(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월22일
(11) 등록번호 10-2686835
(24) 등록일자 2024년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 495/04 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7033658
(22) 출원일자(국제) 2019년04월30일
심사청구일자 2020년11월23일
(85) 번역문제출일자 2020년11월23일
(65) 공개번호 10-2021-0025000
(43) 공개일자 2021년03월08일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/085342
(87) 국제공개번호 WO 2019/210865
국제공개일자 2019년11월07일
(30) 우선권주장
201810407741.X 2018년05월02일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
CN101885731 A*
CN101186612 A
WO2018231604 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
톈진 헤메이 파마슈티칼 컴퍼니 리미티드
중국, 톈진 300308, 둥리 디스트릭트, 프리 트레이드 존 (에어포트 이코노믹 에어리어), 종-후안 웨스트 로드, 넘버 86, 후이-잉-찬-예-유안, 빌딩 12-2
(72) 발명자
장 동레이
중국, 톈진 300308, 동리 디스트릭트, 프리 트레이드 존 (에어포트 이코노믹 에어리어), 넘버 86 종-후안 웨스트 로드, 후이-잉-찬-예-유안, 빌딩 12-2
왕 리유
중국, 톈진 300308, 동리 디스트릭트, 프리 트레이드 존 (에어포트 이코노믹 에어리어), 넘버 86 종-후안 웨스트 로드, 후이-잉-찬-예-유안, 빌딩 12-2
창 유군
중국, 톈진 300308, 동리 디스트릭트, 프리 트레이드 존 (에어포트 이코노믹 에어리어), 넘버 86 종-후안 웨스트 로드, 후이-잉-찬-예-유안, 빌딩 12-2
(74) 대리인
특허법인한얼

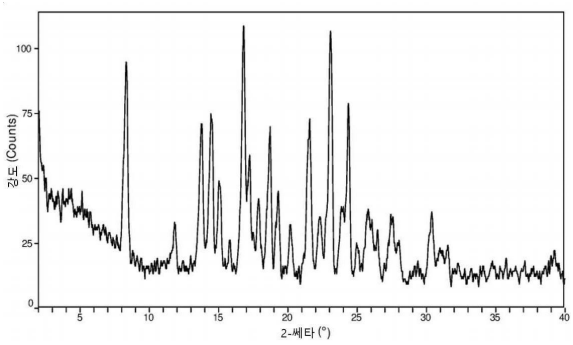
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 서휘민

(54) 발명의 명칭 **티오펜 유도체의 결정형**

(57) 요 약

본 개시는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07B 2200/07 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2° , 13.8±0.2° , 14.5±0.2° , 16.8±0.2° , 18.7±0.2° , 21.6±0.2° , 23.1±0.2° 및 24.4±0.2° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 3

X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

.

청구항 4

X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

.

청구항 5

실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 6

삭제

청구항 7

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±6 ℃에서 흡열 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 8

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 9

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 TGA 곡선을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 10

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 적외선(IR) 분광법에서 결정형 II의 흡수 피크의 위치 및 강도가 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II:

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
3453.2	70.26
3241.43	48.73
3180.17	71.75
3083.24	76.81
3027.45	63.76
3006.17	61.87
2984.61	66.79
2957.88	66.9
2929.86	60.24
2874.13	72.92

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
2838.3	73.97
1762.16	35.25
1711.28	6.93
1696.91	16.68
1589.87	17.99
1556.49	32.02
1519.41	25.37
1501.04	44.56
1474.83	62.39
1462.27	64.91
1444.23	64.41
1434.62	58.52
1392.39	41.14
1370.64	49.6
1334.38	20.75
1290.88	11.9
1261.44	22.72
1239.78	16.73
1186.33	72.49
1165.47	65.76
1139.31	19.78
1090.26	28.34
1041.96	50.12
1024.97	51.39
1013.68	54.36
987.29	69.86
974.97	54.3
893.33	61.77
884.21	86.94

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
853.9	63.5
821.41	74.9
807.59	77.16
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

.

청구항 11

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 적외선(IR) 분광 스펙트럼을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 12

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매가 없는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 13

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 물이 없는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 14

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 순수한, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 15

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매 및 물이 없는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II.

청구항 16

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 두부암, 갑상선암, 목암, 안암, 피부암, 구강암, 인후암, 식도암, 흉부암, 골암, 백혈병, 골수종, 폐암, 결장암, S상 결장암, 직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 난소암, 신장암, 간암, 췌

장암, 뇌암, 장암, 심장암, 부신암, 피하조직암, 림프절암, 악성 흑색종, 악성 신경교종, HIV, 간염, 성인 호흡곤란 증후군, 골 흡수 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 폐렴, 피부염, 염증성 피부 질환, 아토피성 피부염, 낭포성 섬유증, 패혈성 쇼크, 농혈증, 내독소 쇼크, 혈액 역학적 쇼크, 패혈성 질환 증후군, 허혈 재관류 손상, 수막염, 건선, 섬유증 질환, 악액질, 숙주에 대한 이식편의 이식 거부 질환, 자가 면역 질환 , 류마티스 척추염, 관절염 증후군, 골다공증, 크론병, 궤양성 대장염, 장염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 나병의 나성결절홍반(ENL), 방사선 손상, 천식, 산소 풍부 폐 손상, 미생물 감염 및 미생물 감염 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 비경구, 경피, 점막, 비강, 협측, 설하 또는 경구 경로를 통해 투여되는 정제, 용액, 과립, 패치, 연고, 겔, 캡슐, 에어로졸 또는 좌제로 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 18

제2항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 제조방법으로서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에서 결정화하여 결정형 II를 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

(S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에서 완전히 용해될 때까지 용해시키는 단계; 및

여과하고 여액을 냉각시켜 결정형 II를 침전시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 관절염 증후군이 류마티스성 관절염 또는 골관절염인, 약제학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 개시는, 2018년 5월 2일자로 중화인민공화국 국가지식재산청에 출원된, 발명의 명칭이 "(S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐))-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 다형체 및 이의 제조 및 응용"인 중국 특허 출원 제201810407741.X의 이점을 청구한다. 상기 언급된 특허 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시는 일반적으로 유기 화학 및 의약 화학 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] PDE-4 효소 억제제는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 알레르기성 비염, 알레르기성 피부염 등을 포함하는 임상의 다양한 염증성 질환에 효과적이다. PDE-4 효소 억제제는 또한 동물 모델에 대한 관절염, 패혈증 등을 포함하는 다양한 질환에도 효과적이다.

발명의 내용

[0006] 한 양태에서, 본 개시는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0007] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대강도가 대략 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

[0009]

[0010] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 대략 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0011]

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시는, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 용매가 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트

아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 순수한 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 용매 및 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 제조방법으로서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에서 결정화하여 결정형 II를 수득하는 단계를 포함하고, 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 개시는 PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 또는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대강도가 대략 하기 표와 같은, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

[0023]

[0024] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 대략 하기 표와 같은, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0025]

[0026] 또 다른 양태에서, 본 개시는, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0027] 또 다른 양태에서, 본 개시는 PDE4 활성을 감소시키는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 또는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약

8.3° , 13.8° , 14.5° , 16.8° , 18.7° , 21.6° , 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 시차 주사 열량법(DSC) 곡선을 도시한다.

도 3은 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 열 중량 분석법(TGA) 곡선을 도시한다.

도 4는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c] 피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 적외선(IR) 분광 스펙트럼을 도시한다.

도 5는 정제로 압축된 후 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 DSC 곡선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 다음의 설명에서, 다양한 개시된 실시양태를 완전히 이해하기 위해 특정한 구체적인 세부 사항이 포함된다. 그러나, 관련 기술 분야의 숙련자는 이러한 구체적인 세부 사항 중의 하나 이상이 없어도 다른 방법, 구성 요소, 재료 등을 사용하여 실시양태들이 실시될 수 있음을 인식할 것이다.

[0030] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 다음의 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 이의 변형어(예를 들어, "포함하여" 및 "포함하는")는 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만 이로 제한되지 않는"으로 해석되어야 한다.

[0031] 사용시 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 이는 단수 형태가 아니며 지시된 숫자를 갖는 복수의 지시 대상을 포함한다.

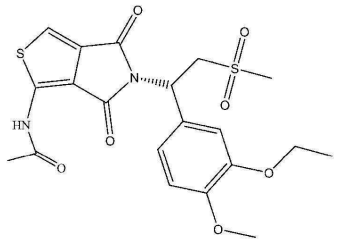
[0032] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시양태", 또는 "한 실시양태", 또는 "또 다른 실시양태에서", 또는 "일부 실시양태에서"에 대한 언급은 실시양태와 관련하여 기술된 특정한 참조 특징, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서 "하나의 실시양태에서", "실시양태에서", 또는 "또 다른 실시양태에서" 또는 "일부 실시양태에서"라는 문구의 출현이 반드시 모두 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 더욱이, 특정 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0033] 본 발명의 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같은 단수 형태(영문의 경우 관사 "a", "an" 및 "the"에 해당)는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"를 포함하는 약제학적 조성물에 대한 언급은 하나의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제, 또는 둘 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0034] 정의

[0035] 따라서, 달리 지시하지 않는 한, 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 다음 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0036] 본 발명에서, 용어 "본 발명의 화합물"은 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 지칭하며, 이는 하기 도시된 바와 같은 구조를 갖는다:

[0037] 

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"의 사용은 값 또는 파라미터 그 자체를 포함하고 기술한다. 예를 들어, "약 X"는 "X" 자체를 포함하고 기술한다. 일부 실시양태에서, 용어 "약"은 값, 단위, 상수 또는 수치 범위와 함께 사용되거나 수정하기 위해 사용될 때 +/- 5 %의 변화를 지칭한다.

