

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0086071
(43) 공개일자 2009년08월10일

(51) Int. Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7009361
(22) 출원일자 2007년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년05월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/023683
(87) 국제공개번호 WO 2008/060487
국제공개일자 2008년05월22일
(30) 우선권주장
60/865,077 2006년11월09일 미국(US)
60/985,406 2007년11월05일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자
알렌 더글라스 제이.엠.
미국 코네티컷주 06320 뉴 런던 오션 애비뉴 549
캐스틸 멜리사 진
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세

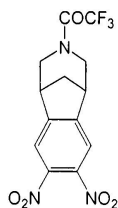
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 니코틴 중간체의 다형체

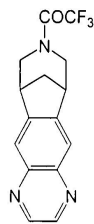
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 II, III 및 IV의 화합물의 결정 형태 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다:

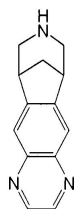
화학식 II



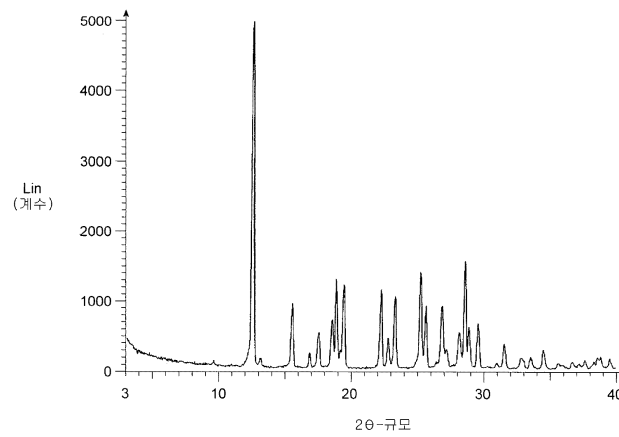
화학식 III



화학식 IV



대표도



(72) 발명자

데몬 데이비드 번스

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
화이자 글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

휴스턴 트라비스 리

미국 인디애나주 47909 라파예트 헨드릭슨 레인
3240

코즈텍키 리엔 헬렌

미국 인디애나주 46208 인디애나폴리스 노스 켄우
드 애비뉴 4918

특허청구의 범위

청구항 1

- a) 바레니클린의 총 중량에 대해 2중량% 미만의 제 1 불순물 N-포밀바레니클린, 및
b) 바레니클린의 총 중량에 대해 2중량% 미만의 제 2 불순물 N-카복시바레니클린 부가물을 포함하는, 인간에게 투여하기에 적합한 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 포함하는 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
제 1 및 제 2 불순물이 1 중량% 미만인 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
바레니클린의 조성물이 경피 패치를 포함하며, 여기서 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C가 분산된 미립자 현탁액인 조성물.

청구항 4

유기 비-염소화 용매를 포함하는 결정화 용매 또는 용매 조합물로부터 바레니클린을 결정화시키는 단계를 포함하는, a) 2중량% 미만의 N-포밀바레니클린, 및 b) 2중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물을 포함하는, 인간에게 투여하기에 적합한 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 형성하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,
a) 1중량% 미만의 N-포밀바레니클린, 및 b) 1중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물을 포함하는, 인간에게 투여하기에 적합한 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 형성하는 방법.

청구항 6

제 4 항에 있어서,
비-염소화된 용매 또는 용매 조합물이 톨루엔, 자일렌, 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, n-헵탄, 옥탄, 노난 및 데칸으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,
용매 또는 용매 조합물이 톨루엔 및 n-헵탄인 방법.

청구항 8

제 4 항에 있어서,
시딩(seeding)을 이용하여 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C의 더 작은 크기의 입자를 제조하는 것을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

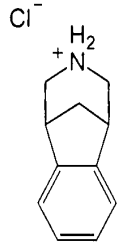
<1> 본 발명은 바레니클린(varenicline) 유리 염기를 포함하는 바레니클린 타르트레이트를 제조하는 방법에 이용되

는 중간체의 결정 형태에 관한 것이다.

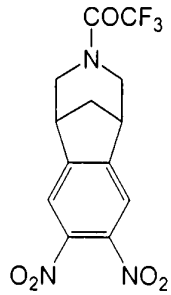
배 경 기 술

<2> 하기 화학식 V의 바레니클린 타르테이트는 금연을 촉진하는데 이용되는 FDA 승인된 약물이다. 하기 화학식 I 내지 IV의 화합물은 화학식 V의 화합물의 합성에서의 중간체이다:

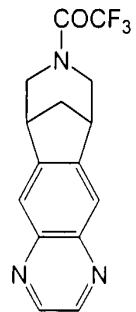
화학식 I



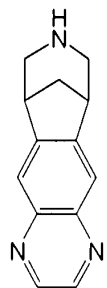
화학식 II



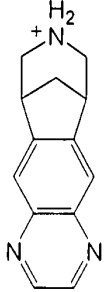
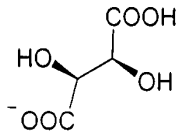
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



<7>

<8> 화학식 V의 바레니클린 타르트레이트는 미국 특허 제6,890,925호에서 단리되고 특징이 규명되었다. 화학식 V의 바레니클린의 중간체(화학식 I, II 및 III의 화합물) 및 유리 염기(화학식 IV의 화합물)는 미국 특허 제 6,410,550호에서 단리되고 일반적으로 특징이 규명되었다. 이들 특허의 개시 내용은 본원에 참고로 혼입되어 있다.

<9> 화학식 I의 중간체는 알려져 있고 다음과 같이 확인된다:

	CAS 명칭: 1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀-2,3,4,5-테트라하이드로-, 하이드로클로라이드 CAS 번호: 230615-52-8 분자식: $C_{11}H_{13}N \cdot HCl$ 분자량: 195.69
--	--

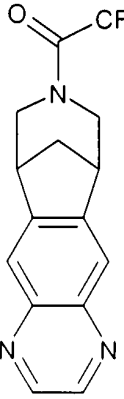
<10>

<11> 화학식 II의 중간체는 알려져 있고 다음과 같이 확인된다:

	CAS 명칭: 1,5-메타노-1H-3-벤즈아제핀-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-다이니트로-3-(트라이플루오로아세틸) CAS 번호: 230615-59-5 분자식: $C_{13}H_{10}F_3N_3O_5$ 분자량: 345.23
--	---

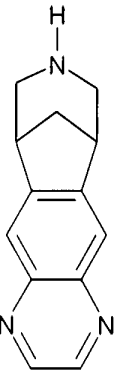
<12>

<13> 화학식 III의 중간체는 알려져 있고 다음과 같이 확인된다:

	CAS 명칭: 6,10-메타노-6H-피라지노[2,3-h][3]벤즈아제핀, 7,8,9,10-테트라하이드로-8-(트라이플루오로아세틸) CAS 번호: 230615-70-0 분자식: $C_{15}H_{12}F_3N_3O$ 분자량: 307.27
---	--

<14>

<15> 바레니클린의 유리 염기인 화학식 IV의 중간체는 알려져 있고 다음과 같이 확인된다:

	CAS 명칭: 6,7,8,9-테트라하이드로-6H-피라지노[2,3-h][3]벤즈아제핀 분자식: $C_{13}H_{13}N_3$ 분자량: 211.26
--	---

<16>

<17> 바레니클린의 유리 염기인 화학식 IV의 화합물 뿐만 아니라, 화학식 II 및 III의 단리된 화합물은 이전에 합성되거나, 단리되거나, 심지어 특성이 규명된 적이 없었던 결정 형태 상태로 존재하는 것으로 발견되었다.

<18> 일반적으로, 본 발명은 개별적으로 및/또는 서로 혼합된 화학식 II, III 및 IV의 화합물의 이전에 알려져 있지 않고 특성이 규명되지 않은 결정 형태, 또는 이전에 단리되었지만 특성이 규명되지 않은 결정 형태에 관한 것이다. 화학식 I의 출발 물질은, 측정된 한, 단일 결정 형태를 갖는 것으로 특성이 규명되었지만, 화학식 II, III 및 IV의 화합물은 각각 2가지 이상의 별개의 결정 형태(화학식 II 및

<19> III의 화합물) 또는 4가지 이상의 별개의 결정 형태(화학식 IV의 화합물)를 갖는 것으로 발견되었다.

<20> 발명의 요약

<21> 본 발명의 목적은 화학식 I 내지 IV의 중간체의 결정 형태를 제공하는 것이다.

<22> 본 발명의 또다른 목적은 이전에 합성되거나 단리되거나 특징화되지 않은 화학식 II, III 및 IV의 중간체 화합물의 결정 형태를 제공하는 것이다.

<23> 본 발명의 또다른 목적은 종래 기술의 방법으로 본질적으로 제조되지만 단리된 결정 형태로서 특징이 규명되지 않은, 본질적으로 순수한 형태인 이런 결정 형태 및/또는 결정 형태의 혼합물로서의 이런 결정 형태를 제공하는 것이다.

<24> 본 발명의 추가의 목적은 특정한 특성이 확인된 이런 결정 형태를 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이다.

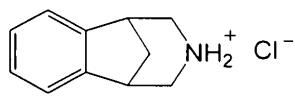
<25> 본 발명의 추가의 목적은 바레니클린의 총 중량에 대해 2중량% 미만의 N-포밀바레니클린 부가물 및 바레니클린의 총 중량에 대해 2중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물을 포함하는, 인간에게 투여하기에 적합한 실질적

으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

- <26> 본 발명의 추가의 목적은 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C가 미립자 현탁액인 경피 패치 중의 바레니클린 조성물을 제공하는 것이다.
- <27> 본 발명의 추가의 목적은 유기 비-염소화된 용매를 포함하는 결정화 용매 또는 용매 혼합물로부터 바레니클린을 결정화시키는 단계를 포함하는, a) 2중량% 미만의 N-포밀바레니클린 및 b) 2중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물을 포함하는, 인간에 투여하기에 적합한 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 형성하는 방법을 제공하는 것이다.
- <28> 본 발명의 추가의 목적은 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 분리하는데 이용되는 결정화 용매 또는 용매 조합물이 유기 비-염소화된 용매를 포함하는 방법을 제공하는 것이다.
- <29> 본 발명의 또다른 목적은 비-염소화 용매 또는 용매 조합물이 톨루엔, 자일렌, 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, n-헵탄, 옥탄, 노난 및 데칸으로 구성된 군에서 선택되는 방법을 제공하는 것이다.
- <30> 본 발명의 또다른 목적은 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C의 더 작은 크기의 입자를 제조하기 위한 시딩(seeding) 단계를 추가로 포함하는 방법을 제공하는 것이다.
- <31> 본 발명의 이들 및 다른 목적, 특징 및 이점은 하기의 논의 및 도면에서 보다 명확해질 것이다.

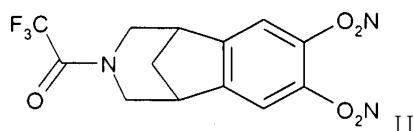
발명의 상세한 설명

- <46> 하기 화학식 I의 결정 형태



- <47> I
- <48> 화학식 I의 화합물은, 이제까지 측정된 바로는, 단일한 결정 형태인 형태 A로만 특성이 규명되었다. 화학식 I의 화합물의 형태 A의 x-선 분말 회절 패턴이 도 1에 제공되어 있다.
- <49> CuK α 조사를 이용한 시멘스(Siemens) D5000 회절계를 이용하여 x-선 분말 회절 패턴을 생성하였다. 장치에 라인 포커스 X-선 튜브를 장착하였다. 튜브 전압 및 전류량은 각각 40kV 및 30mA로 설정되었다. 발산 및 분산 슬릿은 1mm에서 설정되었고, 수용 슬릿은 0.6mm에서 설정되었다. 회절된 CuK α 1 조사($\lambda=1.54056\text{\AA}$)를 솔(Sol)-X 에너지 분산 X-선 검출기를 이용하여 측정하였다. 3.0 내지 40° 2θ까지 2.4° 2θ/분(1초/0.04° 2θ 단계)에서 0.2θ 연속 스캔을 이용하였다. 알루미늄 표준물(NIST 표준 참고 물질 1976)을 분석하여 장치 배열을 확인하였다. BRUKER AXS DIFFRAC PLUS 소프트웨어 2.0 버전을 이용하여 자료를 수집하고 분석하였다. 석영 홀더에 시료를 위치시킴으로써 시료를 분석을 위해 준비시켰다. 시료 분말을 유리 슬라이드 또는 등가물로 눌러서 랜덤 표면과 적절한 시료 높이가 보장되게 하였다. 그런 다음 시료 홀더를 브루커(Bruker) 장치에 놓고 상기 규정된 장치 변수를 이용하여 분말 x-선 회절 패턴을 수집하였다. 이런 X-선 분말 회절 분석과 연관된 측정 차이점은 (a) 시료 제조상의 오차(예를 들면 시료 높이), (b) 장치 오차, (c) 보정 오차, (d) 조작자 오차(피크 위치를 측정할 때 존재하는 오차를 포함한다) 및 (e) 물질의 성질(예를 들면 바람직한 배향 오차)를 포함하는 다양한 인자로부터 생성된다. 보정 오차와 시료 높이 오차는 종종 모든 피크를 동일한 방향으로 이동시킨다. 평평한 홀더를 이용하는 경우 시료 높이의 작은 오차가 X-선 분말 회절 피크 위치에서 큰 변위를 야기할 것이다. 조직적인 연구는 1mm의 시료 높이 차이가 1° 2θ 정도의 높은 피크 이동을 야기할 수 있음을 보여주었다(문헌[Chen et al.; J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 26, 63]). 이들 이동은 X-선 회절 패턴(diffraction pattern)으로부터 확인될 수 있고, 이동을 보상(모든 피크 위치 값에 대해 조직적인 보정 인자를 적용함으로써)하거나 또는 장치를 재보정함으로써 제거될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 피크 위치가 일치하도록 조직적인 보정 인자를 적용함으로써 다양한 장치로부터의 측정치에서의 차이를 수정하는 것이 가능하다.

