



## 기술분야

본 발명은 로시글리타존이란 명칭으로 승인된 항당뇨병성 5-[4-[2-(N-메틸-N-(2-피리딜)아미노)에톡시]벤질]티아졸리딘-2,4-디온의 말레에이트 염, 및 더욱 구체적으로 그의 제조 및 단리에 관한 것이다.

EPA 제0306228호에 기재되고 청구되어 있는 로시글리타존은 우수한 혈액 글루코스 강하 활성을 나타내며, 고혈당증의 치료 및(또는) 예방, 특히 II형 당뇨병, 고지질혈증, 고혈압, 심장혈관 질환 및 특정 식이 장애의 치료시 유용하다.

로시글리타존의 제조를 위한 개선된 방법이 EPA 제1219620 A1호에 기재되고 청구되어 있다.

EP 제0658161 B1호에는 로시글리타존의 말레에이트 염 (이하, 화합물 1이라 함)의 제조 및 단리가 기재되어 있다. 더욱 구체적으로 EP 제0558161 B1호에는 로시글리타존 말레에이트 염 (화합물 1)이 로시글리타존 및 말레산을 고온 에탄올에 용해시키고, 고온 용액을 여과하여 냉각시킨 다음, 목적 염을 여과하고 용액으로부터 결정화함으로써 제조될 수 있음이 교시되어 있다.

이어서, 로시글리타존 말레에이트의 다형체 3개가 더 발견되었으며, 이는 WO 제00/64892호, WO 제00/64896호 및 WO 제00/64893호에 기재되어 있다. 이들 출원에는 화합물 1이 3개의 다형체 각각을 고온 변성 에탄올에 용해시킨 다음, 화합물 1로 시딩(seeding)함으로써 제조될 수 있음이 교시되어 있다. 즉, WO 제00/64893호에는 화합물 1이 상기 출원에 기재된 신규 다형체 (이하, 형태 4 다형체라 함)를 고온 변성 에탄올에 용해시키고, 고온 용액을 예열된 용기(56°C)에 여과시켜, 여액을 60°C로 가열하고, 교반하면서 냉각시키고, 55°C에서 화합물 1로 시딩한 다음, 냉각 공정을 계속함으로써 제조될 수 있음이 교시되어 있다. WO 제00/64896호에는 또한 화합물 1이 상기 출원에 기재된 신규 다형체를 고온 아세톤에 용해시키고, 50°C로 냉각시키고, 화합물 1로 시딩한 다음, 냉각 공정을 계속함으로써 제조될 수 있음이 교시되어 있다. 치료에 사용하기 위한 목적으로, 로시글리타존의 목적 제약 제형이 화합물 1을 사용하여 편리하게 제조되며, 그 제조에 사용된 방법은 확고하며 사용하기에 적합한 품질로 목적 생성물을 지속적으로 제공해야 한다.

로시글리타존 말레에이트의 3개의 추가 다형체의 제조 및 단리 전에는, EP 제0658161 B1호에 기재된 방법은 제조 규모 상 제약적 용도를 위해 적합한 품질의 목적 화합물 1을 제조하기 위한 필요조건을 꾸준히 충족시켰다.

3개의 추가 다형체의 제조 및 단리에 이어서, 상기 기재된 방법이 더이상 화합물 1의 제조를 위한 신뢰할만한 방법을 제공하지 않으며, 상업적 규모로 목적 화합물 1을 제조하기 위한 더욱 확고한 방법이 개발될 필요가 있음이 밝혀졌다. (더욱 구체적으로, 상기 기재된 방법은 종종 형태 4 다형체를 생성하는 것으로 밝혀졌다.)

본 발명자들은 제약적 용도에 적합한 품질의 목적 화합물 1이 시딩의 필요 없이, 로시글리타존 말레에이트를 적절한 유전상수를 갖는 용매 중에서 결정화함으로써 일관되게 제조될 수 있음을 밝혀냈다.

따라서, 본 발명은 로시글리타존 말레에이트를 임의의 기타 다형체 형태가 실질적으로 없는 화합물 1을 제공하도록 하는 유전상수를 갖는 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 기타 다형체 형태가 실질적으로 없는 로시글리타존 말레에이트 다형체 (화합물 1)의 제조 방법을 제공한다.