[0039] 본원에서 사용된 바와 같이, X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 시차 주사 열량법(DSC) 곡선, 열 중량 분석법(TGA) 곡선, 적외선(IR) 분광법을 언급 할 때, 용어 "실질적으로 ~ 에 도시된 바와 같은"은 본 발명에서 도시된 바와 동일한 패턴 및 곡선을 반드시 지칭하는 것은 아니지만, 당업자가 고려할 때 실험적 오류 또는 편차의 한계 내에 속한다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같이, X선 회절 피크 위치와 관련하여 "본질적으로 동일한"이라는 용어는 전형적인 피크 위치 및 강도 가변성이 고려됨을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 피크 위치(2Θ)가 회절을 측정하는 데 사용되는 장치 뿐만 아니라 사용되는 용매에 따라 전형적으로 0.1 내지 0.2도 정도의 약간의 가변성을 보일 것임을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 상대 피크 강도가 결정화도, 바람직한 배향, 준비된 샘플 표면 및 당업자에게 알려진 기타 요인으로 인한 가변성뿐만 아니라 장치 상호간의 가변성을 나타낼 것임을 인식할 것이며, 정성적 측정으로 만 사용되어야 한다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어 "2Θ 값"또는 "2Θ"는 X선 회절 실험의 실험 설정을 기반으로 한 ° 단위의 피크 위치를 지칭하며, 회절 패턴에서 일반적인 가로 좌표 단위이다. 실험 설정에서는 입사되는 빔이 특정한 격자 평면과 각도 세타(Θ)를 형성할 때 반사가 회절되면 반사된 빔이 각도 2세타(2Θ)로 기록된다. 구체적인 다형체 형태에 대한 구체적인 2Θ 값에 대한 본원에서의 언급은 본원에 기술된 바와 같은 X선 회절 실험 조건을 사용하여 측정된 바와 같은 2Θ 값(° 단위)을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이 CuKa(λ-1.54056Å)가 방사선 공급원으로 사용되었다.

[0042] 본원에서 사용된 바와 같이, 물체의 격자 간격(d-간격)을 위해 용어 "약"은 ± 0.1Å을 지칭한다.

[0043] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 화학적 순도 및 결정질 순도를 지칭한다.

[0044] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 없는"은 약 20 중량% 이하를 함유하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 용매가 없는 것은 약 20 중량% 이하의 용매를 함유하는 것을 지칭한다. 실질적으로 물이 없는 것은 20 중량% 이하의 물을 함유하는 것을 지칭한다.

[0045] 본원에서 사용된 용어 "포유동물"은 예를 들어 개, 고양이, 소, 양, 말 및 인간을 포함하는 동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간을 포함한다.

[0046] 본원에서 사용된 용어 "환자"는 동물(예를 들어, 인간), 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 및 말) 및 가축(예를 들어, 소, 돼지 및 양)을 의미한다. 일부 실시양태에서, 환자는 수컷 및 암컷 모두를 포함하는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는"은 담체, 비히클, 희석제, 부형제 및/또는 염이 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하고 그 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.

[0048] 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 인간 또는 동물에 사용이 허용되며 약제학적 조성물 제조에 부작용이 없는 것으로 미국 식품의약국(FDA)이 승인한 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 풍미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등삼투압제, 용매 또는 유화제 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "담체"는 화합물의 결정형을 세포 또는 조직 내로 혼입시키는 것을 촉진하는 화합물을 정의한다. 예를 들어, 디메틸설폭사이드(DMSO)는 유기체의 세포 또는 조직 내로 많은 유기 화합물이 흡수되는 것을 촉진하기 때문에 일반적으로 담체로 사용된다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 본 발명에서 화합물의 결정형 III 및 생물학적 활성 화합물을 포유동물, 예를 들어 인간에게 전달하기 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 매체의 제형를 지칭한다. 이러한 매체는 모든 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0051] 본원에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 특정 질환 또는 병태 또는 특정 질환 또는 병태의 증상을 개선, 완화 또는 제거하거나 특정 질환 또는 병태 또는 특정 질환 또는 병태의 증상의 발현을 예방 또는 지연시키는 화합물의 결정형 II 또는 결정형 II의 조합의 양을 지칭한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 결정형 II의 양은 화합물의 결정형 II, 병태 및 그 중증도, 및 치료할 포유동물의 연령에 따라 달라질 수 있지만, 당업자라면 자신의 지식 및 본 개시 내용을 고려하여 통상적으로 결정할 수 있다.

[0052] 본원에 사용된 "치료하는 것" 또는 "치료"는 관심 질환 또는 장애를 갖는 포유동물, 예컨대 인간의 관심 질환 또는 병태의 치료를 포함하며, 다음을 포함한다:

[0053] (i) 질환 또는 병태가 포유동물에서 발생하지 않도록 예방, 특히 상기 포유동물이 상기 병태에 취약하지만 아직 발병한 것으로 진단되지 않은 경우;

[0054] (ii) 질환 또는 병태 억제, 즉 이의 진행 억제; 또는

[0055] (iii) 질환 또는 병태의 완화, 즉 질환 또는 상태의 퇴행 유발.

[0056] 본원에서 사용된 용어 "질환" 및 "병태"는 상호교환적으로 사용될 수 있거나 특정 질병 또는 병태에 알려진 원인 인자가 없을 수 있으므로 (병인이 아직 밝혀지지지 않았으므로) 아직 질환으로 인식되지 않지만 임상의에 의해 다소 구체적인 증상이 확인되는 바람직하지 않은 병태 또는 증후군으로만 인식된다는다는 점에서 다를 수 있다.

[0057] 본원에서 사용된 용어 "생리학적으로 허용되는"은 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 담체 또는 희석제를 지칭한다.

[0058] 구체적인 실시양태

[0059] 한 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0061] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0063] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대강도가 대략 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

[0064] .

[0065] 일부 실시양태에서, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도는 대략 다음과 같다:

2θ (°)	결정면 간격 (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

[0066] .

[0067] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 대략 하기 표와 같은, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0068] .

[0069] 일부 실시양태에서, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도는 대략 다음과 같다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0070] .

[0071] 또 다른 양태에서, 본 개시는, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0073] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 1개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 2개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0075] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0076] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 4개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 5개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-

5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 6개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 7개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0080] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 8개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 9개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0082] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 10개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 11개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 12개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 13개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 14개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 15개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 16개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 17개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0090] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 18개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 적어도 19개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 약 174.2℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 약 174.2℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±6 ℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±4℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0096] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±2℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±6℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±4℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 174.2±2℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0100] 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 나타낸다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 시차 주사 열량법(DSC)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 나타낸다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 TGA 곡선을 나타낸다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 10℃/min의 가열 속도에서 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석시에 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 TGA 곡선을 나타낸다.

[0104] 일부 실시양태에서, 적외선(IR) 분광법에서 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 흡수 피크의 위치 및 강도는 대략 다음과 같다:

[0105]

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
3453.2	70.26
3241.43	48.73
3180.17	71.75
3083.24	76.81
3027.45	63.76
3006.17	61.87
2984.61	66.79
2957.88	66.9
2929.86	60.24
2874.13	72.92

[0106]

흡수 피크의 위치(cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
2838.3	73.97
1762.16	35.25
1711.28	6.93
1696.91	16.68
1589.87	17.99
1556.49	32.02
1519.41	25.37
1501.04	44.56
1474.83	62.39
1462.27	64.91
1444.23	64.41
1434.62	58.52
1392.39	41.14
1370.64	49.6
1334.38	20.75
1290.88	11.9
1261.44	22.72
1239.78	16.73
1186.33	72.49
1165.47	65.76
1139.31	19.78
1090.26	28.34
1041.96	50.12
1024.97	51.39
1013.68	54.36
987.29	69.86
974.97	54.3
893.33	61.77
884.21	86.94

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
853.9	63.5
821.41	74.9
807.59	77.16
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

[0107] .

[0108] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 적외선(IR) 분광 스펙트럼을 나타낸다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 다른 고체 형태에 비해 적어도 하나의 유리한 특성을 갖는다: 화학적 순도, 유동성, 용해도, 용해 속도, 형태 또는 정벽(crystal habit), 안정성, 예를 들어, 고온 안정성, 가속 안정성, 조명 안정성, 분쇄 안정성, 압력 안정성, 평형 후 에탄올 용액 중의 안정성, 평형 후 수용액 중의 안정성, 낮은 잔류 용매 함량, 낮은 흡습성, 유동성, 및 유리한 가공 및 처리 특성, 예를 들어, 압축성 및 벌크 밀도.

[0110] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 용매가 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0111] 일부 실시양태에서, 실질적으로 용매가 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0112] 일부 실시양태에서, 약 20 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0113] 일부 실시양태에서, 약 20 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0114] 일부 실시양태에서, 약 10 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0115] 일부 실시양태에서, 약 10 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0116] 일부 실시양태에서, 약 5 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0117] 일부 실시양태에서, 약 5 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0118] 일부 실시양태에서, 약 3 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0119] 일부 실시양태에서, 약 3 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0120] 일부 실시양태에서, 약 1 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0121] 일부 실시양태에서, 약 1 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0122] 일부 실시양태에서, 약 0.5 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0123] 일부 실시양태에서, 약 0.5 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0124] 일부 실시양태에서, 약 0.2 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0125] 일부 실시양태에서, 약 0.2 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는

CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0126] 일부 실시양태에서, 약 0.1 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0127] 일부 실시양태에서, 약 0.1 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0128] 일부 실시양태에서, 약 0.01 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0129] 일부 실시양태에서, 약 0.01 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0130] 일부 실시양태에서, 약 0.001 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0131] 일부 실시양태에서, 약 0.001 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0132] 일부 실시양태에서, 약 0.0001 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0133] 일부 실시양태에서, 약 0.0001 중량% 이하의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0134] 일부 실시양태에서, 용매가 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0135] 일부 실시양태에서, 용매가 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0136] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 실질적으로 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-

4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0138] 일부 실시양태에서, 약 20중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0139] 일부 실시양태에서, 약 20중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0140] 일부 실시양태에서, 약 10중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0141] 일부 실시양태에서, 약 10중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0142] 일부 실시양태에서, 약 5중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0143] 일부 실시양태에서, 약 5중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0144] 일부 실시양태에서, 약 3중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0145] 일부 실시양태에서, 약 3중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0146] 일부 실시양태에서, 약 1중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0147] 일부 실시양태에서, 약 1중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0148] 일부 실시양태에서, 약 0.5중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각

2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0149] 일부 실시양태에서, 약 0.5중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0150] 일부 실시양태에서, 약 0.2중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0151] 일부 실시양태에서, 약 0.2중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0152] 일부 실시양태에서, 약 0.1중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0153] 일부 실시양태에서, 약 0.1중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0154] 일부 실시양태에서, 약 0.01중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0155] 일부 실시양태에서, 약 0.01중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0156] 일부 실시양태에서, 약 0.001중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0157] 일부 실시양태에서, 약 0.001중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0158] 일부 실시양태에서, 약 0.0001중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0159] 일부 실시양태에서, 약 0.0001중량% 이하의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0160] 일부 실시양태에서, 물이 없는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-

4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0161] 일부 실시양태에서, 물이 없는 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 중량 손실은, 상기 결정형 II가 10℃/min의 가열 속도에서 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석 동안 가열되어 용융될 때, 5.0 % 이하이다. 용융 전에는 흡열/발열 피크가 나타나지 않는다. 따라서, 5.0 % 이하의 중량 손실은 흡착된 물 또는 용매이다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 중량 손실은, 상기 결정형 II가 10℃/min의 가열 속도에서 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석 동안 가열되어 용융될 때, 3.0 % 이하이다. 용융 전에는 흡열/발열 피크가 나타나지 않는다. 따라서, 3.0 % 이하의 중량 손실은 흡착된 물 또는 용매이다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 중량 손실은, 상기 결정형 II가 10℃/min의 가열 속도에서 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석 동안 가열되어 용융될 때, 2.0 % 이하이다. 용융 전에는 흡열/발열 피크가 나타나지 않는다. 따라서, 2.0 % 이하의 중량 손실은 흡착된 물 또는 용매이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 중량 손실은, 상기 결정형 II가 10℃/min의 가열 속도에서 열 중량 분석법(TGA)을 사용한 열 분석 동안 가열되어 용융될 때, 1.0 % 이하이다. 용융 전에는 흡열/발열 피크가 나타나지 않는다. 따라서, 1.0 % 이하의 중량 손실은 흡착된 물 또는 용매이다.

