



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0026414
 (43) 공개일자 2013년03월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7011302
 (22) 출원일자(국제) 2010년11월02일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년04월30일
 (86) 국제출원번호 PCT/CN2010/001751
 (87) 국제공개번호 WO 2011/050590
 국제공개일자 2011년05월05일
 (30) 우선권주장
 200910210392.3 2009년11월02일 중국(CN)

(71) 출원인
얀 룡
 중국 지양수 210001 난징 구로우 다이제스트 이징
 가든 9번지 105호
**난징 카벤디쉬 바이오-엔지니어링 테크놀로지 컴
 퍼니 리미티드**
 중국, 지양수 210028, 난징, 퀴시아 디스트릭트,
 마이가오콰이 파이오니어링 파크, 마이유 로드 6
 번지
 (72) 발명자
얀, 룡
 중국, 지양수 210001, 난징, 구로우 디스트릭, 이
 징 가든, 넘버9, 룸 105
양, 하오
 중국, 지양수 210028, 난징, 퀴시아 디스트릭, 마
 이가오콰이오 피오니어링 파크, 마이유 로드
 넘버. 6
수, 용시양
 중국, 지양수 210028, 난징, 퀴시아 디스트릭, 마
 이가오콰이오 피오니어링 파크, 마이유 로드
 넘버. 6
 (74) 대리인
특허법인이름

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **3-(치환된 디히드로이소인돌리논-2-일)-2,6-디옥소피페리딘의 다형체 및 이의 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체, 및 또한 이의 제조 방법 및 약학적 조성물을 제공한다.

대표도

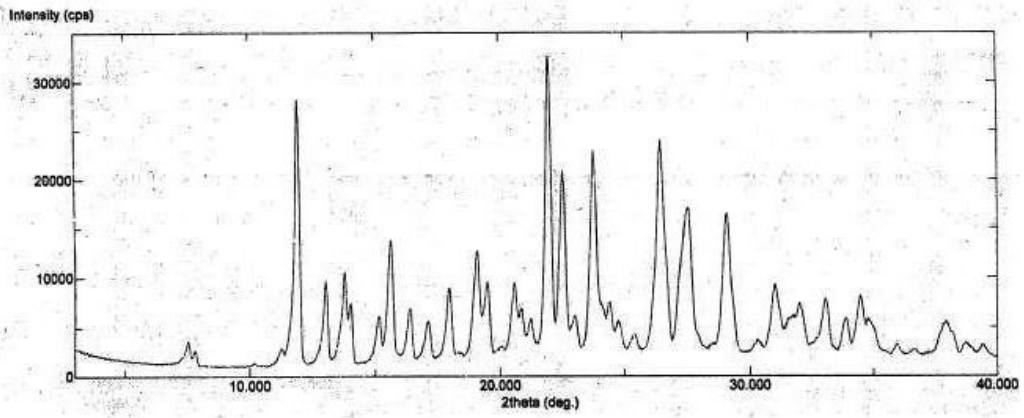


Fig.1

특허청구의 범위

청구항 1

Cu-K α 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴에서 $^{\circ}$ 로 표시되는 11.9 ± 0.2 및 22.0 ± 0.2 2θ 에서의 회절 피크를 특징으로 하는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물(hemihydrate)의 다형체 I.

청구항 2

제1항에 있어서, 이의 X선 분말 회절 패턴에서 15.6 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.8 ± 0.2 , 26.4 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 및 29.1 ± 0.2 에서의 하나 또는 다수의 회절 피크를 추가로 갖는 것을 특징으로 하는 다형체 I.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이의 DSC 다이어그램에서 약 164.87°C 에서의 흡열 피크 및 약 268.86°C 에서의 최대 흡열 변화(maximal endothermic transformation)를 갖는 것을 특징으로 하는 다형체 I.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, KBr 디스크에서의 이의 적외선 스펙트럼에서 약 3561.4 cm^{-1} , 3507.4 cm^{-1} , 3424.2 cm^{-1} , 3345.8 cm^{-1} , 3091.0 cm^{-1} , 2912.5 cm^{-1} , 1697.8 cm^{-1} , 1658.8 cm^{-1} , 1610.0 cm^{-1} , 1494.3 cm^{-1} , 1349.5 cm^{-1} , 1201.4 cm^{-1} 에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 다형체 I.

청구항 5

Cu-K α 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴에서 $^{\circ}$ 로 표시되는 15.7 ± 0.2 및 25.2 ± 0.2 2θ 에서의 회절 피크를 특징으로 하는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 II.

청구항 6

제5항에 있어서, Cu-K α 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴에서 $^{\circ}$ 로 표시되는 7.8 ± 0.2 , 8.6 ± 0.2 , 14.2 ± 0.2 , 17.1 ± 0.2 , 17.9 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 , 22.6 ± 0.2 , 23.4 ± 0.2 , 24.2 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 및 29.3 ± 0.2 2θ 에서의 하나 또는 다수의 회절 피크를 추가로 갖는 것을 특징으로 하는 다형체 II.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 이의 DSC 다이어그램에서 약 152.73°C 에서의 흡열 피크 및 약 269.12°C 에서의 최대 흡열 변화를 갖는 것을 특징으로 하는 다형체 II.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, KBr 디스크에서의 이의 적외선 스펙트럼에서 약 3466.9 cm^{-1} , 3366.5 cm^{-1} , 3223.8 cm^{-1} , 3078.0 cm^{-1} , 2957.2 cm^{-1} , 2871.0 cm^{-1} , 1687.2 cm^{-1} , 1666.7 cm^{-1} , 1346.5 cm^{-1} 및 1199.1 cm^{-1} 에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 다형체 II.

청구항 9

Cu-K α 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴에서 $^{\circ}$ 로 표시되는 17.4 ± 0.2 및 24.5 ± 0.2 2θ 에서의 회절 피크를 특징으로 하는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 III.

청구항 10

제9항에 있어서, Cu-K α 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴에서 $^{\circ}$ 로 표시되는 14.5 ± 0.2 , 15.5 ± 0.2 , 18.7 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 21.9 ± 0.2 , 22.1 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 및 27.8 ± 0.2 2θ 에서의 하나 또는 다수의 회절 피크를 추가로 갖는 것을 특징으로 하는 용매화된 다형체 III.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 이의 DSC 다이어그램에서 약 188.96°C에서의 흡열 피크 및 약 268.19°C에서의 최대 흡열 변화를 갖는 것을 특징으로 하는 용매화된 다형체 III.

청구항 12

제9항 또는 제10항에 있어서, KBr 디스크에서의 이의 적외선 스펙트럼에서 약 3466.7 cm⁻¹, 3363.3 cm⁻¹, 3228.2 cm⁻¹, 3081.7 cm⁻¹, 2958.5 cm⁻¹, 2877.2 cm⁻¹, 1688.5 cm⁻¹, 1666.2 cm⁻¹, 1609.1 cm⁻¹, 1491.7 cm⁻¹, 1347.3 cm⁻¹ 및 1199.5 cm⁻¹에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 용매화된 다형체 III.

청구항 13

하기 단계를 포함하는 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 다형체 I의 제조 방법:

- (1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드에 첨가하고, 교반 및 가열하여 용해시키는 단계;
- (2) 정제수 또는 정제수와 유기 용매의 혼합 용매계를 첨가하는 단계로서, 여기서 언급된 유기 용매는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성 또는 약간의 용해성(slightly soluble)인 1종의 용매 또는 수종의 혼합 용매인 단계;
- (3) 교반하고 천천히 냉각시켜 고체를 침전시키는 단계;
- (4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

청구항 14

하기 단계를 포함하는 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항의 다형체 II의 제조 방법:

- (1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 무수 디메틸포름아미드에 첨가하고, 교반 및 가열하여 용해시키는 단계;
- (2) 무수 유기 용매를 첨가하는 단계로서, 여기서 언급된 유기 용매는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성 또는 약간의 용해성인 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매인 단계;
- (3) 교반하고 천천히 냉각시켜 고체를 침전시키는 단계;
- (4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

청구항 15

하기 단계를 포함하는 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항의 다형체 III의 제조 방법:

- (1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 무수 디메틸설폭시드에 첨가하고, 교반 및 가열하여 용해시키는 단계;
- (2) 무수 유기 용매를 첨가하는 단계로서, 여기서 언급된 유기 용매는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성 또는 약간의 용해성인 1종의 용매 또는 2종 이상의 혼합 용매인 단계;
- (3) 교반하고 천천히 냉각시켜 고체를 침전시키는 단계;
- (4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

청구항 16

제1항 내지 제4항, 제5항 내지 제8항 및 제9항 내지 제12항 중 어느 한 항의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 중 1 이상을 포함하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약학적 화합물의 다형체의 분야에 관한 것이고, 더욱 상세하게는 이는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 뿐 아니라 이의 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 3-(치환된 디히드로이소인돌리논-2-일)-2,6-디옥소피페리딘의 일종, 특히 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 논문 "Amino-substituted thalidomide analogs: Potent inhibitors of TNF- α production" (Muller 등, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 9, Issue 11, 7th June, 1999: pp 1625-1630) 및 중국 특허 ZL97180299.8에 개시되어 있다. 2005년 12월에, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 골수 형성 이상 증후군 및 다발 골수종의 치료를 나타내는 항종양 활성을 갖는 면역 조절 물질의 일종으로서 승인되었다.

[0003] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온에 의해 치료할 수 있는 질병 및 증후군은 골수 증식 질환, 골수 형성 이상 증후군, 혈관 형성, 암, 통증, 황반 변성, 석면증, 빈혈, 신경계 질환, 수면 이상, 피부병, 폐동맥 고혈압, 면역 결핍 질환, 기생충 질환, 중추계 병변 등, 즉 본 명세서에서 그 전체를 참고로 인용하는 하기 출원 번호의 중국 특허에 기재된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 97180299.8, 98805614.3, 03825761.0, 03825567.7, 03813733.X, 03816899.5, 200610150484.3, 200380107531.0, 200710103924.4, 200380108093.X, 200380108398.0, 200480043341.1, 200480038171.8, 200480035556.9, 200480020445.0, 200480043535.1, 200480040004.7, 200480041252.3, 200480042208.4, 200580017546.7, 200580016344.0, 200580020628.7, 200580037220.0, 200580047364.4, 200580046371.2, 200580047031.1 등.

[0004] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 8가지 다형체 및 이의 제조 방법이 US Celgene Corporation에 의한 중국 특허 CN 1871003A(공개 번호)에 기재되어 있다. 이 방법에 의하면, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 물, 또는 실질적으로 불용성인 유기 용매(예컨대 헥산, 톨루엔, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 아세트산에틸)에 첨가한 후, 가열하여 용해시켰다. 이는 냉각시키면 결정화하거나, 또는 고체-액체 2상의 슬러리계에서 장시간 동안 교반하면 결정 변환된다.

[0005] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 가열 조건 하에서라도 물 또는 유기 용매(예컨대 헥산, 톨루엔, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 아세트산에틸 등)에 실질적으로 불용성이기 때문에, 대량(100 배 초과)의 용매가 필요하고, 이는 산업적 제조에 불리하며; 또한, 특허 CN 1871003A에 기재된 방법을 이용시, 생성물의 외관, 색 및 광택이 밝은 황색에서 백색 또는 회백색으로 개선될 수 없으며; 또한, 인체에 대한 생성물 중 잔류 유기 용매의 부정적 영향을 최소화하기 위해 최종 생성물의 함성에 II류 이상으로 분류되는 유해한 유기 용매(예컨대 톨루엔 및 아세토니트릴 등)를 사용하지 않으려는 고려가 이루어지지 않았다.

[0006] 약물의 다형체의 측면에서, 각각의 다형체는 용점, 화학적 안정성, 겉보기 용해도, 용해 속도, 광학적 및 기계적 특성, 증기압 뿐 아니라 밀도와 같은 상이한 화학적 및 물리적 특성을 갖는다. 이러한 특성은 벌크 약물 및 제제의 워크업 또는 제조에 직접적으로 영향을 미칠 수 있고, 또한 제제의 안정성, 용해도 및 생체 이용률에 영향을 미칠 수 있다. 결과적으로, 약물의 다형체는 약학적 제제의 품질, 안전성 및 효능에 있어서 매우 중요하다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온에 대해서는, 산업적 제조에 적절하고 우수한 물리적 및 화학적 특성도 갖는 새로운 다형체에 대한 필요성이 아직도 업계에 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 개요

[0008] 본 발명의 발명자들은 다량의 연구를 행하여, 예상 밖으로 종래 기술의 단점을 극복하기 위한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 새로운 다형체를 발견하였으며, 새로운 다형체 형태는 산업적 제조에 적절한 우수한 물리적 및 화학적 특성 및 양호한 안정성을 갖는다.

[0009] 본 발명의 목적은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 새로운 다형체를

제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 언급한 이들 새로운 다형체의 합성 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 세번째 목적은 언급한 새로운 다형체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 XRPD 패턴이다.

도 2는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 IR 다이어그램이다.

도 3-1 및 도 3-2는 각각 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 4는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 ¹³C MAS NMR 스펙트럼이다.

도 5는 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 XRPD 패턴이다.

도 6은 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 DSC 다이어그램이다.

도 7은 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 XRPD 패턴이다.

도 8은 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 DSC 다이어그램이다.

도 9는 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 XRPD 패턴이다.

도 10-1 및 도 10-2는 각각 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 11은 6 개월 동안의 40℃에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 XRPD 패턴이다.

도 12-1 및 도 12-2는 각각 6 개월 동안의 40℃에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 13은 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 XRPD 패턴이다.

도 14는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 IR 다이어그램이다.

도 15-1 및 도 15-2는 각각 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 16은 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 XRPD 패턴이다.

도 17은 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 DSC 다이어그램이다.

도 18은 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 XRPD 패턴이다.

도 19는 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-

피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 DSC 다이어그램이다.

도 20은 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 XRPD 패턴이다.

도 21-1 및 도 21-2는 각각 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 22는 6 개월 동안의 40°C에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 XRPD 패턴이다.