본원에서 사용된 용어 "실질적으로 없는 (substantially free)"은 로시글리타존 말레에이트의 기타 다형체를 바람직하게는 10% 미만, 더욱 특히 대략 5% 이하로 함유하는 화합물 1을 말한다. 화합물 1 중의 기타 다형체의 양은 X-선 분말 회절분석법 및 제2 도함수 처리를 하는 적외선 분광분석법을 비롯한 적외선 분광분석법과 같은 표준 고체 상태 분석 절차를 사용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 하나의 구현예는 로시글리타존 말레에이트를 21 미만의 유전상수를 갖는 용매 또는 하나 이상의 용매가 21 미만의 유전상수를 갖는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 기타 다형체가 실질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법을 제공한다.

결정화 방법에 사용하기에 적절한 21 미만의 유전상수를 갖는 용매는 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 메틸 이소부틸 케톤, n-부탄올, 프로판-2-올, 톨루엔, 디메틸 카르보네이트, 메틸 에틸 케톤, 아세톤 또는 테트라히드로푸란, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 또한 적절한 용매는 기타 용매, 특히 우수한 용해도 특성을 갖는 용매, 예를 들어 에탄올, 또는 변성 에탄올 (공업용 메틸화 스피리트[IMS])와 상기 용매들(21 미만의 유전상수를 갖는)의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 적절한 혼합물은 에틸 아세테이트와 IMS, 또는 톨루엔과 IMS, 또는 디메틸 카르보네이트와 IMS이다.

본 방법에 사용하기에 특히 유용한 용매는 테트라히드로푸란이다. 본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액은 로시글리타존 말레에이트를 선택된 용매 중에서 편리하게는 70°C 미만의 온도에서 가열함으로써 수득할 수 있다. 별법으로, 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액은 편리하게는 70°C 미만의 온도에서, 선택된 용매 중에서 로시글리타존과 말레산을 합함으로써 수득할 수 있다.

본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액이 로시글리타존 말레에이트를 선택된 용매 중에서 가열함으로써 수득되는 경우, 바람직하게는 고온 용액을 예열된 필터를 통해 통과시킨 다음, 여액을 냉각시키고, 이어서 목적 화합물 1을 단리한다.

그 결과, 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체가 실질적으로 없는 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물 1은 제약 용도에 적합하다.

또다른 양태에서, 본 발명은 로시글리타존 말레에이트를 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1을 제공하도록 하는 유전상수를 갖는 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 로시글리타존 말레에이트 다형체 (화합물 1)의 제조 방법을 제공한다.

본원에서 사용된 용어 "본질적으로 없는 (essentially free)"은, 고체 상태 분석을 위한 통상의 공지된 기술, 편리하게는 X-선 회절 기술 및(또는) 제2 도함수 처리를 하는 적외선 분광분석법을 비롯한 적외선 분광분석법에 의해 분석시, 화합물 1이 로시글리타존 말레에이트의 기타 공지된 다형체 형태를 어떠한 검출가능한 수준 (즉, 2% 미만)으로도 함유하지 않음을 의미한다. 더욱 바람직하게는, 용어 "본질적으로 없는"은 본 방법의 생성물이 로시글리타존 말레에이트 결정화 (시딩이 없으면 다형적으로 순수한 화합물 1을 제공하지 않는)에서 시드 물질로서 사용되는 경우, 생성된 화합물 1이 또한 통상적인 고체 상태 분석 절차에 의해 분석시 임의의 기타 다형체를 어떠한 검출가능한 수준으로도 포함하지 않음을 의미한다. 적합한 고체 상태 분석 절차 및 기술은 적외선 분광분석법, X-선 회절 기술, 라만(Raman) 분광분석법 및 고체 상태 핵자기 공명법을 포함한다. 특히, X-선 분말 회절분석법, 및 제2 도함수 처리를 하는 적외선 분광분석법을 비롯한 적외선 분광분석법이 적합한 기술이다.

본 발명의 또다른 양태의 구현에는 로시글리타존 말레에이트를 용매 또는 용매의 혼합물 (여기서, 용매 또는 하나 이상의 용매는 14 미만의 유전상수를 가짐)로부터 결정화하는 것을 포함하는, 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법을 제공한다. 편리하게는, 결정화 방법에 사용된 용매는 2.0 초과 및 14 미만의 유전상수를 갖는다.