[0166] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 실질적으로 순수한 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0168] 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 상기 결정형 II를 적어도 약 95중량%, 바람직하게는 적어도 약 98중량%, 보다 바람직하게는 적어도 약 99중량% 포함하고 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 화학 구조와 상이한 구조를 갖는 다른 화합물을 약 5중량% 미만, 바람직하게는 약 2중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 1중량% 미만 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 상기 결정형 II를 적어도 약 95중량%, 바람직하게는 적어도 약 98중량%, 보다 바람직하게는 적어도 약 99중량% 포함하고 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 다른 결정형을 약 5중량% 미만, 바람직하게는 약 2중량% 미만, 보다 바람직하게는 약 1중량% 미만 포함한다. 이는, 본 발명의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II가 약 5 중량% 미만의 다른 화합물 및 약 5 중량% 미만의 임의의 다른 형태를 포함함("상 균일성"이라고도 함)을 의미한다.

[0170] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 용매 및 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-

(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 용매 및 물이 없는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0172] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4° 의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구, 경피, 점막, 비강, 협측, 설하 또는 경구 경로를 통해 투여되는 정제, 용액, 과립, 패치, 연고, 겔, 캡슐, 에어로졸 또는 좌제로 제형화된다.

[0174] 약제학적 조성물

[0175] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에 개시된 화합물의 결정형 II, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0176] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 결정형 II를 포유동물에게 투여하는 경로는 비경구 경로일 수 있다.

[0177] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 결정형 II를 포유동물에게 투여하는 경로는 경구 경로일 수 있다.

[0178] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 결정형 II를 포유동물에게 투여하는 경로는 직장내 경로일 수 있다.

[0179] 본원에 기재된 화합물은 정제, 캡슐, 분말, 경구 용액, 현탁액, 패치, 연고, 겔, 캡슐, 에어로졸, 좌제 등과 같은 임의의 적합한 형태로 수득될 수 있다. 정제의 예시적인 예는 일반 정제, 당 코팅 정제 및 필름 코팅 정제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0180] 본 발명의 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 인간 또는 동물에 사용이 허용 가능한 것으로 미국 식품의약국이 승인한 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 풍미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정제, 등삼투압제, 용매 또는 유화제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 치료학적 용도로 허용되는 담체 또는 희석제는 당분야에 익히 공지되어 있으며, 예를 들어, 전문이 본원에 참조로 인용되는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]에 기술되어 있다.

[0181] 본 발명의 약제학적 조성물은 의도된 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경구, 비경구, 국소, 장내, 정맥내, 근육내, 흡입, 비강, 관절내, 척추내, 경기관, 경안구, 피하, 복강내, 경피 또는 협측 경로에 의해 이루어질 수 있다. 투여 경로는 비경구 경로, 경구 경로 및 직장내 경로일 수 있다. 투여되는 투여 용량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 병행 치료의 종류(있는 경우), 치료 빈도, 및 원하는 효과의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0182] 적합한 투여 제형은 캡슐, 정제, 펠렛, 드라제(dragee), 반고체, 분말, 과립, 좌제, 연고, 크림, 로션, 흡입제, 주사제, 카타플라스마, 겔, 테이프, 점안액, 용액, 시럽, 에어로졸, 현탁액, 에멀젼을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이는 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0183] 경구 사용에 특히 적합한 것은 통상의 정제(일반 정제), 당 코팅 정제, 필름 코팅 정제, 환약, 코팅 정제, 캡슐, 분말, 과립, 시럽, 주스 또는 점적이고, 직장 사용에 적합한 것은 좌제이며, 비경구 사용에 적합한 것은 용액, 유성 또는 수성 용액, 또한 현탁액, 에멀젼 또는 임플란트이고, 국소 사용에 적합한 것은 연고, 크림 또는 분말이다. 본 발명의 화합물은 또한 동결건조될 수 있으며, 생성된 동결건조물은 예를 들어 주사 제제의 제조를 위해 사용된다. 지시된 제제는 멸균될 수 있고/있거나 보조제, 예를 들어, 윤활제, 방부제, 안정제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 개질용 염, 완충 물질, 염료, 향료 및/또는 복수의 추가 활성 성분, 예를 들어 하나

이상의 비타민을 포함할 수 있다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구, 경피, 점막, 비강, 협측, 설하 또는 경구 경로를 통해 투여되는 정제, 용액, 과립, 패치, 연고, 캡슐, 에어로졸 또는 좌제로 제형화된다.

[0185] 방부제, 안정제, 염료, 감미제, 향미제, 향료 등이 약제학적 조성물에 제공 될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨, 아스코르브산, 및 p-하이드록시벤조산의 에스테르가 방부제로 첨가될 수 있다. 더욱이, 항산화제 및 현탁제가 사용될 수 있다.

[0186] 다양한 실시양태에서, 알코올, 에스테르, 황산화 지방족 알코올 등이 계면 활성제로 사용될 수 있고; 수크로스, 글루코스, 락토스, 전분, 결정질 셀룰로스, 만니톨, 경질 무수 규산염, 마그네슘 알루미네이트, 메틸 마그네슘 실리케이트 알루미네이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 탄산칼슘, 중탄산칼슘, 인산수소칼슘, 칼슘 하이드록시메틸 셀룰로스 등이 부형제로서 사용될 수 있고; 마그네슘 스테아레이트, 활석, 경화유가 평활제로 사용될 수 있고; 코코넛 오일, 올리브 오일, 참기름, 땅콩 오일, 대두가 현탁제 또는 윤활제로 사용할 수 있고; 셀룰로스 또는 당과 같은 탄수화물의 유도체로서 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 또는 폴리에틸렌의 유도체로서 메틸 아세테이트-메타크릴레이트 공중합체가 현탁제로 사용될 수 있고; 에스테르 프탈레이트 등과 같은 가소제가 현탁제로서 사용될 수 있다.

[0187] 적합한 투여 경로는 예를 들어 경구, 직장, 경점막, 국소 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 정맥내, 골수내 주사뿐만 아니라 척수강내, 직접 심실내, 복강내, 비강내 또는 안내 주사를 포함한 비경구 전달을 포함할 수 있다. 상기 화합물은 미리 결정된 속도로 연장되고/되거나 시한을 두고 펄스 투여하기 위한 데포 주사, 삼투 펌프, 알약, 경피(전자 이동 포함) 패치 등을 포함하는 지속 또는 제어 방출 투여 제형으로 투여될 수 있다.

[0188] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 연마(levigating), 유화, 캡슐화, 포괄(entrapping) 또는 타정 공정에 의해 자체 공지된 방식으로 제조될 수 있다.

[0189] 따라서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택한 투여 경로에 따라 좌우된다. 익히 공지된 기술, 담체 및 부형제 중 임의의 것이 적합한 것으로 당업계에서 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0190] 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서, 주사 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀젼으로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 글루코스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 나트륨 글루타메이트, 시스테인 하이드로클로라이드 등이다. 또한, 원하는 경우, 주사 가능한 약제학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 소량의 무독성 보조 물질을 함유할 수있다. 생리학적으로 병용 가능한 완충액에는 행크(Hank) 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충액이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 원하는 경우, 흡수 증강 제제(예 : 리포솜)를 사용할 수 있다.

[0191] 경구 투여를 위해, 화합물은 활성 화합물을 당업계에 익히 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 조합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료될 환자의 경구 섭취를 위해 정제, 환약, 드라제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 연고, 현탁액 등으로 제형화될 수 있게 한다. 경구용 약제학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 정제 또는 드라제 코어를 수득함으로써 수득할 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 락토스, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)과 같은 셀룰로스 제제이다. 원한다면, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염(예를 들어, 알긴산나트륨)과 같은 붕해제를 첨가할 수 있다. 드라제 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리 비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 다그리(dagree) 코팅에 첨가할 수 있다. 이를 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 임의로 함유할 수있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다.

[0192] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 만든 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제(예를 들어, 글리세롤 또는 소르비톨)로 만든 부드럽고 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 당과 같은 충

전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 임의로 안정제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 성분은 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한 안정제를 추가할 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 0.1% 내지 95% 포함할 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 1% 내지 70% 포함할 수 있다.

[0195] 임의의 상황 하에서, 투여될 조성물 또는 제형은 본원에 개시된 화합물의 결정형 II를 일정한 양으로, 즉 치료될 연구 대상의 질환/병태를 치료하는 데 효과적인 양으로 포함할 수 있다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 제조방법으로서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에서 결정화하여 결정형 II를 수득하는 단계를 포함하고, 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

[0197] 일부 실시양태에서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드는 완전히 용해될 때까지 에틸 아세테이트 중에 용해되고 여과된다. 여액을 60℃로 가열하여 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 침전시킨다.

[0198] 일부 실시양태에서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반한다. 혼합물을 가열 여과한다. 여액을 50℃ 내지 70℃로 가열하고 대기압 하에 동일한 온도에서 증발시켜 결정질 분말을 침전시킨다. 분말을 여과하고 진공에서 건조시켜 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 수득한다.

[0199] 일부 실시양태에서, (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반한다. 혼합물을 가열 여과한다. 여액을 60℃로 가열하고 대기압 하에 동일한 온도에서 증발시켜 결정질 분말을 침전시킨다. 분말을 여과하고 진공에서 건조시켜 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 수득한다.

[0200] 또 다른 양태에서, 본 개시는 PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 또는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 대상은 포유동물이다.

