(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월12일
(11) 등록번호 10-1898107
(24) 등록일자 2018년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 453/02 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 453/02 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7032162(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년05월17일
심사청구일자 2017년12월04일
(85) 번역문제출일자 2017년11월06일
(65) 공개번호 10-2017-0126030
(43) 공개일자 2017년11월15일
(62) 원출원 특허 10-2017-7001047
원출원일자(국제) 2011년05월17일
심사청구일자 2017년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036844
(87) 국제공개번호 WO 2011/146511
국제공개일자 2011년11월24일
(30) 우선권주장
61/345,363 2010년05월17일 미국(US)
61/352,092 2010년06월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR101495978 B1*
KR101698250 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
포럼 파마슈티칼즈 인크.
미국 02451 매사추세츠주 월섬 2번 애비뉴 225
(72) 발명자
올리버-샤퍼 파트리시아
미국 01720 매사추세츠주 액턴 투펠로 웨이 5
샤피로 지데온
미국 32653 플로리다주 게인스빌 노스웨스트 80번 애비뉴 5507
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

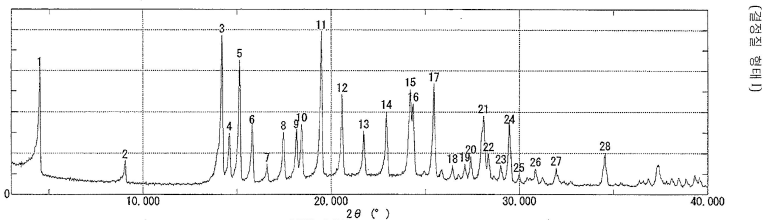
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **(R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태**

(57) 요 약

(R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 및 II 및 그의 조성물, 제조 방법 및 치료적 용도가 기술되어 있다.

대 표 도



No.	2θ	상대 강도	No.	2θ	상대 강도
1	4.50	77	16	24.36	56
2	9.04	21	17	25.46	68
3	14.20	98	18	26.44	18
4	14.60	38	19	27.10	19
5	15.14	83	20	27.42	24
6	15.80	42	21	28.10	49
7	16.60	19	22	28.36	25
8	17.48	39	23	29.02	18
9	18.16	39	24	29.48	42
10	18.44	43	25	29.98	13
11	19.48	100	26	30.86	16
12	20.58	62	27	31.96	17
13	21.74	39	28	34.56	26
14	22.94	51			
15	24.20	65			

(52) CPC특허분류
A61K 31/4535 (2013.01)
C07D 409/12 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
체스워스 리차드
미국 02111 매사추세츠주 보스턴 킹스턴 스트리트 88 유닛 5에프
기시다 무네키
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 기타하마 2-6-18
이시게 다카유키
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 기타하마 2-6-18

명 세 서

청구범위

청구항 1

약학적으로 허용가능한 담체 및 하기에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 치료적 유효량의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 를 포함하고, 이를 필요로 하는 대상에서 인지 상실을 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물:

i) 내부 실리콘 표준과 비교할 때 17.48 및 20.58 ± 0.20° 중 하나 또는 둘다; 및

ii) 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74, 및 25.46 ± 0.20° 로 이루어진 피크의 군으로부터 선택된 4 개 이상의 피크,

상기 대상은 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 파킨슨병 및 초로성 치매(경도 인지 손상)로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 앓고 있음.

청구항 2

약학적으로 허용가능한 담체 및 하기에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 치료적 유효량의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 II 를 포함하고, 이를 필요로 하는 대상에서 인지 상실을 치료하는데 사용하기 위한 약학적 조성물:

i) 내부 실리콘 표준과 비교할 때 21.16 및 21.38 ± 0.20° 중 하나 또는 둘다; 및

ii) 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.20° 로 이루어진 피크의 군으로부터 선택된 4 개 이상의 피크,

상기 대상은 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 파킨슨병 및 초로성 치매(경도 인지 손상)로 이루어진 군으로부터 선택되는 장애를 앓고 있음.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약학적 제형은 정제인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약학적 제형은 캡슐인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약학적 제형은 시한 방출성 제형인 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 약학적 제형은 지속 방출성 제형인 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 결정질 형태 I 또는 결정질 형태 II 는 6 개 이상의 피크가 상기 피크의 군으로부터 선택되는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인 약학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 결정질 형태 I 또는 결정질 형태 II 는 8 개 이상의 피크가 상기 피크의 군으로부터 선택되는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인 약학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 결정질 형태 I 또는 결정질 형태 II 는 모든 피크가 상기 피크의 군으로부터 선택되는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인 약학적 조성물.

청구항 10

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 주의력 결핍 장애를 앓고 있는 약학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 주의력 결핍 과잉행동 장애를 앓고 있는 약학적 조성물.

청구항 12

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 파킨슨병을 앓고 있는 약학적 조성물.

청구항 13

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 초로성 치매(경도 인지 손상)을 앓고 있는 약학적 조성물.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 60 세 이상인 약학적 조성물.

청구항 15

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상이 연령-관련 기억 상실을 추가로 앓고 있는 약학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

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

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2010 년 6 월 7 일에 제출된 미국 가 출원 제 61/352,092 호 및 2010 년 5 월 17 일에 제출된 미국 가 출원 제 61/345,363 호의 우선권을 주장하며, 상기 출원들은 전문이 참조로 본원에 명백히 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 공개물은 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 및 그것의 조성물, 제조 방법 및 치료적 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 내인성 신경전달물질 아세틸콜린 (Ach) 은 아세틸콜린 수용체 (AChR) 의 무스카린 및 니코틴 서브클래스를 통해 말초 및 중추 신경계 (CNS) 에서 다양한 생리적 기능을 매개한다. 니코틴 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 는 천연 생성물 니코틴에 의해 선별적으로 활성화되는 리간드-게이티드 (ligand-gated) 세포 표면 이온 채널이다. 니코틴 아세틸콜린 수용체의 다양한 분자 아류형 또는 변이체는 수용체의 오량체 구조에 기초한다. nAChR 아류형은 9 개의 분자적으로 구별되는 알파 서브유닛 및 4 개의 분자적으로 구별되는 베타 서브유닛의 다양한 오량체 조합으로부터 형성된다. 치료적 개입에 특히 흥미로운 분자 표적은 알파-7 니코틴 수용체 아류형으로서, 이는 5 개의 알파-7 단량체 서브유닛으로 구성된다. 따라서, 알파-7 수용체에 대해 선별적인 아고니스트는 다양한 질환을 치료할 수 있는 잠재력이 있다. 알파-7 아고니스트는 인지 결핍 (cognitive deficit) 과 연관되는 CNS 장애의 치료에 특히 유용할 것으로 예상된다. 이러한 예상은 인지, 학습 및 기억에 대한 알파-7 수용체 활성화의 유익한 효과에 기초한다. 동시에, 선별적 알파-7 아고니스트는 약간 심각한 원치 않는 부작용, 예를 들어 구역, 구토, 빈맥을 야기할 것으로 예상되며, 이는 예를 들어 비선별적 아고니스트 니코틴에 의한 다른 특정 니코틴 수용체 아류형의 활성화에 의해 매개된다.

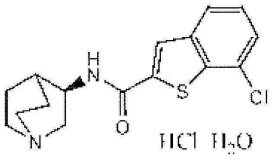
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 인지 결핍과 연관되는 CNS 장애의 치료를 위해 부가적 선별적 알파-7 아고니스트가 필요하다.

과제의 해결 수단

[0007] 따라서, 본 발명은 인지 결핍과 연관되는 CNS 장애의 치료에 사용되는 신규한 결정질 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하기 식을 갖는 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태, 즉, 형태 I 및 형태 II 를 제공한다.

[0008] 

발명의 효과

[0009] 본 발명은 또한 (a) 결정질 형태 중 하나를 포함하는 약학적 조성물, (b) 결정질 형태 중 하나를 사용하는 α7 니코틴 수용체 아고니스트의 투여가 치료적일 것으로 예상될 수 있는 상태의 치료 및/또는 예방 방법, 및 (c) 결정질 형태 중 하나의 제조 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0010] 도 1 은 형태 I 및 형태 II 에 대한 상태도이다.

도 2 는 형태 X 에 대한 x-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 3 은 다양한 온도에서 아세토니트릴/물 시스템 중 수분 활성 (water activity) 및 물의 부피 분율 간의 관계를 나타내는 그래프이다.

도 4 는 수분 활성 값에 대한 온도의 플롯을 이용한 형태 I 및 형태 II 의 도표를 나타낸다.

도 5 는 형태 I 에 대한 x-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 6 은 형태 II 에 대한 x-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 결정질 형태, 방법, 및 약학적 조성물을 포함하는 본 발명은, 편의상 아래 제시된 정의를 참조하여 기술될 것이다. 다르게 명시되지 않으면, 본원에서 사용되는 아래 용어는 다음과 같이 정의된다:

[0012] ***I. 정의***

[0013] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "결정 형태", "결정질 형태" 및 본원에서의 관련 용어는 결정질인 고체 형태를 언급한다. 결정 형태는 단일성분 결정 형태 및 다성분 결정 형태를 포함하고, 동질이상체, 용매화물, 수화물, 및/또는 다른 분자 복합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 하나의 구현예에서, 발명의 결정질 형태는 모노히드레이트이다. 특정 구현예에서, 결정질 형태는 실질적으로 순수한, 단리된 또는 농축된 하나의 결정질 형태이고/거나, 비결정질 형태 및/또는 다른 결정 형태가 실질적으로 없다.

[0014] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "결정질" 및 본원에서 사용되는 관련 용어는, 화합물, 물질, 개질, 재료, 성분 또는 생성물을 기술하는데 사용되는 경우, 다르게 명시되지 않으면, 화합물, 물질, 개질, 재료, 성분 또는 생성물이 x-선 회절에 의해 확인할 때 실질적으로 결정질임을 의미한다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.sup.st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, Md. (2005); The United States Pharmacopeia, 23.sup.rd ed., 1843-1844 (1995) 참조.