결정화 방법에 사용하기에 적절한 용매는 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 메틸 이소부틸 케톤, 디메틸 카르보네이트 또는 테트라히드로푸란 또는 이들의 혼합물, 또는 IMS와 같은 14 초과와 유전상수를 갖는 용매와의 혼합물을 포함한다. 적절한 혼합물의 예로는 에틸 아세테이트와 IMS가 있다.

결정화 방법에 사용하기에 특히 유용한 용매는 테트라히드로푸란이다.

본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액은 편리하게는 70°C 미만의 온도에서, 로시글리타존 말레에이트를 선택된 용매 중에서 가열함으로써 수득할 수 있다. 별법으로, 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액은 편리하게는 70°C 미만의 온도에서, 선택된 용매 중에서 로시글리타존 및 말레산을 합함으로써 수득할 수 있다.

본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액이 로시글리타존 말레에이트를 선택된 용매 중에서 가열함으로써 수득되는 경우, 바람직하게는 고온 용액을 예열된 필터에 통과시킨 다음, 여액을 냉각시키고, 이어서 목적 화합물 1을 단리한다. 본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액이 선택된 용매 중에서 로시글리타존 유리염기 및 말레산을 가열함으로써 수득되는 경우, 생성된 고온 용액을 편리하게는 예열된 필터에 통과시키고, 여액을 냉각시키고, 이어서 목적 화합물 1을 단리한다. 편리하게는, 여액을 회수하는 용기는 임의의 기타 다형체로 인한 어떠한 오염도 없으며, 이는 세척 공정에 의해 달성될 수 있다.

본 발명자들은 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1이 에탄올, 예컨대 변성 에탄올과 같은 21 초과와 유전상수를 갖는 용매 중의 용액으로부터 로시글리타존 말레에이트를 결정화하는 공정에서 시드 물질로서 사용되는 경우, 이 공정의 생성물이 제약 용도에 적합한 품질의 화합물 1임을 발견하였다.

본원에서 사용된 용어 "제약학적 용도에 적합한 품질"은 바람직하게는 기타 다형체가 실질적으로 없는, 더욱 바람직하게는 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1을 의미한다.

또한 본 방법은 확고할 뿐만 아니라, 산업적 규모로 목적 품질의 화합물 1을 제조하기 위한 특히 유리한 수단을 제공한다.

따라서, 또다른 양태에서, 본 방법은 21 초과의 유전상수를 갖는 적합한 용매 중의 로시글리타존 말레에이트의 용액을, 본 발명에 따라 제조된 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1로 시딩하는 것을 포함한다.

본 방법에 사용하기에 적합한 용매는 에탄올 또는 변성 에탄올이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 화합물 1을 제조하기 위한 방법은 변성 에탄올 (IMS) 중의 로시글리타존 말레에이트의 용액을 본 발명에 따라 제조된 화합물 1 시드 물질로 시딩하는 것을 포함한다. 편리하게는, 본 방법은 변성 에탄올 중의 로시글리타존 말레에이트 용액을 70°C 미만, 예컨대 68 내지 69°C의 온도로 가열하고, 여액의 온도를 대략 60°C로 조정하고, 교반하면서 냉각한 다음, 용액의 온도가 대략 50°C가 되면 시드 물질을 첨가하고, 이어서 25°C 미만의 온도로 냉각을 계속하고, 여과에 의해 화합물 1을 단리함으로써 행해진다. 본 방법의 바람직한 양태는 시드 물질이 테트라히드로푸란으로부터의 결정화에 의해 제조되는 경우이다.

본 발명은 또한 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 디메틸 카르보네이트, 메틸 이소부틸 케톤 또는 테트라히드로푸란 또는 이의 혼합물, 또는 에틸 아세테이트와 변성 에탄올 (IMS)의 혼합물로부터 선택된 용매로부터 로시글리타존 말레에이트를 결정화하는 것을 포함하는, 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법을 제공한다.

본 방법에 사용하기 위한 로시글리타존 말레에이트의 목적 용액은 편리하게는 70°C 미만의 온도에서, 로시글리타존 말레에이트를 선택된 용매 중에서 가열함으로써 수득될 수 있다.