- <50> 화학식 II의 화합물의 결정 형태



- <51> II
- <52> 화학식 II의 화합물은 2가지 이상의 결정 형태를 갖는 것으로 측정되었고, 2가지가 하기 형태 A 및 형태 B로 명

명되었다.

<53> 형태 A는 다양한 온도 조건 하에서 아이소프로필 알콜, 메탄올, THF, 물, 물/아세토니트릴과 같은 용매 시스템 중에서 화학식 II의 화합물을 증발시키거나 슬러리화시킴으로써 획득되었다.

<54> 형태 B는 유기 용매 슬러리, 신속 증발 및 포화 용액으로부터의 여과물의 느린 냉각을 포함하는 방법에 의해 획득되었다. 결정화는 포화 용액의 신속 냉각(크래쉬(crash) 냉각) 및 반응매(antisolvent) 첨가에 의한 신속한 침전(용매/반용매 결정화)을 포함하였다.

<55> 형태 B는 주로 에틸 아세테이트와 메틸 에틸 케톤의 신속한 증발 및 용매:반용매로부터 획득되었다. 다이클로로메탄, 에틸 아세테이트, 메탄올 및 톨루엔에서 수행된 연구는 형태 A가 주위 온도 및 60℃에서 형태 B에 비해 보다 안정함을 나타내었다. 형태 A는 약 177℃의 융점을 갖고, 형태 B는 약 170℃의 융점을 갖는다.

<56> 형태 A는 P21/c 스페이스 기를 갖는 단사정계 결정 시스템을 갖는 것으로 측정되었다. 단위 셀 변수는 다음과 같다: $a=9.6\text{\AA}$, $b=7.7\text{\AA}$, $c=18.7\text{\AA}$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=96.9^\circ$, 셀 부피 = $1381.8\text{\AA}^3$.

<57> 형태 B는 P-1 스페이스 기를 갖는 삼사정계 결정 시스템을 갖는 것으로 측정되었다. 단위 셀 변수는 다음과 같다: $a=8.2\text{\AA}$, $b=9.5\text{\AA}$, $c=9.8\text{\AA}$, $\alpha=81.4^\circ$, $\beta=80.6^\circ$, $\gamma=67.8^\circ$. 셀 부피 = $697.4\text{\AA}^3$.

<58> 표 1은 형태 A 및 B의 x-선 분말 회절 패턴을 표로 비교하고 있다(약 33° 2θ까지, 상기 개시된 바와 같은 시멘스 D5000 회절계로 생성; 도 2a 및 2b 참고). 약 2% 보다 큰 상대 강도를 갖는 반사가 포함된다.

표 1

형태 A 2θ (°)	형태 A 상대 강도(%)	형태 B 2θ (°)	형태 B 상대 강도(%)
9.2	6.5	9.2	16.9
9.5	2.5	10.1	3.7
12.4	2.5	14.0	13.9
14.0	100.0	14.3	71.9
14.7	2.7	15.7	3.1
15.1	2.7	16.8	58.2
15.8	3.6	18.5	15.8
18.1	17.1	19.3	22.1
18.5	7.5	19.9	73.9
19.8	15.0	20.2	96.8
21.3	3.0	21.4	14.8
21.9	8.5	21.9	14.7
22.3	2.5	22.8	13.3
22.9	17.9	23.1	8.1
23.4	14.5	23.5	100.0
25.0	19.5	24.3	13.7
27.2	2.8	25.3	12.9
28.3	17.1	26.1	25.8
30.0	3.5	26.3	19.3
30.6	8.8	28.3	9.4
31.2	4.0	28.8	35.2
		30.9	7.1
		31.2	4.3
		31.5	6.6
		32.5	4.2
		33.1	30.6

<59>

표 2

형태 A 2θ (°)	형태 B 2θ (°)
9.5	10.1
14.0	14.3
14.7	19.3
15.1	20.2
18.1	24.3
25.0	33.1

<60>

- <61> 상기 확인된 화학식 II의 화합물의 2가지 결정 형태가 생성되었고 형태 A 및 형태 B로 명명되었다. 형태 A는 약 177℃에서 용융이 개시되는 무수성, 비흡습성 결정 형태이다.
- <62> 형태 B는 가열시 형태 A로 전환되는 무수성, 비흡습성 결정 형태이다. 주위 온도 및 60℃에서 형태 A는 형태 B보다 더 안정하다.
- <63> 다양한 용매 및 조건을 이용하여 A 및 B 결정 형태를 개별적으로 또는 혼합하여 제공하였다. 표 3 및 4는 용매 및 조건을 생성된 결과와 함께 요약한다.

표 3

<64>

용매	조건	결과
아세토니트릴(ACN)	빠른 증발	A+B
	슬러리	A
	느린 냉각	A+B
	포화 용액의 크래쉬 냉각	A
메틸렌 클로라이드(DCM)	빠른 증발	A+B
	슬러리	A
	느린 냉각	A
다이에틸 에터	빠른 증발	A+B 소량
	슬러리	A
	느린 냉각	A
에탄올(EtOH)	빠른 증발	A+B
	슬러리	A
	느린 냉각	A+B
	슬러리	A
	느린 냉각	A
	포화 용액의 크래쉬 냉각	A+B
메틸 에틸 케톤(MEK)	빠른 증발	B
	슬러리	A
	느린 냉각	A+B 소량
	포화 용액의 크래쉬 냉각	B
테트라하이드로푸란(THF)	빠른 증발	B+A
	슬러리	A
	느린 냉각	A
	슬러리	A
	슬러리 (60℃)	A
	느린 냉각	A+B
EtOH, EtOAc, 에터, 아이소프로필 알콜(IPA), MeOH 및 톨루엔의 느린 냉각으로부터 단리	60℃에서 유지되는 빠른 증발 고형물	A+B

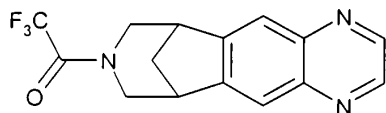
표 4

<65>

용매	반용매	결과
ACN	에터	A+B
메탄올(MeOH)	헥산 및 에터	A+B
THF	H ₂ O	B

<66>

화학식 III의 화합물의 결정 형태



III

<67>

<68>

형태 A를 미국 특허 제6410550호에 개시된 종래 기술의 합성으로부터 수득하였다. 하나의 추가의 고형 상태를 유기 용매 슬러리, 빠른 증발 및 포화 용액으로부터의 여과물의 느린 냉각을 포함하는 공정동안 확인하였다. 결정화는 포화 용액의 빠른 냉각(크래쉬 냉각) 및 반응매 첨가에 의한 빠른 침전(용매/반응매 결정화)을 포함하였다. 새로운 결정 형태가 메탄올 및 아이소프로필 에터 중의 용매/반응매 증발로부터 생성되었다. 고형물은 이전에 공지된 물질(형태 A, 출발 물질) 및 제 2 결정 물질(형태 B)의 혼합물로 판단되었다. 형태 B는 형태 A와의 혼합물로 관찰되었지만 순수한 고형물 상으로 분리되지 않았다. 형태 A는 열역학적으로 안정한 고형 상태 형태인 것으로 보인다.

<69>

화학식 III의 화합물의 형태 A는 결정성, 무수성, 비-흡습성 고형물이다. 화학식 III의 화합물의 형태 A+B는 결정성, 무수성, 비-흡습성 고형물이다.

<70>

결정 형태 제조 및 방법

<71>

분석적 X-선 분말 회절(XRPD)

<72>

상기 개시된 바와 같이 시멘스 D5000 회절계를 이용하여 형태 A X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다.

<73>

120° 의 2θ 범위를 갖는 CPS(곡선 위치 민감성) 검출기가 장착된 이넬(Inel) XRG-3000 회절계를 이용하여 형태 A+B X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. 0.03° 2θ의 해상도에서 약 4° 2θ에서 출발하여 CuK α 조사(파장 1:1.54056)를 이용하여 실시간 자료를 수집하였다. 튜브 전압 및 전류량을 각각 40kV 및 30mA로 설정하였다. 모노크로매터 슬릿을 5mm에서 160μm에 의해 설정하였다. 패턴을 2.5 내지 40° 2θ에서 디스플레이하였다. 시료를 얇은 벽형 유리 모세관에 채워서 분석을 위해 준비하였다. 데이터 수집동안 모세관이 회전하도록 허용하는 모터가 달린 각도계 상에 각각의 모세관을 올려놓았다. 시료를 5분동안 분석하였다. 규소 참고 기준을 이용하여 장치 보정을 수행하였다.

<74>

시료 준비

<75>

형태 A + B

<76>

메탄올(700μl) 분취액을 화학식 III의 화합물(40mg)에 첨가하였다. 용액을 0.2μm 필터를 통해 아이소프로필 에터(1000μl)를 함유하는 바이얼로 여과하였다. 침전이 관찰되지 않았다. 바이얼을 캡핑하고 하루동안 후드에 두었다. 고형물이 관찰되지 않았다. 그런 다음, 시료를 냉장고에 5일 동안 두었다. 냉장고에서 5일 후에, 시료를 8일동안 냉동실로 옮겼다. 매우 고운 고형물이 있는 황색 용액이 관찰되었다. 시료를 가운시킴에 따라 고형물이 용액이 되었다. 그런 다음, 바이얼을 후드에 두고 주위 조건하에서 증발시켰다. 생성된 고형물을 진공 하에서 3일동안 건조시켰다.

<77>

2개의 결정 형태를 생성하였고, 이중 하나는 새로웠다. 이 물질을 형태 B로 지칭하였다. 형태 B는 메탄올 및 아이소프로필 에터 중의 용매/반응매 증발로부터 수득되었다. 형태 B는 이전에 공지된 형태 A와의 혼합물로서만 수득되었다. 도 2a 및 2b는 화학식 III의 화합물의 형태 A 및 형태 A+B의 X-선 분말 회절 패턴이다.

<78>

특성 규명

<79>

형태 A

<80>

생성된 결정 고형물은 형태 A로 명명된 출발 물질과 일치하는 XRPD 패턴을 나타내었다.

<81>

형태 A+B

<82>

메탄올/IPE 반응매 결정화로부터 생성된 결정 고형물은 도 2b에 도시된 일부 추가 피크를 갖는, 형태 A와 유사한 XRPD 패턴을 나타내었다. 고형 물질은 형태 A와 새로운 결정 물질 "형태 B"의 혼합물이었다. 혼합물은 형태 A+B로 명명되고 출발 물질이 초기에 증발되는 경우 용매/반응매(MeOH 및 IPE)를 이용하여 형성되었다. 형태 A는 예비 증발 없이 수득되었다.

<83>

표 5, 6 및 7은 각각 형태 A, A+B 및 B에 기인한 피크에 대해 수득된 약 2% 상대 강도보다 큰 XRPD 피크를 함유한다. 표 8은 화학식 III의 화합물의 각각의 결정 형태에 대한 독특한 확인 피크를 보여준다.

표 5

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%)
10.5	15.4
11.0	2.1
12.3	11.0
13.0	2.1
14.2	47.4
15.6	3.5
16.2	39.6
17.1	2.0
18.8	100.0
19.6	24.3
20.4	7.1
21.1	13.3
22.0	10.7
22.7	24.7
23.8	3.3
24.5	18.3
26.4	9.8
26.8	35.0
27.7	7.4
28.2	2.9
28.5	9.9
29.2	4.2
29.8	3.5
30.3	5.4
31.2	2.7
32.0	4.5
32.6	19.6
33.3	5.3
34.4	4.8
35.0	2.7
35.8	4.6
36.8	7.3

<84>

표 6

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%)
10.5	35.6
10.8	42.7
11.0	31.1
11.6	69.7
12.3	38.1
12.5	32.0
13.7	52.3
14.0	50.3
14.2	55.1
15.5	41.2
16.1	58.5
16.5	64.6
17.6	100.0
18.8	95.2
19.6	52.7
19.9	81.9
20.4	34.8
21.0	34.8
21.9	38.9
22.6	48.4
22.9	82.0
23.3	33.8
23.7	33.0
24.0	69.5
24.4	39.7
25.8	37.2
26.4	41.8
26.8	78.2
27.5	47.9
28.0	35.8
28.5	38.8
29.2	26.0
29.7	31.0
30.2	25.6
30.8	26.6
32.4	24.0
32.6	28.4
33.2	22.3
35.0	18.9
35.3	20.8
35.7	22.5
36.7	18.5

<85>

표 7

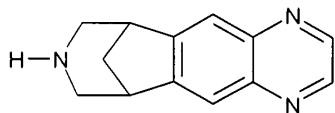
$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%)
10.8	42.7
11.6	69.7
12.5	32.0
13.7	52.3
14.0	50.3
16.5	64.6
17.6	100.0
19.9	81.9
22.9	82.0
23.3	33.8
24.0	69.5
25.8	37.2
30.8	26.6
32.4	24.0
35.3	20.8

<86>

표 8

형태 A 2θ (°)	형태 B 2θ (°)
10.5	11.6
16.2	13.7
18.8	16.5
19.6	17.6

화학식 IV의 화합물의 결정 형태



IV

화학식 IV의 화합물인 바레니클린의 유리 염기의 신규한 결정 형태가 발견되었다. 개별적인 결정 형태는 본원에서 형태 A, 형태 C, 형태 D 및 형태 E로 명명된다.