도 23-1 및 도 23-2는 각각 6 개월 동안의 40°C에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 24는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 XRPD 패턴이다.

도 25는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 IR 다이어그램이다.

도 26-1 및 도 26-2는 각각 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 27은 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 XRPD 패턴이다.

도 28은 10 일 동안의 강한 조명 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 DSC 다이어그램이다.

도 29는 10 일 동안의 60°C의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 XRPD 패턴이다.

도 30은 10 일 동안의 60°C의 고온 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 DSC 다이어그램이다.

도 31은 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 XRPD 패턴이다.

도 32-1 및 도 32-2는 각각 10 일 동안의 고습 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 33은 6 개월 동안의 40°C에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 XRPD 패턴이다.

도 34-1 및 도 34-2는 각각 6 개월 동안의 40°C에서의 가속 시험 후의 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 DSC 다이어그램 및 TGA 다이어그램이다.

도 35는 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I, II 및 III의 비교 IR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 발명의 상세한 설명

[0014] 더욱 상세하게는, 본 발명은 1/2 분자의 물을 포함하고 실질적으로 다른 용매를 포함하지 않는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I을 제공한다.

[0015] 본 발명은 도 1에 도시된 바와 같은, ° 로 표시되는 11.9±0.2 및 22.0±0.2 2θ에서의 회절 피크, 및 추가로 15.6±0.2, 22.5±0.2, 23.8±0.2, 26.4±0.2, 27.5±0.2 및 29.1±0.2에서의 하나 또는 다수의 회절 피크(2 이상의 피크를 포함하는 임의의 조합 또는 모든 피크)를 특징으로 하는, Cu-Kα 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I을 제공한다.

[0016] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I:

피크 번호	2θ	급함 폭	d-값	강도	L/O
1	11.940	0.212	7.4060	17891	84
2	13.020	0.235	6.7940	5996	28
3	13.780	0.188	6.4210	6550	31
6	15.620	0.235	5.6685	9017	42
9	17.960	0.259	4.9349	5895	28
10	19.080	0.235	4.6476	8374	39
11	19.480	0.235	4.5531	6273	30
12	20.580	0.235	4.3121	6162	29
15	21.980	0.235	4.0405	21530	100
16	22.520	0.259	3.9449	13747	64
18	23.760	0.259	3.7417	15053	70
19	24.400	0.212	3.6450	5016	24
21	26.440	0.282	3.3682	15819	74
22	27.520	0.353	3.2384	11455	54
23	29.060	0.306	3.0702	11190	52

[0017]

24	30.980	0.306	2.8842	6238	29
25	32.000	0.376	2.7945	4934	23
26	33.040	0.306	2.7089	5313	25
28	34.440	0.259	2.6019	5469	26

[0018]

[0019] 본 발명에 의해 제공되는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I은, 이의 DSC(시차 주사 열량법)가 140℃와 180℃ 사이에서의, 더욱 특정하게는 약 164.87℃에서의 제1 흡열 피크, 및 약 268.86℃에서의 제2 흡열 피크, 즉 최대 흡열 변화(maximal endothermic transformation)를 갖는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I의 DSC 다이어그램은 도 3-1에서와 같고, TGA(열 중량 분석) 다이어그램은 도 3-2에서와 같다.

[0020]

또한, 본 발명에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I은 도 2에서와 같은 약 3561.4 cm⁻¹, 3507.4 cm⁻¹, 3424.2 cm⁻¹, 3345.8 cm⁻¹, 3091.0 cm⁻¹, 2912.5 cm⁻¹, 1697.8 cm⁻¹, 1658.8 cm⁻¹, 1610.0 cm⁻¹, 1494.3 cm⁻¹, 1349.5 cm⁻¹, 1201.4 cm⁻¹에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 KBr 디스크에서의 IR(적외선 스펙트럼)을 갖는다.

[0021]

본 발명에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I은 도 4에 도시된 바와 같이 ¹³C 고상 NMR 스펙트럼에서 하기의 특징적인 화학 이동 δ(ppm)을 갖는다: 22.25 ppm, 30.18 ppm, 43.63 ppm, 45.98 ppm, 50.45 ppm, 110.19 ppm, 111.24 ppm, 114.25 ppm, 115.06 ppm, 117.25 ppm, 118.18 ppm, 124.22 ppm, 125.20 ppm, 125.91 ppm, 126.88 ppm, 128.87 ppm, 129.93 ppm, 132.96 ppm, 133.88 ppm, 140.62 ppm, 143.27 ppm, 168.67 ppm, 170.13 ppm, 171.38 ppm, 173.44 ppm, 174.67 ppm.

[0022]

본 발명의 일구체예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온 반수화물의 다형체 I의 제조 방법을 제공한다:

[0023]

(1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설폭시드(DMSO)에 첨가하고(여기서, DMF 대 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 부피 대 중량 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 3.5:1 내지 4:1인 반면, DMSO 대 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 부피 대 중량 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 1.5:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 2.5:1 내지 3:1임), 교반 및 가열하여 용해시키는 단계.

[0024]

(2) 정제수, 또는 정제수와 유기 용매의 혼합 용매계를 첨가하는 단계로서, 여기서 정제수 또는 용매 용매계 대

DMF 또는 DMSO의 부피 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 비는 3:1 초과이고; 여기서, 언급한 유기 용매는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성 또는 약간의 용해성(slightly soluble)인 1종의 용매 또는 수종의 혼합 용매이며; 바람직하게는, 아세토니트릴, 트리클로로메탄, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, n-헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 피리딘, 테트라린, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 디메틸벤젠, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르로 구성된 군에서 선택되고; 더욱 바람직하게는, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르 등의 1 이상의 혼합물에서 선택되며, 여기서 혼합 용매계는 물 및 유기 용매로 구성된 이중 또는 다중 혼합물계이며, 물 대 상기 언급한 유기 용매의 중량 비는 일반적으로 10% 초과이고; 바람직하게는, 이 비는 20% 초과이며; 더욱 바람직하게는 이 비는 30% 초과인 단계;

[0025] (3) 결정 고체를 교반하고 천천히 냉각시켜 침전시키는 단계;

[0026] (4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

[0027] 다른 구체예에서, 본 발명은 도 13에 도시된 바와 같은, ° 로 표시되는 15.7±0.2 및 25.2±0.2 2θ에서의 회절 피크, 및 추가로 7.8±0.2, 8.6±0.2, 14.2±0.2, 17.1±0.2, 17.9±0.2, 18.8±0.2, 21.4±0.2, 21.9±0.2, 22.6±0.2, 23.4±0.2, 24.2±0.2, 27.1±0.2 및 29.3±0.2에서의 하나 또는 다수의 회절 피크(2 이상의 피크를 포함하는 임의의 조합 또는 모든 피크)를 특징으로 하는, Cu-Kα 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 II를 제공한다.

[0028] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 II:

피크 번호	2θ	급형 폭	d-값	강도	I/I ₀
1	7.780	0.212	11.3542	3887	35
2	8.580	0.259	10.2972	3889	35
4	14.180	0.259	6.2407	10819	95
5	14.600	0.188	6.0621	2759	25
6	15.040	0.235	5.8857	3457	31
7	15.680	0.212	5.6469	11410	100
8	16.360	0.212	5.4137	3413	30
9	17.060	0.212	5.1931	9678	85
10	17.920	0.259	4.9458	4770	42
11	18.760	0.235	4.7262	4035	36
12	19.520	0.212	4.5439	3733	33
13	19.920	0.235	4.4535	3350	30
14	21.400	0.212	4.1487	5096	45
15	21.940	0.259	4.0478	5065	45
16	22.580	0.235	3.9345	6307	56
17	23.380	0.376	3.8017	5613	50
18	24.160	0.235	3.6807	6624	59
19	24.540	0.235	3.6245	3649	32
20	25.160	0.235	3.5366	10617	94
21	26.800	0.188	3.3238	3634	32
22	27.060	0.188	3.2924	4818	43
24	29.300	0.259	3.0456	4521	40

[0029]

26	30.480	0.212	2.9304	2319	21
27	30.860	0.235	2.8951	3105	28

[0030]

[0031]

본 발명에 의해 제공되는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트니트릴) 용매화된 다형체 II는, 이의 DSC가 140℃와 170℃ 사이에서의, 더욱 특정하게는 약 152.73℃에서의 제1 흡열 피크, 및 약 269.12℃에서의 제2 흡열 피크, 즉 최대 흡열 변화를 갖는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트니트릴) 용매화된 다형체 II의 DSC 다이어그램은 도 15-1에서와 같고, TGA 다이어그램은 도 15-2에서와 같다.

[0032]

본 발명에 의해 제공되는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트니트릴) 용매화된 다형체 II는, 도 14에서와 같은 약 3466.9 cm⁻¹, 3366.5 cm⁻¹, 3223.8 cm⁻¹, 3078.0 cm⁻¹, 2957.2 cm⁻¹, 2871.0 cm⁻¹, 1687.2 cm⁻¹, 1666.7 cm⁻¹, 1346.5 cm⁻¹ 및 1199.1 cm⁻¹에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 KBr 디스크에서의 IR을 갖는다.

[0033]

구체예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트니트릴) 용매화된 다형체 II의 제조 방법을 제공한다:

[0034]

(1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 무수 디메틸포름아미드(DMF)에 첨가하고(여기서, 무수 DMF 대 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 부피 대 중량 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 3.5:1 내지 4:1임), 교반 및 가열하여 용해시키는 단계;

[0035]

(2) DMF에 수배 부피의 무수 유기 용매를 첨가하는 단계로서, 여기서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 무수 유기 용매에 대해 불용성 또는 약간의 용해성이고, 유기 용매 대 DMF의 부피 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 비는 3:1 초과이며, 여기서, 언급한 유기 용매는 1종의 용매 또는 수종의 혼합 용매이며; 바람직하게는, 이는 아세트니트릴, 트리클로로메탄, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, n-헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 피리딘, 테트라린, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 디메틸벤젠, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르로 구성된 군에서 선택되고; 더욱 바람직하게는, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르 등의 1 이상의 혼합물에서 선택되는 단계;

[0036]

(3) 교반하고 천천히 냉각시켜 결정 고체를 침전시키는 단계;

[0037]

(4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

[0038]

다른 구체예에서, 본 발명은 도 24에 도시된 바와 같은, ° 로 표시되는 17.4±0.2 및 24.5±0.2 2θ에서의 회절 피크, 및 추가로 14.5±0.2, 15.5±0.2, 18.7±0.2, 21.0±0.2, 21.9±0.2, 22.1±0.2, 24.0±0.2, 25.3±0.2 및 27.8±0.2에서의 하나 또는 다수의 회절 피크(2 이상의 피크를 포함하는 임의의 조합 또는 모든 피크)를 특징으로 하는, Cu-Kα 방사를 이용하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 III을 제공한다.

[0039] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용매화된 다형체 III:

피크 번호	2θ	급침 폭	d-값	강도	L/O
1	7.660	0.165	11.5318	911	12
2	8.700	0.212	10.1555	970	13
3	13.980	0.212	6.3295	1777	24
4	14.480	0.212	6.1121	3334	44

[0040]

6	15.440	0.212	5.7342	3384	45
7	15.720	0.165	5.6326	2108	28
8	16.300	0.212	5.4335	1679	23
9	17.340	0.235	5.1099	4285	57
10	17.780	0.235	4.9844	1551	21
11	18.140	0.212	4.8863	1585	21
12	18.640	0.212	4.7563	3080	41
13	19.380	0.188	4.5764	2319	31
14	20.200	0.329	4.3924	2199	29
15	20.920	0.235	4.2428	4001	53
16	21.820	0.188	4.0698	2919	39
17	22.120	0.188	4.0153	4094	54
18	22.740	0.235	3.9072	1962	26
19	23.540	0.235	3.7762	2590	35
20	24.020	0.282	3.7018	4122	55
21	24.520	0.282	3.6274	7608	100
22	25.240	0.235	3.5256	4272	57
23	27.760	0.235	3.2110	4234	56
24	29.540	0.212	3.0214	1965	26
25	30.040	0.235	2.9723	2254	30
26	30.300	0.212	2.9474	2162	29
30	35.700	0.306	2.5129	2036	27

[0041]

[0042] 본 발명에 의해 제공되는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세톤) 용매화된 다형체 III은, 이의 DSC가 150℃와 200℃ 사이에서의, 더욱 특정하게는 약 188.96℃에서의 제1 흡열 피크, 및 약 268.19℃에서의 제2 흡열 피크, 즉 최대 흡열 변화를 갖는 것을 특징으로 한다. 본발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세톤) 용매화된 다형체 III의 DSC 다이어그램은 도 26-1에서와 같고, TGA 다이어그램은 도 26-2에서와 같다.

[0043] 본 발명에 의해 제공되는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세톤) 용매화된 다형체 III은 도 25에서와 같은 약 3466.7 cm⁻¹, 3363.3 cm⁻¹, 3228.2 cm⁻¹, 3081.7 cm⁻¹, 2958.5 cm⁻¹, 2877.2 cm⁻¹, 1688.5 cm⁻¹, 1666.2 cm⁻¹, 1609.1 cm⁻¹, 1491.7 cm⁻¹, 1347.3 cm⁻¹ 및 1199.5 cm⁻¹에서의 흡수 피크를 특징으로 하는 KBr 디스크에서의 IR을 갖는다.

