	0.17

[0043] **시험예 2. 광안정성 시험**

[0044] 실시예 1에서 얻어진 무수 아리피프라졸 결정 1g을 페트리 디시(Petri dish)에 넓게 퍼지게 하면서 담은 후, 뚜껑을 열어놓은 상태로 4500 Lx의 조건에서 10일 동안 보관하면서, 성장, 함량, 용점, 및 수분함량을 측정하였다. 그 결과는 하기 표 1과 같다. 표 2에서 함량(%)는 초기 중량을 100%로 하여 계산한 값이며, 수분함량은 시료에 함유되어 있는 수분의 함량(중량%)을 나타낸다.

**표 2**

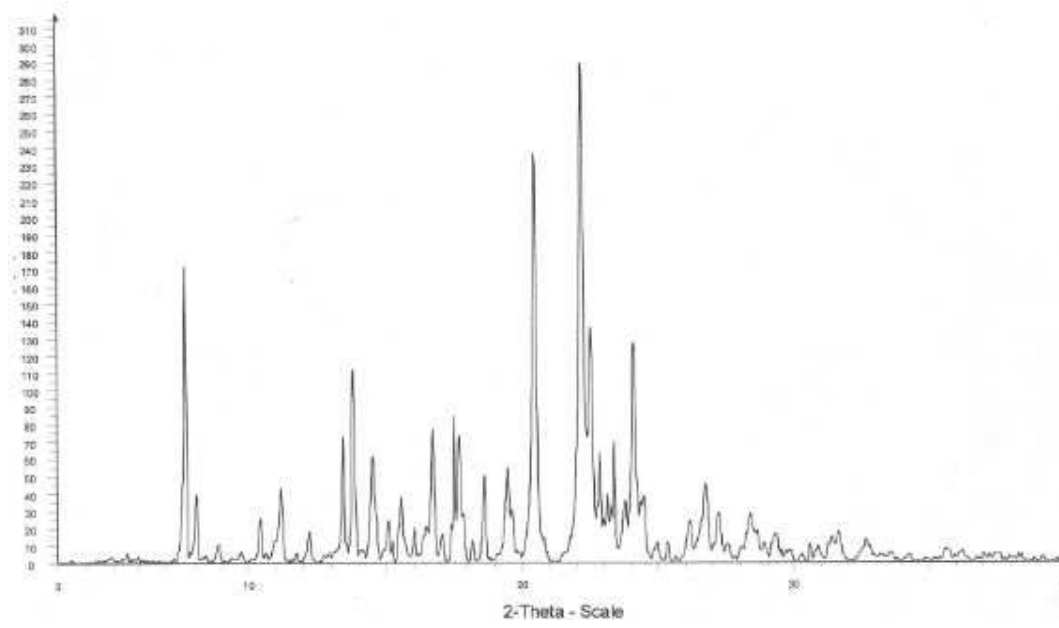
[0045]

	성상	함량(%)	용점(°C)	수분함량(%)
초기	흰색가루	100.0	148.9	0.11
5일	흰색가루	100.2%	148.6	0.13
10일	흰색가루	100.2%	148.6	0.09

[0046] 상기 표 1 및 표 2의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 얻어진 무수 아리피프라졸 결정은 가속 조건하에서도 고유의 용점(148 ~ 149 °C의 용점)을 그대로 유지함으로써 결정형의 변화를 나타내지 않았다. 또한, 흡습성이 매우 낮고, 광안정성이 우수함으로써 효율적인 제제화가 가능함을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2