하기 방법은 바레니클린 유리 염기의 각각의 결정 형태를 제조하는데 이용되었다.

형태 A:

약 1mg의 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)을 가열하여 용융물을 형성하였다. 용융물은 120 내지 155 °C에서 결정화하여 플레이트와 솔대(lath) 형태를 갖는 결정을 형성하였다. 이들 결정은 에틸 아세테이트 중의 화학식 IV의 결정 화합물의 슬러리에 첨가되었다. 이들 슬러리를 주위 조건에서 1시간동안 슬러리화시켰다. 고형물을 여과에 의해 분리하였다.

형태 C:

A. 시드가 없는(Unseeded) 방법

바레니클린 타르트레이트(15g)를 물(75ml)에 용해시킨 후, 톨루엔(255ml)을 첨가하였다. 혼합물을 약 38°C로 가열한 후, 50% NaOH(7.29g)를 첨가하였다. 1.5시간 후에, 혼합물을 톨루엔(5ml)중의 활성 탄소(0.75g)의 슬러리로 처리한 후, 규조토 압분체를 통해 여과시켰다. 여과 압분체를 톨루엔(22.5ml)으로 세척하였다.

여과액 층을 분리시킨 후, 수성 층을 톨루엔(75ml)으로 1회 추출하였다. 층을 분리시킨 후, 2개의 톨루엔 층을 조합하고, 0.2µm 필터를 통해 여과시켰다. 여과액을 0.2µm 필터를 통해 여과시킨 톨루엔으로 미리 세정한 반응 용기로 이동시켰다. 포트 체적이 약 75ml에 이를 때까지 혼합물을 약 300 토르에서 증류시킨 후, 60°C가 되게 했다.

공정을 60°C에서 유지시키면서 n-헵탄(144ml)을 첨가하였다. 공정을 60°C에서 40분동안 유지시켰다. 그런 다음, 배치를 20분동안 45°C로 냉각시켰다. 일단 배치 온도가 45°C에 이르면, 자발적인 결정화가 일어났다. 배치를 45°C에서 1시간동안 유지시킨 후 30분동안 15°C로 냉각시키고, 이 온도에서 하룻밤동안 과립화되게 하였다(총 16시간).

슬러리를 여과하고, 여과 압분체를 n-헵탄(20ml)으로 세척하고, 40°C, 20" Hg에서 질소 블리딩(bleeding) 없이 총 3일동안 건조시켜 바레니클린 유리 염기의 82%를 분리하였다.

B. 시드가 있는 방법

바레니클린 타르트레이트(4.92g)을 물(25ml)에 용해시키고, 그런 다음, 톨루엔(85ml)을 첨가하였다. 혼합물을 약 38°C로 가열시킨 후, 50% NaOH(w/w)(2.43g)를 첨가하였다. 1.5시간 후에, 톨루엔(1.75ml) 중의 활성 탄소(0.25g)의 슬러리를 부하하였다. 혼합물을 1.5시간동안 여과한 후, 규조토 여과 압분체를 통해 여과하였다. 여과 압분체를 톨루엔(7.5ml)으로 세척하였다.

여과액 층을 분리시킨 후, 수성 층을 톨루엔(25ml)으로 1회 추출하였다. 층을 분리시킨 후, 2개의 톨루엔 층을 조합하고, 0.2µm 필터를 통해 여과하였다. 이 여과액을 0.2µm 필터를 통해 여과된 톨루엔으로 미리 세정된 반응 용기에 옮겼다. 포트 부피가 약 25ml가 될 때까지 진공 하에서 혼합물을 증류하였다. 혼합물을 대기압으로 되돌리고 60°C가 되게 하였다.

<103> 공정을 60℃에서 유지시키면서, n-헵탄(48ml)을 10분간 첨가하였다. 공정을 60℃에서 20분간 유지시켰다. 바레니클린 유리 염기 형태 C를 시드(30mg, 0.6중량%)로서 첨가하고, 공정을 10분동안 유지시켰다. 배치를 50℃로 냉각시키고, 50℃에서 1시간동안 유지시킨 후, 70분동안 15℃로 냉각시켰다. 혼합물을 15시간동안 과립화시킨 후, 여과하였다. 여과 압분체를 n-헵탄(10ml)으로 세정하고, 17"Hg하에서 60 내지 65℃에서 질소 블리딩하면서 22시간동안 건조시켰다. 80% 수율의 생성물을 단리하였다.

<104> 순도 자료:

	시드가 없는 방법	시드가 있는 방법
HPLC 효능	98.4%	100.0%
HPLC 순도	99.81% API 0.18% 톨루엔 0.01% 미지물	100.0% API
XRPD	형태 C에 일치	형태 C에 일치
TGA	30 내지 143.5℃에서 1.693중량% 손실	30 내지 143.5℃에서 0.513중량% 손실
잔류 톨루엔	0.62%	0.03%
잔류 헵탄	0.84%	0.02%

<106> 이 방법에 적합할 수 있는 다른 적합한 용매는 톨루엔, 자일렌, 헥산, 사이클로헥산, 헵탄, n-헵탄, 옥탄, 노난 및 데칸으로 구성된 군에서 선택되는 비-염소화 용매 또는 용매 조합물이다.

<107> 더 작은 범위의 입자 크기의 바레니클린 유리 염기 형태 C를 생성하는 시딩 방법이 바람직하다. 바람직한 입자 크기 범위는 100 내지 250 마이크론이다. 50 내지 150 마이크론이 보다 바람직하고, 25 내지 100 마이크론이 가장 바람직하다.

<108> 상기 방법은 인간 대상에게 투여하기에 적합한 실질적으로 순수한 바레니클린 유리 염기 형태 C를 생성한다. "실질적으로 순수한"이란 생성된 바레니클린 유리 염기 형태 C가 바레니클린의 총 중량에 대해 5중량% 미만의 N-포밀바레니클린 및, 바레니클린의 총 중량에 대해 5중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물을 함유함을 의미한다. 보다 바람직하게는, 바레니클린의 총 중량에 대해 2중량% 미만의 N-포밀바레니클린 및 바레니클린 총 중량에 대해 2중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물이 형성된다. 가장 바람직하게는 상기 방법에 의해 바레니클린의 총 중량에 대해 1중량% 미만의 N-포밀바레니클린 및 바레니클린 총 중량에 대해 1중량% 미만의 N-카복시바레니클린 부가물이 형성된다.

<109> 방법 B

<110> 200mg의 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)을 메틸렌 클로라이드, 아이소프로필 알콜, 메탄올 및 물에서 선택된 용매에 용해시켰다. 일단 완전한 용해가 시각적으로 확인되면, 용액을 감압하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 생성된 결정 고형물을 45 내지 50℃에서 감압 하에서 3일동안 건조시켰다.

<111> 형태 C는 P2(1)/n 스페이스 기를 갖는 단사정계 결정 시스템을 갖는 것으로 판단되었다. 실온에서의 셀 변수는 다음과 같다: a=10.086Å, b=10.258Å, c=10.423Å, α=90.00°, β=99.68°, γ=90.00°. 셀 부피 = 1063.03 Å³.

<112> 형태 D

<113> 화학식 IV의 화합물의 결정인 형태 E를 단일 결정 분석을 위해 탐재하고, 약 -150℃로 냉각시켰다. (15g)을 물(75ml)에 용해시킨 후, 톨루엔(255ml)을 첨가하였다. 혼합물을 약 38℃로 가열한 후, 50% NaOH(w/w)(7.29g)를 첨가하였다. 1.5시간 후에, 혼합물을 톨루엔(5ml) 중의 활성화된 탄소(0.75g)의 슬러리로 처리한 후, 여과하였다. 여과 압분체를 톨루엔(22.5ml)으로 세척하였다.

<114> 형태 E

<115> 화학식 IV의 화합물(50mg) 및 물로 포화된 메틸 tert-부틸 에터(3.5ml)를 폴리프로필렌 반응 용기에 첨가하였다. 혼합물을 약 1℃/분에서 약 40℃까지 가열하고, 40℃에서 10분동안 유지시킨 후, 약 3℃/분에서 -25℃까지 냉각시켰다. 시스템을 -25℃에서 하룻밤동안 유지시켰다. 시스템을 약 3℃/분에서 5℃까지 가열한 후, 여과하였다. 여과 압분체를 단리하고 밀봉된 유리 바이알에서 5℃에서 저장하였다.

<116> 화학식 IV의 화합물의 고형물(바레니클린 유리 염기 형태 A, 형태 C 및 형태 E)를 상기와 같이 시멘스 D5000 회절계 상에서 분말 X-선 회절에 의해 특성을 규명하였다. 화학식 IV의 화합물의 고형물(바레니클린 유리 염기, 형태 D)를 단일 결정 X-선 회절에 의해 특성을 규명하고, 분말 X-선 회절 패턴을 단일 결정 자료로부터 계산하였다.

<117> 표 9는 화학식 IV의 화합물의 형태 A의 시료에서 3 내지 40° 2θ에서 약 5% 초과와 상대 강도를 갖는 모든 피크의 2θ 및 상대 강도를 열거한다.

표 9

2θ (°)	상대 강도(%) *
7.9	6.8
8.5	41.4
8.8	20.2
11.5	9.7
15.4	26.4
15.9	13.4
16.2	14.9
17.1	100
17.8	43.2
19.0	34.4
20.5	11.3
21.0	13.1
22.0	12.1
22.9	11.9
24.0	12.2
24.3	15.2
25.4	14.2
26.1	7.8
26.7	8.1
27.6	7.5
29.4	10.8
30.4	6.8
30.8	7.2
31.7	6.8
32.8	7.2
34.7	6.8
37.4	5.4
39.6	5.4

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<118>

<119> 표 10은 화학식 IV의 화합물의 형태 C의 시료에서 3 내지 40° 2θ에서 약 3% 초과와 상대 강도를 갖는 모든 피크의 2θ 및 상대 강도를 열거한다.

표 10

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%) *
11.3	100.0
12.2	13.4
13.4	8.2
14.2	10.5
16.0	6.8
17.3	40.0
19.4	84.3
19.8	29.4
20.4	58.0
20.6	73.5
22.0	65.5
22.5	6.4
22.8	6.8
24.4	3.7
25.4	4.7
26.9	30.8
27.2	4.6
27.4	16.4
28.3	13.0
29.4	12.2
31.4	4.4
31.8	5.3
32.2	5.8
33.8	10.0
34.6	4.7
34.9	4.2
36.1	6.1
37.3	19.5
39.6	3.2

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<120>

<121>

표 11은 화학식 IV의 화합물의 형태 D(바레니클린 유리 염기)의 시료에서 3 내지 40° 2θ에서 약 2% 초과와 상대 강도를 갖는 모든 피크의 2θ 및 상대 강도를 열거한다.

표 11

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%) *
5.5	76.3
6.9	25.5
7.6	23.6
9.9	54.3
11.1	58.6
11.4	100.0
13.1	6.3
13.4	19.3
13.8	8.4
14.5	77.0
15.3	64.7
15.5	33.5
15.9	14.6
16.1	13.9
16.3	13.9
16.7	20.3
17.5	22.1
18.0	6.6
18.8	44.8
19.0	54.8
19.7	10.5
20.0	13.8
20.8	16.7
21.2	25.2
21.6	8.2
21.7	7.6
22.4	6.0
23.0	11.5
23.2	12.5
23.7	20.6
24.3	8.2
24.5	9.9
24.9	12.9

<122>

25.2	5.7
25.6	4.3
26.0	15.9
26.5	32.7
26.7	53.4
27.1	89.5
27.8	20.7
28.1	15.1
28.4	50.3
29.2	8.1
29.6	18.1
29.9	48.7
30.3	38.3
30.6	15.5
31.1	23.6
31.9	2.2
32.3	8.3
32.6	4.4
33.0	6.8
33.3	12.5
33.9	4.7
34.3	8.6
34.5	6.4
35.1	6.9
36.4	9.4
36.8	3.2
37.0	2.8
37.2	2.4
37.6	4.0
37.9	3.8
38.2	2.9
38.9	8.3
39.4	6.2

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<123>

<124>

표 12는 화학식 IV의 화합물의 형태 E(바레니클린 유리 염기)의 시료에서 3 내지 40° 2θ에서 약 0.5% 초과
상대 강도를 갖는 모든 피크의 2θ 및 상대 강도를 열거한다.

표 12

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%) *
5.5	38.4
6.8	2.1
7.5	9.4
7.8	1.1
9.1	3.5
9.8	4.4
11.0	44.8
11.3	100.0
13.3	2.9
13.6	0.9
14.4	8.8
15.1	27.4
16.1	13.0
16.5	20.1
17.2	1.0
18.5	3.3
18.8	1.4
19.5	2.7
20.5	3.6
20.9	1.6
21.3	5.7
22.2	2.7
22.7	11.1
23.6	1.4
24.1	0.9
24.7	0.7
25.9	1.6
26.7	6.5
27.5	3.4
27.8	3.6
28.1	6.3
29.1	1.0
29.5	1.1
29.9	1.8
30.4	4.4
32.2	1.4
32.6	5.7
33.0	1.5
33.5	1.3
34.3	1.3
34.8	1.1
36.1	1.2
37.4	1.4
38.4	1.1
38.9	0.9
39.3	1.8
39.8	1.0

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<125>

<126>

본 발명의 화학식 IV의 화합물은 수화된 형태와 용매화된 형태 뿐만 아니라 무수 형태로 존재할 수 있고, 이들은 본 발명의 범위에 포함되고자 한다. 표 13은 화학식 IV의 화합물의 결정 형태 각각에 대해 독특한 확인 피크 세트($\pm 0.2^{\circ} 2\theta$)를 나타낸다.