[0044] 일구체에에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세톤) 용매화된 다형체 III의 제조 방법을 제공한다:

[0045] (1) 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 무수 디메틸설폭사이드(DMSO)에 첨가하고(여기서, 무수 DMSO 대 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 부피 대 중량 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 대 중량 비는 3:1을 초과함), 교반 및 가열하여 용해시키는 단계;

[0046] (2) DMSO에 수배 부피의 무수 유기 용매를 첨가하는 단계로서, 여기서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 무수 유기 용매에 대해 불용성 또는 약간의 용해성이고, 유기 용매 대 DMSO

의 부피 비는 일반적으로 1:1 초과이고; 바람직하게는, 부피 비는 2:1 초과이며; 더욱 바람직하게는, 부피 비는 3:1 초과이고, 여기서 언급한 유기 용매는 1종의 용매 또는 수종의 혼합 용매이며, 바람직하게는, 아세트니트릴, 트리클로로메탄, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, n-헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 피리딘, 테트라린, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 디메틸벤젠, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르로 구성된 군에서 선택되고; 더욱 바람직하게는, 아세톤, 메톡시벤젠, n-부탄올, 2-부탄올, 아세트산부틸, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로필벤젠, 에탄올, 아세트산에틸, 에틸 에테르, 포름산에틸, n-헵탄, 아세트산이소부틸, 아세트산이소프로필, 아세트산메틸, 3-메틸-1-부탄올, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, 이소부탄올, n-펜탄, n-펜탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 아세트산프로필, 1,1-디에톡시프로판, 1,1-디메톡시메탄, 2,2-디메톡시프로판, 이소옥탄, 이소프로필 에테르, 메틸 이소프로필 케톤, 메틸테트라히드로푸란 및 석유 에테르 등의 1 이상의 혼합물에서 선택되는 단계;

[0047] (3) 교반하고 천천히 냉각시켜 결정 고체를 침전시키는 단계;

[0048] (4) 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시키는 단계.

[0049] 본 발명에서, X선 분말 회절에 수반된 과학적 기구 및 시험 조건은 하기와 같았다: 애노드 타겟 회전 X선 회절계 D/max-2500/PC형(Japan Rigaku); Cu-타겟, 흑연 분광기, 관 전압 40 kV, 관 전류 100 mA, 1° 의 발산 슬릿 및 비발산 슬릿 모두, 0.3 mm의 수용 슬릿, 5° /분의 주사 속도 및 3 내지 40° 의 주사 범위.

[0050] 본 발명에서 DSC에 수반된 과학적 기구 및 시험 조건은 하기와 같았다: US Perkin Elmer Diamond DSC; 10°C/분의 속도로 25°C에서 300°C까지 가열.

[0051] 본 발명에서 TGA에 수반된 과학적 기구 및 시험 조건은 하기와 같았다: US Perkin Elmer Thermal Analysis Pyris 1 TGA; 10°C/분의 속도로 25°C에서 300°C까지 가열.

[0052] 본 발명에서 고상 NMR에 수반된 과학적 기구 및 시험 조건은 하기와 같았다: 와이드보어(wide-bore) 고상 NMR 분광계 AVANCE III 400MH형(BRUKER); 시험 조건: CP-MAS; 방법: 14000 Hz의 회전 속도, 1404의 주사 시간, 40 s의 이완 지연, 2 ms의 접촉 시간, 100.6234936 MHz의 13C 주파수 및 400.1413530MHz의 1H 주파수.

[0053] 본 발명에 수반된 관련 물질 시험의 조건 및 방법은 HPLC(Chinese Pharmacopoeia Edition 2005의 Appendix V D)에 따랐다.

[0054] 분광 조건 및 시스템 적용성: 충전제로서의 옥타데실실란 결합된 실리카; 이동상으로서의 0.01 mol/L의 인산이 수소칼륨(인산으로 pH 3.5로 조정)-메탄올-아세트니트릴(80:15:5); 검출 파장은 240 nm였고; 이론단의 수는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 피크에 따라 계산시 2000 이상이어야 한다. 인접 불순물의 피크로부터의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 피크의 해상도는 요건을 충족해야 한다.

[0055] 용해 시험의 시험 조건 및 방법은 Chinese Pharmacopoeia Edition 2005의 Appendix XC의 Method 1을 참조한다.

[0056] 용해 시험 방법에 따르면, 샘플을 매질로서의 (5 mg 강도에 대해) 500 ml 또는 (10 mg 또는 25 mg 강도에 대해) 1000 ml의 물에 첨가하고, 분당 100 라운드에서 교반한 후, Method 1의 절차를 수행하였다. 45 분 후, 소정량의 용액을 여과하고, 제1 여액을 버린 후, 다음 여액을 (5 mg 또는 10 mg 강도에 대한) 연구를 위한 시험액으로서 취하고; 10 ml의 다음 여액을 정확히 측정하여 (25 mg 강도에 대한) 연구를 위한 샘플 용액이 되게 하였다. 그 다음, 적절량의 표준 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 정확하게 측정하여, 물과 혼합하여 ml당 10 µg의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 함유하는 표준액이 되게 하였다. UV-가시광 분광 광도법(Chinese Pharmacopoeia Edition 2005의 Appendix IVA)에 따라, 샘플액 및 표준액의 흡광도를 240 nm 파장에서 측정하고, 환제(또는 정제)당 용해량을 ESTD를 기초로 한 흡광도에 의해 계산하였다.

[0057] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 특징

[0058] 1. 용해도

[0059] Chinese Pharmacopoeia Edition 2005의 예에 따라 시험을 수행하였다.

[0060] 방법: 정확히 측정된 소정량의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I을 특정량의 용매에 천천히 첨가하고, 혼합물을 매 5 분마다 30 초 동안 강하게 진탕한 후, 30 분 이내의 용해 상태를 관찰하였다. 결과를 하기 표 1에 기재하였다.

[0061] [표1]

용매	샘플량(g)	용매량(ml)	용질:용매	용해 상태	결론
물	0.0113	100	1:8849.6	완전 용해	매우 약간의 용해성
0.1 mol/L NaOH 용액	0.0516	5	1:97.5	완전 용해	난용성(sparingly soluble)
0.1 mol/L HCl 용액	0.1019	100	1:981.4	완전 용해	약간의 용해성
에탄올	0.0109	70	1:6422.0	완전 용해	매우 약간의 용해성
아세트니트릴	0.0520	50	1:961.5	완전 용해	약간의 용해성
아세트산에틸	0.0111	70	1:6306.3	완전 용해	매우 약간의 용해성
메탄올	0.0115	10	1:869.6	완전 용해	약간의 용해성
아세트산	0.1008	3	1:29.8	완전 용해	용해성
아세톤	0.0521	25	1:479.8	완전 용해	약간의 용해성
DMSO	0.1003	1	1.9.97	완전 용해	완전 용해성(freely soluble)
DMF	0.1011	3	1:29.7	완전 용해	용해성

[0062]]

[0063] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I은 디메틸설폭사이드에는 완전 용해성이었고; N,N-디메틸포름아미드 및 아세트산에는 용해성이었으며; 0.1 mol/L NaOH 용액에는 난용성이었고; 0.1 mol/L HCl 용액, 아세트니트릴, 메탄올 및 아세톤에는 약간의 용해성이었으며; 물, 에탄올 및 아세트산에틸에는 매우 약간의 용해성이었다.

[0064] 2. 안정성

[0065] 2.1 광안정성 시험

[0066] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I을 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 4500±500 Lx의 조명 강도가 되도록 거리를 조정하였다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 2에 기재하였다. 10 일 동안의 강한 조명 후, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 X선 분말 회절 패턴을 도 5에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 6에 도시하였다.

[0067] [표 2]

시간(일)	항목			
	외관	관련 물질	함량	용점(분해점)
0	회백색 분말	0.05%	99.87%	268.66℃
5	회백색 분말	0.05%	99.85%	/
10	회백색 분말	0.05%	99.86%	267.08℃

주: 온도의 변동은 23℃ 내지 26℃였고; 상대 습도는 55% 내지 63%였다.

[0068]

[0069] 2.2 고온 시험

[0070] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 원료를 깨끗한 밀봉 유리병에 넣은 후, 60℃ 자동 온도 조절 건조실에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 3에 기재하였다. 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 7에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 8에 도시하였다.

[0071] [표 3]

고온 시험(℃)				
시간(일)	항목			
	외관	관련 물질	함량	용점(℃)
0	회백색 분말	0.05%	99.87%	268.66
5	회백색 분말	0.05%	99.86%	/
10	회백색 분말	0.06%	99.84%	267.32

주: 상대 습도의 변동은 54% 내지 62%였다.

[0072]

[0073] 2.3 고습 시험

[0074] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 원료를 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 실온(약 25℃) 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절(humidostatic) 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 4에 기재하였다. 10 일 동안의 75±5% 상대 습도의 고습 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 9에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 10-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 10-2에 도시하였다.

[0075] [표 4]

고습 시험(실온 및 75±5% 상대 습도)				
시간(일)	항목			
	외관	흡습 중량 증가(%)	함량(%)	용점(℃)
0	회백색 분말	/	99.87	268.66
5	회백색 분말	0.65	99.85	/
10	회백색 분말	0.66	99.85	267.16

주: 온도의 변동은 23℃ 내지 26℃였다.

[0076]

[0077] 2.4 가속 시험

[0078] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 원료를 폴리에틸렌 필름의 플라스틱 백에 기밀 포장하고, 6 개월 동안 40±2℃ 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 1 개월, 2 개월, 3 개월 및 6 개월 만에 시험하고, 결과를 0 개월의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 5에 기재하였다. 6 개월 동안의 40℃에서의 가속 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 11에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 12-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 12-2에 도시하였다.

[0079] [표 5]

가속 시험(40℃ 및 75% 상대 습도)				
시간(개월)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	용점(℃)
0	회백색 분말	0.05	99.87	268.66
1	회백색 분말	0.05	99.85	/
2	회백색 분말	0.05	99.81	/
3	회백색 분말	0.06	99.78	/
6	회백색 분말	0.07	99.75	267.50

[0080]

[0081]

상기 결과로 부터 알 수 있는 바와 같이, 광안정성 시험 및 고온 시험에서 본 발명에 의해 얻은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(반수화물)의 다형체 I의 외관 및 함량 모두 유의적인 변동이 적었는데, 이는 안정성의 특징을 나타내고; 고습 시험에서는, 이 생성물의 외관 및 함량 모두 명백한 변화가 적었는데, 이는 매우 적은 흡습 특징을 증명하였다.

[0082]

장기간의 샘플 보관의 관찰 시험에서, 결정 변화가 발견되지 않았는데, 이는 이 다형체의 결정 형태가 비교적 안정함을 의미한다.

[0083]

또한, 다형체 I의 중량 손실 공정이 100℃ 내지 180℃의 기간 동안 일어났는데, 이는 분자 사이의 반데르발스 힘의 존재를 확인시켜 주었고, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 TGA 주사 다이어그램(도 3-2)에 따르면 중량 손실은 100.2825%-96.8165%=3.466%로 계산되었는데, 이는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I이 반수화물임을 증명하였다.

[0084]

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 특징

[0085]

1. 용해도

[0086]

방법: 정확히 측정된 소정량의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트니트릴) 용해된 다형체 II를 특정량의 용매에 천천히 첨가하고, 혼합물을 매 5 분마다 30 초 동안 강하게 진탕한 후, 30 분 이내의 용해 상태를 관찰하였다. 결과를 하기 표 6에 기재하였다.

[0087]

[표 6]

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 용해도 시험					
용매	샘플량(g)	용매량(ml)	용질:용매	용해 상태	결론
물	0.0102	105	1:10294	완전 용해가	실질적으로 불용성
0.1 mol/L NaOH 용액	0.0515	50	1:970.9	완전 용해	약간의 용해성
0.1 mol/L HCl 용액	0.0510	5	1:98.0	완전 용해	난용성
에탄올	0.0108	50	1:4629.6	완전 용해	매우 약간의 용해성
아세트니트릴	0.0114	10	1:877.2	완전 용해	약간의 용해성
아세트산에틸	0.0109	105	1:9633.0	완전 용해	매우 약간의 용해성
메탄올	0.0107	50	1:4672.9	완전 용해	매우 약간의 용해성
아세트산	0.0508	5	1:98.4	완전 용해	난용성
아세톤	0.0512	50	1:976.6	완전 용해	약간의 용해성
DMSO	0.1012	1	1:9.88	완전 용해	완전 용해성
DMF	0.1023	1	1:9.78	완전 용해	완전 용해성

[0088]

[0089] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II는 디메틸설폭시드 및 N,N-디메틸포름아미드에는 완전 용해성이었고; 아세트산 및 0.1 mol/L HCl 용액에는 난용성이었고; 아세토니트릴, 아세톤 및 0.1 mol/L NaOH 용액에는 약간의 용해성이었으며; 메탄올, 에탄올 및 아세트산에틸에는 매우 약간의 용해성이었고; 물에는 거의 불용성이었다.

[0090] 2. 안정성

[0091] 2.1 광안정성 시험

[0092] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II를 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 4500±500 Lx의 조명 강도가 되도록 거리를 조정하였다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 7에 기재하였다. 10 일 동안의 강한 조명 후, X선 분말 회절 패턴을 도 16에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 17에 도시하였다.

[0093] [표 7]

시간(일)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	융점(°C)
0	회백색 분말	0.09	99.89	269.12
5	회백색 분말	0.09	99.89	/
10	회백색 분말	0.09	99.88	268.69

주: 온도의 변동은 23°C 내지 26°C였고; 상대 습도는 56% 내지 63%였다.

[0094]

[0095] 2.2 고온 시험

[0096] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 원료를 깨끗한 밀봉 유리병에 넣은 후, 60°C 자동 온도 조절 건조실에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 8에 기재하였다. 10 일 동안의 60°C의 고온 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 18에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 19에 도시하였다.

[0097] [표 8]

시간(일)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	융점(°C)
0	회백색 분말	0.09	99.89	269.12
5	회백색 분말	0.09	99.86	/
10	회백색 분말	0.10	99.87	269.11

주: 상대 습도의 변동은 54% 내지 62%였다.

[0098]

[0099] 2.3 고습 시험

[0100] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 원료를 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 실온(약 25°C) 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 9에 기재하였다. 10 일 동안의 75±5% 상대 습도의 고습 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 20에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 21-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 21-2에 도시하였다.

[0101] [표 9]

시간(일)	항목			
	외관	흡습 중량 증가(%)	함량(%)	용점(°C)
0	회백색 분말	/	99.89	269.12
5	회백색 분말	1.33	99.87	/
10	회백색 분말	2.15	99.87	268.68

주: 온도의 변동은 23°C 내지 26°C였다.