[0202] 일부 실시양태에서, 대상은 인간이다.

[0203] 본 발명에서 사용될 수 있는 질환 또는 병태의 예시적인 예는 염증성 질환 또는 병태, 감염성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태 및 암 질환 또는 병태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0204] 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태의 예시적인 예는 두부암, 갑상선암, 목암, 안암, 피부암, 구강암, 인후암, 식도암, 흉부암, 골암, 백혈병, 골수종, 폐암, 결장암, S상 결장암, 직장암, 위암, 전립선암, 유방암, 난소암, 신장암, 간암, 췌장암, 뇌암, 장암, 심장암, 부신암, 피하조직암, 림프절암, 악성 흑색종, 악성 신경교종, HIV, 간염, 성인 호흡 곤란 증후군, 골 흡수 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 폐렴, 피부염, 염증성 피부 질환, 아

토피성 피부염, 낭포성 섬유증, 패혈성 쇼크, 농혈증, 내독소 쇼크, 혈액 역학적 쇼크, 패혈성 질환 증후군, 허혈 재관류 손상, 수막염, 건선, 섬유증 질환, 악액질, 숙주에 대한 이식편의 이식 거부 질환, 자가 면역 질환 , 류마티스 척추염, 관절염 증후군(예를 들어, 류마티스성 관절염 또는 골관절염), 골다공증, 크론병, 궤양성 대장염, 장염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 나병의 나성결절홍반(ENL), 방사선 손상, 천식, 산소 풍부 폐 손상, 미생물 감염 및 미생물 감염 증후군을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0205] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 1 mg 내지 10 g의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 10 내지 3000 mg의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 1 내지 200 mg의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0208] 일부 실시양태에서, PDE4 효소와 관련된, 바람직하게는 PDE4 효소에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, 또는 200 mg의 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 결정형 II를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0209] 투여방법

[0210] 본 발명의 화합물의 결정형 II, 또는 본 발명의 화합물의 결정형 II를 포함하는 약제학적 조성물은 임의의 적합한 수단에 의해 및/또는 본 발명의 화합물의 결정형 II를 국소적으로 전달하는 임의의 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 투여 방법의 비제한적인 예는 무엇보다도 (a) 경구 경로를 통한 투여로서, 캡슐, 정제, 과립, 스프레이, 시럽 또는 다른 이러한 제형으로의 투여를 포함하는, 투여; (b) 직장, 질, 요도내, 안구내, 비강내 또는 귀내와 같은 비경구 경로를 통한 투여로서, 수성 현탁액, 유성 제제 등으로서 또는 드립, 스프레이, 좌제, 고약, 연고 등으로서 투여를 포함하는, 투여; (c) 주입 펌프 전달을 포함하여, 피하 주사, 복강내 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 피부내 주사, 안와내 주사, 캡슐내 주사, 척추내 주사, 흉골내 주사 등을 통한 투여; (d) 신장 또는 심장 부위에 직접 주사에 의해, 예를 들어 데포 이식에 의해서와 같은 국소 투여; 및 또한 (e) 국소 투여를, 본 발명의 화합물의 결정형 II를 살아있는 조직과 접촉시키기 위해 당업자에 의해 적절하다고 간주되는 바와 같이, 포함한다. 예를 들어, 연고, 크림, 겔, 에어로졸, 현탁액, 에멀젼 또는 기타 이러한 제형으로 투여를 포함하는 경피 투여가 있다. 가장 적합한 경로는 치료할 병태의 성질과 중증도에 따라 좌우된다. 통상의 기술을 갖는 당업자는 또한 투여 방법(협측, 정맥내, 흡입 피하, 직장 등), 투여 제형, 적합한 약제학적 부형제 및 화합물의 결정형을 이를 필요로 하는 대상에게 전달하는 것과 관련된 기타 경우의 결정을 알고 있다.

[0211] 투여에 적합한 약제학적 조성물은 활성 성분을 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유하는 조성물을 포함한다. 투여 용량으로 요구되는 본원에 개시된 화합물의 결정형의 치료학적 유효량은 투여 경로, 인간을 포함하는 치료할 동물의 유형 및 고려 중인 특정 동물의 물리적 특성에 따라 달라질 것이다. 투여 용량은 원하는 효과를 얻기 위해 조정될 수 있지만, 체중,식이 요법, 병용 약물 및 의학 분야의 숙련자가 인식할 기타 요인과 같은 요인에 따라 달라질 것이다. 보다 구체적으로, 치료학적 유효량은 질환의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나 치료 대상의 생존을 연장시키는 데 효과적인 화합물의 결정형의 양을 의미한다. 치료학적 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용에 비추어 당업자의 역량 내에 있다.

[0212] 당업자에게 명백한 바와 같이, 투여될 유용한 *생체내* 투여 용량 및 특정 투여 방식은 치료되는 연령, 체중 및 포유동물 종, 사용된 화합물의 특정 결정형 및 화합물의 이러한 결정형이 사용되는 특정 용도에 따라 변할 것이다. 효과적인 투여 용량 수준, 즉 원하는 결과를 달성하는 데 필요한 투여 용량 수준의 결정은 통상적인 약리학적 방법을 사용하여 당업자에 의해 달성될 수 있다. 전형적으로, 제품의 인간 임상 적용은 더 낮은 투여 용량 수준에서 시작되며 원하는 효과가 달성될 때까지 투여 용량 수준이 증가한다. 대안으로, 허용되는 *시험관내* 연구는 확립된 약리학적 방법을 사용하여 본 방법에 의해 동정된 조성물의 유용한 투여 용량 및 투여 경로를 확립하는데 사용될 수 있다.

[0213] 비인간 동물 연구에서, 잠재적인 제품의 적용은 더 높은 투여 용량 수준에서 시작하며, 원하는 효과가 더 이상

달성되지 않거나 부작용이 사라질 때까지 투여 용량을 줄인다. 투여 용량은 원하는 영향 및 치료학적 적응증에 따라 광범위할 수 있다. 전형적으로, 투여 용량은 체중 1kg당 약 10 μg 내지 1000 mg의 범위일 수 있고, 일부 실시양태에서 체중 1kg당 약 100 μg 내지 300 mg의 범위일 수 있다. 대안으로, 투여 용량은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 환자의 표면적에 기초하여 계산될 수 있다.

[0214] 본 발명의 약제학적 조성물에 대한 정확한 제형, 투여 경로 및 투여 용량은 환자의 병태를 고려하여 개별 의사에 의해 선택될 수 있다. 전형적으로, 환자에게 투여되는 조성물의 투여 용량 범위는 환자 체중 1kg당 약 0.5 내지 1000 mg일 수 있다. 투여 용량은 환자가 필요로 하는 바와 같이, 1일 이상의 과정에서 단지 1회 투여되거나 2회 이상 투여될 수 있다. 화합물에 대한 인간 투여 용량이 적어도 일부 병태에 대해 확립된 경우, 본 개시는 동일한 투여 용량, 또는 확립된 인간 투여 용량의 약 0.1 % 내지 500 %, 일부 실시양태에서는 약 25 %에서 250 %의 범위인 투여 용량을 사용할 것이다. 새로 발견된 약제학적 화합물의 경우와 같이 인간 투여 용량이 확립되지 않은 경우, 적합한 인간 투여 용량은 ED_{50} 또는 ID_{50} 값, 또는 *시험관내* 또는 *생체내* 연구에서 유도된 기타 적절한 값으로부터 추론될 수 있으며, 동물에서의 독성 연구 및 효능 연구에 의해 정량화된 바와 같다.

[0215] 주치의는 독성 또는 장기 기능장애로 인해 투여를 종료, 중단 또는 조정하는 방법과 시기를 알고 있다는 점에 유의해야 한다. 역으로, 주치의는 임상 반응이 충분하지 않은 경우(독성 제외) 치료를 더 높은 수준으로 조정하는 방법도 알고 있다. 관심 장애의 관리에서 투여되는 용량의 크기는 치료할 병태의 중증도와 투여 경로에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 병태의 중증도는 부분적으로 표준 예후 평가 방법에 의해 평가될 수 있다. 또한, 투여 용량 및 가능한 투여 용량 빈도는 연령, 체중 및 개별 환자의 반응에 따라서도 변할 것이다. 위에서 논의한 것에 상당하는 프로그램이 수의학에 사용될 수 있다.

[0216] 정확한 투여 용량은 약물별로 결정되지만 대부분의 경우 투여 용량에 관한 일부 일반화가 이루어질 수 있다. 성인 인간 환자에 대한 1일 투여 요법은 예를 들어 각 활성 성분 0.1 mg 내지 2000 mg의 경구 투여 용량일 수 있고, 일부 실시양태에서 1 mg 내지 2000 mg, 예를 들어 5 내지 1500 mg일 수 있다. 다른 실시양태에서, 각 활성 성분 0.01 mg 내지 1000 mg의 정맥내, 피하 또는 근육내 투여 용량이고, 일부 실시양태에서, 0.1 mg 내지 1000 mg, 예를 들어 1 내지 800 mg이 사용된다. 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 경우, 투여 용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1 일 1회 내지 4회 투여된다. 대안 으로, 본 발명의 조성물은 연속 정맥내 주입에 의해, 일부 실시양태에서 각 활성 물질 1일 2000 mg 이하의 투여 용량으로 투여될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 상황에서는, 특히 공격적인 질환이나 감염을 효과적이고 공격적으로 치료하기 위해 상기 언급된 투여 용량 범위를 초과하거나 심지어 훨씬 초과하는 양으로 본원에 개시된 화합물을 투여하는 것이 필요할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물들은 예를 들어 1 주 이상 또는 몇 개월 또는 몇 년 동안 지속적인 치료 기간 동안 투여될 것이다.

[0217] 투여 용량 및 간격은 조절 효과 또는 최소 유효 농도(MEC)를 유지하기에 충분한 활성 부분의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. MEC는 각 화합물에 따라 다르지만 *시험관내* 데이터에서 추정할 수 있다. MEC 달성에 필요한 투여 용량은 개인의 특성과 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 그러나, HPLC 검정 또는 생물학적 검정을 사용하여 혈장 농도를 결정할 수 있다.

[0218] 투여 간격은 MEC 값을 사용하여 결정할 수도 있다. 조성물은 상기 기간의 10-90 % 동안, 일부 실시양태에서 30 내지 90% 동안, 일부 실시양태에서 50 내지 90% 동안 MEC보다 높은 혈장 수준을 유지하는 요법을 사용하여 투여되어야 한다.