[0015] 더욱이, 결정 형태 및 비결정질 형태의 특징을 분석하는 더욱 상세한 특징분석 기술은 열 중량 분석 (TGA), 시차 주사 열량측정법 (DSC), x-선 분말 회절분석법 (XRPD), 단결정 x-선 회절분석법, 진동 분광법, 예를 들어, 적외선 (IR) 및 라만 분광법, 고체-상태 및 용액 핵 자기 공명 (NMR) 분광법, 광학 현미경법, 고온 광학 현미경법, 주사 전자 현미경법 (SEM), 전자 결정학 및 정량적 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면 분석, 용해도 측정, 용해 측정, 원소 분석 및 칼 피셔 분석 (Karl Fischer analysis) 을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
특징적 단위 격자 파라미터는, 이에 제한되는 것은 아니나, 단결정 회절 및 분말 회절을 포함하는, x-선 회절 및 중성자 회절과 같은 1 가지 이상의 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 분말 회절 데이타 분석에 유용한 기술은 프로필 세분화 (profile refinement), 예컨대 리트펠트 세분화 (Rietveld refinement) 를 포함하며, 이를 사용하여, 예를 들어, 1 종 초과의 고체 상을 포함하는 샘플 중 단일 상과 연관된 회절 피크를 분석할 수 있다. 분말 회절 데이타 분석에 유용한 기타 방법은 단위 격자 인덱싱 (unit cell indexing) 을 포함하며, 이를 사용하여 당업자는 결정질 분말을 포함하는 샘플로부터 단위 격자 파라미터를 결정할 수 있다. 게다가, 결정의 식별이 이들 기술 중 하나, 예를 들어, x-선 분말 회절분석법을 사용하여 이루어질 수 있고, 부가적으로 언급된 특징분석 기술을 사용하여 확인될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다.

[0016] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는, "실질적으로 순수한" 결정 형태 또는 비결정질 형태를 포함하는 샘플은 화학적 및/또는 물리적 순도가 약 75 % 초과인, 예를 들어, 80 %, 예를 들어, 85 %, 예를 들어, 90 %, 예를 들어, 91 %, 예를 들어, 92 %, 예를 들어, 93 %, 예를 들어, 94 %, 예를 들어, 95 %, 예를 들어, 96 %, 예를 들어, 97 %, 예를 들어, 98 %, 예를 들어, 99 %, 예를 들어, 99.25 %, 예를 들어, 99.50 %, 예를 들어, 99.75 %, 예를 들어, 99.9 %, 예를 들어, 100 % 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수한 특정 결정 형태 또는 비결정질 형태를 함유한다. 특정 구현예에서, 특정 결정 형태 또는 비결정질 형태는 약 90 % 초과, 예를 들어, 91 %, 예를 들어, 92 %, 예를 들어, 93 %, 예를 들어, 94 %, 예를 들어, 95 %, 예를 들어, 96 %, 예를 들어, 97 %, 예를 들어, 98 %, 예를 들어, 99 %, 예를 들어, 99.25 %, 예를 들어, 99.50 %, 예를 들어, 99.75 %, 예를 들어, 99.9 %, 예를 들어, 100 % 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수하다. 특정 구현예에서, 특정 결정 형태 또는 비결정질 형태는 약 95 % 초과, 예를 들어, 96 %, 예를 들어, 97 %, 예를 들어, 98 %, 예를 들어, 99 %, 예를 들어, 99.25 %, 예를 들어, 99.50 %, 예를 들어, 99.75 %, 예를 들어, 99.9 %, 예를 들어, 100 % 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수하다. 특정 구현예에서, 특정 결정 형태 또는 비결정질 형태는 약 99 % 초과, 예를 들어, 99.25 %, 예를 들어, 99.50 %, 예를 들어, 99.75 %, 예를 들어, 99.9 %, 예를 들어, 100 % 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수하다.

[0017] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 1 종 이상의 다른 고체 형태 및/또는 다른 화학적 화합물이 "실질적으로 없는" 샘플 또는 조성물은, 특정 구현예에서, 조성물이 약 25 중량% 미만, 예를 들어, 20 중량%, 예를 들어, 15 중량%, 예를 들어, 10 중량%, 예를 들어, 9 중량%, 예를 들어, 8 중량%, 예를 들어, 7 중량%, 예를 들어, 6 중량%, 예를 들어, 5 중량%, 예를 들어, 4 중량%, 예를 들어, 3 중량%, 예를 들어, 2 중량%, 예를 들어, 1 중량%, 예를 들어, 0.75 중량%, 예를 들어, 0.5 중량%, 예를 들어, 0.25 중량%, 또는, 예를 들어, 0.1 중량% 의 1 종 이상의 비결정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 함유함을 의미한다. 특정 구현예에서, 조성물은 10 중량% 미만, 예를 들어, 9 중량%, 예를 들어, 8 중량%, 예를 들어, 7 중량%, 예를 들어, 6 중량%, 예를 들어, 5 중량%, 예를 들어, 4 중량%, 예를 들어, 3 중량%, 예를 들어, 2 중량%, 예를 들어, 1 중량%, 예를 들어, 0.75 중량%, 예를 들어, 0.5 중량%, 예를 들어, 0.25 중량%, 또는, 예를 들어, 0.1 중량% 의 1 종 이상의 비결정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 함유한다. 특정 구현예에서, 조성물은 5 중량% 미만, 예를 들어, 4 중량%, 예를 들어, 3 중량%, 예를 들어, 2 중량%, 예를 들어, 1 중량%, 예를 들어, 0.75 중량%, 예를 들어, 0.5 중량%, 예를 들어, 0.25 중량%, 또는, 예를 들어, 0.1 중량% 의 1 종 이상의 비결정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 함유한다. 특정 구현예에서, 조성물은 1 중량% 미만, 예를 들어, 0.75 중량%, 예를 들어, 0.5 중량%, 예를 들어, 0.25 중량%, 또는, 예를 들어, 0.1 중량% 의 1 종 이상의 비결정질 형태 및/또는 다른 결정 형태를 함유한다. 특정 구현예에서, 물질의 결정 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다.

[0018] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "동질이상체", "동질이상체 형태" 및 본원에서의 관련 용어는, 동일한 분자, 분자들, 및/또는 이온으로 본질적으로 이루어지는 2 종 이상의 결정 형태를 언급한다. 상이한 동질이상체는 결정 격자 중 분자 및/또는 이온의 배열 또는 배좌의 결과로서, 상이한 물리적 특성 예컨대, 예를 들어, 용융 온도, 융합열, 용해도, 용해 특성 및/또는 진동 스펙트럼을 가질 수 있다. 물리적 특성의 차이는 약학적 파라미터 예컨대 저장 안정성, 압축성 및 밀도 (제형화 및 제품 제조에서 중요함), 및 용해 속도 (생체이용률에서 중요한 인자임) 에 영향을 미칠 수 있다. 안정성의 차이는 화학적 반응성의 변화 (예를 들어, 투여 형태가 한 동질이상체로 구성되었을 때 또다른 동질이상체로 구성되었을 때보다 신속히 변색되는, 차등적 산화) 또는 물리적 변화 (예를 들어, 동역학적으로 선호되는 동질이상체가 열역학적으로 더 안정적인 동질이상체로 전환되면서 정제가 저장 중에 허물어짐) 또는 둘다 (예를 들어, 한 동질이상체의 정제가 높은 습도에서 더 쉽게 붕괴됨) 로부터 초래될 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 극한 경우에, 일부 고체-상태 전이가 효능의 결여 또는, 다른 극한에서, 독성을 초래할 수 있다. 또한, 물리적 특성은 가공시 중요할 수 있다 (예를 들어, 한 동질이상체가 용매화물을 형성할 가능성이 더 높거나 여과 및 세정하여 불순물을 없애기 어려울 수 있고, 입자 형상 및 크기 분포가 동질이상체 간에 상이할 수 있음).

[0019] 용어 "수화하다" 및 "수화된" 은 용매가 물을 포함하는 용매화물을 언급한다. "용매화물의 동질이상체" 는 특정 용매화물 조성물에 대해 결정 형태가 1 개 초과하여 존재함을 의미한다. 유사하게, "수화물의 동질이상체" 는 특정 수화물 조성물에 대해 결정 형태가 1 개 초과하여 존재함을 의미한다.

[0020] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "비결정질", "비결정질 형태", 및 본원에서 사용되는 관련 용어는 논의되는 물질, 성분 또는 생성물이 x-선 회절에 의해 확인할 때 실질적으로 결정질이 아님을 기술한다. 특히, 용어 "비결정질 형태" 는 무질서한 고체 형태, 즉, 장거리 결정 질서를 결여하는 고체 형태를 기술한다. 특정 구현예에서, 물질의 비결정질 형태에는 다른 비결정질 형태 및/또는 결정 형태가 실질적으로 없을 수 있다. 다른 구현예에서, 물질의 비결정질 형태는 중량 기준으로 약 1 % 미만, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % 또는 50 % 의 1 종 이상의 다른 비결정질 형태 및/또는 결정 형태를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 물질의 비결정질 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 구현예에서, 물질의 비결정질 형태는 약 99 %, 98 %, 97 %, 96 %, 95 %, 94 %, 93 %, 92 %, 91 % 또는 90 % 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다.

[0021] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "약" 및 "대략" 은 특정 고체 형태의 특성묘사시 제공되는 수치적 값 또는 값의 범위, 예를 들어, DSC 또는 TGA 열 사건, 예를 들어, 용융, 탈수, 탈용매화 또는 유리 전이 사건을 기술하는 특정 온도 또는 온도 범위; 질량 변화, 예컨대, 예를 들어, 온도 또는 습도의 함수로서의 질량 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율 단위의, 용매 또는 물 함량; 또는, 예를 들어, IR 또는 라만 분광법 또는 XRPD 에 의한 분석시, 피크 위치와 함께 사용될 때, 그 값 또는 값의 범위에서 당업자에게 합리적으로 여겨지는 정도로 일탈해도 특정 고체 형태를 여전히 기술할 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략" 은 본 명세서에서 사용될 때 다르게 명시되지 않으면 수치적 값 또는 값의 범위가 언급된 값 또는 값의 범위의 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1.5 %, 1 %, 0.5 %, 또는

0.25 % 내에서 달라질 수 있음을 나타낸다.

[0022] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료" 는 질환 또는 장애, 또는 질환 또는 장애와 연관되는 하나 이상의 증상의 근절 또는 개선을 언급한다. 특정 구현예에서, 상기 용어는 그러한 질환 또는 장애가 있는 환자에게 발명의 화합물을 투여하여 초래되는 질환 또는 장애의 진행 또는 악화의 최소화를 언급한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특정 질환의 증상의 발생 후, 다른 부가적 활성 작용제와 함께 또는 그러한 작용제 없이, 본원에서 제공되는 화합물을 투여하는 것을 언급한다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료" 등은 대상, 예를 들어, 포유류에서의 질환-상태의 치료를 포함하고, 하기 중 하나 이상을 포함한다: (i) 질환-상태의 저해, 즉, 질환-상태 발달의 부분적 또는 완전한 저지; (ii) 질환-상태의 완화, 즉, 질환-상태 증상 퇴행의 야기, 또는 질환 증상의 개선; 및 (iv) 질환-상태의 역전 또는 퇴행, 바람직하게는 질환의 제거 또는 치유. 특정 구현예에서 용어 "치료하는", "치료" 등은 포유류, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간에서의 질환-상태의 치료를 포함하고, 상기 (i), (ii) 및 (iv) 중 하나 이상을 포함한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 전신적 대 국소적 전달, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식단, 투여 시간, 약물 상호작용 및 상태의 중증도에 관해 조정이 필요할 수 있고, 당업자가 일상적 실험으로 확인할 수 있을 것이다.