[0102]

[0103] 2.4 가속 시험

[0104] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 원료를 폴리에틸렌 필름의 플라스틱 백에 기밀 포장하고, 6 개월 동안 40±2°C 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 1 개월, 2 개월, 3 개월 및 6 개월 만에 시험하고, 결과를 0 개월의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 10에 기재하였다. 6 개월 동안의 40°C에서의 가속 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 22에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 23-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 23-2에 도시하였다.

[0105] [표 10]

시간(개월)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	용점(°C)
0	회백색 분말	0.09	99.89	269.12
1	회백색 분말	0.09	99.85	/
2	회백색 분말	0.10	99.77	/
3	회백색 분말	0.10	99.72	/
6	회백색 분말	0.12	99.68	268.82

[0106]

[0107] 상기 결과로 부터 알 수 있는 바와 같이, 광안정성 시험 및 고온 시험(60°C)에서 본 발명에 의해 얻은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 외관 및 함량 모두 유의적인 변동이 적었는데, 이는 안정성의 특징을 증명하고; 고습 시험에서는, 이 생성물의 외관 및 함량 모두 명백한 변화가 적었지만, 흡습이 더 낮았다. 고습에서의 장기간의 샘플 보관의 관찰 시험에서, 소량의 다형체 II가 다형체 I로 변환되었음이 DSC 주사에 의해 밝혀졌다.

[0108] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 특징

[0109] 1. 용해도

[0110] 방법: 정확히 측정된 소정량의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 (아세트) 용해된 다형체 III을 특정량의 용매에 천천히 첨가하고, 혼합물을 매 5 분마다 30 초 동안 강하게 진탕한 후, 30 분 이내의 용해 상태를 관찰하였다. 결과를 하기 표 11에 기재하였다.

[0111] [표 11]

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 용해도 시험					
용매	샘플량(g)	용매량(ml)	용질:용매	용해 상태	결론
물	0.0106	110	1:10377	완전 용해가	물 실질적으로 불용성
0.1 mol/L NaOH 용액	0.0512	5	1:97.7	완전 용해	난용성
0.1 mol/L HCl 용액	0.1030	100	1:970.9	완전 용해	약간의 용해성
에탄올	0.0101	70	1:6930.7	완전 용해	매우 약간의 용해성
아세트니트릴	0.0524	50	1:954.2	완전 용해	약간의 용해성
아세트산에틸	0.0108	70	1:6481.5	완전 용해	매우 약간의 용해성
메탄올	0.0115	10	1:869.6	완전 용해	약간의 용해성
아세트산	0.1010	9	1:89.1	완전 용해	난용성
아세톤	0.0522	25	1:478.9	완전 용해	약간의 용해성
DMSO	0.1017	3	1:29.5	완전 용해	용해성
DMF	0.1016	3	1:29.5	완전 용해	용해성

[0112]

[0113] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III은 디메틸설폭사이드 및 N,N-디메틸포름아미드에는 용해성이었고; 아세트산 및 0.1 mol/L NaOH 용액에는 난용성이었고; 0.1 mol/L HCl 용액, 아세트니트릴, 메탄올 및 아세톤에는 약간의 용해성이었으며; 물, 에탄올 및 아세트산에틸에는 매우 약간의 용해성이었다.

[0114] 2. 안정성

[0115] 2.1 광안정성 시험

[0116] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III을 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 4500±500 Lx의 조명 강도가 되도록 거리를 조정하였다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 12에 기재하였다. 10 일 동안의 강한 조명 후, X선 분말 회절 패턴을 도 27에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 28에 도시하였다.

[0117] [표 12]

광안정성 시험(4500±500 Lx)				
시간(일)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	용점(°C)
0	회백색 분말	0.07	99.86	268.19
5	회백색 분말	0.07	99.85	/
10	회백색 분말	0.07	99.85	268.15

주: 온도의 변동은 23°C 내지 26°C였고; 상대 습도는 56% 내지 63%였다.

[0118]

[0119] 2.2 고온 시험

[0120] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 원료를 깨끗한 밀봉 유리병에 넣은 후, 60°C 자동 온도 조절 건조실에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0

일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 13에 기재하였다. 10 일 동안의 60℃의 고온 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 29에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 30에 도시하였다.

[0121] [표 13]

시간(일)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	용점(℃)
0	회백색 분말	0.07	99.86	268.19
5	회백색 분말	0.07	99.84	/
10	회백색 분말	0.08	99.83	268.11

주: 상대 습도의 변동은 54% 내지 62%였다.

[0122]

[0123]

2.3 고습 시험

[0124]

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 원료를 5 mm 이하의 원료 두께로 개방 페트리 접시에 균질하게 분포시키고, 실온(약 25℃) 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 5 일째 및 10 일째에 시험하고, 결과를 0 일의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 14에 기재하였다. 10 일 동안의 75±5% 상대 습도의 고습 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 31에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 32-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 32-2에 도시하였다.

[0125]

[표 14]

시간(일)	항목			
	외관	흡습 중량 증가(%)	함량(%)	용점(℃)
0	회백색 분말	/	99.86	268.19
5	회백색 분말	1.25	99.83	/
10	회백색 분말	1.37	99.82	268.10

주: 온도의 변동은 23℃ 내지 26℃였다.

[0126]

[0127]

2.4 가속 시험

[0128]

3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 원료를 폴리에틸렌 필름의 플라스틱 백에 기밀 포장하고, 6 개월 동안 40±2℃ 및 75±5% 상대 습도의 자동 온도 조절 및 자동 습도 조절 항온기에 넣었다. 샘플을 각각 1 개월, 2 개월, 3 개월 및 6 개월 만에 시험하고, 결과를 0 개월의 것과 비교하였다. 결과를 하기 표 15에 기재하였다. 6 개월 동안의 40℃에서의 가속 시험 후, X선 분말 회절 패턴을 도 33에 도시하였고; DSC 다이어그램을 도 34-1에 도시하였으며; TGA 다이어그램을 도 34-2에 도시하였다.

[0129]

[표 15]

시간(개월)	항목			
	외관	관련 물질(%)	함량(%)	용점(℃)
0	회백색 분말	0.07	99.86	268.19
1	회백색 분말	0.07	99.81	/
2	회백색 분말	0.07	99.76	/
3	회백색 분말	0.08	99.71	/
6	회백색 분말	0.08	99.62	

[0130]

- [0131] 상기 결과로 부터 알 수 있는 바와 같이, 조명 시험 및 고온 시험(60℃)에서 본 발명에 의해 얻은 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 외관 및 함량 모두 유의적인 변동이 적었는데, 이는 안정성의 특징을 나타내고; 고습 시험에서는, 이 생성물의 외관 및 함량 모두 명백한 변화가 적었지만, 흡습이 더 낮았다. 고습에서의 장기간의 샘플 보관의 관찰 시험에서, 소량의 다형체 III이 다형체 I로 변환되었음이 DSC 주사에 의해 밝혀졌다.
- [0132] 본 발명의 다른 구체예에서, 이는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I, II 및 II 중 1 이상 및 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공하고; 바람직하게는, 약학적 조성물은 500 mg의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체를 포함하며; 더욱 바람직하게는, 이는 5 mg, 10 mg, 15 mg 또는 25 mg의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체를 포함한다. 당분야의 종래 기술의 교시 및 본 발명에 인용된 특허에 대한 참조에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 모든 종류의 정제로 제조할 수 있고, 적절한 약학적 부형제를 선택할 수 있다. 예컨대, 질병 및 대상에 따라, 본 발명의 약학적 조성물은 경구, 비경구(예컨대 근육내, 복막내, 정맥내, 뇌심실내, 수조내 및 피하 주사 또는 주입), 흡입 분무, 코, 질, 직장, 설하 또는 국소 전달 투여 경로를 통해 전달할 수 있고; 바람직하게는, 이는 경구 고상 제제, 예컨대 정제, 과립 또는 캡슐이다.
- [0133] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체를 포함하는 본 발명의 약학적 조성물은 필요에 따라 다른 치료 성분을 포함할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 약학적 조성물은 1 일 용량을 기준으로 매일 1 회 또는 다수 회 투여할 수 있으며, 1 일 용량은 1 일 약 0.10 mg 내지 500 mg, 더욱 바람직하게는 1 일 1 mg 내지 250 mg이다. 대안적으로, 약학적 조성물은 1 일 약 0.10 mg 내지 150 mg 또는 1 일 1 mg 내지 250 mg의 용량으로 격일로 투여한다.
- [0135] 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온에 의해 치료할 수 있는 질병 및 증후군은 골수 증식 질환, 골수 발달 이상 증후군, 혈관 형성, 암, 통증, 황반 변성, 석면증, 빈혈, 신경계 질환, 수면 이상, 피부병, 폐동맥 고혈압, 면역 결핍 질환, 기생충 질환 및 중추계 병변 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 특정 방법 및 용량은 중국 특허 출원 번호 97180299.8, 98805614.3, 03825761.0, 03825567.7, 03813733.X, 03816899.5, 200610150484.3, 200380107531.0, 200710103924.4, 200380108093.X, 200380108398.0, 200480043341.1, 200480038171.8, 200480035556.9, 200480020445.0, 200480043535.1, 200480040004.7, 200480041252.3, 200480042208.4, 200580017546.7, 200580016344.0, 200580020628.7, 200580037220.0, 200580047364.4, 200580046371.2 및 200580047031.1을 참조할 수 있다.
- [0136] 본 발명의 기술적 이점은 하기를 포함한다: 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 8 가지 다형체 및 이의 제조 방법은 특허 문헌 CN 1871003A에 보고되어 있지만, 특허 CN 1871003A의 방법에 의해 제조된 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체는, 다형체 A 및 다형체 B가 0.1 mol/L 묽은 HCl 중에서 및 산화 파괴 실험에서 화학적 안정성이 불량한 것으로 증명되었으며, 또한 상기 특허에 기재된 결정 변환 방법은 산업적 제조에 적절하지 않다.
- [0137] 특허 문헌 CN 1871003A의 기존 기술에 의하면, 제조 방법은, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 물 또는 실질적으로 불용성인 유기 용매(예컨대 헥산, 톨루엔, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올 및 아세트산에틸)에 첨가하고, 가열에 의해 용해시킨 후, 냉각시에는 결정이 침전하거나, 고체-액체 2상의 슬러리화 시스템에서 장기간 동안 교반시에는 결정이 변환되는 것이다.
- [0138] 1. 특허 문헌 US 5635517 및 중국 특허 CN 101080400A에서는, 표적 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 제조하기 위해, 화학 반응의 마지막 단계에서, 표적 화합물을 얻기 위해 Pd/C 수소화 방법에 의해 니트로를 환원시키지만, 모든 종류의 반응계에서의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 불량한 용해도는 쉽게 이 방법에 의해 얻은 반응물 중 중금속을 과잉이 되게 한다;
- [0139] 2. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 물 또는 상기 언급한 유기 용매에 실질적으로 불용성이기 때문에, 가열 조건에서조차 대량(100 배 초과)의 용매를 사용해야 한다. 또한, 인체에 대한 생성물 중 잔류 유기 용매의 부정적 영향을 최소화하기 위해 최종 생성물의 합성에 II류 이상으로 분류되는 유해한 유기 용매(예컨대 톨루엔 및 아세토니트릴 등)를 사용하지 않으려는 고려가 이루어지지 않았다;

- [0140] 3. 특허 CN 1871003A 및 CN 101080400A에 기재된 결정 변환 방법에 의하면, 생성물의 생성물의 외관, 색 및 광택이 예컨대 원래의 밝은 황색에서 백색 또는 회백색으로 개선될 수 없다;
- [0141] 4. 특허 문헌 CN 1871003A 및 CN 101080400A에 지시된 다형체의 제조 방법에 의한 다형체 A 및 다형체 B는 0.1 mol/L 묽은 HCl 용액 중에서 및 산화 파괴에서 쉽게 파괴되어 짧은 시간 내에 분해되었고, 이는 이의 불량한 화학적 안정성을 시사하였다;
- [0142] 5. 제어성이 불량하며 시간 소비적인 특허 CN 1871003A 및 CN 101080400A의 다형체 제조를 위한 결정 변환 기술은 산업적 제조에는 적절하지 않다.
- [0143] 즉, 특허 CN 1871003A 및 CN 101080400A의 다형체 제조 방법은 산업적 제조에 적절하지 않다.
- [0144] 그러나, 본 발명은 기존 기술의 문제점을 극복한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체의 산업적 제조에 적절한 방법을 제공한다.
- [0145] 본 발명의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 3 가지 새로운 다형체에 있어서, 대부분의 용매 중에서의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 용성 및 어려운 정제, 및 용이하고 실행 가능한 제조 방법의 측면에서 하기와 같은 결정 조건을 채택하였다:
- [0146] 1. 본 발명의 제조 기술은 간단하고, 조작이 꽤 용이하며, 산업적 제조에 편리하고, 생성물의 품질이 제어 가능하며, 다형체가 장기간 보관에 적절한 양호한 안정성을 가졌다;
- [0147] 2. 결정 변환 방법에 의하면, 강한 극성 불순물이 용이하게 제거되어 관련 물질이 상당히 감소하였다;
- [0148] 3. 중금속 잔류물의 과잉치 또는 상한치를 상당히 저하시킬 수 있었다;
- [0149] 4. 생성물의 외관, 색 및 광택이 밝은 황색에서 백색 또는 회백색으로 명백히 개선될 수 있었다;
- [0150] 5. 특허 CN1871003A에 기재된 다형체 A와 비교시, 본 발명의 다형체 I은 물, 0.1 mol/L HCl 용액 중에서 및 산화 파괴 실험에서 안정성이 양호했는데, 이는 실질적으로 미분해되었거나, 또는 특허 CN 1871003A에 개시된 다형체 A보다 명백히 적은 분해 정도였다. 본 발명의 다형체는 제제화에 더욱 유리하였다;
- [0151] 6. 본 발명의 다형체의 제조 방법에 의하면, 결정 변환에 사용된 유기 용매의 양을 상당히 감소시킬 수 있어, 생성물의 비용을 감소시킨다;
- [0152] 7. 본 발명의 방법에 의하면, 물 또는 독성이 낮은 III류의 유기 용매를 선택적으로 사용하여 본 발명의 다형체를 제조할 수 있어서, 특허 CN 1871003A에서 사용된 높은 잠재적인 독성을 갖는 톨루엔 및 메틸 에틸 케톤 등과 같은 유기 용매에 의한 인체에 대한 독성 영향을 회피할 수 있다.
- [0153] 상기 언급한 이점으로 인해, 본 발명은 생성물 품질의 상당한 개선에 이익이 되고, 산업적 제조에 적절하다.
- [0154] **실시예**
- [0155] **3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체의 제조**
- [0156] **실시예 1**
- [0157] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I의 제조:
- [0158] 100 g의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 400 ml의 DMF(또는 300 ml의 DMSO)에 첨가하고, 교반 및 가열하여 용해시켰다. 그 다음, 1600 ml의 물(또는 1000 ml의 물과 600 ml의 유기 용매의 혼합 용매계, 즉 물, 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성인 아세톤, 아세토니트릴, 아세트산에틸, 디클로로메탄, 이소프로판올, 메탄올, 에탄올 등과 같은 유기 용매로 구성된 이중 또는 다중 혼합물계)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고 천천히 냉각시키자 결정이 침전되었다. 고체를 회수하고, 진공 하에서 건조시켜 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I을 얻었다.
- [0159] DMF/물 계: 생성물은 중량이 78 g이었고, 수율이 78%였다;

[0160] DMSO/물 계: 생성물은 중량이 90 g이었고, 수율이 90%였다.