표 13

형태 A 2 θ (°)	형태 C 2 θ (°)	형태 D 2 θ (°)	형태 E 2 θ (°)
8.5	11.3	5.5	5.5
8.8	17.3	9.9	9.1
15.4	19.8	15.3	9.8
17.1	20.6	17.5	16.5
19.0	22.0	27.1	22.7

화학식 IV의 화합물의 고형물(바레니클린 유리 얹기 형태 C)을 10볼트 세라믹 IR 공급원, 칼륨 브로마이드(KBr) 빔스플리터 및 수은-카드뮴-텔루라이드(MCT) 검출기가 장착된 Illuminat IR(상표명) 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광계(센스아이알 테크놀로지스(SensIR Technologies))를 이용한 적외선 분광학에 의해 그 특징을 규명하였다. 다이아몬드 지연된 총 반사율(ATR) 목표(Contact IR, 센스아이알 테크놀로지스(SensIR Technologies))를 이용하여 자료를 수집하였다. 각각의 스펙트럼은 하프-겐젤(Happ-Genzel) 아포다이제이션(apodization)을 이용한 4cm^{-1} 의 스펙트럼 해상도에서 $100\mu\text{m}$ 마스크링 구멍을 이용한 100 동시 부가되는 스캔을 나타낸다. 시료 제조는 주위 조건하에서 표준 유리 현미경 슬라이드 상에 시료를 올려놓는 것으로 구성된다. 배경 스펙트럼은 먼저 다이아몬드 지연된 총 반사율(ATR) 목표를 이용하여 수집되었다. 적절한 샘플링을 보증하기 위해 각각의 시료의 서로 다른 3가지 영역에 대해 스펙트럼을 획득하였다. 디스플레이된 스펙트럼은 3개의 개별적인 스펙트럼의 산술 평균으로부터 생성된다. 피크는 650 내지 1900cm^{-1} 의 영역의 경우 85의 민감도 설정 및 90.0의 강도 역치, 2400 내지 3400cm^{-1} 의 영역의 경우 85의 민감성 설정 및 82.8의 강도 역치를 이용하여 써모니콜렛 옴닉(ThermoNicolet Omnic) 7.3 버전 소프트웨어 피크 선택 알고리즘을 이용하여 확인된다. 전형적으로 이 장치 방법과 연관된 오차는 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 이다. 2400 내지 1900cm^{-1} 사이의 영역의 다이아몬드 스펙트럼 특징은 모두 FT-ART 스펙트럼(Ferrer, N.; Nogues-Carulla, J.M. Diamond and Related Materials 1996, 5, 598-602. Thongnopkun, P.; Ekgasit, S. Diamond and Related Materials 2005, 14, 1592-1599)에 존재한다. 화학식 IV의 화합물의 형태 C의 FT-IR 스펙트럼은 도 9에 제공되어 있다.

표 14

파수 (cm^{-1})
693
733
765
791
814
861
867
903
913
921
939
974
1007
1029
1053
1085
1096
1128
1139
1165
1185
1202

1221
1234
1263
1292
1324
1341
1353
1385
1449
1464
1472
1488
1506
1520
1539
1558
1574
1633
1684
1803
1821
2445
2539
2577
2676
2729
2852
2869
2899
2923
2942
2950
2972
3013
3035
3044
3055
3085
3342

<130>

<131>

화학식 IV의 화합물의 고형물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C는 1064nm NdYAG 레이저 및 InGaAs 검출기가 구비된 써모니콜렛 960 FT-라만 분광계를 이용한 라만 분광학에 의해 특징화되었다. 자료 수집 전에, 장치 성능 및 보정 확인을 폴리스티렌을 이용하여 수행하였다. 시료를 유리 NMR 튜브에서 분석하였다. 0.5W 레이저 전력 및 100개 동시 부가된 스캔을 이용하여 스펙트럼을 수집하였다. 모든 스펙트럼은 2cm^{-1} 해상도 및 하프-겐젤 아포다이제이션을 이용하여 기록하였다. 각각의 시료에 대해 4개의 스펙트럼을 기록하였고, 스펙트럼 수집 사이에 시료를 45° 회전시켰다. 각각의 시료의 스펙트럼을 함께 평균낸 후, 피크를 선택하기 전에 강도 정상화를 수행하였다. 써모니콜렛 옴닉 7.3 소프트웨어 피크 선택 알고리즘을 이용하여 피크를 확인하였다. 먼저, 2800 내지 3400 cm^{-1} 영역의 경우, 0.008의 강도 역치 및 75의 민감도를 이용하여 화학식 IV의 화합물의 형태 C에 대한 피크 선택을 수행하였다. 그런 다음, 100 내지 1700 cm^{-1} 영역의 경우, 0.017의 강도 역치 및 88의 민감도를 이용하여 피크 선택을 수행하였다. 이 방법을 이용하는 경우, 이들 피크의 위치 정확성은 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 이다. 화학식 IV의 화합물의 형태 C의 FT-라만 스펙트럼은 도 10에 제공되어 있다.

표 15

파수 (cm ⁻¹)
115
130
195
213
243
248
283
320
358
381
420
449
471
493
577
597
617
736
791
814
849
859
868
912
921
940
975
1004
1029
1038
1054
1085

<132>

1097
1132
1154
1169
1185
1204
1225
1236
1243
1266
1289
1323
1355
1362
1446
1471
1523
1549
1573
1634
2854
2873
2903
2925
2949
2955
2973
3007
3029
3035
3055
3087
3343

<133>

<134>

화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 고형물의 형태 C를 넓은 내경의 브루커-바이오스핀 어밴스 (Bruker-Biospin Avance) DSX 500 MHz NMR 분광계에 위치된 브루커-바이오스핀 4mm BL CPMAS 프로브 상에서 주 위 온도 및 압력에서의 고상 핵 공명 분광학에 의해 특징을 규명하였다. 약 80mg의 시료를 4mm ZrO₂ 스피너에 뽁뽁하게 채워넣고, 시료를 매직 앵글에 위치시키고 15.0 kHz에서 스핀시켰다. 빠른 스핀 속도는 스피닝 사이 드 밴드의 강도를 감소시켰다. 스캔 수는 적절한 S/N을 얻도록 조정되었다.

<135>

양자 탈커플링된 교차-편광 매직 앵글 스피닝 실험을 이용하여 ¹³C 고상 스펙트럼을 수집하였다(CPMAS; 표 16). 교차-편광 접촉 시간은 2.0ms로 설정되었다. 약 90kHz의 양자 탈커플링 장이 적용되었다. 480개의 스캔이 수 집되었다. 재순환 지연은 380초로 조정되었다. 업필드 공명이 29.5ppm으로 설정된 결정성 아다만탄의 외부 표 준을 이용하여 스펙트럼이 참조되었다. 전형적으로, 이 장치 방법과 연관된 오차는 ±0.2 ppm이다. 화학식 IV 의 화합물의 형태 C의 ¹³C CPMAS가 도 11에 제공되어 있다. 스피닝 사이드밴드는 별표로 표시되어 있다.

표 16

¹³ C 화학적 변이 ^a [ppm]	강도 ^b
149.8	9.2
144.6	11.2
143.9	12.0
122.9	9.7
50.8	9.2
43.3 ^c	-
42.5	9.9

<136>

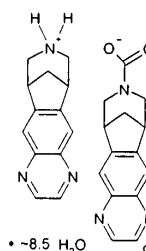
<137>

(a) 29.5ppm에서 고상 아다만탄의 외부 시료에 대한 참조

<138> (b) 피크 높이로 한정됨. 강도는 CPMAS 실험 변수의 실제 구성 및 시료의 열 이력에 따라 다양할 수 있다. CPMAS강도는 반드시 양적인 것은 아니다.

<139> (c) 피크 어깨 부분.

<140> 본원에서 개시된 방법을 이용하여 생성된 화학식 IV의 화합물의 형태 C는 N-카복시바레니클린 부가물 및 화학식



IV의 화합물의 N-포밀 부가물을 함유할 수 있다. 화학식 IV의 화합물의 N-카복시 부가물은 구조를 갖고, 형태 C가 높은 습도에서 저장되었을 때 관찰된다. N-카복시바레니클린 부가물의 공지된 결정 형태는 도 12에 제공된 X-선 분말 회절 패턴 및 도 13에 제공된 라만 스펙트럼을 나타낸다. 이 X-선 분말 회절 및 라만 자료를 생성하는데 이용된 룯트는 잔류 화학식 IV의 화합물의 형태 C를 함유할 수 있다.



<141> N-포밀바레니클린 부가물은 구조를 갖고, 본원에 개시된 결정화 방법의 모액에서 관찰된다. 이는 하기 조건을 이용한 HPLC에 의해 검출될 수 있다: 수성 완충액 0.1% H₃PO₄, 물 중의 5mM OSA:메탄올(66:34, v/v), 아질런트 조르박스 SB-C18 컬럼, 150mm 길이x4.6mm I.D. 컬럼 온도-50℃; UV 검출(210nm, 5마이크로리터 주입 부피를 이용한 1.5ml/분 유속).

<142> N-바레니클린 부가물은 공지된 화합물이고, 미국 특허 출원 공개 공보 제2004/0235850호에 개시되어 있다. N-포말 부가물의 공지된 결정 형태는 도 14에 제공된 계산된 패턴과 일치하는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

<143> N-카복시바레니클린 부가물의 고형물은 상기와 같은 시멘스 D5000 회절계 상에서 분말 X-선 회절에 의해 특징이 규명된다. 이들 고형물은 잔류 화학식 IV의 화합물의 형태 C를 함유할 수 있다. N-포밀바레니클린 부가물의 고형물은 단일 결정 X-선 회절에 의해 특징이 규명되었고, 분말 X-선 회절 패턴은 단일 결정 자료로부터 계산되었다.

<144> 표 17은 N-카복시바레니클린 부가물의 시료에서 3 내지 40° 2θ에서 약 0.5% 초과와 상대 강도를 갖는 모든 피크의 상대 강도 및 2θ를 열거한다. 이 시료는 잔류 화학식 IV의 화합물의 형태 C를 함유할 수 있다.

표 17

2 θ (°)	상대 강도(%) *
7.9	7.8
9.2	100.0
11.1	1.7
11.6	16.3
14.5	1.8
16.0	1.1
16.8	2.7
17.3	2.9
17.6	2.0
18.0	2.1
18.5	10.3
19.3	2.5
19.7	1.3
20.1	4.0
20.5	5.0
21.0	7.0
21.5	2.1
23.0	1.4
23.3	1.5
23.7	3.2
24.8	1.2
25.4	3.2
25.8	6.9
26.5	2.0
27.5	6.5
27.8	1.7
28.5	4.4
29.1	7.3
29.6	5.4
30.2	1.4
30.6	2.5
32.2	1.8
33.5	1.9
34.5	1.4
35.4	1.5
35.8	1.7
36.2	2.0
36.6	1.5
37.3	3.4

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<145>

<146>

표 18은 화학식 IV의 N-포밀바레니클린 부가물의 시료에서 3 내지 40° 2 θ 에서 약 0.5% 초과와 상대 강도를 갖는 모든 피크의 상대 강도 및 2 θ 를 열거한다.

표 18

$2\theta (^{\circ})$	상대 강도(%) *
8.8	16.9
12.4	6.1
14.6	35.9
15.8	100.0
16.5	68.2
17.6	5.3
17.8	9.1
19.6	57.8
19.9	18.9
21.2	6.4
22.4	9.5
22.8	4.8
23.3	22.5
23.7	28.6
24.9	42.4
26.2	21.1
26.9	26.7
27.3	23.9
29.2	6.8
29.3	8.6
29.6	3.5
30.3	2.0
30.5	1.0
32.0	2.4
32.3	4.8
32.8	3.3
33.3	3.5
34.1	9.4
34.8	0.7
35.8	1.9
37.3	2.7
37.5	3.8
38.0	2.0
39.0	3.9
39.2	3.5
39.7	1.4

*상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 다양할 수 있다.

<147>

<148>

표 19는 N-카복시바레니클린 부가물 및 N-포밀바레니클린에 대한 X-선 분말 회절 반사를 확인하는 고유한 세트를 나타낸다.

표 19

N-카복시바레니클린 부가물 $2\theta (^{\circ})$	N-포밀바레니클린 $2\theta (^{\circ})$
7.9	8.8
9.2	12.4
11.6	16.5
16.8	17.8
18.5	19.6

<149>

<150>

N-카복시바레니클린 부가물의 고형물은 상기 1064nm NdYAG 레이저 및 InGaAs 검출기를 구비한 써모니콜렛 960 FT-라만 분광계 상에서의 라만 분광학에 의해 특징이 규명되었다(표 20). 이들 고형물은 잔류 화학식 IV의 화합물의 형태 C를 함유할 수 있다. N-카복시바레니클린 부가물에 대한 피크 선택은 먼저 2800 내지 3400 cm^{-1} 영

역의 경우 0.045의 강도 역치 및 70의 민감도를 이용하여 수행되었다. 후속적으로 100 내지 1700 cm^{-1} 의 영역의 경우 0.051의 강도 역치 및 81의 민감도를 이용하여 수행되었다. 이 방법을 이용하는 경우, 이들 피크의 위치 정확도는 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 이다.