[0023] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "방지하다", "방지하는" 및 "방지" 는 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 발생, 재발 또는 확산의 방지를 언급한다. 특정 구현예에서, 상기 용어는 증상의 발생 전에 대상에게, 특히 본원에서 제공되는 질환 또는 장애의 위험이 있는 환자에게, 다른 부가적 활성 화합물과 함께 또는 그 화합물 없이, 본원에서 제공되는 화합물을 투여하는 것을 언급한다. 상기 용어는 특정 질환의 증상의 저해 또는 감소를 포함한다. 특정 구현예에서 특정 질환에 대한 가족력이 있는 대상이 방지 요법의 후보이다. 또한, 증상 재발 병력이 있는 대상이 또한 방지 요법의 잠재적 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "방지" 는 용어 "예방적 치료" 와 호환되게 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 방지는 발명의 화합물의 예방적 유효량의 투여에 의해 달성된다.

[0024] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 화합물의 "치료적 유효량" 은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료적 유익을 제공하거나, 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 치료적 유익을 제공하는, 단독 또는 다른 치료제와 조합된, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량" 은 전반적 요법을 개선하거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또다른 치료제의 치료적 효능을 증강시키는 양을 포함할 수 있다.

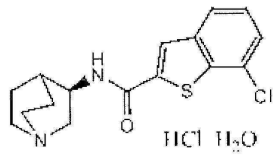
[0025] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리" 는 질환 또는 장애, 또는 그의 하나 이상의 증상의 진행, 확산 또는 악화의 방지 또는 감속을 언급한다. 종종, 예방제 및/또는 치료제에서 대상이 얻는 유익한 효과는 질환 또는 장애의 치유를 초래하지 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리하는" 은 질환의 재발을 방지하거나 최소화하려는 시도에서 특정 질환을 겪었던 대상을 치료하는 것을 포함한다.

[0026] 다르게 명시되지 않으면 본원에서 사용되는 화합물의 "예방적 유효량" 은 질환 또는 장애를 방지하거나, 그것의 재발을 방지하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은 질환의 방지에서 예방적 유익을 제공하는, 단독 또는 다른 작용제와 조합된, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량" 은 전반적 예방을 개선하거나 또다른 예방제의 예방적 효능을 증강시키는 양을 포함할 수 있다.

[0027] 본원에서 사용되는 용어 "조성물" 은 명시된 구성요소를 (그리고 표시된 경우, 명시된 양으로) 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 명시된 양의 명시된 구성요소의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 초래되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "약학적 조성물" 은 발명의 화합물, 예를 들어, 결정 형태 I 또는 II, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 조성물을 포함한다. "약학적으로 허용가능한 담체" 는 제형의 다른 구성요소와 화합성이고 그것의 수령자에게 해롭지 않은 희석제, 부형제 또는 담체이다.

[0028] ***II. 발명의 화합물***

[0029] 하나의 구현예에서, 본 발명은 하기 식을 갖는 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 및 형태 II 를 제공한다.

[0030] 

[0031] 명확성을 위해, 알파-7 수용체 아고니스트 화합물 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드는 미국 특허 출원 공개 제 US 2005-0119325 호에 공개되어 있다. 그러나, 본 발명과 대조적으로, 상기 공개물은 본 발명, (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트를 공개하거나 시사하지 않았고, 또한 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 임의의 결정 형태도 공개하지 않았다.

[0032] 하나의 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 17.48 및 20.58 ± 0.20° 중 하나 또는 둘다에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 을 제공한다.

[0033] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74, 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 1 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 제공한다.

[0034] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 2 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 포함한다.

[0035] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 4 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 제공한다.

[0036] 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 6 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 추가로 포함한다.

[0037] 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 8 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 추가로 포함한다.

[0038] 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.50, 9.04, 14.60, 15.14, 15.80, 16.60, 18.16, 18.44, 19.48, 21.74 및 25.46 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 I 을 추가로 제공한다.

[0039] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 21.16 및 21.38 ± 0.20° 중 하나 또는 둘다에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 II 를 제공한다.

[0040] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.20° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 1 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 를 제공한다.

[0041] 또다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 것은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.2° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 2 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 이다.

[0042] 또다른 구현예에서, 본 발명은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.2° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 4 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 를 포함한다.

[0043] 본원에서 추가로 제공되는 것은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.2° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 6 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이

특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 이다.

[0044] 본원에서 또한 제공되는 것은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.2° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크 8 개 이상을 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 이다.

[0045] 또다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 것은 내부 실리콘 표준과 비교할 때 4.48, 9.00, 13.58, 15.62, 16.48, 19.02, 19.44, 22.46 및 25.00 ± 0.2° 에서 2Θ 로서 표현되는 피크를 추가로 갖는 x-선 분말 회절 패턴이 특징인, 상기 정의된 결정질 형태 II 이다.

[0046] ***III. 발명의 방법***

[0047] ***A. 사용 방법***

[0048] 하나의 구현예에서, 본 발명은 알파-7 수용체 활성화에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 결정질 형태 I 을 제공한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 알파-7 수용체 활성화에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 결정질 형태 II 를 제공한다.

[0049] 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 알파-7 수용체 활성화에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 알파-7 수용체 활성화에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.

[0050] 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 인지 개선 또는 인지상실 (cognitive loss) 치료 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 및 파킨슨병으로부터 선택되는 장애를 앓고 있는 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것에 의하는, 인지 개선 또는 인지상실 치료 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애를 앓고 있는 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것에 의하는, 인지 개선 또는 인지상실 치료 방법을 제공한다.

[0051] 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애의 치료 방법을 제공한다.

또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애를 발달시킬 위험이 있는 대상의 치료 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 60 세 이상의 대상의 치료 방법을 포함한다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 연령-관련 기억 상실에 대해 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서 본 발명은 60 세 이상인 대상에게 결정질 형태 I 을 투여하는 것을 포함하는, 연령-관련 기억 상실에 대해 대상을 치료하는 방법을 포함한다.

[0052] 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 인지 개선 또는 인지상실 치료 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 및 파킨슨병으로부터 선택되는 장애를 앓고 있는 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것에 의하는, 인지 개선 또는 인지상실 치료 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 알츠하이머병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애를 앓고 있는 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것에 의하는, 인지 개선 또는 인지상실 치료 방법을 제공한다.

[0053] 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애의 치료 방법을 제공한다.

또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 정신분열병으로부터 선택되는 장애를 발달시킬 위험이 있는 대상의 치료 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 60 세 이상의 대상의 치료 방법을 포함한다. 추가의 구현예에서, 본 발명은 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 연령-관련 기억 상실에 대해 대상을 치료하는 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서 본 발명은 60 세 이상인 대상에게 결정질 형태 II 를 투여하는 것을 포함하는, 연령-관련 기억 상실에 대해 대상을 치료하는 방법을 포함한다.

[0054] ***B. 제조 방법***

[0055] 안정적 결정질 형태의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히

드레이트를 제공하는 것이 유익할 것이다. 집중적 연구 후에, 2 가지 유형의 안정적 결정질 형태, 형태 I 및 형태 II 가 확인되었다. 2 가지 결정질 형태는 각각 안정적이기 때문에 고체 상태에서 1 가지 결정질 형태가 다른 결정질 형태로 쉽게 전환되지 않는다. 한편, 1 가지 결정질 형태가 수성 용매에 용해되고 용액으로부터의 결정화가 수행될 때, 어떤 결정질 형태가 우선적으로 생성되는지를 예측하기 어렵다는 것이 밝혀졌다.

또한, 특정 조건 하에서는 1 가지 형태가 다른 형태 또는 2 가지 형태의 혼합물로 꽤 쉽게 전환될 것이다.

그러므로 결정화의 메카니즘이 불명했고, 각각의 형태를 고순도로 생성하는 방법을 고안하기 어려웠다. 집중적 연구 후에, 본 발명자들은 각각의 순수한 결정질 형태를 선별적으로 제조하는 방법에 도달했다. 상기 방법은 여러가지 상이한 용매를 사용하여 수행될 수 있다.

[0056] 화합물의 결정 형태는 통상적으로 하기에 의해 수득된다: 1) 화합물을 고온에서 용매에 용해시키는 단계, 이 경우 생성물의 용해도가 높음, 2) 용액의 온도를 낮춰서 화합물의 결정화를 야기하는 단계, 및 3) 결과로서 얻어지는 결정을 단리하는 단계.

[0057] 그러나, 고체 상태 연구에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 2 가지 호변성 (enantiotropic) 결정질 형태가 존재함이 밝혀졌고, 본 발명자들은 통상적인 결정화 절차에서 화합물의 2 가지 결정 형태의 혼합물이 생성되는 경향이 있음을 발견했다. 그 이유는 더 높은 온도에서는 화합물의 1 가지 결정 형태가 하나의 용매계에서 조금 더 안정적이고, 한편 더 낮은 온도에서는 화합물의 다른 결정 형태가 동일한 용매계에서 조금 더 안정적이기 때문이다. 이러한 효과는 실시예 5, 6, 7 및 8 에서 볼 수 있다. 게다가, 1 가지 형태에서 다른 형태로 전환되는 경계 온도가 화합물이 용해되는 용매계에 따라 다르다는 것이 밝혀졌다.

[0058] 본 발명자들은 다양한 온도 및 다양한 용매계에서 안정적 결정 형태를 집중 연구하여, (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 형태 I 및 형태 II 가 특정 유기 용매와 관계 없이 용매의 온도 및 수분 활성의 관계에 기초하여 별도로 제조될 수 있음을 인식했다. 이러한 인식은 순수한 형태 I 및 순수한 형태 II 를 별도로 제조하는 신규한 방법의 발명을 초래했다.

[0059] 하나의 구현예에서, 본 발명은 결정질 형태 I 과 부형제 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 조합하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 방법은 결정질 형태 I 과 액체를 조합하는 것을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 방법은 결정질 형태 I 을 포함하는 조성물로 캡슐을 충전하는 것을 포함한다.