	대비	변환 전의 원료의 지수	다형체 I의 지수
항목			
외관		황색 결정 분말	백색 내지 회백색 결정 분말
관련 물질		<0.31%	≤ 0.05%
중금속		≥ 20 ppm, ≤ 50 ppm	≤ 10 ppm
함수량		0.097%	3.613%
융점		263.97°C	268.86°C

[0161]

[0162] 실시예 2

[0163] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II의 제조:

[0164] 100 g의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 400 ml의 무수 DMF에 첨가하고 교반 및 가열하여 용해시킨 후, 1800 ml의 무수 에탄올(또는 1600-2000 ml의 메탄올, 아세톤, 아세트산에틸, 아세트니트릴, 디클로로메탄 등으로 구성되는 단독 또는 혼합 용매)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고 천천히 냉각시키자 결정이 침전되었다. 고체를 회수하고, 진공 하에서 건조시켜 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 II를 얻었다.

[0165] 생성물은 중량이 72 g이고, 수율이 72%였다.

	대비	원료의 지수	다형체 II의 지수
항목			
외관		황색 결정 분말	백색 내지 회백색 결정 분말
관련 물질		<0.31%	≤ 0.09%
중금속		≥ 20 ppm, ≤ 50 ppm	≤ 10 ppm
TGA에 의한 180°C 전의 중량 손실		0.097%	11.31%
DSC에 의한 융점		263.97°C	269.12°C

[0166]

[0167] 실시예 3

[0168] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III의 제조:

[0169] 100 g의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 300 ml의 무수 DMSO에 첨가하고, 교반 및 가열하여 용해시켰다. 그 다음, 2000 ml의 무수 에탄올(3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이 불용성인 예컨대 메탄올, 아세톤, 아세트산에틸, 아세트니트릴, 디클로로메탄 등과 같은 대체 유기 용매)을 첨가하고, 혼합물을 교반하고 천천히 냉각시키자 결정이 침전되었다. 고체를 회수하고, 진공 하에서 건조시켜 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 III을 얻었다.

[0170] 생성물은 중량이 86 g이고, 수율이 86%였다.

	대비	원료의 지수	다형체 III의 지수
항목			
외관		황색 결정 분말	백색 내지 회백색 결정 분말
관련 물질		<0.31%	≤ 0.09%
중금속		≥ 20 ppm, ≤ 50 ppm	≤ 10 ppm
TGA에 의한 200°C 전의 중량 손실		0.097%	12.663%
DSC에 의한 융점		263.97°C	268.19°C

[0171]

[0172] 실시예 4

[0173] 정제의 처방 및 제조 방법:

[0174] 하기 언급하는 방법에 따라, 몇 가지 부형제 및 상기 언급한 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 다형체 I, II 및 III의 혼합물을 정제당 10 mg을 함유하는 정제로 제제화하였다.

원료 및 보조제	양(g/1000 개 정제)	
	레시피 1	레시피 2
3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(I, II, III)	10 g	10 g
무수 락토오스	30 g	15 g
전분	30 g	50 g
미정질 셀룰로오스	20 g	15 g
크로스카멜로오스 나트륨	9 g	/
나트륨 카르복시메틸 전분	/	7 g
10% PVP 용액	50 ml	40 ml
스테아르산마그네슘	0.25 g	0.15 g

[0175]

[0176] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 상기 언급한 다형체 I, II 및 III의 혼합물을 함유하는 정제의 제조 방법은 하기와 같다: 상기 언급한 부형제를 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 상기 언급한 다형체 I, II 및 III의 혼합물과 균질하게 혼합하고, 적당량의 10% PVP 용액을 첨가하여 습윤성 덩어리를 형성시킨 후, 이를 스크리닝에 의해 과립화하였다. 습윤성 과립을 건조시키고, 스크리닝에 의해 크기를 안정화시킨 후, 스테아르산마그네슘 및 탈크 분말을 균질한 혼합물에 첨가하여, 드디어 정제화하였다.

다형체 I 정제 - 누적 용해%

시간	1 #	2 #	3 #	4 #	5 #	평균 %	SD%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	64.40	65.14	69.30	60.78	70.55	66.0	3.94	5.97
10	97.72	96.74	99.01	97.49	99.00	98.0	0.99	1.01
20	98.85	96.49	98.54	97.94	87.07	95.8	4.95	5.17
30	97.98	96.99	100.27	98.03	97.55	98.2	1.25	1.27
45	96.76	95.27	97.51	96.59	96.83	96.6	0.82	0.84
60	97.08	94.62	96.16	96.59	96.73	96.2	0.96	1.00

[0177]

[0178] 실시예 5

[0179] 캡슐의 처방 및 제조 방법:

[0180] 하기 언급하는 방법에 따라, 몇 가지 부형제 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 상기 언급한 다형체의 혼합물을 캡슐당 10 mg을 함유하는 캡슐로 제제화하였다.

원료 및 보조제	양(g/1000 개 캡슐)		
	레시피 1	레시피 2	레시피 3
3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온(I, II, III)	10 g	10 g	10 g
무수 락토오스	30 g	50 g	/
전분	30 g	/	60 g
미정질 셀룰로오스	20 g	40 g	25 g
크로스카멜로오스 나트륨	8 g	6.5 g	7.5
나트륨 카르복시메틸 전분	/	/	/
10% PVP 용액	45 ml	55 ml	35 ml
스테아르산마그네슘	0.3 g	0.2 g	0.25 g

[0181]

[0182] 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 상기 언급한 다형체 I, II 및 III의 혼합물을 함유하는 캡슐의 제조 방법은 하기와 같다: 상기 언급한 부형제를 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 I 또는 II 또는 III, 또는 임의의 비의 상기 언급한 3 가지 다형체의 혼합물과 균질하게 혼합하고, 적당량의 10% PVP 용액을 첨가하여 습윤 과립을 형성시키고, 이를 건조시키고 스크리닝에 의해 크기를 안정화시켰다. 그 다음, 스테아르산 마그네슘을 균질한 혼합물에 첨가하여, 캡슐화하였다. 대안적으로, 과립화 없이, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 균질 혼합물 및 상기 언급한 부형제를 직접 스크리닝 및 캡슐화하였다.

다형체 I 캡슐 - 누적 용해%

시간	1 #	2 #	3 #	4 #	5 #	평균 %	SD%	RSD%
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	60.86	59.90	35.00	50.84	22.77	45.9	16.57	36.12
10	91.04	93.30	85.66	91.23	83.92	89.0	4.02	4.51
20	94.08	96.78	92.84	95.18	93.02	94.4	1.64	1.73
30	95.38	96.14	93.62	95.42	93.56	94.8	1.17	1.23
45	93.02	95.66	93.91	94.11	93.00	93.9	1.09	1.16
60	94.63	94.10	93.38	93.83	92.08	93.6	0.97	1.03

[0183]

[0184] 비교 시험

[0185] CN 1871003A에서의 방법에 의해 제조된 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형체 A 및 B(이하, "다형체 A" 및 "다형체 B"로 지칭함)와 비교한, 본 발명의 다형체 I(이하, "다형체 I"로 지칭함)의 파괴 실험 방법 및 안정성의 결과는 이하와 같다:

[0186] [표 16]

파괴 시험에서의 다형체 A, 다형체 B 및 다형체 I의 안정성의 결과

다형체 종류 조건 \ 결과	다형체 A	다형체 B	다형체 I
파괴 전 원료 중 주요 불순물	총 불순물 :0.06% tR5.948 0.01% tR6.855 0.01% tR11.165 0.04%	총 불순물 :0.07% tR5.921 0.01% tR6.847 0.01% tR11.165 0.05%	총 불순물 :0.04% tR5.872 0.01% tR10.961 0.03%
산화 파괴에 의해 생성된 주요 불순물	총 불순물 :0.82% tR5.655 0.39% tR10.401 0.08% tR32.318 0.08% tR35.098 0.14%	총 불순물 :0.89% tR5.649 0.36% tR10.397 0.11% tR32.302 0.10% tR35.063 0.13%	총 불순물 :0.16% tR5.660 0.09% tR10.372 0.03% tR32.279 0.01% tR35.082 0.02%
1 시간 동안 0.1 mol/L 산 파괴에 의해 생성된 주요 불순물	총 불순물 :1.13% tR4.722 0.33% tR7.378 0.72% tR11.100 0.04%	총 불순물 :1.22% tR4.717 0.33% tR7.367 0.72% tR11.096 0.04%	총 불순물 :0.62% tR4.737 0.20% tR7.381 0.41% tR11.067 0.01%

[0187]

[0188]

절차:

[0189]

산 파괴: 정확히 중량을 잰 50 mg의 샘플을 100 ml 측정 플라스크에 첨가하고, 10 ml의 0.1 mol/L HCl 용액을 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 방치한 후, 동량의 0.1 mol/L NaOH 용액을 첨가하여 중화시켰다. 그 다음, 혼합물을 일정한 비율로 이동상으로 희석시키고 진탕하여 균질하게 한 후, HPLC에 의해 측정하였다.

[0190]

산화 파괴: 정확히 중량을 잰 50 mg의 샘플을 100 ml 측정 플라스크에 첨가하고, 10 ml의 30% H₂O₂를 첨가하였다. 실온에서 2 시간 방치한 후, 혼합물을 일정한 비율로 이동상으로 희석시키고 진탕하여 균질하게 한 후, HPLC에 의해 측정하였다.

[0191]

관련 물질 측정

[0192]

HPLC 조건 및 시스템 적용성: 충전제로서의 옥타데실실란 결합된 실리카; 이동상으로서의 0.01 mol/L의 인산이 수소칼륨(인산으로 pH 3.5로 조정)-메탄올-아세트니트릴(80:15:5); 검출 파장은 240 nm였고; 이론단의 수는 레날리도마이드의 피크에 따라 계산시 2000 이상이어야 한다. 인접 불순물의 피크로부터의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 피크의 해상도는 요건을 충족해야 한다.

[0193]

측정 방법: 1 ml당 0.5 mg을 함유하는 용액이 되도록 샘플을 이동상에 용해시켰다. 20 µl의 이러한 용액을 역상 크로마토그래프에 주사하고, 주요 성분 피크의 4 배의 체류 시간까지 크로마토그램을 기록하였다. 샘플 용액의 크로마토그램에 불순물 피크가 있을 경우, 총 불순물 및 단독 불순물을 피크 면적을 기준으로 하는 정규화 방법에 의해 계산하였다.

[0194]

실험 결과에서 밝혀진 바와 같이, 다형체 A 및 다형체 B와의 비교에 의해, 본 발명의 다형체 I은 산 조건이던 또는 산화 조건이던 간에 양호한 안정성을 가졌으며, 이는 다형체 I이 약제로 제조하기에 더욱 적절함을 시사하였다.