[0219] 국소 투여 또는 선택적 섭취의 경우, 약물의 유효 국소 농도는 혈장 농도와 관련이 없을 수 있다.

[0220] 투여되는 조성물의 양은 물론 치료받는 대상, 대상의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.

[0221] 본원에 개시된 화합물은 공지된 방법을 사용하여 효능 및 독성에 대해 평가 될 수 있다. 예를 들어, 특정 화학적 부분을 공유하는 특정 화합물 또는 화합물의 서브 세트의 독성은 포유동물, 일부 실시양태에서 인간의 세포주와 같은 세포주에 대한 *시험관내* 독성을 결정함으로써 확립될 수 있다. 이러한 연구의 결과는 종종 포유동물과 같은 동물 또는 보다 구체적으로 인간에서의 독성을 예측한다. 대안으로, 마우스, 래트, 토끼 또는 원숭이와 같은 동물 모델에서 특정 화합물의 독성은 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 화합물의 효능은 *시험관내* 방법, 동물 모델 또는 인간 임상 시험과 같은 몇 가지 인정된 방법을 사용하여 확립 될 수 있다. 암, 심혈관 질환 및 다양한 면역 기능장애를 포함하되 이에 제한되지 않는 거의 모든 종류의 병태에 대해 인정된 *시험관내* 모델이 존재한다. 유사하게, 허용되는 동물 모델은 이러한 병태를 치료하기 위한 화학 물질의 효능을

확립하는 데 사용될 수 있다. 효능을 결정하기 위해 모델을 선택할 때, 숙련된 기술자는 적절한 모델, 투여 용량, 투여 경로 및 요법을 선택하도록 최신 기술에 의해 안내될 수 있다. 물론, 인간 임상 시험 역시 인간에서 화합물의 효능을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0222] 원하는 경우, 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 제형을 함유할 수 있는 포장 또는 디스펜서 장치에 제공될 수 있다. 포장은 예를 들어 블리스터 포장과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 포장 또는 디스펜서 장치에는 투약 설명서가 함께 제공될 수 있다. 포장 또는 디스펜서에는 의약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에서 규정한 형태로 용기와 관련된 주의 사항이 함께 제공될 수 있으며, 이러한 주의 사항은 인간 또는 동물 투여를 위한 약물 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 주의 사항은 예를 들어 처방 약물에 대해 국가 식품의약국 또는 미국 식품의약국에서 승인한 라벨 또는 승인된 제품 삽입물에 명시될 수 있다. 병용 가능한 약제학적 담체 중에 제형화된 본 발명의 화합물, 이의 입체이성체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 또한 제조하여 적절한 용기에 넣고 지시된 병태의 치료를 위해 라벨을 붙일 수 있다.

[0223] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0224] 일부 실시양태에서, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0225] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0226] 일부 실시양태에서, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 16.8±0.2°, 18.7±0.2°, 21.6±0.2°, 23.1±0.2° 및 24.4±0.2°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타낸다.

[0227] 또 다른 양태에서, 본 개시는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 대략 하기 표와 같은, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

[0228]

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

.

[0229] 일부 실시양태에서, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도는 대략 다음과 같다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

[0230] .

[0231] 또 다른 양태에서, 본 개시는, X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도가 대략 하기 표와 같은, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0232] .

[0233] 일부 실시양태에서, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 회절각 2Θ, 결정면 간격 d 및 회절 피크의 상대 강도는 대략 다음과 같다:

2θ (°)	결정면 간격 d (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

[0234] .

[0235] 또 다른 양태에서, 본 개시는, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II에 관한 것이다.

[0236] 일부 실시양태에서, PDE4 억제 활성을 지니는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 CuKα 방사선 하에서의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0237] 또 다른 양태에서, 본 개시는 PDE4 활성을 감소시키는 방법으로서, 치료학적 유효량의 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 또는 화합물 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 포함하는 치료학적 유효량의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 결정형 II가 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 약 8.3°, 13.8°, 14.5°, 16.8°, 18.7°, 21.6°, 23.1° 및 24.4°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 갖는, 방법에 관한 것이다.

[0238] 이하, 본 출원의 양태와 그 장점을 보다 잘 이해하기 위해 본 발명을 상세히 설명한다. 그러나, 하기 실시예는 비제한적이고 단지 본 출원의 특정 실시양태를 예시하는 것임을 이해해야 한다.

[0239] 실시예

[0240] 제조 실시예

[0241] (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 제조

[0242] 약어

[0243] CDI: 1,1'-카보닐디이미다졸;

[0244] DCM: 디클로로메탄;

[0245] THF: 테트라하이드로푸란;

[0246] TFA: 트리플루오로아세트산;

[0247] DMAP: 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘;

[0248] TEA: 트리에틸아민;

[0249] DMF: N,N-디메틸포름아미드;

[0250] DMSO: 디메틸설폭사이드;

[0251] HOBt: 1-하이드록시벤조트리아졸;

[0252] DCC: N,N-디사이클로헥실 카본디이미드;

[0253] TBFA: 테트라부틸암모늄 플루오라이드;

[0254] EDC·HCl: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드;

[0255] Fmoc: 9-플루오레닐메톡시카보닐;

[0256] MOM: 메톡시메틸;

[0257] MEM: 메톡시 에톡시 메틸;

[0258] MTM: 메틸티오메틸;

[0259] SEM: 2-(트리메틸실릴) 에톡시 메틸;

[0260] TMSE: 2-(트리메틸실릴)에틸;

[0261] DIC: N,N'-디이소프로필 카보디이미드;

[0262] HOAt: 1-하이드록시-7-아조벤조트리아졸;

[0263] BOP: (벤조트리아졸-1-일-옥시-트리-(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로 포스페이트);

[0264] Cl-HOBt: 6-클로로-1-하이드록시 벤조트리아졸;

[0265] DEPBT: 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-펜트리아진-4-온;

[0266] HATU: 비스(디메틸아미노)메틸렌-트리아졸[4,5-B]피리딘-3 -옥사이드헥사플루오로포스페이트;

[0267] HBTU: 벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우레아헥사플루오로포스페이트;

[0268] HCTU: 6-클로로벤조트리아졸-1,1,3,3-테트라메틸우레아헥사플루오로포스페이트;

[0269] HOOBt: 3-하이드록시-1,2,3-펜트리아진-4(3H)-온;

[0270] PyBOP: 헥사플루오로인산 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디닐포스핀;

[0271] TATU: O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우레아테트라플루오로보레이트;

[0272] TBTU: O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우레아테트라플루오로보레이트;

[0273] OMS: 메탄설폰산 에스테르;

[0274] OTS: p-톨루엔설폰산 에스테르.

[0275] 화합물 1

[0276] 4-메톡시-3-에톡시벤즈알데히드

[0277] 기계식 교반기와 불활성 가스 튜브가 장착된 500ml 3구 플라스크에 30.5g의 이소바닐린, 55.2g의 탄산칼륨, 49.9g의 요오도에탄 및 140mL의 DMF를 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1400mL의 물에 부은 다음, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(600 mL × 2)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층들을 합하였

다. 유기 상을 포화 Na_2CO_3(200 mL × 3), 200 mL의 물 및 200 mL의 포화 NaCl로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 밀짚 황색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트와 석유 에테르의 혼합 용매(1:4)로 재결정화하여 백색 침상형 결정(32.9 g)을 수득하였다. MS (*m/z*): 181 $[M+1]^+$.

[0278] 화합물 2

[0279] 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)-N-(트리메틸실릴)에틸아민

[0280] 기계식 교반기와 불활성 가스 튜브가 장착된 500ml 3구 플라스크에 3.7 g의 디메틸 설폰 및 160 mL의 THF를 가하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 22 mL의 n-부틸 리튬(2.2 M n-헥산 용액)을 혼합물 중에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 -78℃에서 유지시키고 30분 동안 교반하여 A를 수득하였다. 기계식 교반기와 불활성 가스 튜브가 장착된 250 ml 3구 플라스크 내에 7.1 g의 화합물 1a를 첨가하였다. 플라스크를 빙-염욕(ice-salt bath) 내에서 냉각시켰다. 43 mL의 리튬 비스-(트리메틸실릴)아미드(1.06 M THF 용액)를 플라스크 내에 적가하였다. 적가 후, 혼합물을 15 분 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르 중의 삼불소화붕소의 용액 10 mL를 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 5분 동안 첨가하여 B를 수득하였다. B를 A 내로 옮겼다. 혼합물을 실온으로 서서히(약 1.5시간에 걸쳐서) 가온하였다. 반응물을 200 mL의 1.6N K_2CO_3 용액으로 켄칭시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(200 mL × 3)로 추출하였다. 모든 유기 층을 합하였다. 생성된 유기 상을 200 mL 포화 NaCl로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 10 g의 밀짚 황색 발포체 고체를 수득하였다.

[0281] 화합물 3

[0282] 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸아민

[0283] 자기 교반기가 장착된 500 mL의 단구 플라스크에 10 g의 화합물 2, 100 mL의 디에틸 에테르 및 100 mL의 4N HCl을 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 분리하였다. 유기 층을 4N HCl (100 mL × 3)로 추출하였다. 수성 층을 합하였다. 빙욕(ice bath) 중에서 4N 수산화나트륨을 사용하여 수성 상의 pH를 12로 조정하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL × 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하였다. 유기 상을 200 mL의 포화 NaCl로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 1.5 g의 백색 고체를 수득하였다.

[0284] ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.93-6.84 (m, 3H), 4.60 (d, 1H, J=8 Hz), 4.12 (q, 2H, J=4 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.37-3.21 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.48 (t, 3H, J=4 Hz); MS (*m/z*): 274 $[M+1]^+$; 키랄 HPLC (이소프로판올/n-헥산/디에틸아민=35/65/0.1, Chiralce® OJ-H 컬럼, 250 × 4.6 mm, 1.0 mL/min, @234 nm): 15.2 min (R-이성체, 49.8%), 17.3 min (S-이성체, 50.2%).

[0285] 화합물 4a

[0286] (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸아민·N-아세틸-L-발린 염

[0287] 자기 교반기, 환류 응축기 및 불활성 가스 튜브가 장착된 100 mL의 단구 플라스크에 6.920 g의 화합물 3, 2.418 g의 N-아세틸 L-발린 및 50 mL의 무수 메탄올을 가하였다. 혼합물을 오일-욕에서 1 시간 동안 환류시키고 실온에서 3 시간 동안 교반하고 진공에서 여과하여 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 25 mL의 무수 메탄올 중에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류시키고 실온에서 3시간 동안 교반하고 진공에서 여과하여 6.752 g의 백색 고체를 수득하였다.