[0060] 또다른 구현예에서, 본 발명은 결정질 형태 II 와 부형제 또는 약학적으로 허용가능한 담체를 조합하는 것을 포함하는 약학적 조성물의 제조 방법을 포함한다. 하나의 구현예에서, 방법은 결정질 형태 II 와 액체를 조합하는 것을 추가로 포함한다. 추가의 구현예에서, 방법은 결정질 형태 II 를 포함하는 조성물로 캡슐을 충전하는 것을 포함한다.

[0061] 결정질 형태 I 의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다: (1) 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 온도-수분 활성 범위 I 내에서, 필요한 경우 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반하여, 실질적으로 순수한 결정질 형태 I 을 형성하는 단계; 및 (2) 결과로서 얻어지는 결정질 형태 I 을 단리하는 단계, 상기 온도-수분 활성 범위 I 은 하기 수성 유기 용매의 온도 및 수분 활성의 관계로 정의됨, 수성 유기 용매의 수분 활성 (x) 은 0.16 ~ 0.73 이고; 수성 유기 용매의 온도 (T) 는 (183x - 64.2) 초과 및 수성 유기 용매의 비등 온도 미만임.

[0062] 하나의 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은, 단계 (1) 에서 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 초기 상태가 용액이고, 용액이 온도-수분 활성 범위 I 내에서 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반되는 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 초기 상태가 현탁액이고, 현탁액이 온도-수분 활성 범위 I 내에서, 필요한 경우 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반되는 방법을 포함한다. 추가의 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 모결정이 용액에 첨가되는 방법을 포함한다. 추가의 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 모결정이 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 형태 I 인 방법을 포함한다.

[0063] 하나의 구현예에서 결정질 형태 I 의 제조 방법은 수분 활성이 0.29 ~ 0.59 인 방법을 포함한다. 또다른 구

현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 온도가 -10 ℃ ~ 60 ℃ 및 하기 T 초과인 방법을 포함한다: T = 183x - 57.6; 상기 x 는 수성 유기 용매의 수분 활성이고, T 는 온도 (℃) 임. 또다른 구현예에서 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 종점 온도가 0 ℃ ~ 35 ℃ 인 방법을 포함한다.

[0064] 하나의 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 수성 유기 용매가 물 및 물과 혼화성이고, 알코올, 케톤, 니트릴 및 에테르로부터 선택되는 1 종 이상의 유기 용매의 혼합물인 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 수성 유기 용매가 물 및 물과 혼화성이고, 프로판올, 부탄올, 부탄온 및 아세토니트릴로부터 선택되는 1 종 이상의 유기 용매의 혼합물인 방법을 포함한다.

[0065] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는, 결정질 형태 II 의 제조 방법을 포함한다: (1) 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 온도-수분 활성 범위 II 내에서, 필요한 경우 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반하여, 결정질 형태 II 를 형성하는 단계, 및 (2) 결과로서 얻어지는 결정질 형태 II 를 단리하는 단계, 상기 온도-수분 활성 범위 II 는 하기 수성 유기 용매의 온도 및 수분 활성의 관계로 정의됨, 수성 유기 용매의 수분 활성 (x) 은 0.16 ~ 0.73 이고; 수성 유기 용매의 온도 (T) 는 (183x - 64.2) 미만 및 수성 유기 용매의 빙점 온도 초과임.

[0066] 하나의 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 초기 상태가 용액이고, 용액이 온도-수분 활성 범위 II 내에서 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반되는 방법을 포함한다. 하나의 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 초기 상태가 현탁액이고, 현탁액이 온도-수분 활성 범위 II 내에서, 임의로 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반되는 방법을 포함한다.

[0067] 또다른 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드의 모결정이 용액에 첨가되는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 모결정이 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 형태 II 인 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 수분 활성이 0.29 ~ 0.59 인 방법을 포함한다. 추가의 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 온도가 -10 ℃ ~ 60 ℃ 및 하기 T 미만인 방법을 포함한다: T = 183x - 70.8; 상기 x 는 수성 유기 용매의 수분 활성이고, T 는 온도 (℃) 임. 하나의 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 단계 (1) 에서 종점 온도가 0 ℃ ~ 35 ℃ 인 방법을 포함한다. 하나의 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 수성 유기 용매가 물 및 물과 혼화성이고, 알코올, 케톤, 니트릴 및 에테르로부터 선택되는 1 종 이상의 유기 용매의 혼합물인 방법을 포함한다.

[0068] 또다른 구현예에서, 결정질 형태 II 의 제조 방법은 수성 유기 용매가 물 및 물과 혼화성이고, 프로판올, 부탄올, 부탄온 및 아세토니트릴로부터 선택되는 1 종 이상의 유기 용매의 혼합물인 방법을 포함한다.

[0069] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는, 결정질 형태 I 의 또다른 제조 방법을 제공한다: (a) 아세토니트릴 또는 수성 아세토니트릴 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 10 ~ 30 중량% 를 60 ℃ ~ 용액의 비등점으로 가열하는 단계; (b) 임의로 물을 혼합물에 첨가하여 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 완전히 용해시키는 단계; (c) 결정이 보이기 시작할 때까지 용액을 냉각시키는 단계; (d) 결정이 보이기 시작할 때 물 함량이 3 % 부피/부피 초과인 경우, 아세토니트릴을 혼합물에 첨가하여 물 함량이 3 % 부피/부피 미만이 되게 하는 단계; (e) 결과로서 얻어지는 혼합물을 15 ℃ 미만으로 냉각시키는 단계; 및 (f) 결정질 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트를 단리하는 단계.

[0070] 하나의 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (a) 에서 첨가되는 물이 혼합물의 물 함량이 30 % 부피/부피 초과가 되게 하지 않는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (a) 에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드가 15 ~ 25 중량% 로 존재하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (a) 에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드가 16 ~ 20 중량% 로 존재하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (a) 에서 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드가 17 ~ 19 중량% 로 존재하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 결정이 보이기 시작한 후에 형태 I (R)-7-클로로-

N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트를 혼합물에 첨가하는 것을 추가로 포함하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다.

[0071] 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (c) 가 용액을 55 ℃ 미만으로 냉각시키는 것을 포함하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다. 또다른 구현예에서, 결정질 형태 I 의 제조 방법은 단계 (c) 가 용액을 50 ℃ 미만으로 냉각시키는 것을 포함하는, 상기 단계 (a) ~ (f) 로 정의된 방법을 포함한다.

[0072] 본 발명에 또한 포함되는 것은 하기 단계를 포함하는, 결정질 형태 II 의 제조 방법이다: (a) 2-부탄올 또는 수성 2-부탄올 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 5 ~ 15 중량% 를 60 ℃ ~ 용액의 비등점으로 가열하는 단계; (b) 물 함량이 5 % 부피/부피 미만인 경우, 물을 혼합물에 첨가하여 물 함량이 5 % 부피/부피 이상이 되게 하는 단계; (c) 용액을 10 ℃ 미만으로 냉각시키는 단계; (d) 결과로서 얻어지는 혼합물을 10 ℃ 미만에서 유지하는 단계; 및 (e) 결정질 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트를 단리하는 단계.

[0073] 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 결정질 형태 II 의 제조 방법을 추가로 포함한다: (a) (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 (i) 아세토니트릴 또는 (ii) 수성 아세토니트릴에 첨가하여, 10 ~ 20 중량% 의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드인 조성물을 생성하는 단계; (b) 임의로 물을 조성물에 첨가하여 물 함량이 6 ~ 10 % 가 되게 하는 단계; (c) 임의로 용액을 10 ℃ 미만으로 냉각시키는 단계; (d) 결정을 형성시키는 단계; 및 (e) 결정질 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트를 단리하는 단계.

[0074] 결정질 형태 I 및 II 는 많은 양상에서 매우 안정적이다. 2 가지 형태 모두 저장 조건 하에 안정적이다. 저장 조건 (40 ℃ 에서 11 %RH, 40 ℃ 에서 75 %RH, 60 ℃ 에서 11 %RH 및 60 ℃ 에서 75 %RH) 하에 2 주 후 어떠한 형태로부터도 붕괴 산물이 탐지되지 않았고, 사진 저장 조건 (25 ℃ 에서 1.2 백만 Lux 시간의 광 (D65 램프) 에의 노출) 하에 어떠한 형태로부터도 붕괴 산물이 탐지되지 않았다. 2 가지 형태 모두 물리적 응력 하에서도 안정적이다. 평면 막자 (1000 kgf/㎠) 를 이용한 압축 실험 후 2 가지 형태 모두의 XRD 차트가 변화되지 않았다.

[0075] 순수한 결정질 형태 I 및 II 는 본원에 기재된 특정 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0076] 순수한 결정질 형태 I 은 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0077] (1) 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 온도-수분 활성 범위 I 내에서 (도 4 에 묘사된 바와 같음), 필요한 경우 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반하여, 실질적으로 순수한 결정질 형태 I 을 형성하는 단계, 및 (2) 결과로서 얻어지는 결정질 형태 I 을 단리하는 단계.

[0078] 순수한 결정질 형태 II 는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다: (1) 수성 유기 용매 중 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 온도-수분 활성 범위 II 내에서 (도 4 에 묘사된 바와 같음), 필요한 경우 그의 온도 및/또는 수분 활성을 감소시키면서 교반하여, 결정질 형태 II 를 형성하는 단계, 및 (2) 결과로서 얻어지는 결정질 형태 II 를 단리하는 단계.

[0079] 수분 활성 (water activity) 은 계 중 물의 에너지 상태를 나타내는데 사용되는 열물리적 계수이고, 샘플 위의 물의 증기압을 동일한 온도에서의 순수한 물의 증기압으로 나눈 값으로서 정의된다. 수분 활성은 정전용량 습도계 또는 이슬점 습도계로 측정될 수 있다. 수분 활성은 또한 COSMO-RS 방법에 의해 예측될 수 있다 (Fluid Phase Equililbria, 172 (2000) 43-72).

[0080] (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드는, 예를 들어, WO03/55878 에 기재된 방법에 의해 제조되었다. 7-클로로-벤조[b]티오펜-2-카르복시산은 카르보닐디이미다졸과 반응되어 7-클로로-2-이미다졸릴-카르보닐벤조[b]티오펜을 생성하고, 그 후 (R)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로리드와 반응하여 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 생성했다.