도면
도면1

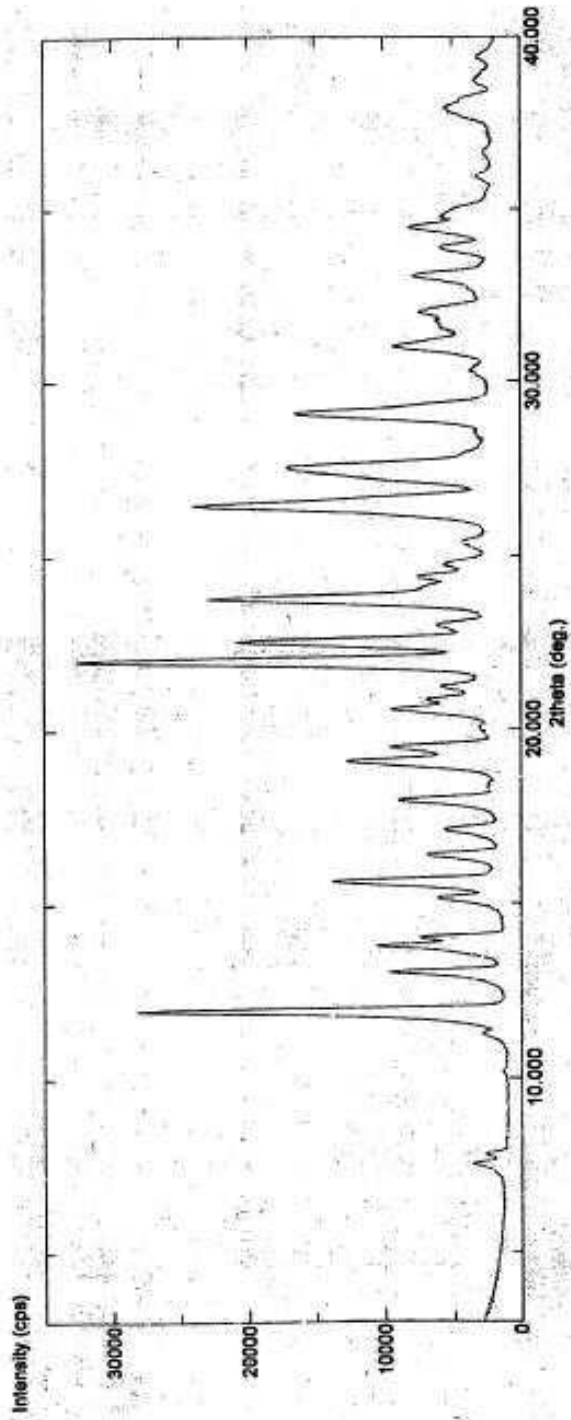


Fig.1

도면2

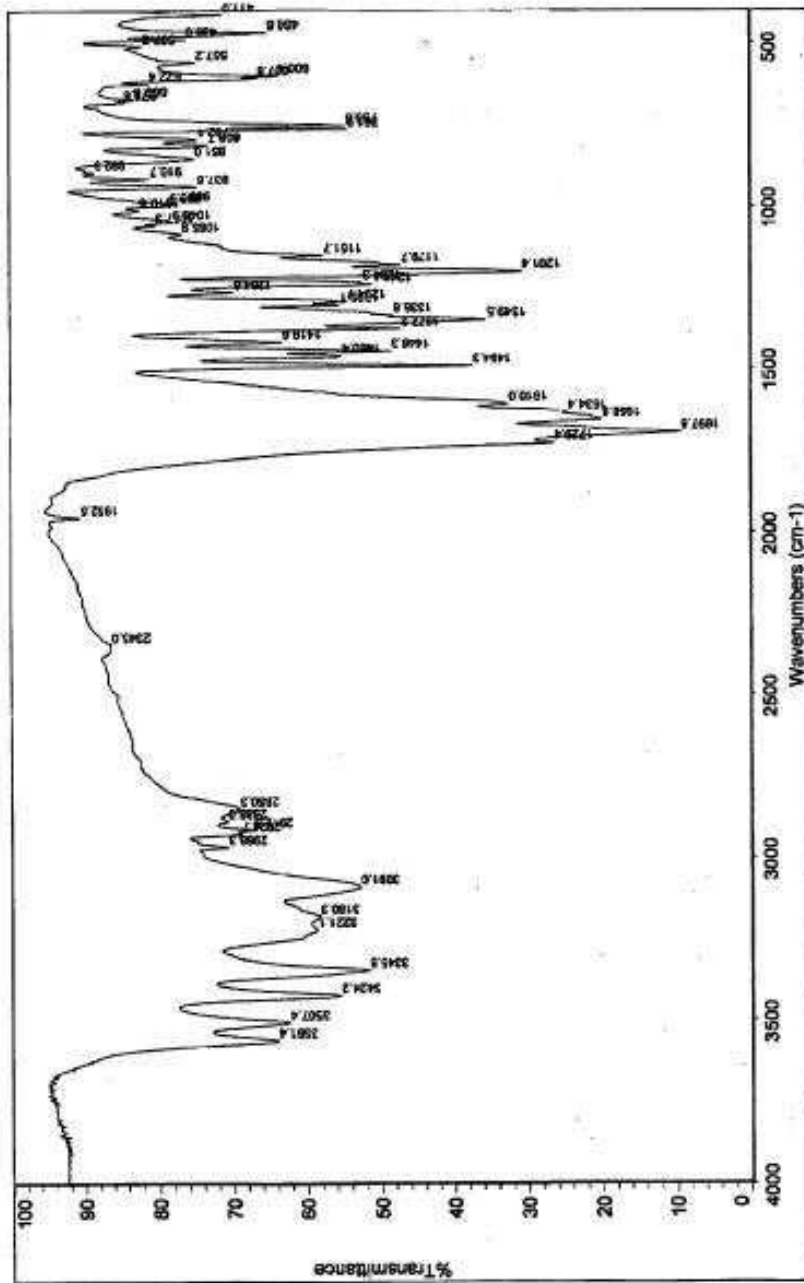


Fig.2

도면3a

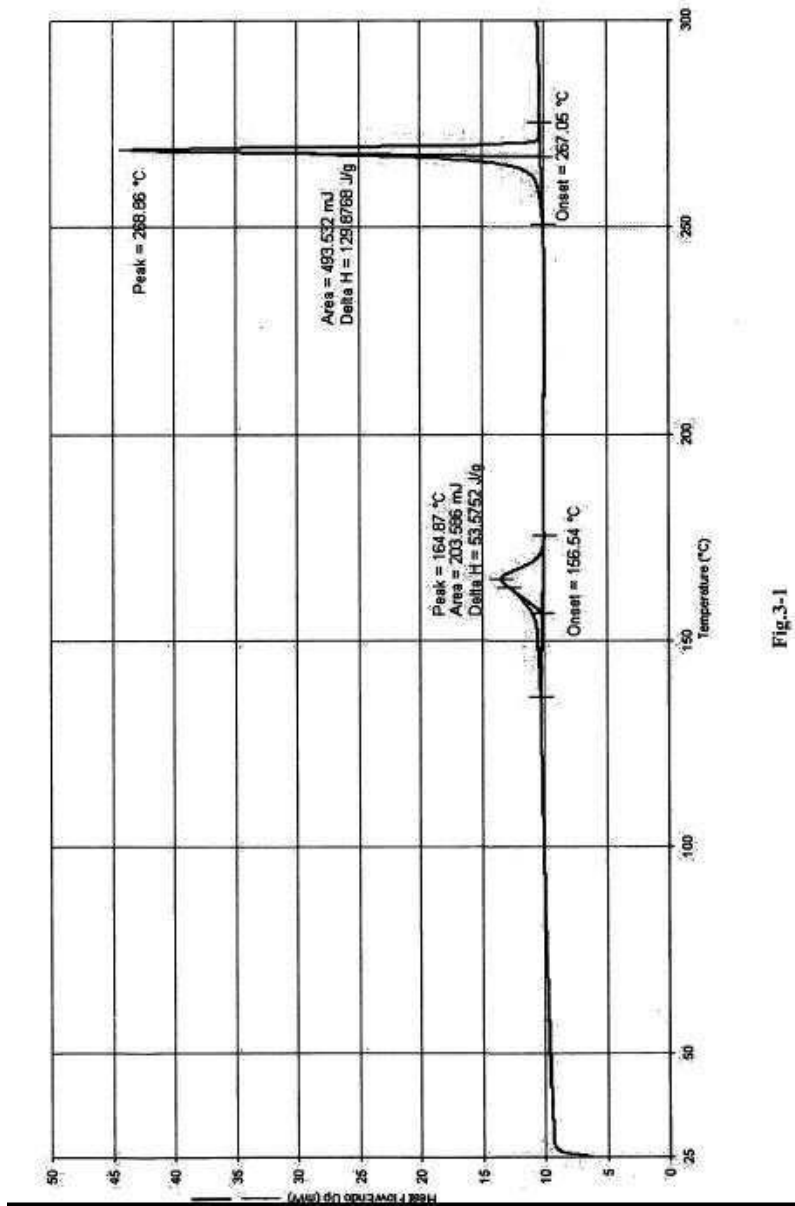


Fig.3-1

도면3b

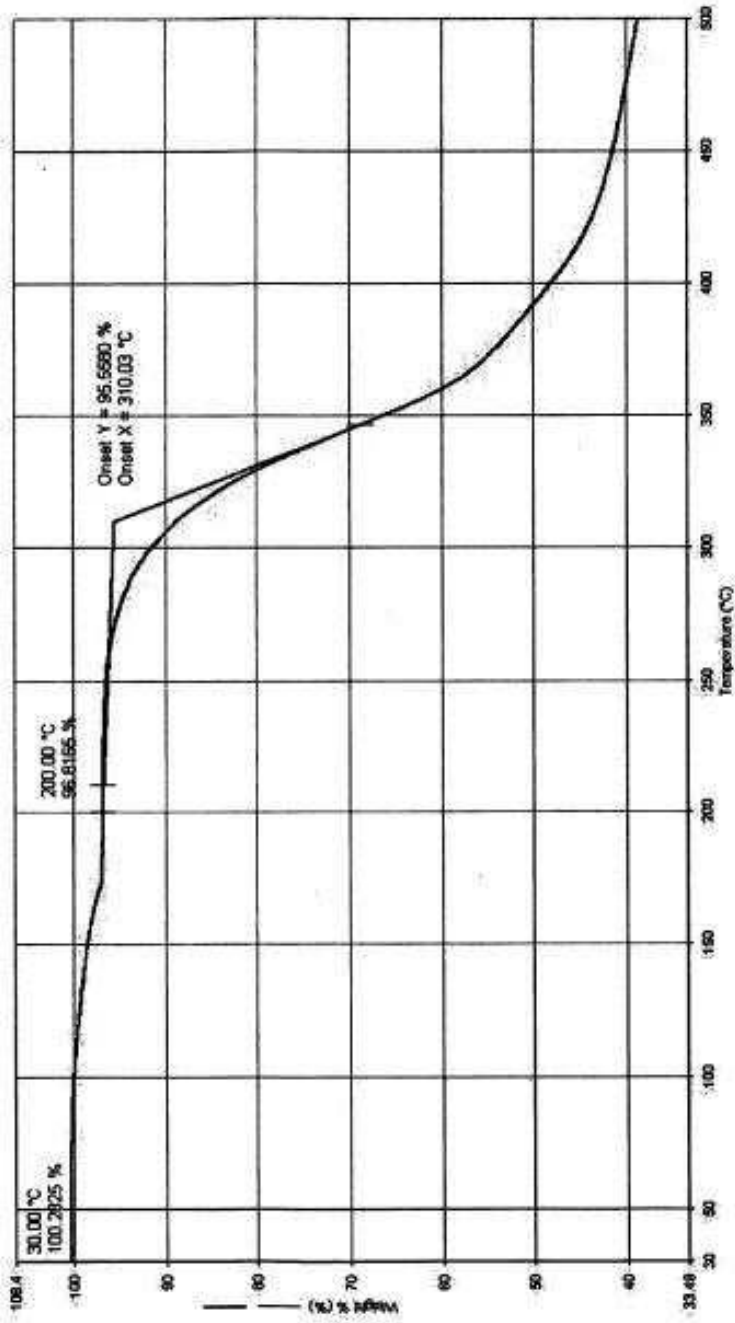


Fig.3-2

4/44

도면4

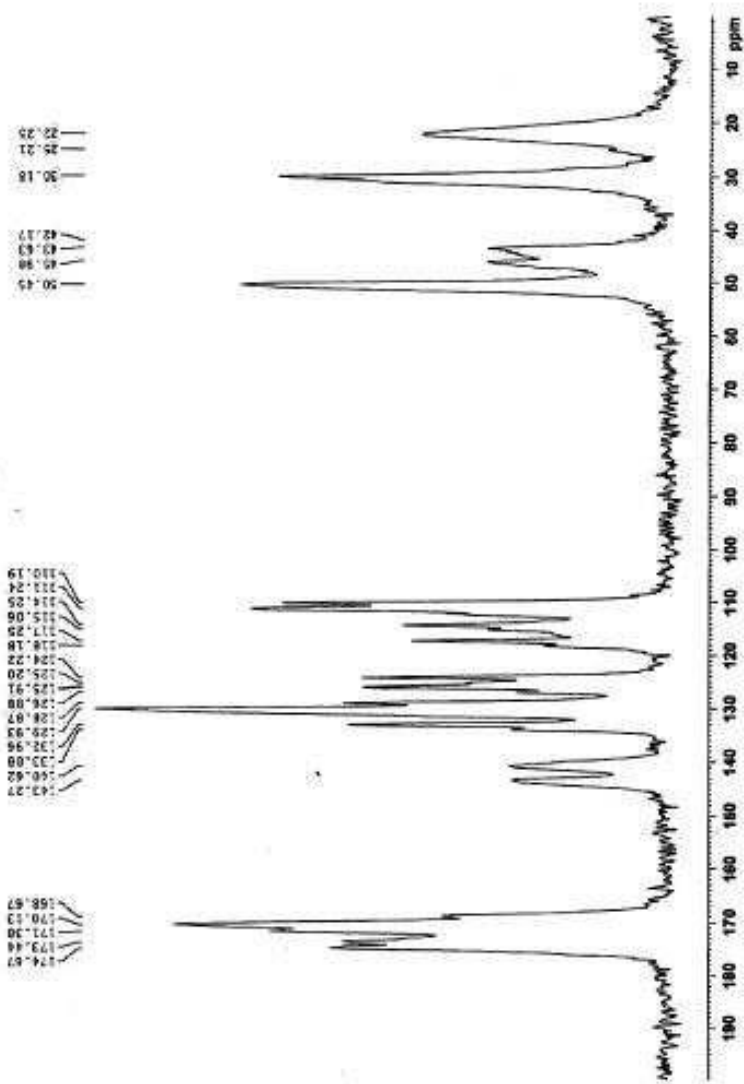


Fig.4