표 20

파수 (cm^{-1})
134
160
196
218
245
284
311
343
359
364
382
402
420
450
470
487
494
550
577
597
616
658
730
738
796
814
854
866
887
915
920
937
975
1005
1012
1030
1038
1056
1085
1111
1139
1187

1209
1225
1236
1248
1266
1290
1306
1316
1361
1446
1458
1472
1483
1528
1550
1574
1581
1637
2854
2871
2900
2926
2955
2973
3031
3054
3344

<152>

<153> 표 21은 N-카복시바레니클린 부가물을 화학식 IV의 화합물의 형태 C와 구별하는데 이용될 수 있는 N-카복시바레니클린 부가물에 대한 고유한 FT-라만 밴드를 보여준다.

표 21

파수 (cm ⁻¹)
343
402
550
887
1012
1458

<154>

<155> 상기 결정 형태 및 이의 혼합물 모두는 모든 다양한 치환 및 조합에서 상기 개시된 바와 같은 공정 계획에서 효과적으로 이용될 수 있다. 다양한 결정 형태는 특정한 용도에 적용가능한 중간체 및 최종 생성물 둘 모두로서 이용될 수 있다. 이런 최종 형태에서, 화학식 IV의 화합물은 증가된 기준으로 의학적 도입을 위한 수단으로서 경피 패치에 이용되기 위한 용도를 갖는다.

실시예

<156> 실시예 1 - 매트릭스 유형 경피 패치

<157> 필름 구조후 건조된 필름 중에서 2%(w/w) 농도의 활성 성분을 달성하기 위해 바레니클린 유리 염기 형태 C를 NACOR 72-9965(내셔널 스타치(National Starch)의 소수성 아크릴 공중합체)의 수성 분산액과 혼합한다. 접착성 혼합물을 릴리즈 코팅된 중합체 필름 (일리노이주 시카고 소재의 텍삼 릴리즈 테크놀로지스(Texam Release Technologies)) 상에 캐스팅하고, 컨벡션 오븐에서 60℃에서 건조시키고, 활성 성분의 2mgA 투여량을 달성하도록 절단한다. 건조된 필름을 폴리에스터 필름 적층체(미네소타주 세인트 폴 소재의 3M 파마슈티칼스(3M Pharmaceuticals)의 SCOTCHPACK #1012)로 적층한다.

<158> 실시예 2 - 매트릭스 유형 경피 패치 시스템

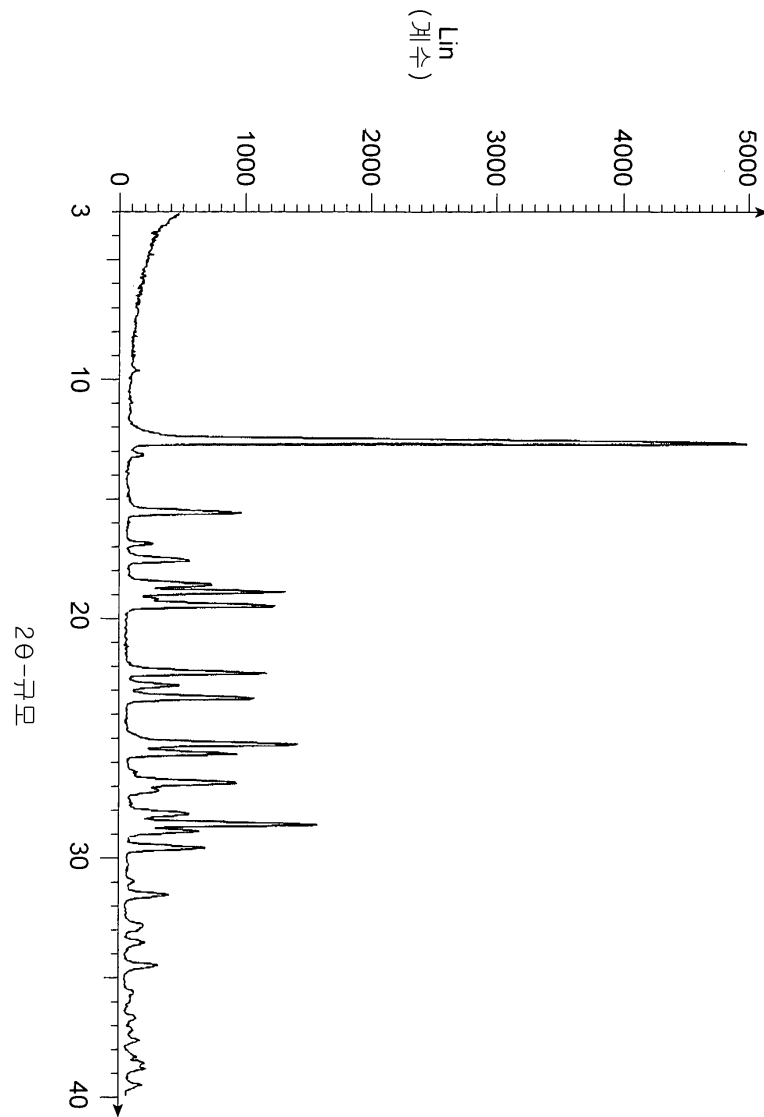
- <159> (1) 바레니클린 유리 염기 형태 C를 폴리아크릴레이트 용액, 예를 들면 듀로-택(Duro-Tak, 등록상표) 387-2052 접착제에 용해시키거나 분산시킨다. 적절한 용매, 개선택제 및/또는 필터를 접착성 분산액에 첨가하고, 잘 혼합하였다. 생성된 혼합물로부터 공기를 제거하고 릴리즈 라이너, 예를 들면 메디릴리즈(Medirelease, 등록상표) 2228 상에 0.5 내지 2mm의 코팅 두께를 형성하도록 적층하였다. 접착제 층을 5 내지 10분동안 실온에서 건조시킨 후, 모든 휘발성 용매를 제거하기 위해 40 내지 80℃에서 15 내지 30분동안 건조시킨다. 배면 시트, 예를 들면 메디플렉스(Mediflex, 등록상표) 1200을 접착제 면 상에 코팅한다. 바람직한 크기의 생성된 패치를 밀봉된 패키지에 저장한다.
- <160> (2) 바레니클린 유리 염기 형태 C를 폴리아이소부틸렌(PIB)계 접착제, 예를 들면 듀로-택(등록상표) 87-6173에 용해시키거나 분산시킨다. 다음 과정은 이전 단락에서 개시된 것과 유사하다.
- <161> (3) 바레니클린 유리 염기 형태 C를 규소계 접착제, 예를 들면 Bio-PSA(등록상표) 7-4302에 용해시키거나 분산시킨다. 다음 과정은 이전 단락에 개시된 것과 유사하다.

도면의 간단한 설명

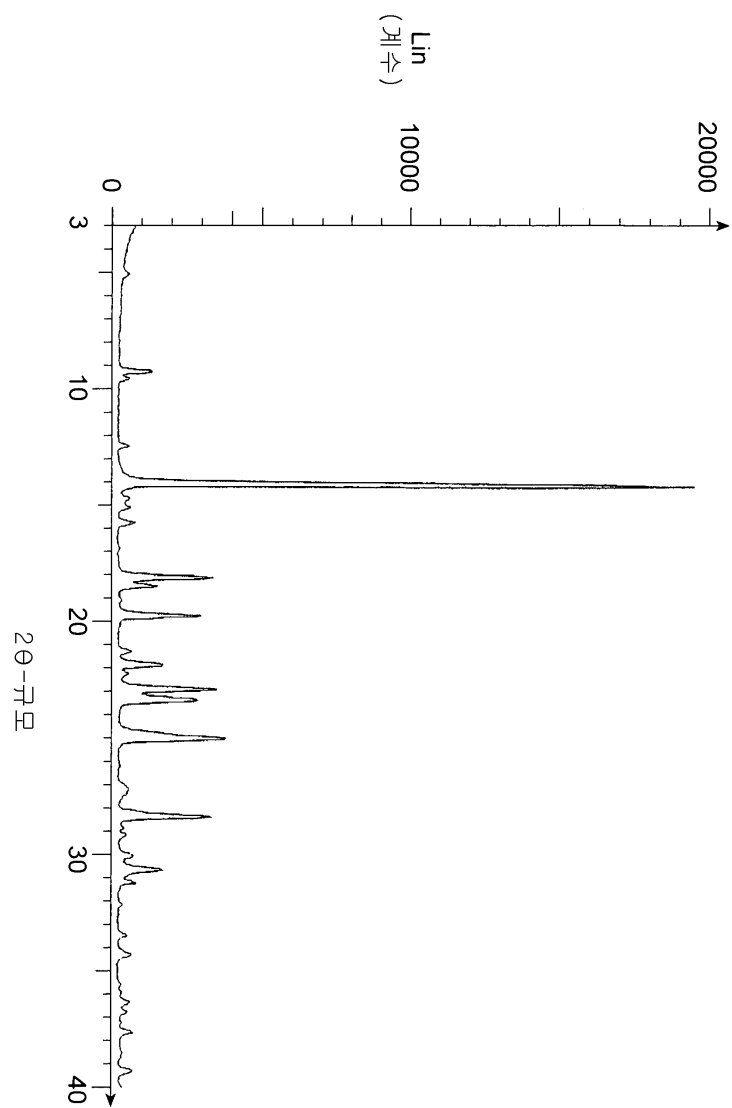
- <32> 도 1은 화학식 I의 형태 A의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <33> 도 2a 및 2b는 각각 화학식 II의 화합물의 형태 A 및 B의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <34> 도 3a 및 3b는 각각 화학식 III의 형태 A 및 형태 A+B의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <35> 도 4는 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 A의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <36> 도 5는 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C를 생성하기 위한 공정도이다.
- <37> 도 6a, 6b, 6c 및 6d는 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <38> 도 7은 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 D의 계산된 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <39> 도 8은 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 E의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <40> 도 9는 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C의 FT-IR ATR 스펙트럼이다.
- <41> 도 10은 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C의 FT-라만 스펙트럼이다.
- <42> 도 11은 화학식 IV의 화합물(바레니클린 유리 염기)의 형태 C의 ¹³C CPMA S 스펙트럼이다.
- <43> 도 12는 N-카복시바레니클린 부가물의 x-선 분말 회절 패턴이다.
- <44> 도 13은 N-카복시바레니클린 부가물의 FT-라만이다.
- <45> 도 14는 N-포밀바레니클린의 계산된 x-선 분말 회절 패턴이다.