[0081] 상기 제조 방법에 사용된 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드는 예를 들어 결정 (예를 들어, 형태 I, II, 및 그들의 혼합물), 비결정질 생성물, 오일 또는 용액, 바람직하게는 용액일 수 있다. 염화수소화 후 동일한 용기에서 결정화가 수행될 수 있다. 수성 유기 용매는 물 및 1 종 이상의 유기 용매의 혼합물이다. 바람직한 유기 용매는 물-혼화성 유기 용매이고, 더욱 바람직하게는 예를

들어 알코올 (예를 들어, C_{1-6}알칸올 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 및 C_{2-6}알칸디올 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜), 케톤 (예를 들어, C_{3-6}알칸온 예컨대 아세톤, 부탄온), 니트릴 (예를 들어, 아세토니트릴, 프로파노니트릴) 및 에테르 (예를 들어 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란) 이다. 바람직한 용매는 알코올, 니트릴 및 케톤이고, 더욱 바람직한 것은 프로판올, 부탄올, 부탄온 및 아세토니트릴이다.

[0082] 본 발명에서 용액은 결정의 형성 전에 과포화상태이다. 형태 I 및 II 에 대한 온도-수분 활성 범위 간의 경계가 도 4 에서 형태 I 및 II 의 영역을 나누는 선으로서 제시되어 있다.

[0083] 제조 방법 동안 결정 형태가 모니터링될 수 있다. 결정 형태를 구별할 수 있는 임의의 분석 방법을 사용하여 모니터링할 수 있고, XRD 가 가장 바람직한 방법 중 하나이다. 순수한 형태를 제조하기 위해, 원하지 않는 형태가 원하는 형태로 완전히 전환될 때까지 혼합물의 교반이 지속된다.

[0084] 형태 I 의 제조 방법에서, 형태 I 및 II 둘다와 상이한 형태 X 가 일시적으로 출현할 수 있으나, 형태 X 는 형태 I 로 전환될 수 있고, 혼합물의 교반이 지속되는 경우 소멸한다.

[0085] ## *IV. 발명의 제약적 조성물*

[0086] 본원에서 또한 제공되는 본 발명은 결정질 형태 I 을 포함하는 약학적 조성물이다. 본원에서 또한 제공되는 것은 결정질 형태 II 를 포함하는 약학적 조성물이다.

[0087] 결정질 형태 I 및 II 는 이를 필요로 하는 포유류에서 질환 또는 상태를 치료하는 약제를 제조하는데 사용될 수 있고, 상기 포유류는 치료적 유효량의 결정질 형태 I 또는 II 의 투여에 의해 증상이 완화될 것이다. 결정질 형태 I 및 II 는 제시된 질환에 대한 상가적 또는 상승적 치료 유익을 위해 다른 약제와 조합되어 투여될 수 있다. 질환은 아래 제시된 것들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 약제는 제시된 징후에 대해 승인된 약물, 예를 들어 알츠하이머병에 대한 아세틸콜린스테라제 저해제를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0088] 형태 I 은 매우 안정적이고 약품 제조에 사용하기 전에 상당히 긴 시간 동안 저장될 수 있기 때문에, 제조 과정, 즉 활성 구성요소의 제형화가 형태 I 의 일부 또는 전부를 또다른 형태로 전환시키더라도 형태 I 은 약품 제조에서 유용하다.

[0089] 결정질 형태 I 및 II 는 용액 또는 현탁액으로서, 정제, 캡슐 (각각 시한 방출성 및 지속 방출성 제형을 포함함), 환제, 오일, 분제, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 형태로, 또는 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 마찬가지로, 결정질 형태 I 및 II 는 또한 임의의 종래의 경로에 의해, 예를 들어 정맥내 (볼러스 및 주입 둘다), 복강내, 안구내, 피하, 근육내 형태로, 경장, 바람직하게는 경구 (예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로), 또는 경비, 구강, 설하, 경피, 또는 좌제 형태로, 약학 기술분야의 당업자에게 공지된 제형을 사용하여 투여될 수 있다. 또한, 결정질 형태 I 및 II 는 리포솜 등의 형태로 투여될 수 있다. 붕괴제는 전달 시스템 예컨대 소형 단층 베지클, 대형 단층 베지클 및 다층 베지클을 제한없이 포함한다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0090] 정제 또는 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 결정질 형태 I 및 II 는 경구, 비독성 약학적으로 허용가능한 불활성 담체 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 더욱이, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 붕괴제 및 착색제가 또한 혼합물에 포함될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 적합한 윤활제는, 예를 들어, 나트륨 올레에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로리드 등을 포함한다. 적합한 붕괴제는, 예를 들어, 전분, 카르복시메틸 전분 나트륨, 크로스카르멜로스 나트륨 등이다. 적합한 착색제의 예는 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 아마란트, 에리트로신, 타르트라진, 선셋 옐로우 (Sunset Yellow) FCF 등이다.

[0091] 결정질 형태 I 및 II 의 투여 요법은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료되는 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 숙련된 의사 또는 수의사는 상태의 진행의 방지, 대항 또는 저지에 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0092] 하나의 구현예에서 동물에서의 만족스러운 결과는 일일 투여량 약 0.1 ~ 약 600 ㎎ 또는 약 0.01 ~ 약 5 ㎎/동

물 체중 kg 에서 수득되는 것으로 나타난다.

[0093] 제시된 효과를 위해 사용될 때 결정질 형태 I 및 II 의 주사된 정맥내, 피하 또는 근육내 투여량은 약 0.001 ~ 1.0 ㎎/kg 일 것이다. 게다가, 결정질 형태 I 및 II 는 적합한 비강내 베지클의 국소적 사용을 통해 비강내 형태로, 또는 당업자에게 공지된 경피 피부 패치의 형태를 사용하여 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되는, 투여량 투여는 투여 요법 전체를 통하여 간헐적이기보다는 연속적일 수 있다. 경피 전달은 또한 당업자에게 공지된 접근법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0094] 결정질 형태 I 및 II 를 사용하여 치료될 수 있는 질환은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 알츠하이머병의 상태 인지 및 주의력 결핍 증상, 알츠하이머병과 같은 질환과 연관되는 신경변성, 초로성 치매 (경도 인지 손상), 노인성 치매, 정신분열병, 정신병 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 기분 및 정동 장애, 근위축성 측삭경화증, 경계선 인격 장애, 외상성 뇌손상, 뇌종양과 연관되는 행동 및 인지 문제, AIDS 치매 증후군, 다운증후군과 연관되는 치매, 레비소체와 연관되는 치매, 헌팅턴병, 우울증, 범불안장애, 연령관련 황반변성, 파킨슨병, 지발성 안면마비, 픽병, 외상후 스트레스 장애, 과식증 및 거식증을 포함하는 식품 섭취 조절장애, 흡연 중단 및 의존성 약물 중단과 연관된 금단 증상, 질 드 라 뚜렛 증후군, 녹내장, 녹내장과 연관되는 신경변성 또는 통증과 연관되는 증상 또는 지각, 집중력, 학습능력 및/또는 기억력의 향상을 위한 치료 및/또는 예방이다.

[0095] **예시**

[0096] 본 발명은 하기 실시예에 의해 설명되며, 하기 실시예는 어떤 식으로든 제한적인 것으로 의도되지 않는다.

[0097] **실시예 1**

[0098] ***결정질 형태 I 의 제조***

[0099] (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드를 US 2005-0119325 에 기재된 절차에 의해 합성했다. 형태 I 을 제조하기 위해, 1.0 ㎏ 의 화합물을 아세토니트릴 (5 ℓ) 에 용해하고 72 ~ 78 ℃ 로 가열했다. 일단 이 온도에서, 물 (0.5 ℓ) 을 첨가했다. 혼합물을 50 ~ 60 ℃ 로 냉각시켰고, 이때 결정이 보이기 시작하고 형태 I 모결정을 시딩한다. 혼합물을 최소 2 시간 동안 유지한 후, 50 ~ 60 ℃ 의 내부 온도를 유지하면서 아세토니트릴 (20 ℓ) 을 첨가했다. 재료를 5 ~ 10 ℃ 로 냉각시켰다. 결정을 진공 여과에 의해 단리했고 아세토니트릴 (2 ℓ) 로 세척했다. 재료를 40 ℃ 에서 습도 제어되는 진공 오븐 내에서 건조시켜, 0.8 ㎏ 의 순수한 형태 I 을 수득했다.

[0100] **실시예 2**

[0101] ***결정질 형태 I 의 제조***

[0102] 아세토니트릴 (90 ㎖) 및 물 (10 ㎖) 을 실온에서 혼합했다. 1.0 ㎖ 의 이러한 용액을 100.7 ㎎ 의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 에 첨가했다. 이러한 현탁액을 고체 성분이 용해될 때까지 80 ℃ 에서 교반한 후, 온도를 40 ℃ 로 80 분 동안 감소시켰다. 냉각 동안, 자발적 결정화가 52 ℃ 근처에서 관찰되었다. 현탁액에, 2.40 ㎖ 의 아세토니트릴을 서서히 적하한 후, 온도를 10 ℃ 로 60 분 동안 감소시켰다. 현탁액을 동일한 온도에서 15 시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하고 0.20 ㎖ 의 아세토니트릴로 세척했다. 진공 건조 후, 81.1 ㎎ 의 결정질 형태 I 이 회수되었다.

[0103] **실시예 3**

[0104] ***결정질 형태 II 의 제조***

[0105] 아세토니트릴 (90 ㎖) 및 물 (10 ㎖) 을 실온에서 혼합했다. 1.0 ㎖ 의 이러한 용액을 100.9 ㎎ 의 (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트의 결정질 형태 I 에 첨가했다. 이러한 현탁액을 고체 성분이 용해될 때까지 80 ℃ 에서 교반한 후, 온도를 10 ℃ 로 140 분 동안 감소시켰다. 냉각 동안, 자발적 결정화가 51 ℃ 근처에서 관찰되었다. 현탁액을 동일한 온도에서 15 시간 동안 교반한 후, 고체를 여과하고 0.20 ㎖ 의 아세토니트릴로 세척했다. 진공 건조 후, 48.7 ㎎ 의 결정질 형태 II 가 회수되었다.

[0106] **실시예 4**

[0107] ***결정질 형태 II 의 제조***

[0108] (R)-7-클로로-N-(퀴누클리딘-3-일)벤조[b]티오펜-2-카르복사미드 히드로클로리드 모노히드레이트 (462 g) 를 4.75 시간 동안 주위 온도에서 2308.5 ㎖ 아세토니트릴 및 230.85 ㎖ 의 물 중에서 분쇄했다. 생성물을 여과로 단리하고 건조시켜, 314 g 의 단리된 순수한 형태 II 를 수득했다.