도면5

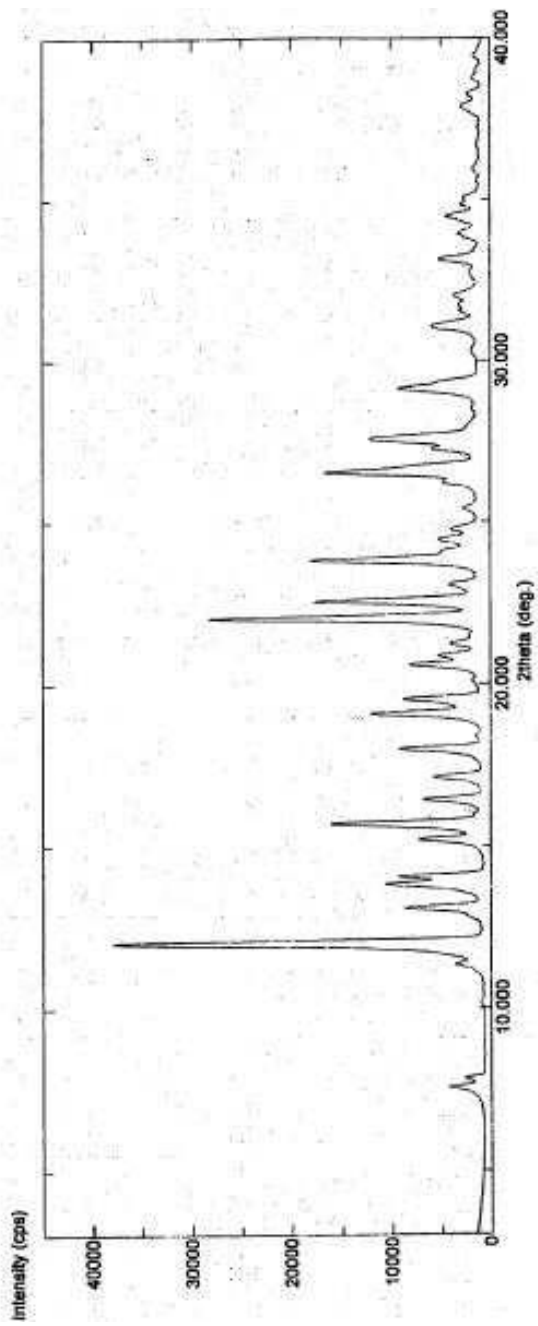


Fig.5

도면6

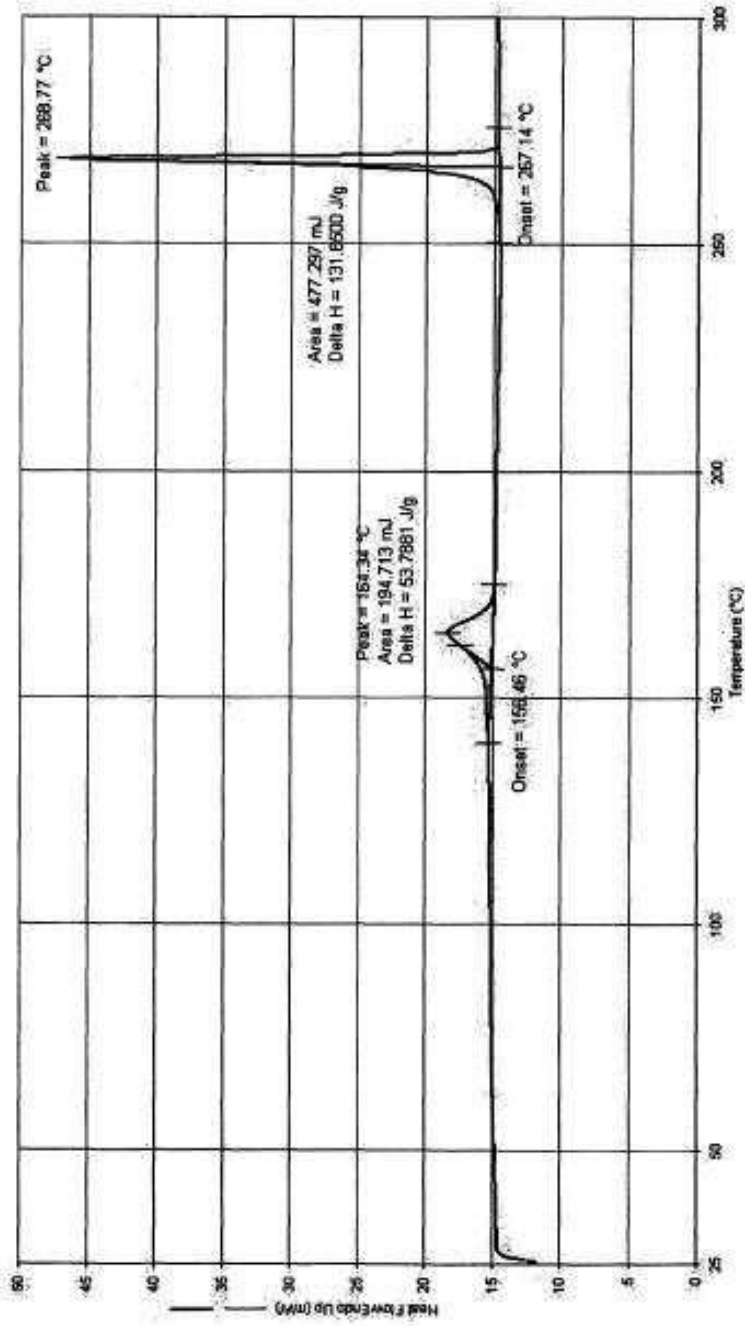


Fig. 6

도면7

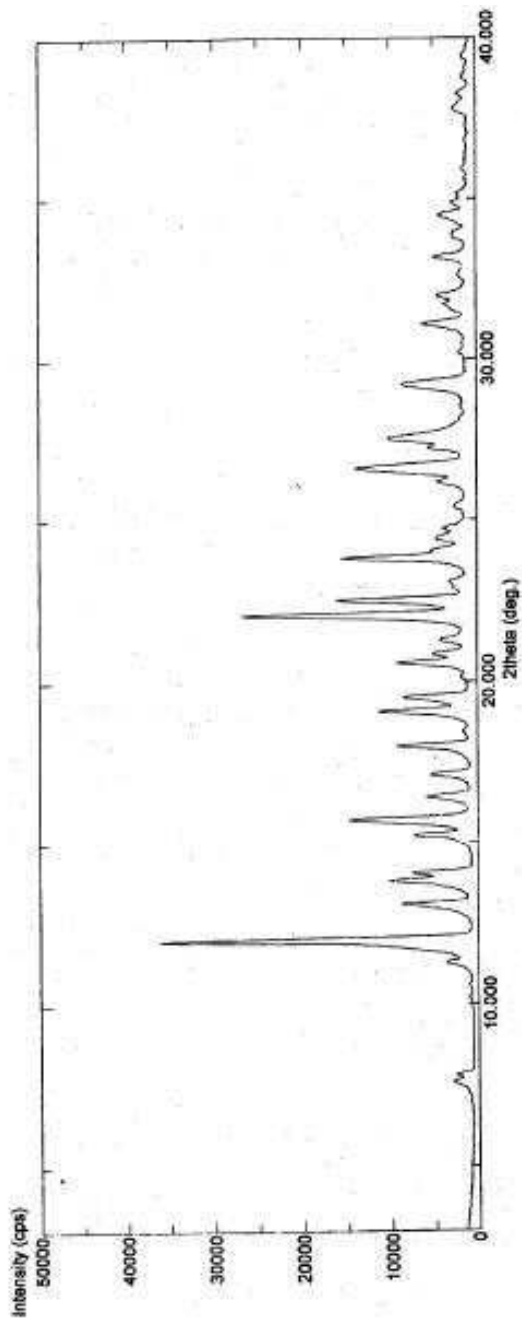


Fig.7

도면8

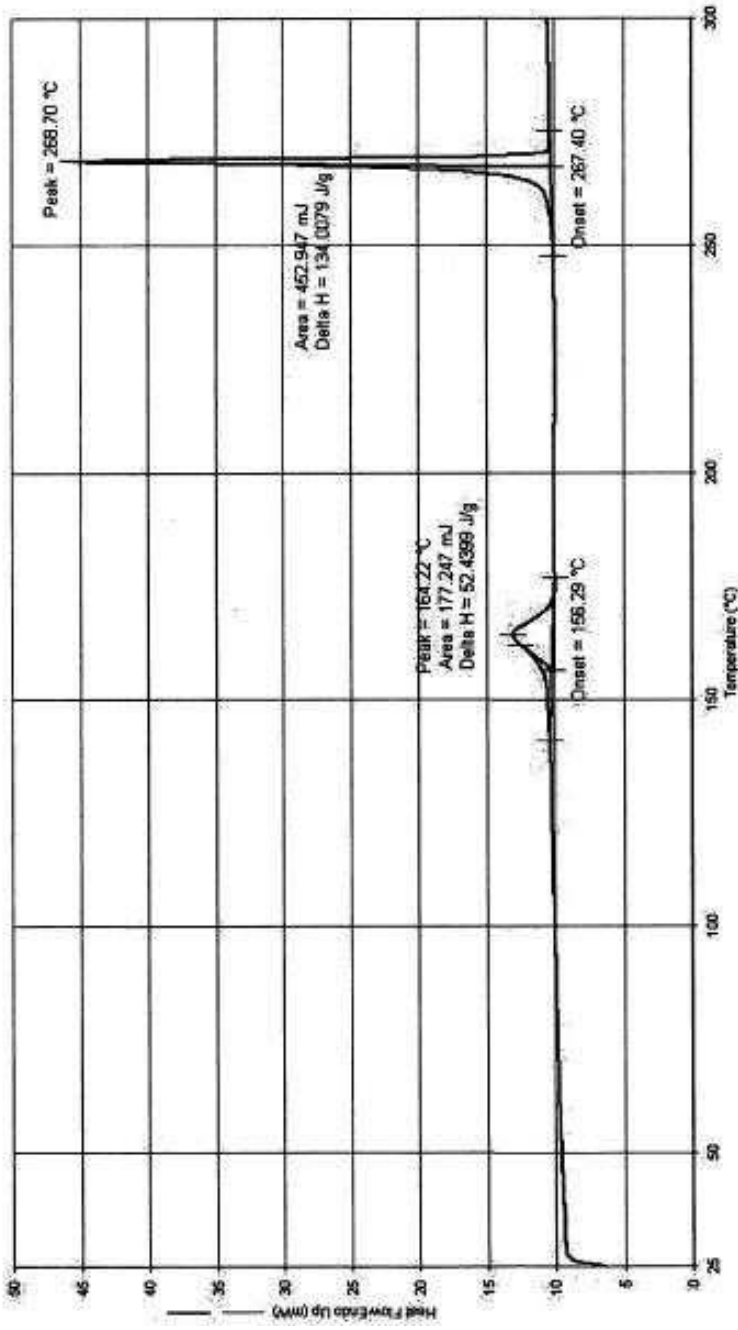


Fig. 8

도면9

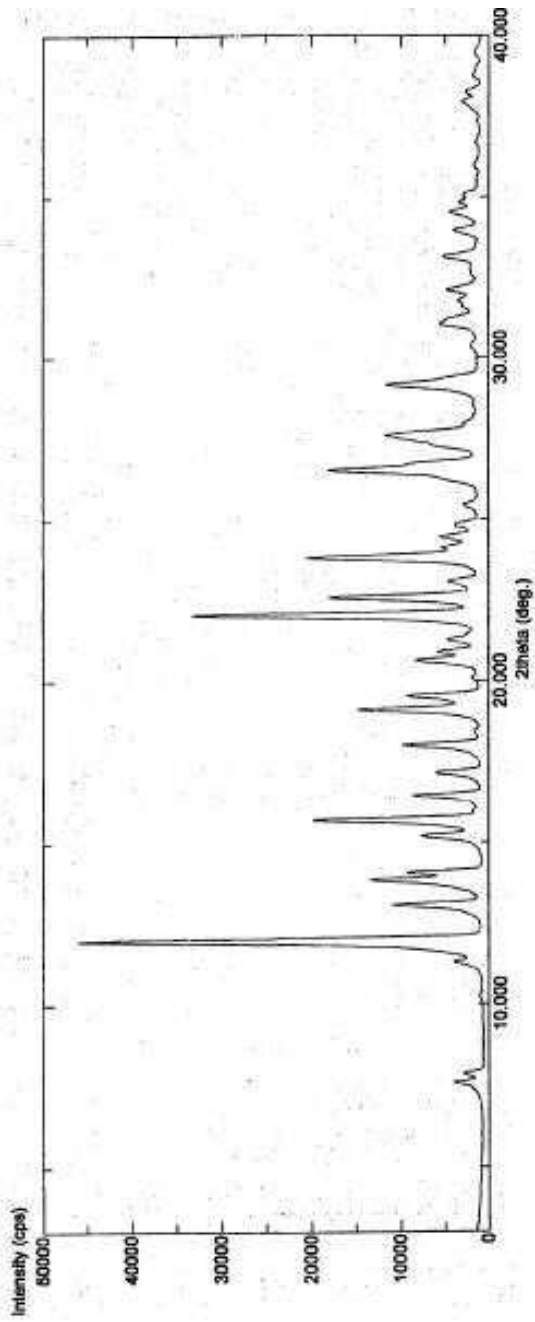


Fig.9

도면10a