도면

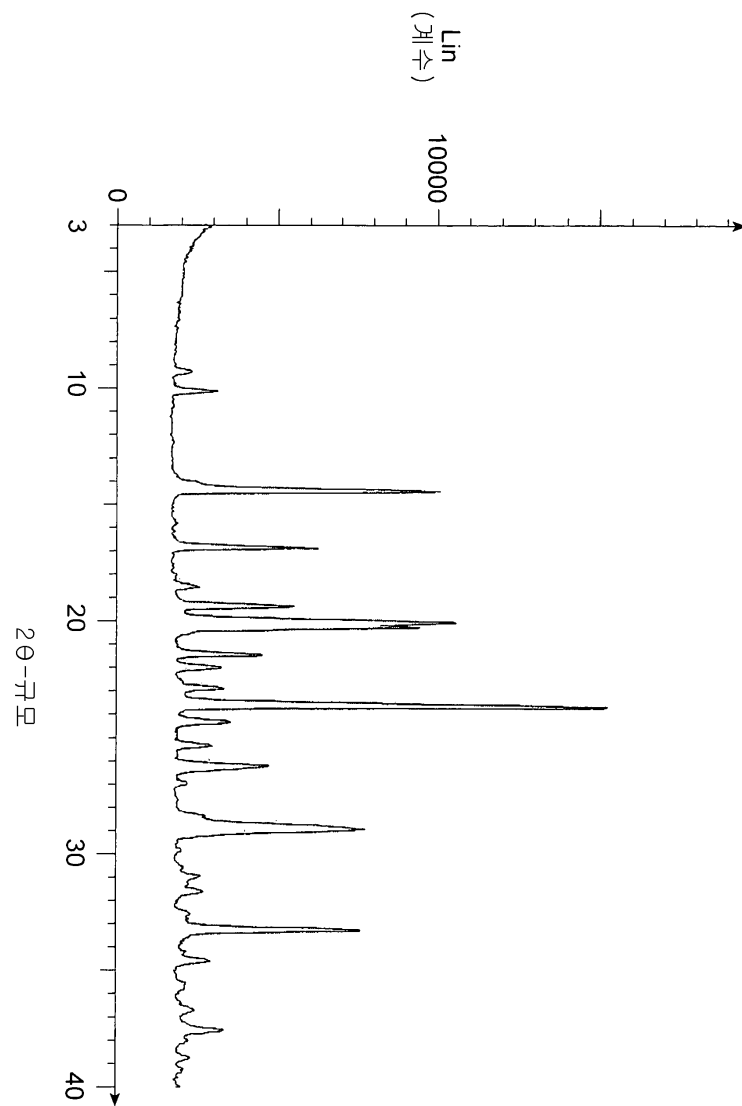
도면1



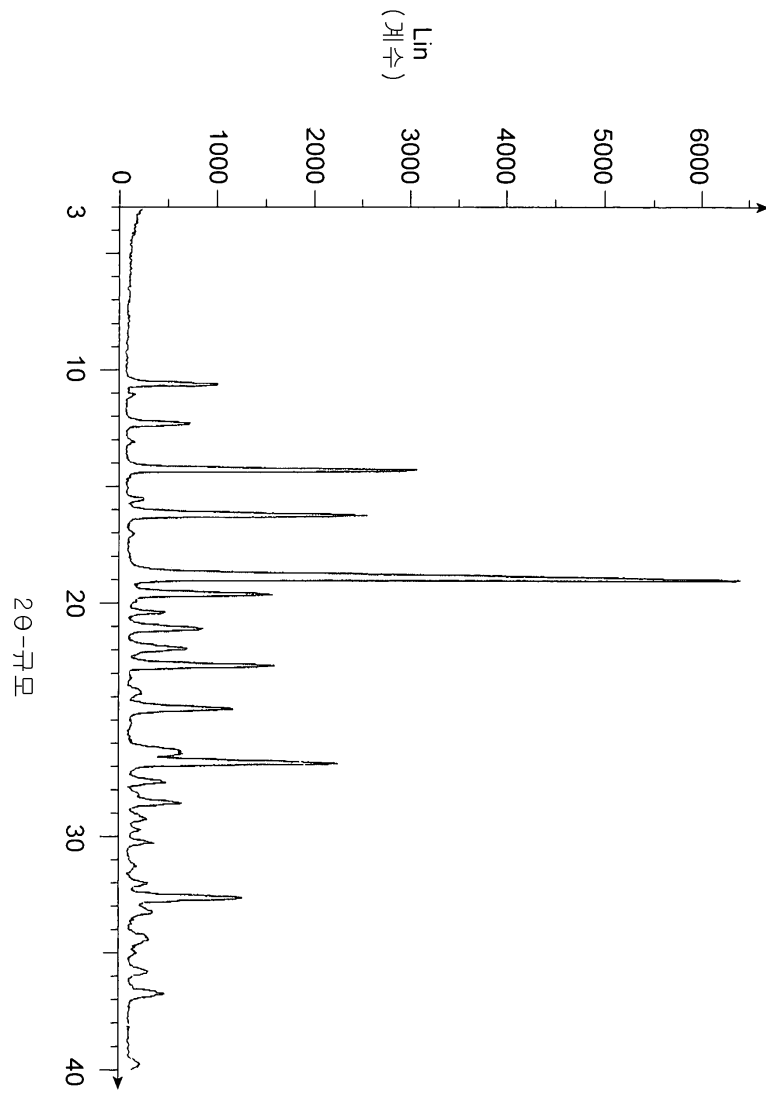
도면2a



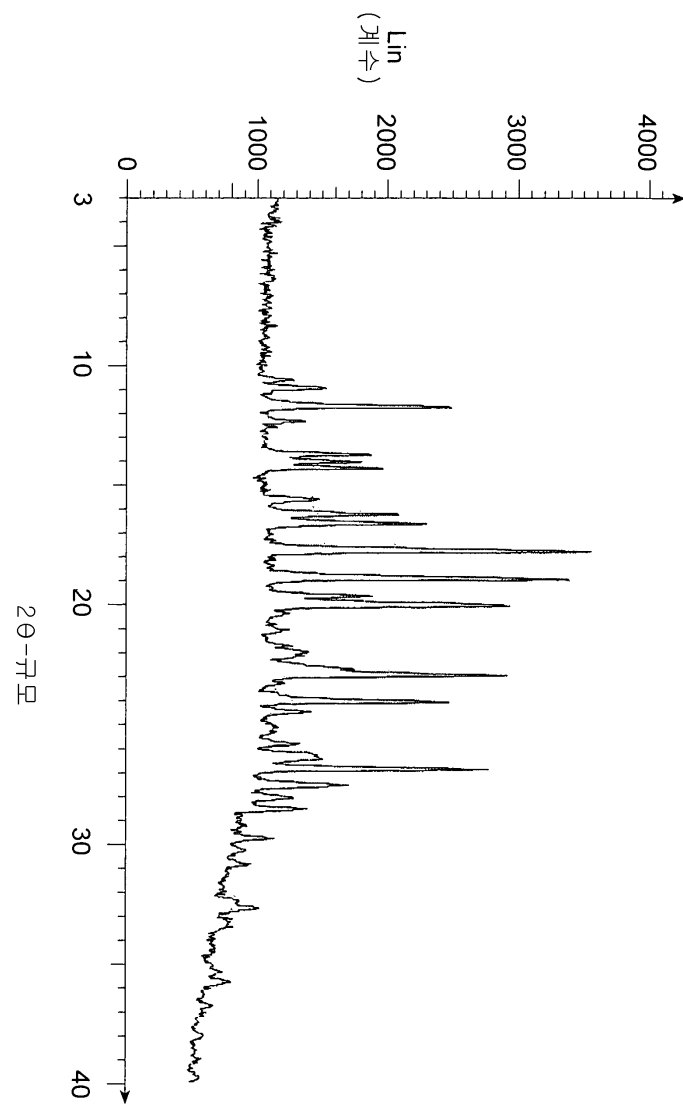
도면2b



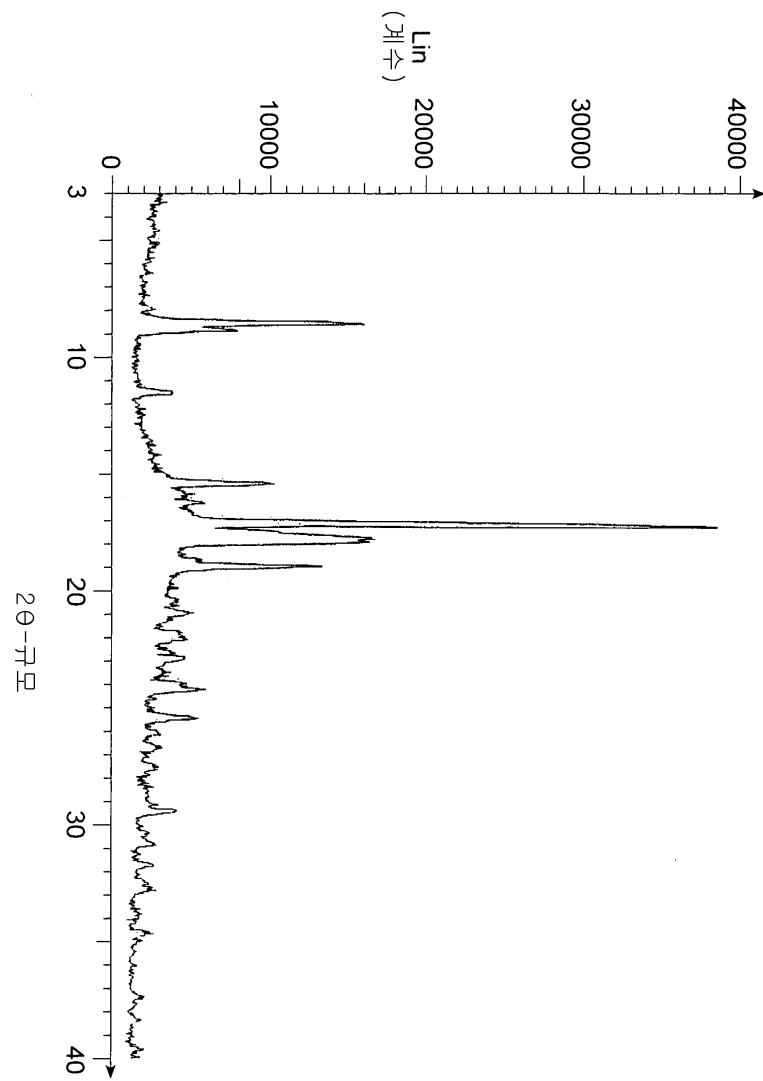
도면3a



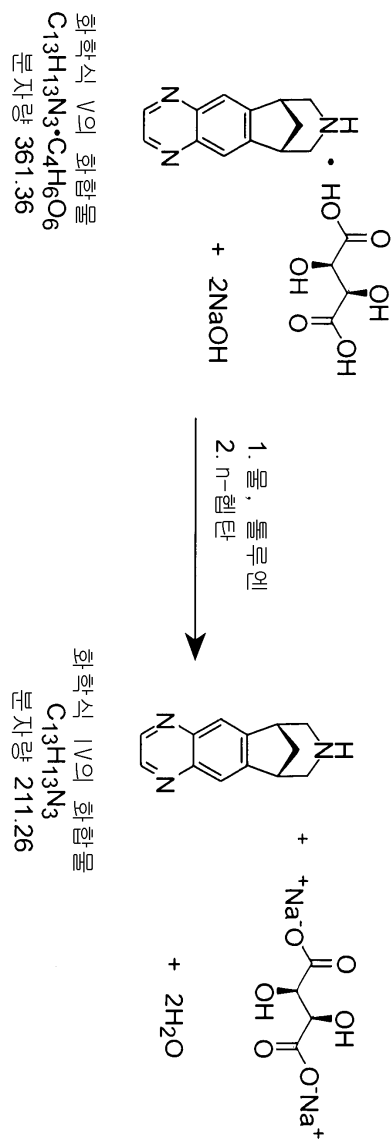
도면3b



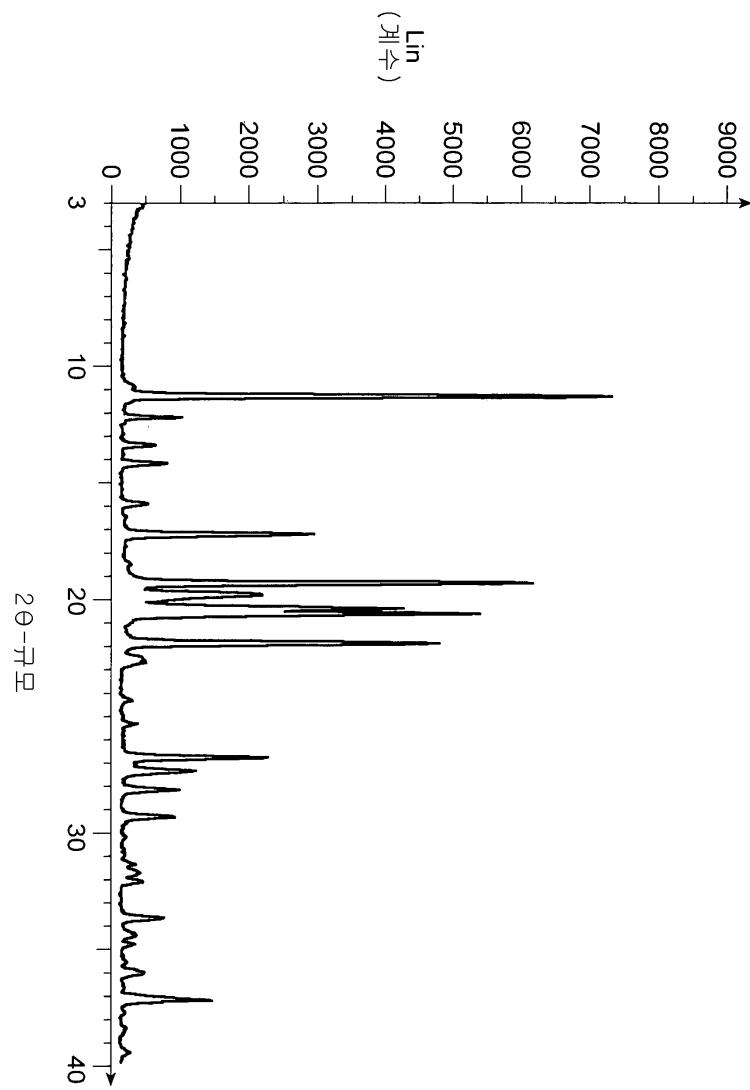