[0109] **실시예 5**

[0110] ***수성 아세토니트릴 중 상태도***

[0111] (1) 형태 I 및 II 의 용해도 측정

[0112] 물 농도가 0 ~ 10 v/v % 인 수성 아세토니트릴 중에서 5 ℃ ~ 45 ℃ 의 다양한 온도에서 형태 I 및 II 의 용해도를 측정했다.

[0113] 용해도를 하기 절차에 따라 측정했다. 형태 I 또는 II 결정 및 수성 아세토니트릴을 유리 용기에 첨가했다. 알루미늄 블록으로 제어되는 규정된 온도에서 테플론-코팅된 자석 교반기 막대로 혼합물을 교반했다. 액체 상을 주기적으로 샘플링하고, 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 로 화합물의 농도를 측정했다. 또한 동시에 고체 재료를 수집하여 XRPD 를 사용하여 결정 형태를 확인했다. 농도 변화 추이의 분석시, 안정기 구역을 평형 상태로 식별했고, 이들 농도의 평균 값을 그 상태 하의 "용해도" 로 정의했다. 측정된 용해도가 표 1 에 요약되어 있다.

[0114] **표 1** 용해도 측정의 결과

조건		용해도			안정적 형태 (용해도로부터 추정됨)
물 농도 [v/v %]	온도 [°C]	형태 I	형태 II	형태 X	
0	5	1.0	*	**	I
	25	1.3	*	**	I
2	5	2.4	2.6	**	I
	25	4.1	4.7	4.2	I
	45	8.7	*	9.1	I
3.5	12.5	5.4	5.7	**	I
	37.5	10.0	*	10.3	I
6	5	12.8	11.2	**	II
	25	17.1	16.7	**	II
	45	27.2	29.6	**	I
8.5	12.5	27.6	25.1	**	II
	37.5	44.4	44.4	**	I 및 II
10	5	*	29.7	**	II
	25	47.5	44.6	**	II
	45	71.6	74.5	**	I

[0115]

[0116] * 측정할 수 없었음

[0117] ** 수행하지 않았음

[0118] (2) 용해도 방정식을 JMP 6 (SAS Institute) 을 사용하여 만들었다. 반응 표면 방법 (reaction surface method) 으로, 측정된 용해도 값을 방정식 (1) 에 적용하여 온도 및 물 농도의 함수로서 용해도 모델을 수득했다. W' 및 T' 를 각각 방정식 (2) 및 (3) 로 정의했다. 여기에서, C^*_x, W 및 T 는 각각 특정 결정 형태의 용해도, 수성 아세토니트릴 중 물 농도 (v/v %) 및 온도 (℃) 를 의미한다. 측정된 용해도 값을 2 ~ 10 v/v % 물 농도 및 5 ~ 45 ℃ 내에서 최소 제곱 적합화 방법 (least squares fitting method) 에 적용하여 a, b, c, d 및 f 로부터 상수 값을 결정했다. 2 가지 형태 모두의 2 % - 45 ℃, 형태 II 의 3.5 % - 37.5 ℃ 및 형태 I 의 10 % - 10.0 ℃ 에서 측정된 용해도 값, 정확도 또는 결함의 전망을 배제하여 수식을 만든다.

[0119]
$$C^*_x = Exp(a + b\,W' + c\,T' + d\,W'\,T' + e\,W'^2 + f\,T'^2) \quad (1)$$
$$W' = (W - 6) / 4 \quad (2)$$
$$T' = (T - 25) / 20 \quad (3)$$

[0120] 적합화 결과는 상수가 성공적으로 결정되었음을 보여줬고, 이들 모델은 오직 작은 편차의 범위 내에서 용해도를 기술할 수 있다. 수득된 형태 I 및 II 의 용해도 방정식이 각각 방정식 (4) 및 (5) 에 제시되어 있다.

[0121] $$C^*_I = Exp(2.8448 + 1.2517\,W' + 0.4185\,T' - 0.1086\,W'\,T' - 0.2249\,W'^2 + 0.0681\,T'^2) \quad (4)$$

$$C^*_{II} = Exp(2.8389 + 1.1503\,W' + 0.5101\,T' - 0.0638\,W'\,T' - 0.1888\,W'^2 + 0.0488\,T'^2) \quad (5)$$

[0122] (3) 상태도의 개발

[0123] 동질이상 결정 상 간의 열역학적 관계는 용해도와 일치한다. 용해도 측정 결과에 근거하여, 형태 I 및 II 결정 간의 열역학적 관계는 호변성임이 명백하다. 안정적 결정 형태의 경계가 용해도 측정이 수행된 범위 내에 존재할 것이다. 경계 조건에서, 형태 I 및 II 의 용해도는 동일할 것이다. 따라서, 경계 조건을 방정식 (4) 및 (5) 로부터 유도할 수 있고 방정식 (6) 에 기재된 바와 같이 단순화할 수 있다.

[0124] $$0.0059 + 0.1014\,W' - 0.0916\,T' - 0.0448\,W'\,T' - 0.0361\,W'^2 + 0.0193\,T'^2 = 0 \quad (6)$$

[0125] 경계 방정식 (6) 을 풀어서, 경계 조건을 결정할 수 있다. 방정식을 푼 값이 표 2 에 제시되어 있다. 결과를 도표화하여, 상태도를 도 1 에 나타냈다. 편의상, 방정식 (6) 으로부터 수득된 이러한 경계선을 물 농도의 4 차 방정식에 의해 적합화했다. 이러한 근사식 및 식을 푼 값이 각각 방정식 (7) 및 표 2 에 제시되어 있다.

[0126] $$T = 0.0056W^4 - 0.1305W^3 + 0.2831W^2 + 11.3942W - 31.3235 \quad (7)$$

[0127] **표 2** 경계 방정식을 푼 값

[0128]

물 농도 [%v/v]	온도[°C]	
	방정식 (6)	방정식 (7)
3.0	2.34	2.34
3.5	7.26	7.27
4.0	11.86	11.86
4.5	16.08	16.09
5.0	19.91	19.91
5.5	23.33	23.32
6.0	26.31	26.30
6.5	28.85	28.86
7.0	30.97	30.99
7.5	32.69	32.72
8.0	34.03	34.07
8.5	35.03	35.07
9.0	35.73	35.76
9.5	36.16	36.20
10.0	36.35	36.43

[0129] **실시예 6**

[0130] ***상호전환 시험***

[0131] 실시예 5 에서 수득된 상태도 (도 1) 의 신뢰도를 확인하기 위해 상호전환 시험을 또한 수행했다.

[0132] 용매를 유리 용기에 첨가했고, 온도를 알루미늄 블록으로 제어했다. 동등한 양의 형태 I 및 II 결정을 용기에 첨가했다. 용액을 13 ~ 40 hr 동안 테플론-코팅된 자석 교반기 막대로 교반했다. 고체 성분을 샘플링하고, XRPD 로 분석하여 그것의 결정 형태를 확인했다.

[0133] 결과가 표 3 에 요약되어 있다. 이들 결과는 실시예 5 의 상태도와 일치했다.

[0134] **표 3** 상호전환 시험의 실험 결과

실행	온도 [°C]	물 농도 [v/v %]	결과
1	10	3.0	I
2		3.5	I
3		4.0	II
4		4.5	II
5	20	4.0	I
6		4.5	I
7		5.0	I
8		5.5	II
9		6.0	II
10	30	5.5	I
11		6.0	I
12		6.5	I
13		7.0	I
14		7.5	II

[0135]

[0136] **실시예 7**

[0137] ***수성 아세토니트릴 중 결정화 거동***

[0138] (1) 형태 X

[0139] 용해도 연구에서 또다른 고체 형태로서 형태 X 가 발견되었다. 형태 X 의 전형적인 XRPD 패턴이 도 2 에 제시되어 있다.

[0140] (2) 98 v/v % 수성 아세토니트릴 중 결정화 거동

[0141] 형태 I 결정을 유리 용기 내의 98 v/v % 수성 아세토니트릴에 첨가했다. 그 후, 98 v/v % 수성 아세토니트릴을 첨가하여 혼합물을 형태 I 결정에 대해 40 v/w 배로 만들었다. 혼합물을 테플론-코팅된 자석 교반기 막대로 교반하고 알루미늄 블록으로 80 ℃ 로 가열했다. 결정이 용해된 후, 혼합물을 소정의 온도로 속도 30 ℃/시간 으로 냉각시켰다. 소정의 유지 시간 후, 형태 I 결정을 실험의 목적에 따라 모결정으로서 첨가했다. 침전물을 주기적으로 샘플링하고 XRPD 로 분석했다.

[0142] 98 v/v % 수성 아세토니트릴 시스템 중 초기 침전물이 형태 X 로서 확인되었다. 형태 X 로부터 형태 I 로의 자발적 변환이 16 시간 내에 관찰되지 않았다. 시딩된 실험의 결과로부터, 온도에 관계 없이 형태 I 이 형태 X 보다 더 안정적임을 추정했다. 형태 X 는 84.7 % 수율로 회수될 수 있었다.

[0143] **표 4** 98 v/v % 수성 아세토니트릴 중 결정화 실험의 결과

실행	온도 [°C]	유지 시간 [hr]	결정 형태
1	60	0	X
	40	0	X
	10	0	X
		15	X
		시딩*	
		2	X
		8	X
		27	X(I)**
2	60	0	X
	40	0	X
		16	X
		시딩*	
		2	I+X
		8	I
		27	I
3	60	0	X
	40	0	X
	10	0	X
		15	X
		-	X

[0144]

[0145] * 약 4 % w/w 형태 I 결정

[0146] ** 미량의 형태 I 이 탐지됨

[0147] (3) 98 v/v % 수성 아세토니트릴 중 변환 거동

[0148] 형태 I 결정 및 40 v/w 배 부피의 98 v/v % 수성 아세토니트릴을 유리 용기에 첨가했다. 혼합물을 테플론-코팅된 자석 교반기 막대로 교반하고 알루미늄 블록으로 80 ℃ 로 가열했다. 용해된 후, 용액을 5 ℃ 로 속도 30 ℃/시간 으로 냉각시켰다. 형태 X 의 슬러리에, 10 w/w % 의 형태 I 결정을 5 ℃ 에서 모결정으로서 첨가한 후, 특정 온도에서 제어했다. 주기적으로 고체 재료의 샘플을 XRPD 에 의해 분석했다.

[0149] 형태 X 로부터 형태 I 로의 변환이 주위 온도 초과에서 관찰되었다. 이러한 변환 경향이 5 ℃ 에서도 관찰되었다. 98 v/v % 수성 아세토니트릴 시스템에서, 온도에 관계 없이 형태 I 이 형태 X 보다 더 안정적임이 추정되었지만, 변환 동역학은 저온에서 극히 느렸다.