[0288] 화합물 4b

[0289] (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)-에틸아민

[0290] 자기 교반기가 장착된 250 mL의 단구 플라스크에 6.752 g의 화합물 4a, 150 mL의 디클로로메탄 및 150 mL의 물을 가하였다. 혼합물에 빙욕 중의 5% 수산화나트륨 수용액을 적가하여 pH 11로 조정하였다. 생성된 혼합물을 분리하였다. 수성 층을 150 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄 층을 합하였다. 유기 상을 100 mL의 포화 NaCl로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 2.855 g의 백색 고체 (99.0% ee)를 수득하였다. MS (*m/z*): 274 $[M+1]^+$; 키랄 HPLC (이소프로판올/n-헥산/디에틸아민=35/65/0.1,

Chiralcel® OJ-H 컬럼, 250 × 4.6 mm, 1.0 mL/min, @234 nm): 15.2 min (R-이성체, 0.5%), 17.3 min (S-이성체, 99.5%).

[0291] 화합물 5

[0292] 3,4-디시아노티오펜

[0293] 자기 교반기, 환류 응축기 및 불활성 가스 튜브가 장착된 2000 mL의 3구 플라스크에 96.8 g의 3,4-디브롬티오펜, 104 g의 시안화구리 및 100 mL의 건조된 DMF를 가하였다. 혼합물을 환류에서 4시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 700 mL의 1.7N 염산 중의 400 g의 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$의 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 60℃ 내지 70℃에서 30분 동안 유지시켰다. 충분히 냉각시킨 후 반응 혼합물에 500 mL의 DCM을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 몇 분획으로 나누었다. 각각의 분획은 300 mL이고 DCM(300 mL × 2)으로 추출하였다. 모든 DCM 층을 합하였다. 추출물을 몇 분획으로 나누었다. 각각의 분획은 600 mL이고 6N의 염산(50 mL × 2), 물, 포화 Na2CO3 수용액 및 포화 염수 용액으로 순차적으로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 황색 고체를 에틸 아세테이트 및 석유 에테르(1:1)의 혼합 용매로 세척하고 여과하여 21 g의 백색 고체를 수득하였다. ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 8.07 (s, 2H).

[0294] 화합물 6

[0295] 티오펜-3,4-디카복실산

[0296] 전자기 교반기 및 환류 응축기가 장착된 500 mL의 환저 플라스크에 15.978 g의 화합물 5, 43.997 g의 수산화칼륨 및 174 mL의 에틸렌 글리콜을 가하였다. 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 350 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 디에틸 에테르(100 mL × 2)로 추출하였다. 디에틸 에테르 층을 폐기하였다. 과량의 농축 염산을 빙욕 중의 수성 층에 첨가하여 백색 침전물을 수득하였다. 백색 침전물을 여과하고, 고체를 디에틸 에테르(약 2000 mL) 중에 용해시켰다. 여액을 디에틸 에테르(300 mL × 3)로 추출하였다. 모든 디에틸 에테르 층을 합하였다. 유기 상을 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 15 g의 백색 고체를 수득하였다. 백색 고체를 물로 재결정화하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d6): δ 10.35 (brs, 2H), 8.17 (s, 2H); MS (*m/z*): 171 $[M-1]^+$.

[0297] 화합물 7

[0298] 티오펜[3,4-c]푸란-1,3-디케톤

[0299] 전자기 교반기, 환류 응축기 및 건조 튜브가 장착된 250 mL의 환저 플라스크에 15 g의 화합물 6 및 120 mL의 아세트산 무수물을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시켜 13 g의 갈색 고체를 수득하였다.

[0300] 화합물 8

[0301] 2-니트로티오펜-3,4-디카복실산

[0302] 전자기 교반기 및 건조 튜브가 장착된 250 mL의 환저 플라스크에 40 mL의 발연 질산(95%의 함량)을 가하였다. 빙욕을 사용하여 플라스크를 0℃ 내지 5℃로 냉각시켰다. 10 g의 화합물 7을 몇 분획으로 나누어 첨가하였다(각각의 분획에 대해 1 g). 첨가후, 혼합물을 현재 온도에서 30분 동안 반응시켰다(황색 고체가 분리되었다). 반응 혼합물을 80 g의 빙-수 혼합물 내로 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 모든 에틸 아세테이트 층을 합하였다. 유기 상을 50 mL × 2의 물 및 포화 염수 용액으로 순차적으로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켜 10 g의 황색 고체를 수득하였다. MS (*m/z*): 216 $[M-1]^+$.

[0303] 화합물 9

[0304] 4-니트로티오펜[3,4-c]푸란-1,3-디케톤

[0305] 전자기 교반기, 환류 응축기 및 건조 튜브가 장착된 250 mL의 환저 플라스크에 10 g의 화합물 8 및 100 mL의 아세트산 무수물을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용매를 증발시켜 9 g의 갈색 고체를 수득하였다.

[0306] 화합물 10

[0307] (S)-1-니트로-5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5H-티오펜[3,4-c]피롤-4,6-디케톤

[0308] 전자기 교반기 및 건조 튜브가 장착된 250 mL의 환저 플라스크에 1.99 g의 화합물 9, 2.73 g의 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)-에틸아민(화합물 4b) 및 100 mL의 THF를 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 1.944 g의 CDI를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 오일-욕 중에서 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 대기 중에서 실온으로 냉각시켰다. 200 mL의 에틸 아세테이트 및 150 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 추출하고 분리하였다. 유기 층을 100 mL의 0.5N HCl, 100 mL의 포화 NaCl로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 3.485 g의 담황색 고체를 수득하였다. MS (*m/z*): 453 $[M-1]^+$.

[0309] 화합물 11

[0310] (S)-1-아미노-5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5H-티오펜[3,4-c]피롤-4,6-디온

[0311] 전자기 교반기, 환류 응축기 및 건조 튜브가 장착된 250 mL의 환저 플라스크에 2.27 g의 (S)-1-니트로-5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5H-티오펜[3,4-c]피롤-4,6-디케톤 및 100 mL의 THF를 가하였다. 혼합물을 환류에서 가열하였다. 1.4 g의 환원성 분말상 철을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시키고 진공에서 여과하였다. 여액을 증발시켰다. 200 mL의 에틸 아세테이트 및 150 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 추출하고 분리하였다. 유기 층을 100 mL의 물, 100 mL의 포화 NaCl로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, 1.53 g의 황색빛 갈색 고체를 수득하였다. MS (*m/z*): 425 $[M+1]^+$.

[0312] 화합물 12

[0313] (S)-N-(5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티오펜 [3,4-c]피롤-1-일)아세트아미드

[0314] 방법 I: 전자기 교반기, 환류 응축기 및 건조 튜브가 장착된 50 mL의 환저 플라스크에 0.1 g의 (S)-1-아미노-5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5H-티오펜[3,4-c]피롤-4,6-디온, 0.005 g의 DMAP 및 10 mL의 아세트산 무수물을 가하였다. 혼합물을 60℃로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, 0.022 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0315] 방법 II: 전자기 교반기, 환류 응축기 및 건조 튜브가 장착된 50 mL의 환저 플라스크에 0.1 g의 (S)-1-아미노-5-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5H-티오펜[3,4-c]피롤-4,6-디온 및 5 mL의 피리딘을 가하였다. 0.2 mL의 아세틸클로라이드를 빙욕 중에서 적가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 50 mL의 에틸 아세테이트 및 20 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 추출하고 분리하였다. 유기 층을 20 mL의 2N HCl, 20 mL의 포화 NaCl로 세척한 다음, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후, 0.083 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (*m/z*): 465 $[M-1]^+$. 키랄 HPLC (무수 알콜/n-헥산/디에틸아민=40/60/0.1, Chiralcel® OJ-H 컬럼, 250 × 4.6 mm, 1.0 mL/min, @230 nm): 9.8 min (R-이성체, 1.2%), 13.8 min (S-이성체, 98.8%). 1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.27 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J=6Hz), 5.81 (dd, 1H, J=3Hz, J=7Hz), 4.54 (dd, 1H, J=8Hz, J=11Hz), 4.08 (q, 2H, J=3Hz), 3.84 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, J=8Hz, J=11Hz), 2.86 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J=5Hz).

[0316] 실시예 1

[0317] 결정형 II의 제조

[0318] 0.356 g의 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드를 40 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 혼합물을 완전히 용해될 때까지 실온에서 교반하였다. 여과 후, 여액을 60℃로 가열하고, 대기압 하에 동일한 온도에서 증발시켜 결정질 분말을 침전시켰다. 분말을 여과하고 진공에서 건조시켜 0.190 g의 백색 분말 고체(수율: 53%), 즉 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트

아미드의 결정형 II를 수득하였다.

[0319] 실시예 2

[0320] X선 분말 회절(XRPD)

[0321] X선 분말 회절(XRPD)의 실험 파라미터는 다음과 같았다: X선 분말 회절(XRPD) 패턴은 Cu 애노드(40mA, 45kV)를 갖는 Bruker D8 Advance X선 분말 회절계에 의해 수득되었다. 스캐닝 범위는 2Θ = 2-40 °, 스텝 크기는 0.02 °, 스캐닝 속도는 8 °/min이었다.

[0322] 실시예 1에서의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도 1에 도시하였다.

[0323] (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 8.3±0.2°, 11.9±0.2°, 13.8±0.2°, 14.5±0.2°, 15.1±0.2°, 16.8±0.2°, 17.2±0.2°, 17.9±0.2°, 18.7±0.2°, 19.3±0.2°, 20.2±0.2°, 21.6±0.2°, 22.3±0.2°, 23.1±0.2°, 23.9±0.2°, 24.4±0.2°, 25.8±0.2°, 27.5±0.2° 및 30.4±0.2°의 회절각 2Θ에서 특징적인 피크를 나타내지만 다른 각도에서는 명백한 회절 피크를 나타내지 않는다.

[0324] 실시예 3

[0325] 시차 주사 열량법(DSC) 시험

[0326] 시차 주사 열량법(DSC)의 실험 파라미터는 다음과 같았다: 가열 과정 중 샘플의 가열에 대한 흡열 및 발열 정보는 Seiko SII 6220 시차 주사 열량계(DSC)에서 수득하였다. 가열 속도는 10 ℃/min이었다. 질소는 보호 가스로서 사용되었다.

[0327] 실시예 1에서의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 DSC 곡선은 도 2에 도시되어 있다.