본 발명에 따른 방법은, 고온 용액을 바람직하게는 예열된 필터를 통해 여과하고, 여액을 냉각시킨 다음, 목적 화합물 1을 여과에 의해 회수함으로써 행해진다. 편리하게는, 여액을 수집하는 용기는 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체로 인한 어떠한 오염도 없으며, 이는 통상적인 세척 공정에 의해 달성될 수 있다.

별법으로, 로시글리타존 말레에이트의 용액은 선택된 용매 중에서 적절한 경우 가열하면서 로시글리타존 유리 염기를 말산과 혼합한 다음, 이어서 가열된 용액을 냉각시킴으로써 제조될 수 있다.

이 공정에 사용하기에 특히 유용한 용매는 테트라히드로푸란이다.

본원에서 화합물 1로 언급된 로시글리타존 말레에이트의 다형체에 대한 특성화 데이터가 하기 제시된다:

생성물의 미네랄 오일 분산액의 적외선 흡수 스펙트럼을  $2\text{cm}^{-1}$  해상도에서 니콜렛(Nicolet) 710 FT-IR 분광분석계를 사용하여 수득하였다 (도 1). 데이터는  $1\text{cm}^{-1}$  간격으로 수치화하였다. 밴드는 4327, 3420, 3131, 3099, 2950, 2924, 2853, 2732, 1889, 1744, 1705, 1640, 1617, 1586, 1538, 1513, 1482, 1463, 1449, 1414, 1384, 1377, 1353, 1335, 1303, 1274, 1262, 1245, 1227, 1179, 1164, 1109, 1083, 1070, 1030, 997, 952, 933, 924, 902, 882, 861, 823, 801, 778, 742, 723, 718, 657, 647, 617, 605, 590, 560, 541, 525, 508, 467, 445, 396, 384, 373, 367, 360,  $357\text{cm}^{-1}$ 에서 관찰되었다.

로시글리타존 말레에이트 (화합물 1)의 XRPD

생성물의 XRPD 패턴 (도 2)을 하기 획득 조건을 사용하여 기록하였다: 튜브 애노드: Cu, 발전기 전압 (tension): 40 kV, 발전기 전류: 30 mA, 출발 각:  $3.5^\circ 2\theta$ , 최종 각:  $3.5^\circ 2\theta$ , 스텝 크기:  $0.02^\circ 2\theta$ , 스텝 당 시간: 4.55초. 특징적인 XRPD 각 및 상대 강도를 표 1에 기록하였다.

[표 1]

각 2θ°	상대 강도 %
4.6	14.0
7.4	8.5
8.4	10.7
9.2	10.8
9.9	9.1
13.9	9.0
15.0	43.7
15.9	100.0
17.0	13.5
17.8	9.2
18.6	32.8
19.9	11.2
20.6	13.2
20.9	17.3
21.8	36.3
22.7	17.5
23.4	36.9
24.9	75.5
26.0	20.7
26.3	25.9
26.7	18.6
27.2	17.9
27.7	14.5
28.3	23.5
28.7	17.3
29.8	14.3
30.3	19.2
31.1	16.9
31.4	16.3
32.0	22.0
32.7	14.1
33.2	14.4
33.9	24.3

기타 공지된 로시글리타존 말레에이트의 다형체에 대한 특성화 데이터가 WO 제00/64892호, WO 제00/64896호 및 WO 제00/64893호에 기재되어 있다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하나 어떠한 방식으로든 이를 한정하는 것은 아니다.

실시예에서 사용된 용매의 유전상수 값 (20°C에서 측정)은 다음과 같다:

톨루엔 (2.4), 아니솔 (4.3), 디에틸 에테르 (4.3), 에틸 아세테이트 (6.0), 테트라히드로푸란 (7.6), 디클로로에탄 (10.4), 메틸 이소부틸 케톤 (13.1), n-부탄올 (17.5), 프로판-2-올 (18.3), 메틸 에틸 케톤 (18.5), 아세톤 (20.6) 및 에탄올 (22.4), 문헌 [Ian M Smallwood (1996) Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, London], 디메틸카르보네이트 (3.2) 문헌 [H. D. Goodfellow and W. F. Graydon, Chemical Engineering Science, 1968, Vol 23, pp. 1267-12810 Pergamon Press, GB], 이소프로필 아세테이트 (4.7) 문헌 [C Mialkowski, A Chagnes, B Carre, D Lemordant and P Willmann, J Chem. Thermodynamics, 2002, 34, 1847-1856].