[0150] **표 5** 98 v/v % 수성 아세토니트릴 중 변환 실험의 결과

실행	온도 [°C]	시간 [hr]	결정 형태
1	5	0*	X
		16	X
		40	X(I)**
2	25	0*	X
		16	I+X
		40	I
3	40	0*	X
		16	I
		40	I

[0151]

[0152] *5 ℃ 에서 시딩 직후

[0153] **미량의 형태 I 이 탐지됨

[0154] (4) 97 v/v % 수성 아세토니트릴 중 변환 거동

[0155] 형태 X 결정 및 97 v/v % 수성 아세토니트릴을 유리 용기에 첨가했다. 알루미늄 블록으로 제어되는 온도에

서 테플론-코팅된 자석 교반기 막대로 혼합물을 교반했다. 고체 성분을 주기적으로 샘플링하고 XRPD 에 의해 분석하여 결정 형태를 확인했다.

[0156] 형태 X 로부터 형태 I 로의 자발적 변환이 모든 실험에서 관찰되었다. 97 v/v % 수성 아세토니트릴에서 온도에 관계 없이 형태 I 이 형태 X 보다 더 안정적임이 추정되었다.

[0157] **표 6** 97 v/v % 수성 아세토니트릴 중 변환 실험의 결과

[0158]

실행	온도 [℃]	시간 [hr]	결정 형태
1	10	1	X
		3	X
		21	I
2	20	1	X
		3	X
		21	I
3	30	1	X
		3	I
		21	I
4	40	1	X
		3	I
		21	I
5	50	1	I
		3	I
		21	I

[0159] **실시예 8**

[0160] ***다양한 용매 중 상호전환 시험***

[0161] 각각 5, 25, 40 및 60 ℃ 에서 3 일 동안 표 7 에 제시된 각각의 유기 용매/물 0.5 ㎖ 중에서 결정질 형태 I 및 II 의 혼합물 (25㎎/25㎎) 을 교반하고, 침전물을 여과한 후, 결정 형태를 XRPD 에 의해 확인했다. 결과가 표 7 에 제시되어 있다.

[0162] **표 7** 다양한 용매 중 상호전환 시험의 결과

용매	물 농도 [v/v%]	온도[°C]			
		5	25	40	60
2-프로판올	0	I(II)	I(II)	I(II)	I
2-프로판올	2	I(II)	I	I	X
2-프로판올	5	I	I	I	I
2-프로판올	10	II	I	I	sol
1-프로판올	0	I/X	I/X	I/II	I/II
1-프로판올	2	I	X	I	sol
1-프로판올	5	I	I	I(II)	sol
1-프로판올	10	II	sol	sol	sol
아세톤	0	I	I/II	I/X	-
아세톤	2	I	I	I	-
아세톤	5	I	I	I	-
아세톤	10	II	I	I	-
1-부탄올	0	I	I	I	I
1-부탄올	2	I	I	I	I
1-부탄올	5	II	I	I	I
1-부탄올	10	II	sol	Sol	sol
2-부탄올	0	I	I	I	I
2-부탄올	2	I	I	I	I
2-부탄올	5	II	I	I	I
2-부탄올	10	II	II	II	sol
아세토니트릴	0	I/II	I	I	I
아세토니트릴	2	I/II	I	I	I
아세토니트릴	5	II	I	I	I
아세토니트릴	10	II	II	I/II	sol
2-부탄온	0	I	I/X	I/X	I/X
2-부탄온	2	II	I	I	I
2-부탄온	5	II	II	II	I
2-부탄온	10	II	sol	sol	sol

I: 형태 I
II:형태 II
I(II): 형태-I (소량의 형태-II)
I/II: 형태-I/II 혼합물
I/X: 형태-I/X 혼합물
Sol: 용액

[0163]

[0164] **실시예 9**

[0165] ***다양한 온도에서 물 농도 및 수분 활성의 값 간의 관계***

[0166] 다양한 온도 (즉, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 및 60 ℃) 에서 다양한 유기 용매 (즉, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 2-부탄온, 및 아세토니트릴) 중 다양한 물 농도 (즉, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 및 20 v/v %) 의 수분 활성 값을 Cosmo-RS 방법에 기초하여 COSMOTHERME 버전 2.1 을 사용하여 계산했다.

[0167] 다양한 온도 (즉, 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 및 35 ℃) 에서 형태 I 및 형태 II 사이의 경계선 (방정식 (6)) 상의 물 농도의 값 (v/v %) 을 계산했고, 다양한 온도에서 수분 활성 값 대 물 농도의 도표 (도 3) 에 대한 3차 방정식의 회기 곡선을 사용하여 수분 활성 값으로 전환했다. 표 8 은 상태도의 경계선 상의 물 함량 (v/v %) 및 수분 활성 값 간의 관계를 나타낸다. 수분 활성 값 및 상응하는 온도를 양호한 상관관계 (상관 계수: 0.997) 의 방정식 (7) 에 의해 적합화했다.

[0168] $$T=183X-64.2 \quad (7)$$

[0169] **표 8** 다양한 온도에서 물 농도 (v/v %) 및 물 활성 값 간의 관계

온도 [°C]	물 농도 [V/V %]	수분 활성
0	2.77	0.349
5	3.27	0.382
10	3.79	0.411
15	4.37	0.437
20	5.01	0.460
25	5.77	0.483
30	6.76	0.509
35	8.48	0.551

[0170]

[0171] 상호전환 시험 결과를 도표화하고, 방정식 (7) 에 의한 경계선을 도 4 에 제시된 형태 I 및 형태 II 의 상태도 위에 도시했다. 모든 실험된 용매계에서 경계선은 형태 I 및 형태 II 를 대략적으로 분리했다.

[0172] **실시예 10**

[0173] ***결정질 형태 I 의 결정화***

[0174] (1) 1-프로판올

[0175] 결정질 형태 I (100.1 ㎎) 을 70 ℃ 에서 1 ㎖ 의 1-프로판올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 60 ℃ 로 20 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 1-프로판올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 교반하면서 110 분 동안 다시 5 ℃ 로 서서히 냉각시켰다. 그 후 3 ㎖ 의 1-프로판올을 거기에 첨가하고, 혼합물을 5 ℃ 에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (11.1 ㎎) 을 수득했다.

[0176] (2) 2-프로판올

[0177] 결정질 형태 I (100.1 ㎎) 을 90 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-프로판올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 25 ℃ 로 130 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 2-프로판올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 다시 5 ℃ 로 서서히 냉각시키고, 3 ㎖ 의 2-프로판올을 첨가했다. 혼합물을 5 ℃ 에서 4 일 동안 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (48.9 ㎎) 을 수득했다.

[0178] (3) 1-부탄올

[0179] 결정질 형태 I (100.0 ㎎) 을 60 ℃ 에서 1 ㎖ 의 1-부탄올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시키고, 1 ㎖ 의 1-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 25 ℃ 로 70 분 동안 서서히 냉각시키고, 3 ㎖ 의 1-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 다시 5 ℃ 로 서서히 냉각시키고, 5 ℃ 에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (29.0 ㎎) 을 수득했다.

[0180] (4) 2-부탄올

[0181] 결정질 형태 I (100.0 ㎎) 을 90 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-부탄올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 60 ℃ 로 60 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 2-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 25 ℃ 로 70 분 동안 서서히 냉각시키고, 3 ㎖ 의 2-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 다시 5 ℃ 로 서서히 냉각시키고, 5 ℃ 에서 밤새 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (52.1 ㎎) 을 수득했다.

[0182] (5) 아세톤

[0183] 결정질 형태 I (100.2 ㎎) 을 환류 하에 1.3 ㎖ 의 아세톤/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 25 ℃ 로 70 분 동안 서서히 냉각시키고, 1.3 ㎖ 의 아세톤을 거기에 첨가했다. 혼합물을 5 ℃ 로 서서히 냉각시키고, 3.9 ㎖ 의 아세톤을 거기에 첨가했다. 혼합물을 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (74.5 ㎎) 을 수득했다.

[0184] (6) 2-부탄온

[0185] 결정질 형태 I (100.3 ㎎) 을 60 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-부탄온/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 4 ㎖ 의 2-부탄온을 거기에 첨가했다. 혼합물을 25 ℃ 로 70 분 동안 서서히 냉각시키고, 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 I (70.0

mg) 을 수득했다.

[0186] **실시예 11**

[0187] ***결정질 형태 II 의 결정화***

[0188] (1) 1-프로판올

[0189] 결정질 형태 I (100.0 mg) 을 60 ℃ 에서 1 ㎖ 의 1-프로판올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 110 분 동안 서서히 냉각시키고, 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (11.0 mg) 를 수득했다.

[0190] (2) 2-프로판올

[0191] 결정질 형태 I (100.3 mg) 을 90 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-프로판올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 170 분 동안 서서히 냉각시키고, 5 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (40.2 mg) 를 수득했다.

[0192] (3) 1-부탄올

[0193] 결정질 형태 I (100.1 mg) 을 70 ℃ 에서 1 ㎖ 의 1-부탄올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 130 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 1-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (31.6 mg) 를 수득했다.

[0194] (4) 2-부탄올

[0195] 결정질 형태 I (100.2 mg) 을 90 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-부탄올/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 170 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 2-부탄올을 거기에 첨가했다. 혼합물을 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (54.7 mg) 를 수득했다.

[0196] (5) 아세톤

[0197] 결정질 형태 I (100.3 mg) 을 환류 하에 1.2 ㎖ 의 아세톤/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 110 분 동안 서서히 냉각시키고, 1 ㎖ 의 아세톤을 거기에 첨가했다. 혼합물을 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (36.4 mg) 를 수득했다.

[0198] (6) 2-부탄온

[0199] 결정질 형태 I (100.2 mg) 을 60 ℃ 에서 1 ㎖ 의 2-부탄온/물 (9:1(v/v)) 에 용해시켰다. 혼합물을 5 ℃ 로 110 분 동안 냉각시켰다. 그 후, 4 ㎖ 의 2-부탄온을 거기에 첨가했다. 혼합물을 4 일 동안 5 ℃ 에서 교반했다. 결정을 진공 속에서 여과에 의해 단리하고, 실온에서 공기 하에 건조시켜, 결정질 형태 II (76.7 mg) 를 수득했다.