도면4



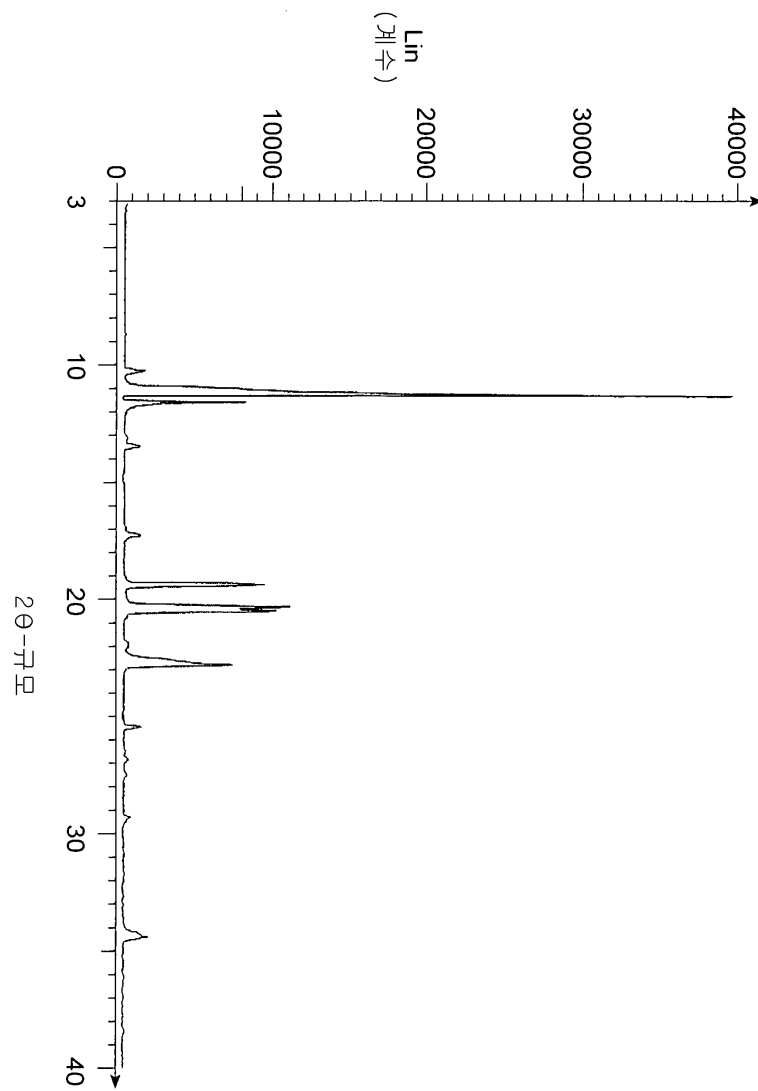
도면5



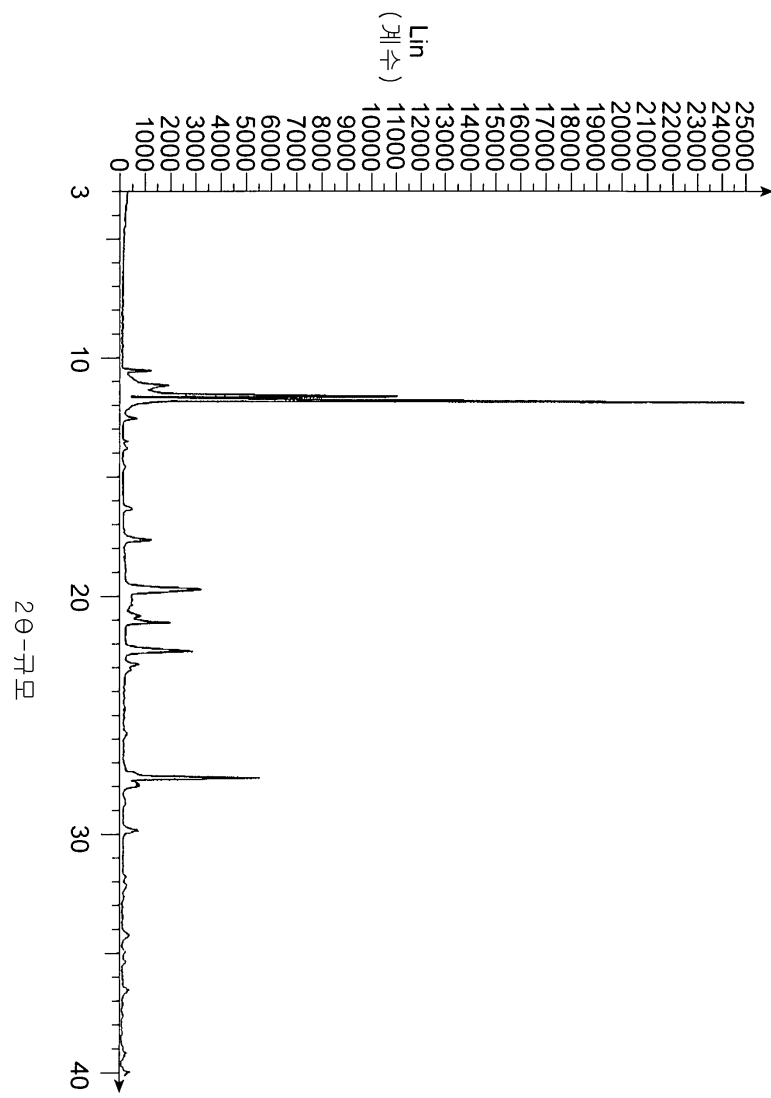
도면6a



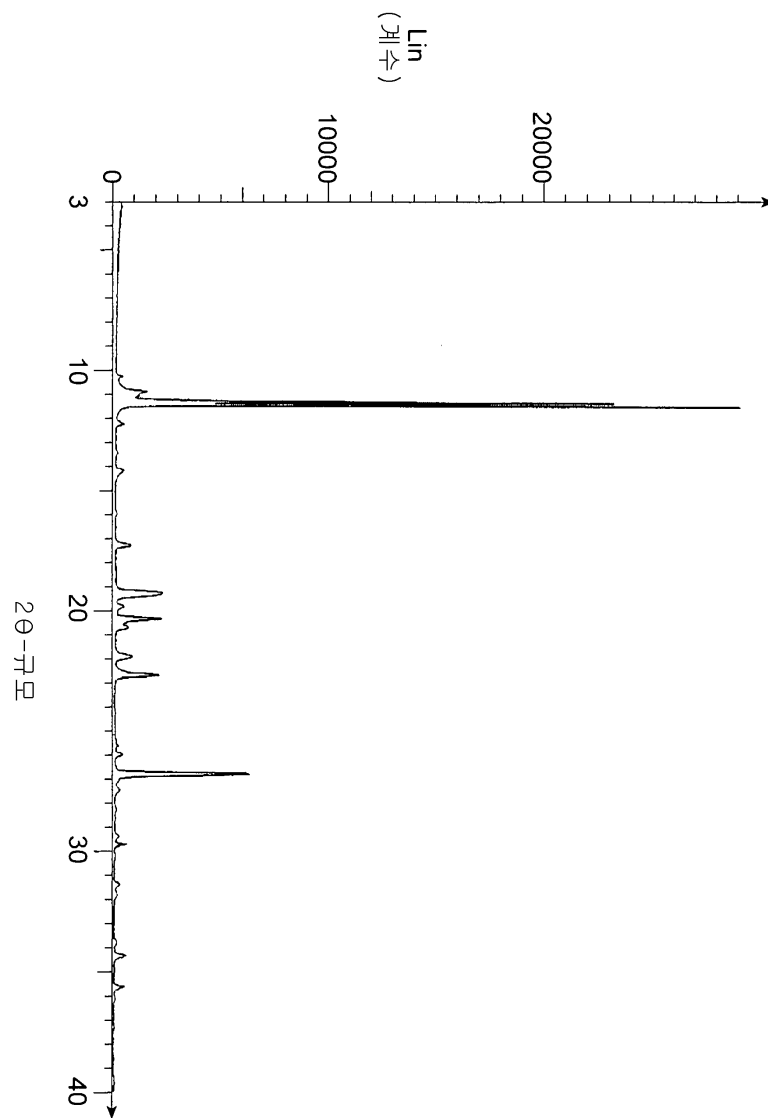
도면6b



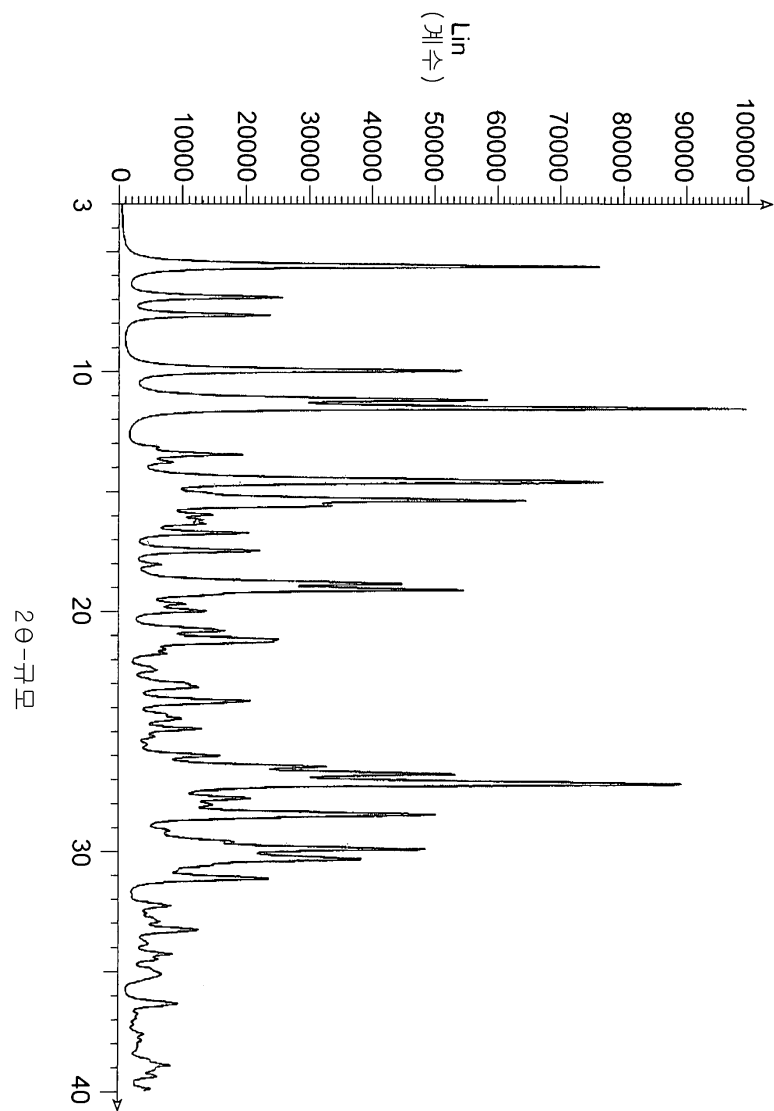
도면6c



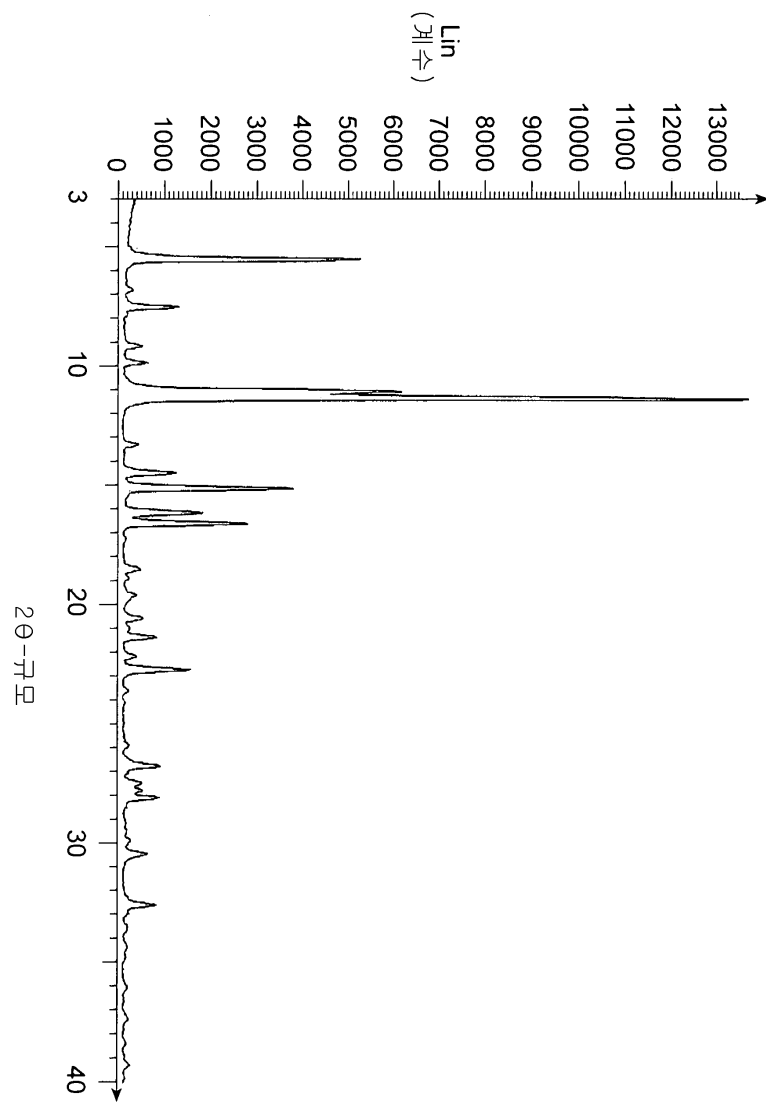
도면6d



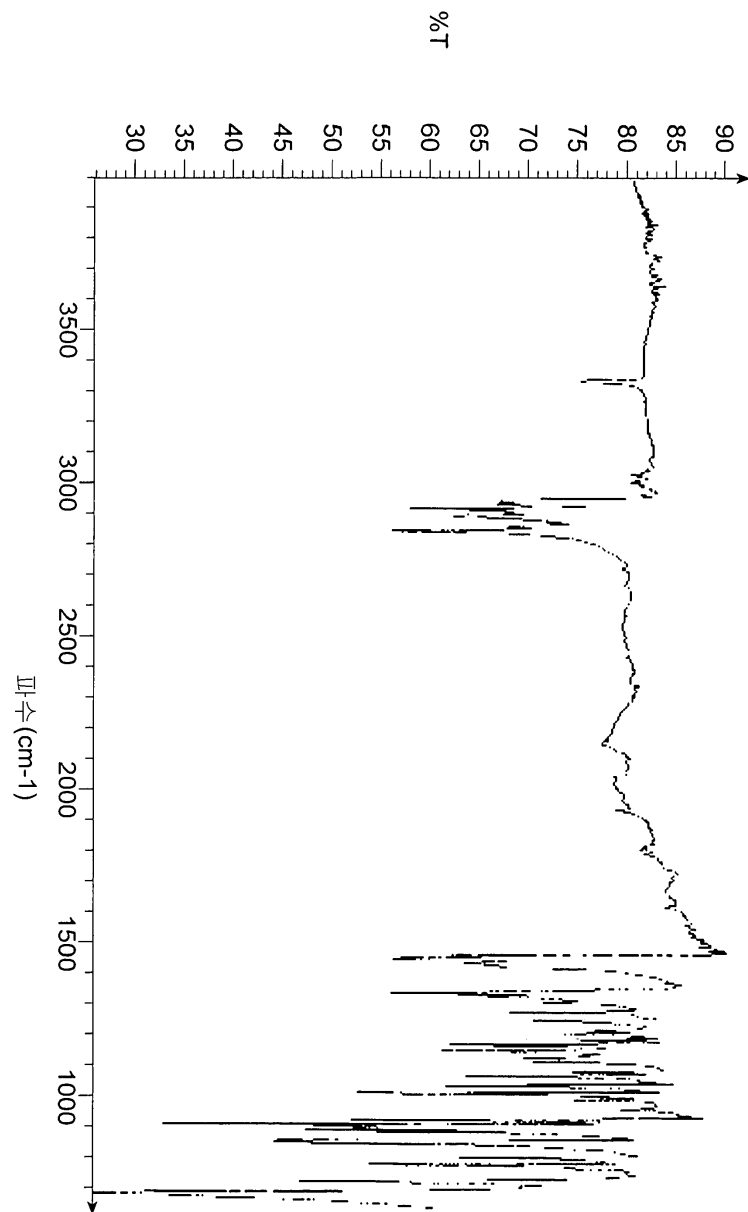