[0328] 결정형 II는 가열 과정 동안 174.2 ± 6 ℃(최고 융점)에서 흡열 용융 피크를 나타내었다.

[0329] 실시예 4

[0330] 열 중량 분석법(TGA) 시험

[0331] 열 중량 분석법(TGA)의 실험 파라미터는 다음과 같았다: 가열 과정 동안 샘플의 중량 손실 정보는 Seiko SII 6200 열 중량 검출기(TG)를 사용하여 수득하였다. 가열 속도는 10 ℃/ min이었다. 질소를 보호 가스로서 사용하였다.

[0332] 실시예 1에서의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 TGA 곡선은 도 3에 도시되어 있다.

[0333] 결정형 II가 가열되어 용융되었을 때 결정형 II의 중량 손실은 0.3 %이었다. 용융 전에는 흡열 또는 발열 피크가 나타나지 않았다. 이는 0.3 %의 중량 손실이 흡착된 물 또는 용매임을 보여 주었다. 결정형 II는 수화물도 아니고 용매화물도 아니었다.

[0334] 실시예 5

[0335] 적외선(IR) 분광법

[0336] 적외선의 실험 파라미터는 다음과 같았다: PerkinElmer, Spectrum B65.

[0337] 실시예 1에서의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 적외선(IR) 분광 스펙트럼은 도 4에 도시되어 있다.

[0338] 적외선(IR) 분광법에서 실시예 1에서의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 흡수 피크의 위치 및 강도는 대략 다음과 같다:

[0339]

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
3453.2	70.26
3241.43	48.73
3180.17	71.75
3083.24	76.81
3027.45	63.76
3006.17	61.87
2984.61	66.79
2957.88	66.9
2929.86	60.24
2874.13	72.92
2838.3	73.97
1762.16	35.25
1711.28	6.93
1696.91	16.68
1589.87	17.99
1556.49	32.02
1519.41	25.37
1501.04	44.56
1474.83	62.39
1462.27	64.91
1444.23	64.41
1434.62	58.52

흡수 피크의 위치(cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
1392.39	41.14
1370.64	49.6
1334.38	20.75
1290.88	11.9
1261.44	22.72
1239.78	16.73
1186.33	72.49
1165.47	65.76
1139.31	19.78
1090.26	28.34
1041.96	50.12
1024.97	51.39
1013.68	54.36
987.29	69.86
974.97	54.3
893.33	61.77
884.21	86.94
853.9	63.5
821.41	74.9
807.59	77.16
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03

[0340]

흡수 피크의 위치 (cm^{-1})	흡수 피크의 강도 (%)
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

[0341]

[0342] 실시예 6

[0343] 고온 안정성

[0344] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디

하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 40℃(고온)에서 두었다. 1개월 후 액체 크로마토그램과 DSC를 시험하였다. 관련 물질 및 결정형의 결과를 표 1에 제시하였다. 상기 결과는 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II가 고온 조건 하에 우수한 안정성을 가짐을 나타내었다.

표 1

40° C에서 안정성 시험 결과

[0345]

원래의 결정형	0 일차 관련 물질 함량(%)	저장 조건	1개월 후 관련 물질 함량 (%)	1개월 후 결정형
II	0.10	40°C	0.12	II

[0346] 실시예 7

[0347] 가속 안정성

[0348] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 40℃ 및 Rh = 75%에서 안정성 시험 상자 내에 넣었다. 1개월 후 액체 크로마토그램과 DSC를 시험하였다. 관련 물질 및 결정형의 결과를 표 2에 제시하였다. 상기 결과는 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II가 고온다습한 조건 하에 우수한 안정성을 가짐을 나타내었다.

표 2

가속 조건 하에서 안정성 시험 결과

[0349]

원래의 결정형	0 일차 관련 물질 함량(%)	저장 조건	1개월 후 관련 물질 함량 (%)	1개월 후 결정형
II	0.11	40°C RH = 75%	0.11	II

[0350] 실시예 8

[0351] 조명 안정성

[0352] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 4500 lux의 조명 상자 내에 1개월 동안 두었다. 1개월 후 액체 크로마토그램과 DSC를 시험하였다. 관련 물질 및 결정형의 결과를 표 3에 제시하였다.

표 3

조명 안정성 시험 결과

[0353]

결정형	0 일차 관련 물질 함량(%)	조명 조건	1개월 후 관련 물질 함량 (%)	1개월 후 결정형
II	0.06	4500 lux	0.06	II

[0354] 실시예 9

[0355] 연마 안정성

[0356] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 유리 모르타르 내에서 5분 동안 연마하였다. 연마된 샘플을 XRPD로 시험하였다. 결정형의 결과를 표 4에 제시하였다. 상기 결과는 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II가 우수한 연마 안정성을 가짐을 나타내었다.

표 4

[0357] 연마 안정성 시험 결과

원래의 결정형	연마 방식	연마 후 결정형
II	유리 모르타르 내에서 5분 동안 연마	II

[0358] 실시예 10

[0359] 압력 안정성

[0360] (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 단일 펀치를 갖는 정제 프레스 기계로 가압하였다. 정제의 직경은 6mm이고 경도는 25-30N이었다. DSC 시험은 가압된 분말에 대해 수행되었다. 결과를 도 5에 도시하였다. 상기 결과는 결정형 II가 우수한 안정성을 가짐을 나타내었다.

[0361] 실시예 11

[0362] 에탄올 용액 평형 안정성

[0363] (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II 약 0.2 g을 10 mL의 에탄올에 가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였다. 습윤 고체를 건조시켰다. 건조된 고체에 대해 X선 분말 회절(XRPD) 시험을 수행하였다. 결정형의 시험 결과를 표 5에 제시하였다.

표 5

[0364] 평형 후 에탄올 중의 결정의 안정성 시험 결과

원래의 결정형	평형 온도 (℃)	평형 시간 (h)	평형 후 결정형
II	25	3	II

[0365] 실시예 12

[0366] 흡습성

[0367] (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II의 흡습성을 연구하였다. (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포

닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 중량이 평형을 이룰 때까지 포화 염화암모늄 용액을 함유하는 건조기(RH = 80%) 내에 두었다. 결정형은 XRPD로 시험하였다.

[0368] 실시예 1의 방법에 따라 제조된 (S)-N-[5-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸]-4,6-디옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[3,4-c]피롤-1-일]아세트아미드의 결정형 II를 시험하였다.

[0369] 흡습성 결과를 표 6에 제시하였다. 이는 결정형 II가 습기를 거의 흡수하지 않는다는 시험 결과를 근거로 이해할 수 있다. 결정형 II는 80% 습도 조건하에 둔 후에도 결정형이 변하지 않는다.

표 6

흡습성 시험 결과

[0370]

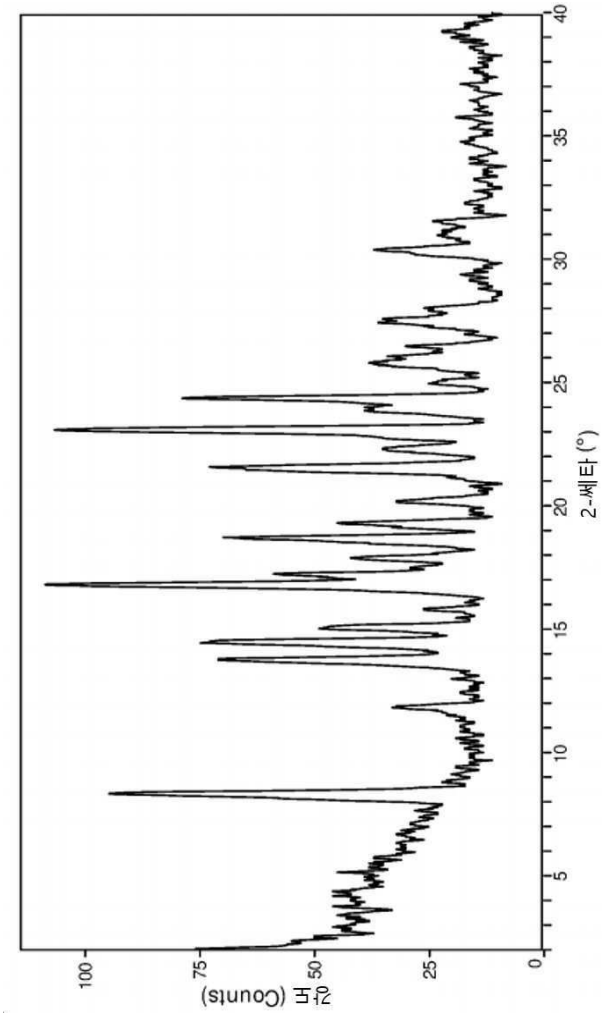
원래의 결정형	mAPI (g)	중량 증가 (g)	흡습량 (%)	흡습 후 결정형
II	0.497	-0.001	0	II

[0371] 본 발명에서, 제1 및 제2와 같은 관계 용어는 이러한 실체 또는 작용 간의 임의의 이러한 실제 관계 또는 순서를 필수적으로 요구하거나 암시하지 않으면서 하나의 실체 또는 작용을 다른 실체 또는 작용과 구별하기 위해서만 사용된다.