[0200] **실시예 12**

[0201] ***형태 I 및 II 의 물리적 데이타***

[0202] (1) 분말 X-선 회절 (XRD)

[0203] 회절 패턴을 실내 온도 및 습도에서 Rigaku RINT-TTRIII 회절계를 사용하여 Cu Kα 방사선으로 취했다. 회절각, 2Θ 를 3 에서 40 까지 속도 2°/분 로 단계 크기 0.02° 로 스캔했다. 이러한 분석의 결과가 도 5 및 6 에 제시되어 있으며, 이는 내부 실리콘 표준과 비교되는 것과 동일하다.

[0204] (2) 용해도

[0205] 과량의 샘플, 형태 I 및 II 를 물에 현탁시키고, 20 분 동안 각각 25 ℃ 또는 37 ℃ 에서 진탕시켜 평형시켰다. 용해된 화합물의 양을 Waters alliance HPLC system 2695 을 사용하여 UV 210 nm 로 탐지하여 결정했다. 이러한 분석의 결과가 표 9 에 제시되어 있다.

[0206] **표 9** 결정질 형태 I 및 II 의 물 중 용해도

온도	형태 I	형태 II
25 °C	39 mg/mL	30 mg/mL
37 °C	90 mg/mL	54 mg/mL

[0207]

[0208] (3) 흡습성

[0209] 형태 I 및 II 의 흡습성을 25 ℃ 에서 10 %RH ~ 90 %RH 에서, 표면 측정 시스템, DVS-1 을 사용하여 조사했다.

형태 I 에는 흡습성이 없었다. 한편, 형태 II 에는 흡습성이 있었고, 약 1 mol 의 채널 물의 흡수 및 탈수에 의해 10 %RH ~ 90 %RH 에서 대략 4 % 의 물 값이 증가 및 감소했다.

[0210] **참조에 의한 포함**

[0211] 본원에서 언급된 모든 특허, 공개된 특허 출원 및 다른 참조문헌의 전문이 본원에 명백히 참조로 포함된다.

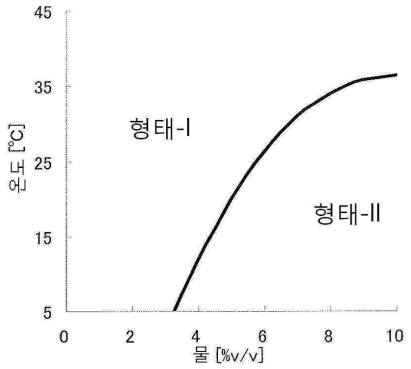
[0212] **등가물**

[0213] 당업자는 본원에 기재된 특정 절차에 대한 다수의 등가물을 인지하거나, 단지 일상적 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 여겨지며 하기 청구항에 의해 포괄된다.

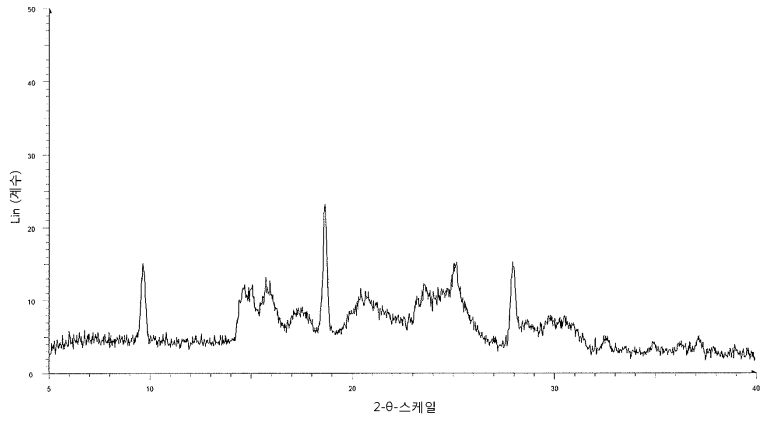
더욱이, 본원에 제공된 임의의 수치 또는 알파벳 범위는 그러한 범위의 상한 및 하한 값을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 하나 이상의 구현예에서, 임의의 목록 또는 분류는 목록 독립적 구현예들의 속기 또는 간편한 방식을 나타내는 것으로 의도된다; 그렇게, 목록의 각 일원은 별도의 구현예로 여겨져야 한다.

도면

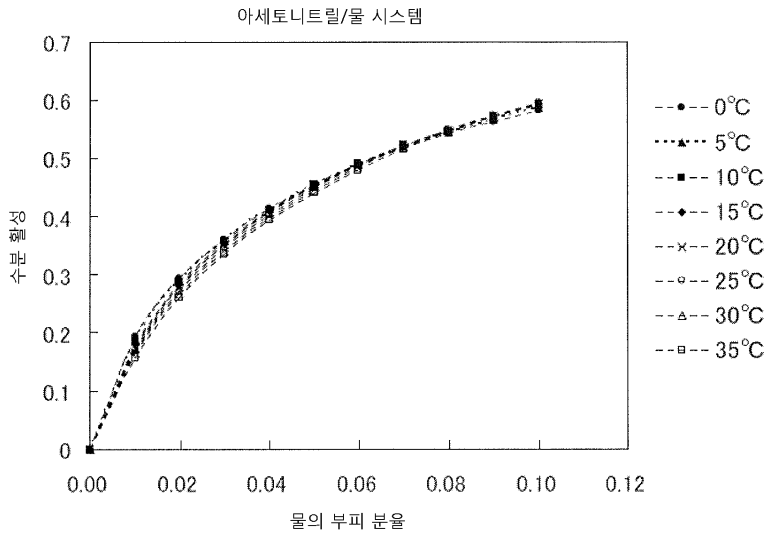
도면1



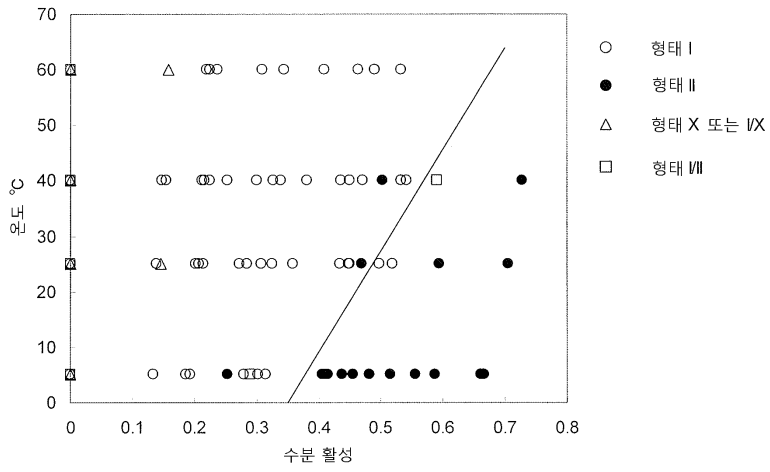
도면2



도면3

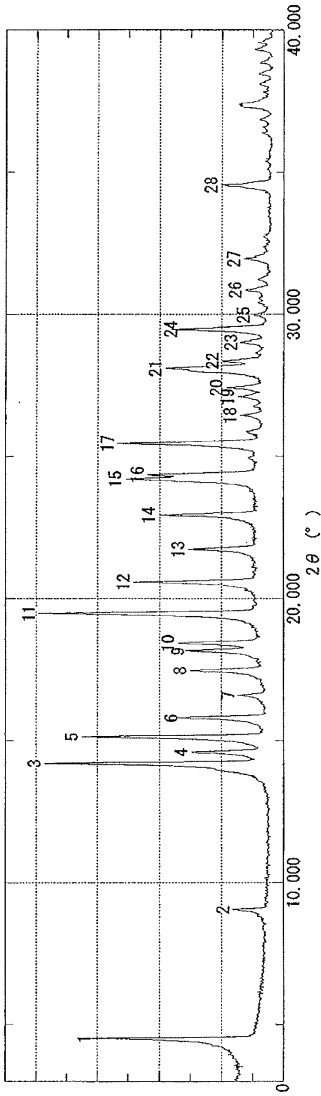

아세토니트릴/물 시스템
수분 활성
물의 부피 분율
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0°C
5°C
10°C
15°C
20°C
25°C
30°C
35°C

도면4


온도 °C
수분 활성
70
60
50
40
30
20
10
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
형태 I
형태 II
형태 X 또는 I/X
형태 I/II

도면5

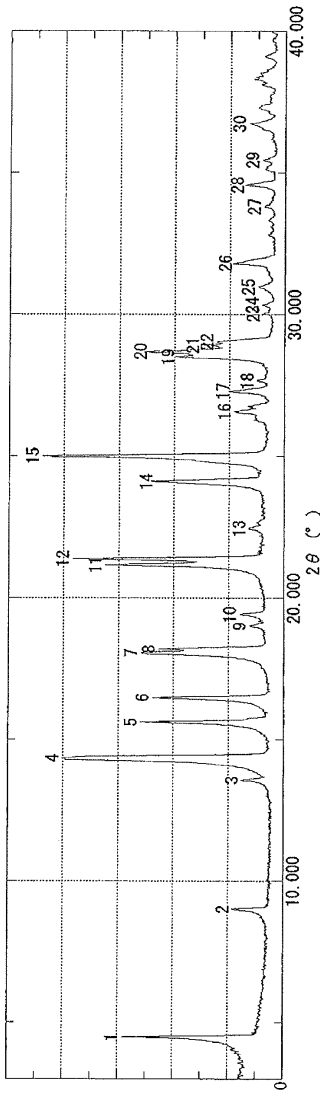
(결정질 형태 I)



No.	2θ	상대 강도	No.	2θ	상대 강도
1	4.50	77	16	24.36	56
2	9.04	21	17	25.46	68
3	14.20	98	18	26.44	18
4	14.60	38	19	27.10	19
5	15.14	83	20	27.42	24
6	15.80	42	21	28.10	49
7	16.60	19	22	28.36	25
8	17.48	39	23	29.02	18
9	18.16	39	24	29.48	42
10	18.44	43	25	29.98	13
11	19.48	100	26	30.86	16
12	20.58	62	27	31.96	17
13	21.74	39	28	34.56	26
14	22.94	51			
15	24.20	65			

도면6

(결정질 형태 II)



No.	2θ	상대 강도	No.	2θ	상대 강도
1	4.48	67	16	26.58	21
2	9.00	21	17	27.30	22
3	13.58	17	18	27.66	12
4	14.34	92	19	28.50	45
5	15.62	60	20	28.70	56
6	16.48	55	21	28.92	35
7	18.06	60	22	29.04	29
8	18.20	52	23	30.04	9
9	19.02	15	24	30.34	10
10	19.44	19	25	30.98	12
11	21.16	74	26	31.82	21
12	21.38	88	27	33.82	9
13	22.46	15	28	34.58	16
14	24.10	54	29	35.46	10
15	25.00	100	30	36.74	15