따로 언급하지 않는 한, 실시예에서 수득한 '화합물 1'의 다형체 순도는 적외선을 사용하여 측정하였으며 흡수 스펙트럼은 2cm<sup>-1</sup> 해상도에서 니콜렛(Nicolet) 710 FT-IR 분광광도계를 사용하여 화합물, 또는 유니버설 ATR 부속품이 장착된 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 스펙트럼 원(Spectrum One) FT-IR 분광광도계를 사용하여 고형 생성물의 미네랄 오일 분산액으로부터 수득하였다.

실시예에서 따로 특정하지 않는 한, 공급 물질로서 사용된 로시글리타존 말레에이트는 상기에서 화합물 1로서 정의한 다형체였다.

단락 A:

**기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1 (로시글리타존 말레에이트)의 제조****실시예 1:**

로시글리타존 말레에이트 (1.0g)를 아니솔 (200ml)에 첨가하고, 혼합물을 70℃로 가열한 다음, 여과하여 용해되지 않은 물질을 제거하였다. 여액을 65℃로 재가열하고 냉각시켰다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 필터 케이크를 디에틸 에테르 (10ml)로 세척하고, 고형물을 진공 오븐 중에서 건조시켜서 화합물 1 (0.25g)을 수득하였다.

**실시예 2:**

로시글리타존 말레에이트 (2.0g)를 이소프로필 아세테이트 (400ml)에 첨가하고, 혼합물을 75℃로 가열한 다음, 여과하여 용해되지 않은 물질을 제거하였다. 여액을 65℃로 재가열하고 냉각시켰다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 이소프로필 아세테이트 (10ml)로 세척하고, 고형물을 진공 오븐 중에서 건조시켜서 화합물 1 (1.32g)을 수득하였다.

**실시예 3:**

로시글리타존 말레에이트 (2.0g)를 에틸 아세테이트 (200ml)에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열한 다음, 생성 용액을 여과하였다. 여액을 환류 온도로 재가열하고 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (10ml)로 세척하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜서 화합물 1 (1.58g)을 수득하였다.

**실시예 4A:**

로시글리타존 말레에이트 (5.0g)를 테트라히드로푸란 (35ml)에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열한 다음, 여과하였다. 여액을 환류 온도로 재가열하고 냉각시켰다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 테트라히드로푸란 (8ml)으로 세척하고, 고형물을 진공 오븐 중에서 건조시켜서 화합물 1 (3.56g)을 수득하였다.

**실시예 4B:**

로시글리타존 말레에이트 (5.0g)를 테트라히드로푸란 (100ml)에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열하여 용액을 수득한 다음, 여과하였다. 여액을 질소 압력 하에 인라인 필터를 통해 예열된 용기에 이동시켰다. 35 내지 40ml의 잔여 부피가 남을 때까지 테트라히드로푸란을 증류 제거하였다. 용액을 20℃로 냉각하여 결정화시켰다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 생성물을 여과하고, 테트라히드로푸란 (5ml)으로 세척하고, 50℃에서 건조시켜서 화합물 1 (3.55g)을 수득하였다.

**실시예 5:**

로시글리타존 말레에이트 (2.0g)를 디클로로에탄 (85ml)에 첨가하고, 혼합물을 환류 온도로 가열한 다음, 여과하였다. 여액을 70℃까지 재가열하고 냉각시켰다. 초기에 오일이 생성되고 추가 냉각시 결정화되었다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 진공 오븐 중에서 건조시켜 화합물 1 (1.67g)을 수득하였다.

**실시예 6:**

로시글리타존 말레에이트 (2.0g)를 메틸이소부틸 케톤 (240ml)에 첨가하고, 혼합물을 70℃로 가열한 다음, 여과하였다. 여액을 65℃로 재가열하고 냉각시켰다. 20 내지 25℃에서 0.5시간 후 결정화가 개시되었다 - 혼합물을 20 내지 25℃에서 1.5시간 동안 더 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 메틸이소부틸 케톤 (15ml)으로 세척하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 화합물 1 (1.33g)을 수득하였다.