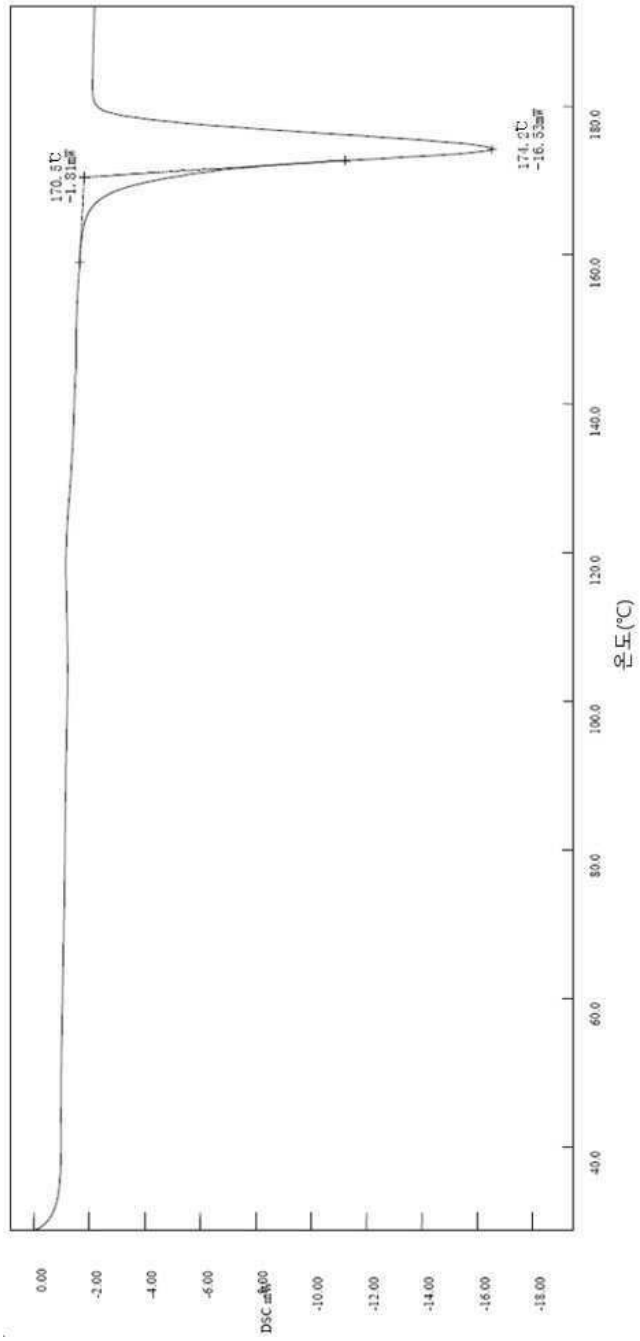
[0372] 전술한 바로부터, 본 발명의 특정 실시양태들이 예시의 목적으로 본원에서 기술되었지만, 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않으면서 당업자에 의해 다양한 수정 또는 개선이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 변형 또는 수정은 본원에 첨부된 청구범위에 포함되도록 의도된다.

도면

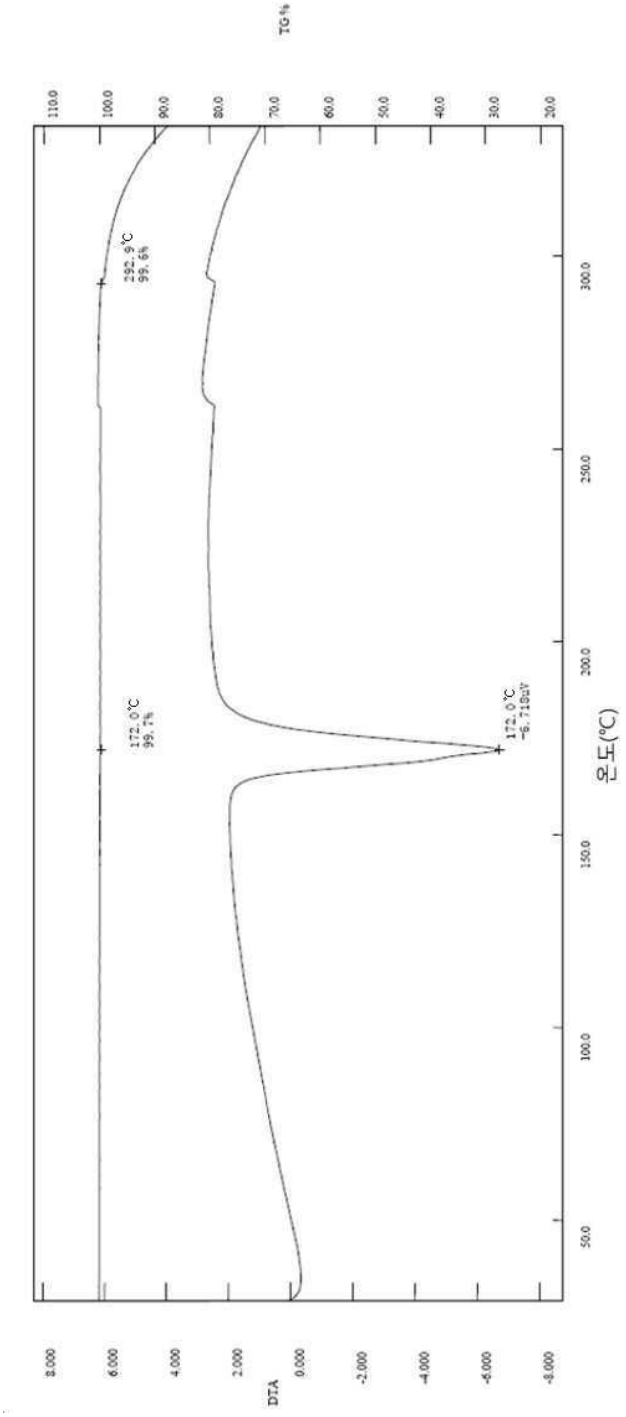
도면1



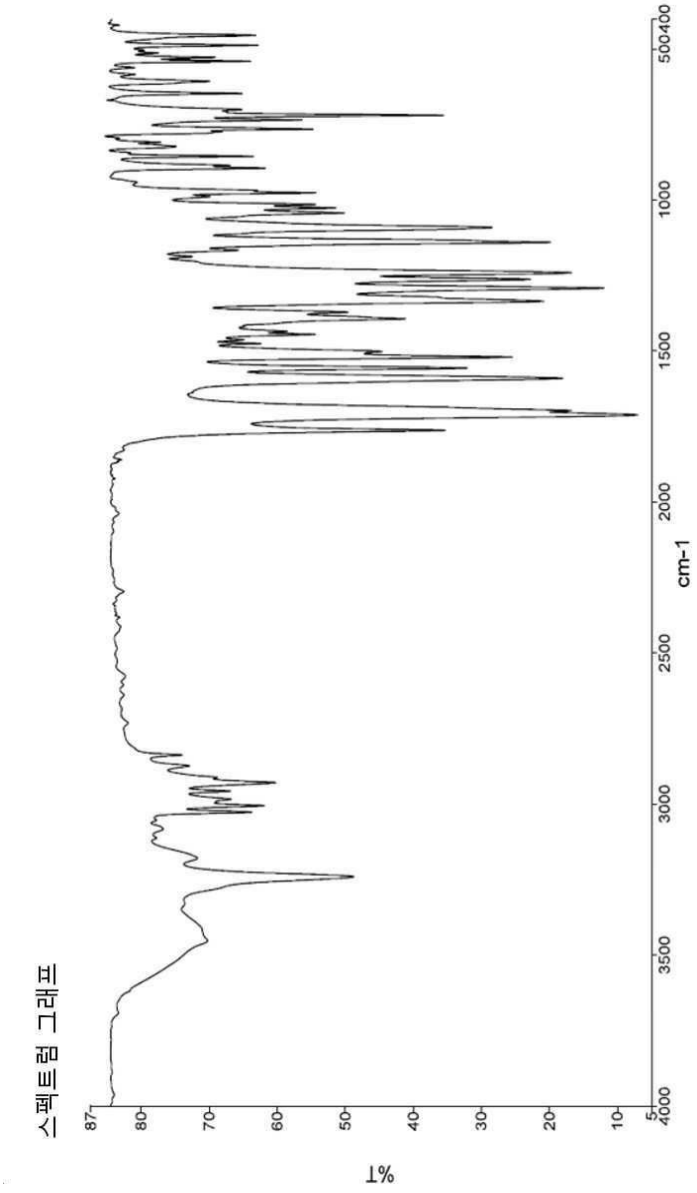
도면2


170.5℃
-1.81mW
174.2℃
-16.53mW
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
-16.00
-18.00
DSC mW/mg
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
온도(℃)

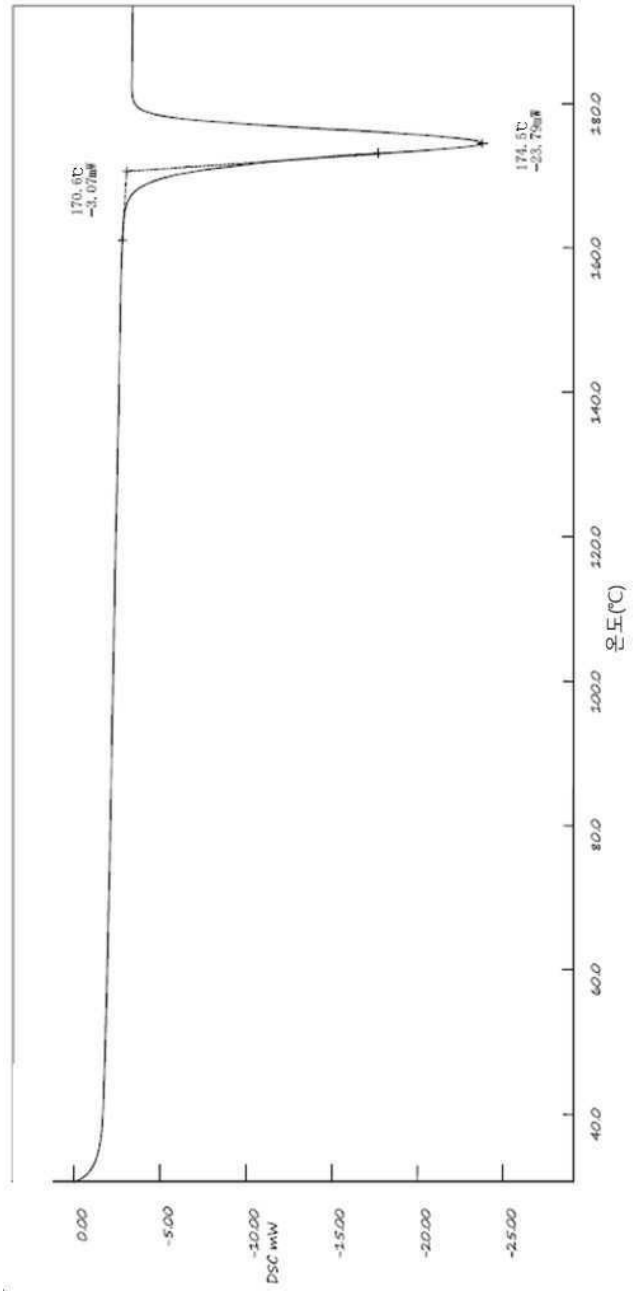
도면3


TG%
110.0
100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
292.9℃
99.6%
172.0℃
99.7%
172.0℃
-6.719mW
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
300.0
온도(℃)
DTA
8.000
6.000
4.000
2.000
0.000
-2.000
-4.000
-6.000
-8.000

도면4


스펙트럼 그래프
%T
cm-1
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
400
87
80
70
60
50
40
30
20
10
5

도면5


170.6℃
174.5℃
0.00
-5.00
-10.00
-15.00
-20.00
-25.00
DSC mW
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
온도(℃)