도면7



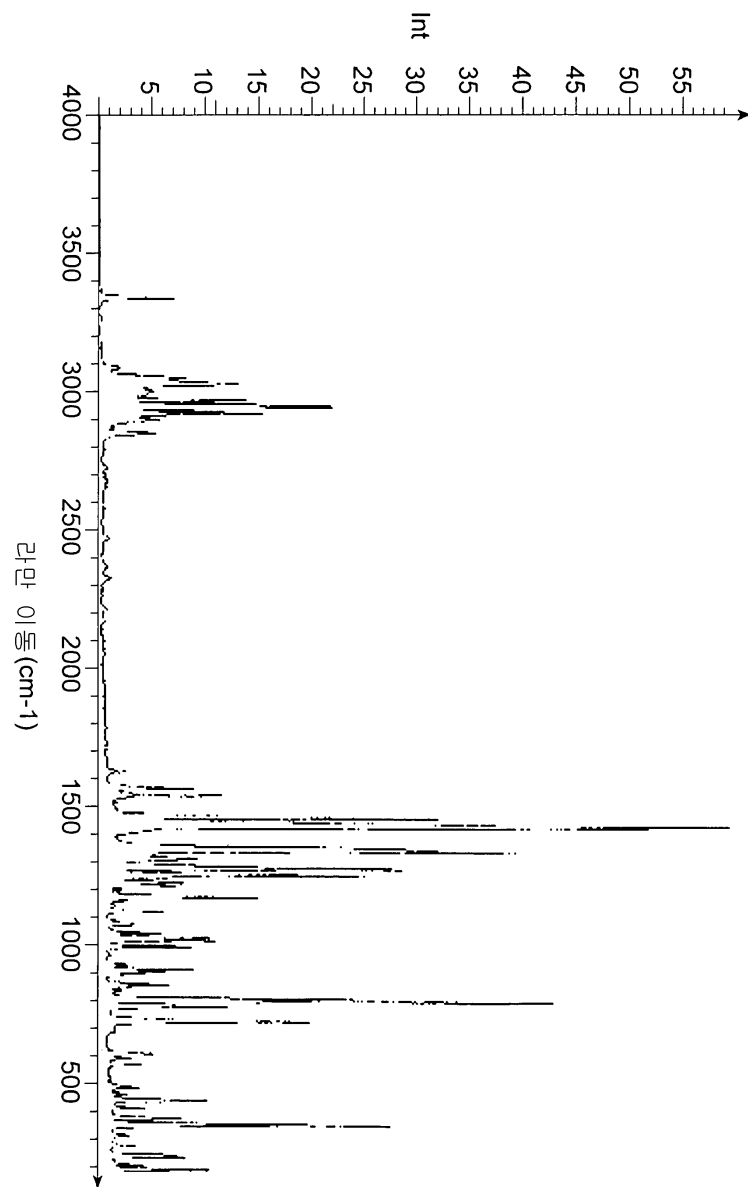
도면8



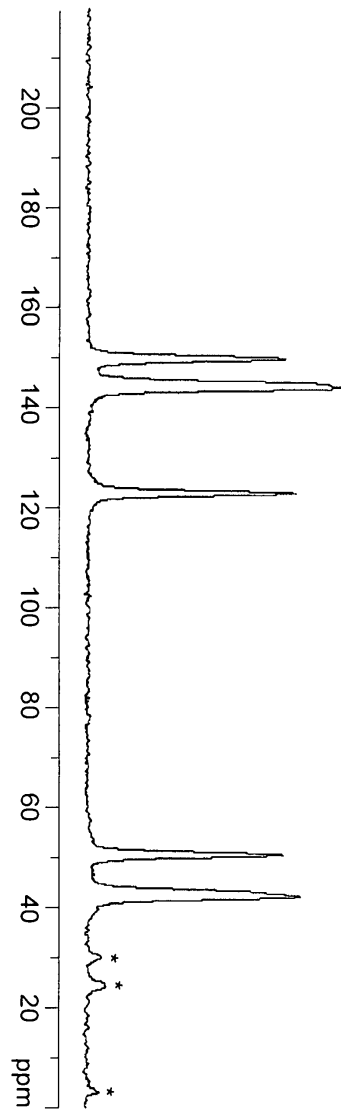
도면9



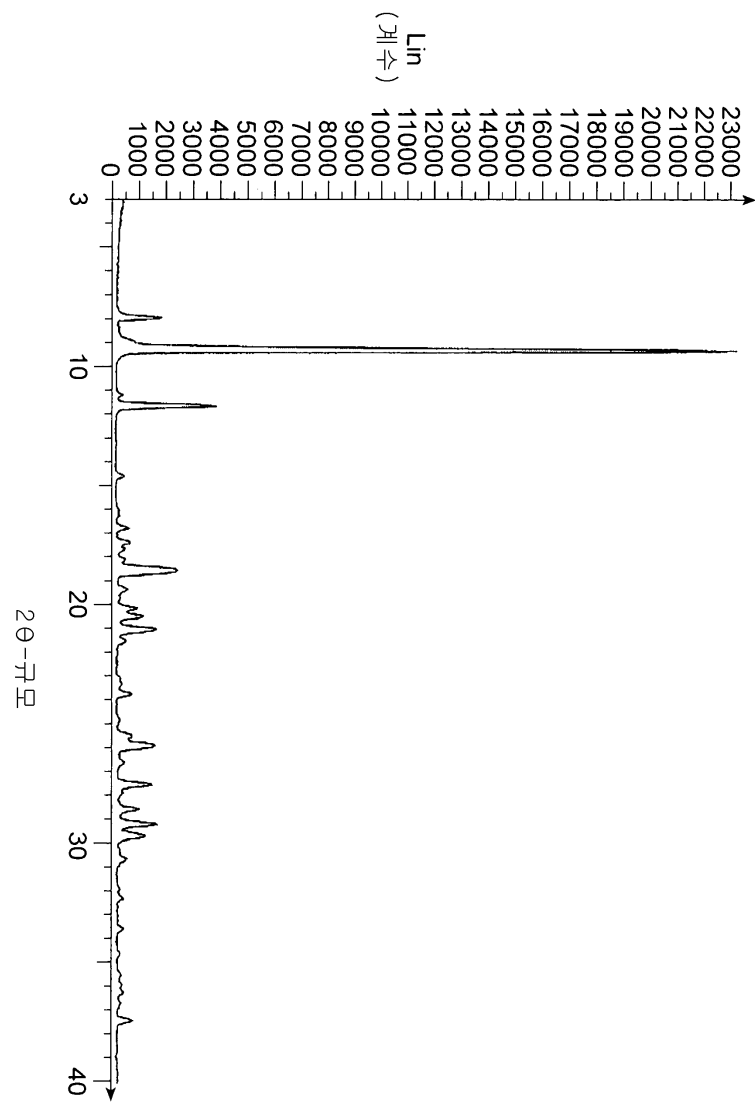
도면10



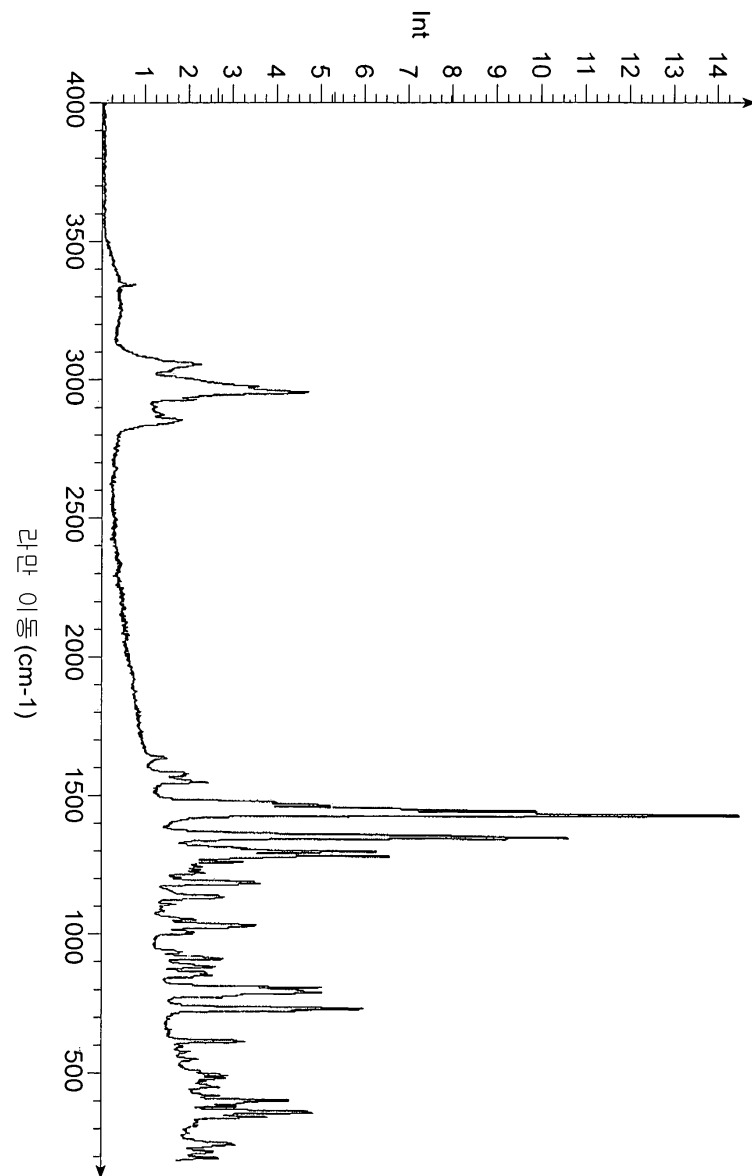
도면11



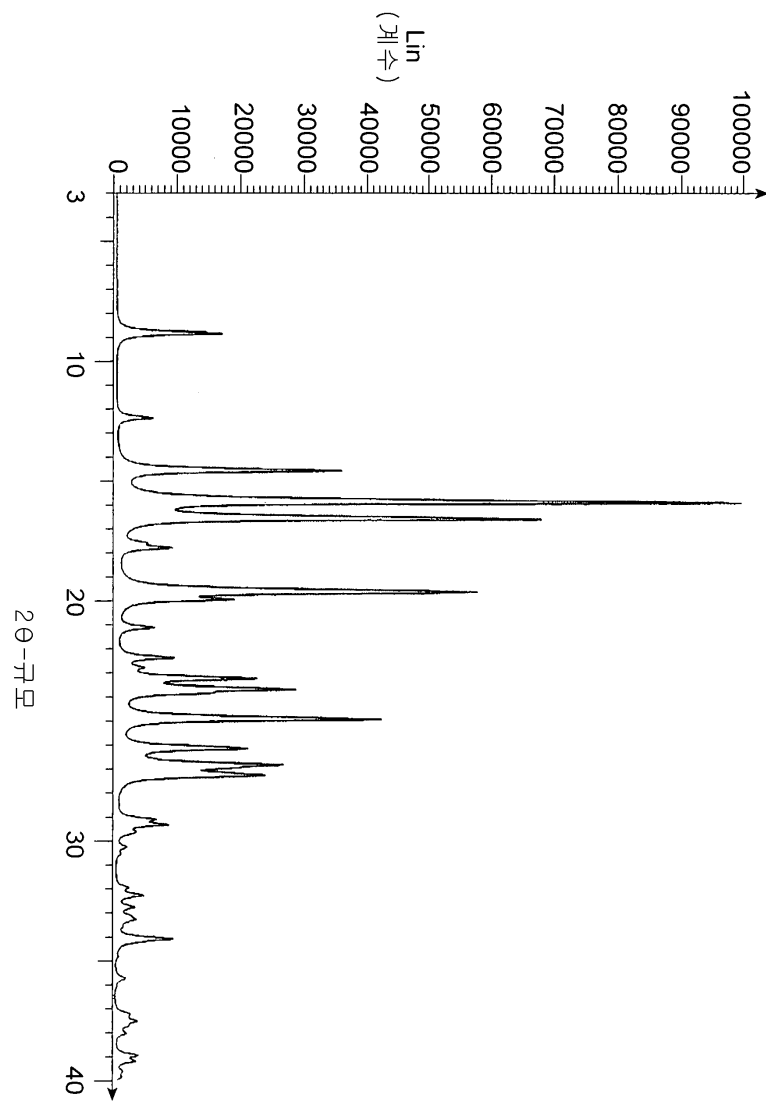
도면12



도면13



도면14



도면15