**실시예 7:**

로시글리타존 유리 염기 (6.0g) 및 테트라히드로푸란 (30ml)의 혼합물을 35℃로 가열하고, 말레산 (2.10g)을 첨가하였다. 생성 용액을 60℃로 가열하고, 이 온도에서 20분 동안 방치한 다음, 여과하였다. 여액을 60℃로 재가열하고 냉각시켰다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 테트라히드로푸란 (10ml)으로 세척하고, 진공 오븐 중에서 건조시켜 화합물 1 (5.22g)을 수득하였다.

#### 실시예 8:

말레산 (3.3g)을 테트라히드로푸란 (100ml) 중의 로시글리타존 (10.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 21℃에서 45분 동안 교반하였다. 맑은 용액을 여과하여, 50ml로 농축한 다음, 21℃에서 17시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 테트라히드로푸란 (20ml)으로 세척한 다음, 15분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물(11.65g)을 수득하였다.

#### 실시예 9:

말레산 (0.33g)을 21℃에서 디에틸 에테르 (200ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 21℃로 냉각시켰다. (맑은 용액이 관찰되지 않았다.) 반응 혼합물을 21℃에서 24시간 동안 교반하고, 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 디에틸 에테르 (20ml)로 세척한 다음, 15분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (1.1g)을 수득하였다.

#### 실시예 10:

말레산 (0.33g)을 아르곤 하에 21℃에서 IMS:메틸 아세테이트 (3ml:7ml)의 예비혼합된 용매 혼합물 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃의 오일 중탕 온도에서 30분 동안 가열한 다음, 21℃로 냉각시키고, 21℃에서 17시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, IMS (20ml)로 세척한 다음, 15분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.97g)을 수득하였다.

#### 실시예 11:

말레산 (0.33g)을 21℃에서 디클로로에탄 (50ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 76℃의 오일 중탕 온도에서 30분 동안 가열하였다. 맑은 용액을 21℃로 냉각시키고, 150분 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 디클로로에탄 (10ml)으로 세척한 다음, 20분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (1.14g)을 수득하였다.

#### 실시예 12:

테트라히드로푸란 (15ml) 중의 로시글리타존 말레에이트 (형태 4 다형체 1.0g)을 환류 온도 (79℃의 오일 중탕 온도)에서 24분 동안 가열하였다. 고온 맑은 용액을 교반하면서 21℃로 냉각하였다. 21℃에서 추가로 17.5시간 동안 교반을 계속하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 테트라히드로푸란 (5ml)으로 세척한 다음, 21℃에서 2시간 동안 오염화 인 상에서 진공 하에 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.44g)을 수득하였다.

#### 실시예 13:

로시글리타존 말레에이트 (형태 4 다형체 1.0g) 및 1,2-디클로로에탄 (50ml)을 교반하면서 79℃의 오일 중탕 온도에서 가열하였다. 1,2-디클로로에탄 추가량을 각각 20분 (25ml) 및 30분 (25ml) 후에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 30분 동안 교반하면서 79℃의 오일 중탕 온도에서 가열한 다음, 여과하였다. 맑은 여액을 21℃에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 1,2-디클로로에탄 (5ml)으로 세척한 다음, 필터 상에서 20분 동안 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.55g)을 수득하였다.

#### 실시예 14:

로시글리타존 말레에이트 (형태 4 다형체 1.0g) 및 에틸 아세테이트 (100ml)를 교반하면서 79℃의 오일 중탕 온도에서 가열하였다. 에틸 아세테이트 추가량을 각각 20분 (50ml) 및 30분 (50ml) 후에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 25분 동안 교반

하면서 79℃의 오일 중탕 온도에서 가열한 다음, 여과하였다. 맑은 여액을 21℃에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 에틸 아세테이트 (5ml)로 세척하고, 필터 상에서 20분간 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.52g)을 수득하였다.

실시에 1 내지 14 및 22 내지 24의 생성물의 고체 상태 적외선 분광분석 및(또는) XRPD 분석은 로시글리타존 말레에이트의 기타 다형체를 어떠한 검출가능한 수준으로도 발견하지 못했다.

#### 단락 B:

#### 기타 다형체가 실질적으로 없는 화합물 1 (로시글리타존 말레에이트)의 제조

##### 실시에 15:

n-부탄올 (100ml) 중의 로시글리타존 (3.33g)을 70℃로 15분 동안 가열한 다음, 여과하였다. 용액을 70℃로 재가열한 다음, 20 내지 25℃로 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하여, IMS (8 ml)로 세척한 다음, 50℃에서 24시간 동안 진공 하에 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (2.74g)을 수득하였다.

다형체 순도 대략 95%

##### 실시에 16:

메틸 에틸 케톤 (120ml) 중의 로시글리타존 (4.0g)을 65 내지 70℃로 20분 동안 가열한 다음, 여과하였다. 여액을 65℃로 재가열한 다음, 20 내지 25℃로 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수거하여, 메틸 에틸 케톤 (15ml)으로 세척한 다음, 50℃에서 18시간 동안 진공 하에 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (2.42g)을 수득하였다.

다형체 순도 대략 95%

##### 실시에 17:

말레산 (0.33g)을 21℃에서 프로판-2-올 (20ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 60℃의 오일 중탕 온도에서 25분 동안 교반한 다음, 21℃로 냉각시키고, 21℃에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, IPA (10ml)로 세척한 다음, 10분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (1.24g)을 수득하였다.

다형체 순도 > 95%

##### 실시에 18:

말레산 (0.35g)을 아르곤 하에 21℃에서 IMS (10ml) 및 톨루엔 (25ml)의 혼합물 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃의 오일 중탕 온도에서 30분 동안 가열한 다음, 21℃로 냉각시키고, 21℃에서 17시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 톨루엔 (10ml)으로 세척한 다음, 10분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.91g)을 수득하였다.

다형체 순도 > 95%

##### 실시에 19:

말레산 (0.33g)을 아르곤 하에 21℃에서 IMS:디메틸카르보네이트 (5ml:5ml)의 예비혼합된 용매 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃의 오일 중탕 온도에서 20분 동안 가열한 다음, 21℃로 냉각시키고, 21℃에서 3시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, IMS (20ml)로 세척한 다음, 20분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.69g)을 수득하였다.

다형체 순도 대략 95%

실시예 20:

말레산 (0.32g)을 21℃에서 아세톤 (20ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 교반하면서 21℃로 냉각시켰다. 30분 후 결정화가 관찰되었다. 반응 혼합물을 21℃에서 16시간 더 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하고, 아세톤 (10ml)으로 세척한 다음, 30분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.9g)을 수득하였다.

다형체 순도 > 95%

실시예 21:

아세톤 (30ml) 중의 로시글리타존 말레에이트 (형태 4 다형체 1.0g)를 환류 온도에서 20분 동안 가열하였다. 고온 맑은 용액을 여과한 다음, 교반하면서 21℃로 냉각시켰다. 1시간 55분 후 결정화가 관찰되었으며, 교반은 19시간 더 지속하였다. 여과에 의해 백색 고형물을 수거한 다음, 21℃에서 2시간 동안 오산화인 상에서 진공 하에 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.51g)을 수득하였다.

다형체 순도 > 95%

**단락 C:**

**적절한 시드 물질을 사용하는 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법**

실시예 22:

말레산 (0.33g)을 IMS (30ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃의 오일 중탕 온도에서 22분 동안 교반하였다. 고온 용액을 여과한 다음, 실시예 8 (40mg)의 생성물로 시딩하고, 21℃에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하여, IMS (10ml)로 세척하고, 15분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 목적 생성물 (0.79g)을 수득하였다.

실시예 23:

로시글리타존 (7.5g) 및 말레산 (2.55g)의 혼합물을 질소 하 공업용 메틸화 스피리트 (75ml) 중에서 70℃로 가열하였다. 30분 후, 맑은 용액을 질소 압력 하에 인라인 필터를 통해 예열된 용기에 이동시켰다. 용액을 교반하면서 70℃로 재가열한 다음, 55℃로 냉각시키고, 화합물 1 (0.3g, 실시예 4B에서 제조)로 시딩하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과하고, 공업용 메틸화 스피리트로 세척하고, 건조시켜서 화합물 1 (8.66g, 85%)을 수득하였다.

실시예 24:

말레산(0.33g)을 IMS (30ml) 중의 로시글리타존 (1.0g)의 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃의 오일 중탕 온도에서 30분 동안 교반하였다. 고온 용액을 여과한 다음, 실시예 10 (40mg)의 생성물로 시딩하고, 21℃에서 2시간 동안 교반하였다. 백색 고형물을 여과에 의해 수거하여, IMS (10ml)로 세척하고, 15분 동안 필터 상에서 건조시켜서 백색 고형물로서 생성물 (0.84g)을 수득하였다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1.**

로시글리타존 말레에이트를 임의의 기타 다형체 형태가 실질적으로 없는 화합물 1을 제공하도록 하는 유전상수를 갖는 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 다형체 형태가 실질적으로 없는 로시글리타존 말레에이트 다형체 (화합물 1)의 제조 방법.

**청구항 2.**

로시글리타존 말레에이트를 21 미만의 유전상수를 갖는 용매 또는 하나 이상의 용매가 21 미만의 유전상수를 갖는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 기타 다형체가 실질적으로 없는 로시글리타존 말레에이트 다형체 (화합물 1)의 제조 방법.

**청구항 3.**

제1항 또는 제2항에 있어서, 용매가 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 메틸 이소부틸 케톤, n-부탄올, 프로판-2-올, 톨루엔, 디메틸카르보네이트 또는 테트라히드로푸란, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 4.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화 용매가 에틸 아세테이트와 IMS, 톨루엔과 IMS, 또는 디메틸카르보네이트와 IMS로부터 선택된 혼합물인 방법.

**청구항 5.**

로시글리타존 말레에이트를 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1을 제공하도록 하는 유전상수를 갖는 용매 또는 용매의 혼합물 중에서 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 로시글리타존 말레에이트 다형체 (화합물 1)의 제조 방법.

**청구항 6.**

로시글리타존 말레에이트를 14 미만의 유전상수를 갖는 용매 또는 하나 이상의 용매가 14 미만의 유전상수를 갖는 용매의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함하는, 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법.

**청구항 7.**

제6항에 있어서, 로시글리타존 말레에이트를 14 미만의 유전상수를 갖는 용매 또는 용매의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함하는, 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법.

**청구항 8.**

제6항 또는 제7항에 있어서, 용매가 2.8 초과 및 14 미만의 유전상수를 갖는 것인 방법.

**청구항 9.**

제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 테트라히드로푸란인 방법.

**청구항 10.**

21 초과와 유전상수를 갖는 적절한 용매 중의 로시글리타존 말레에이트의 용액을, 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 방법으로 제조된 기타 다형체 형태가 본질적으로 없는 화합물 1로 시딩하는 것을 포함하는 화합물 1의 제조 방법.

**청구항 11.**

제10항에 있어서, 용매가 변성 에탄올인 방법.

**청구항 12.**

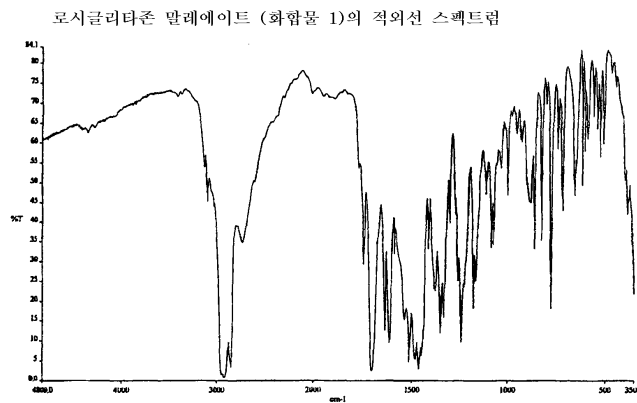
로시글리타존 말레에이트의 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조를 위한 결정화 공정에서 시드 물질로서, 제5항 내지 제9항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1의 용도.

**청구항 13.**

로시글리타존 말레에이트를 아니솔, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트, 디클로로에탄, 디메틸 카르보네이트, 메틸 이소부틸 케톤, 테트라히드로푸란 또는 에틸 아세테이트와 변성 에탄올 (IMS)의 혼합물로부터 선택된 용매 또는 용매의 혼합물로부터 결정화하는 것을 포함하는, 로시글리타존 말레에이트의 임의의 기타 다형체가 본질적으로 없는 화합물 1의 제조 방법.

**도면**

**도면1**



도면2

로시글리타존 말레이트 (화합물 1)의 XPRD