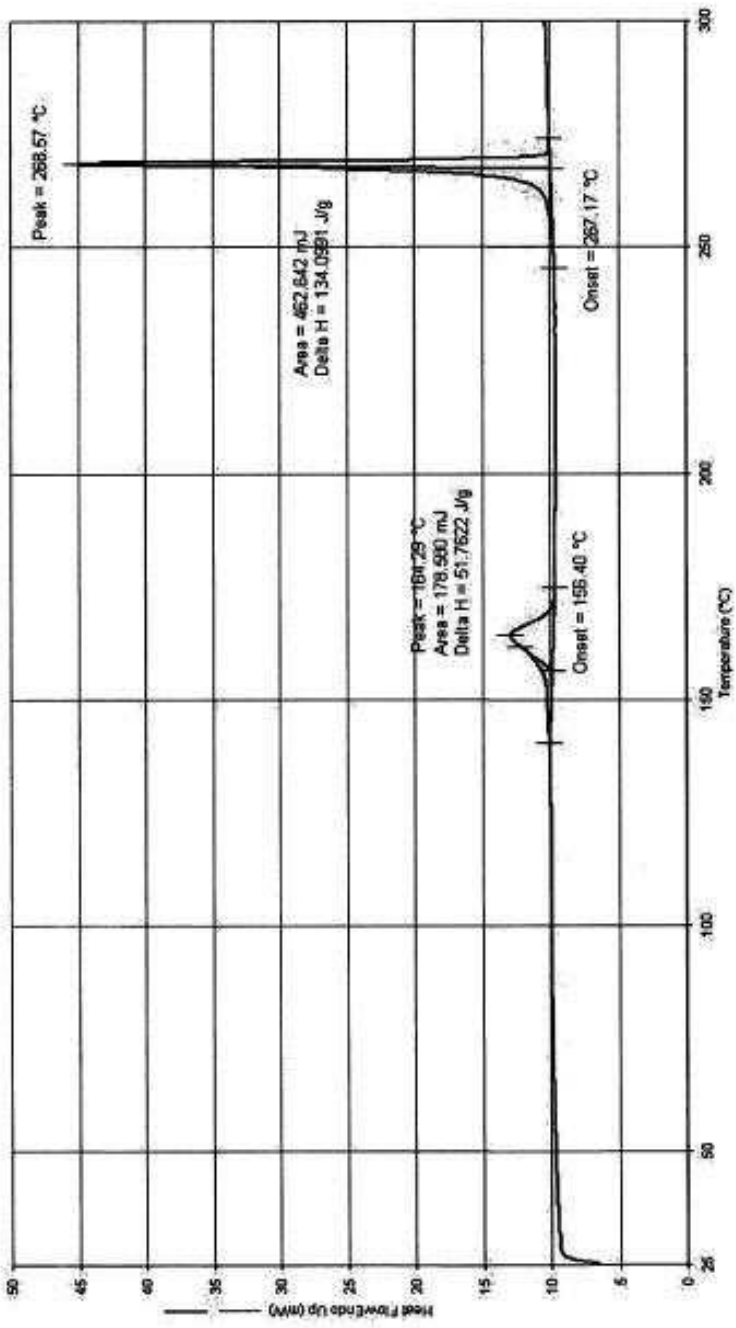


Fig.10-1

도면10b

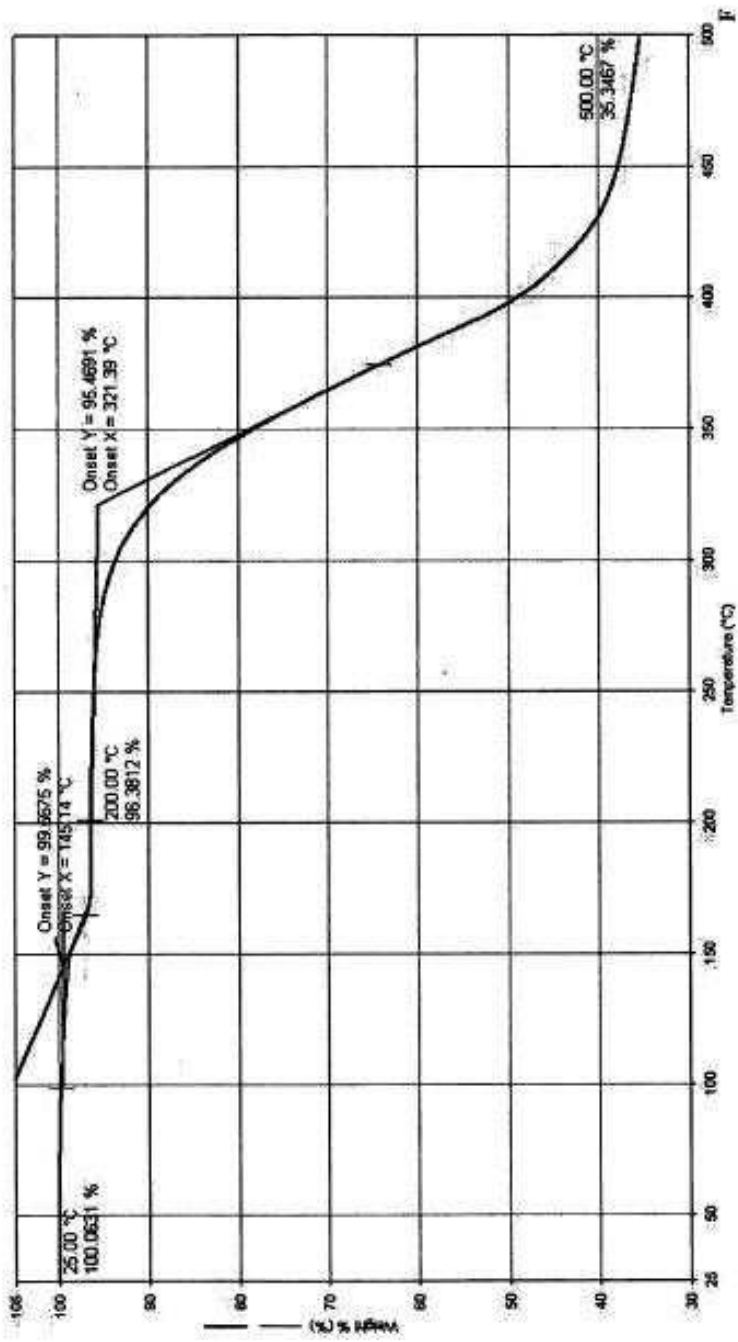


Fig. 10-2

도면11

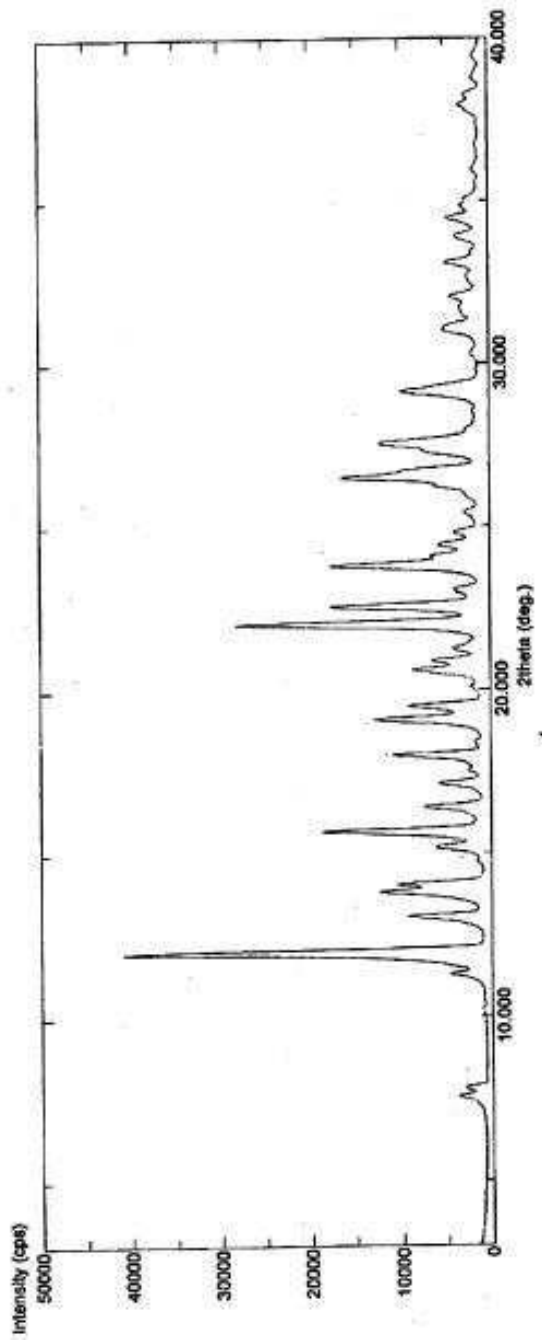


Fig.11

도면12a

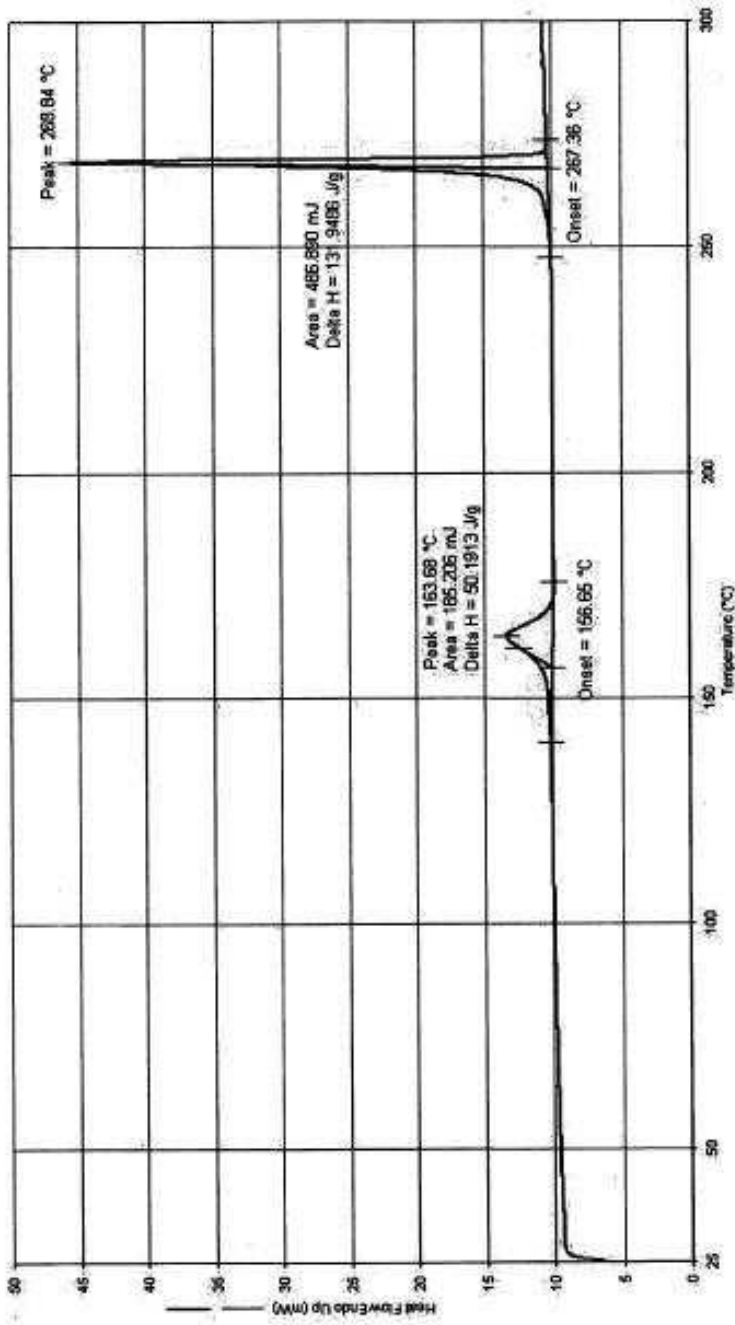


Fig. 12-1

도면12b

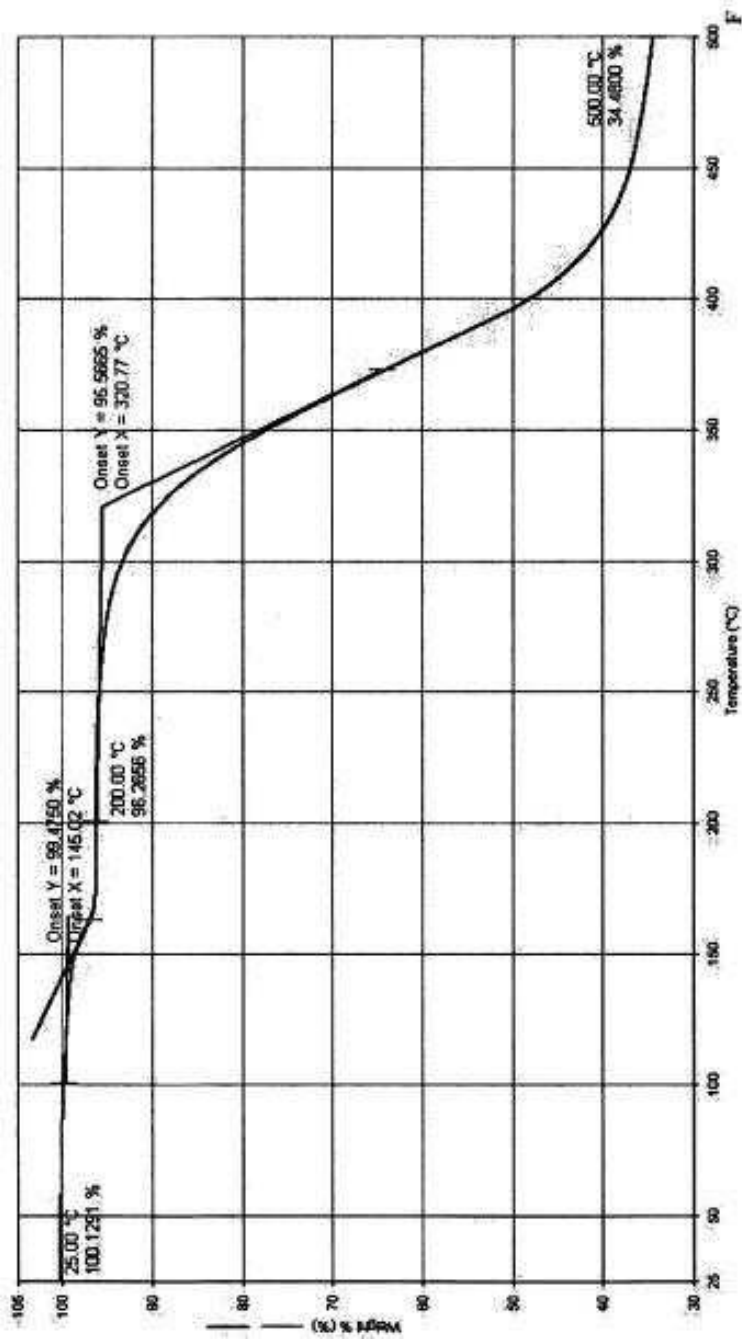


Fig.12-2

도면13

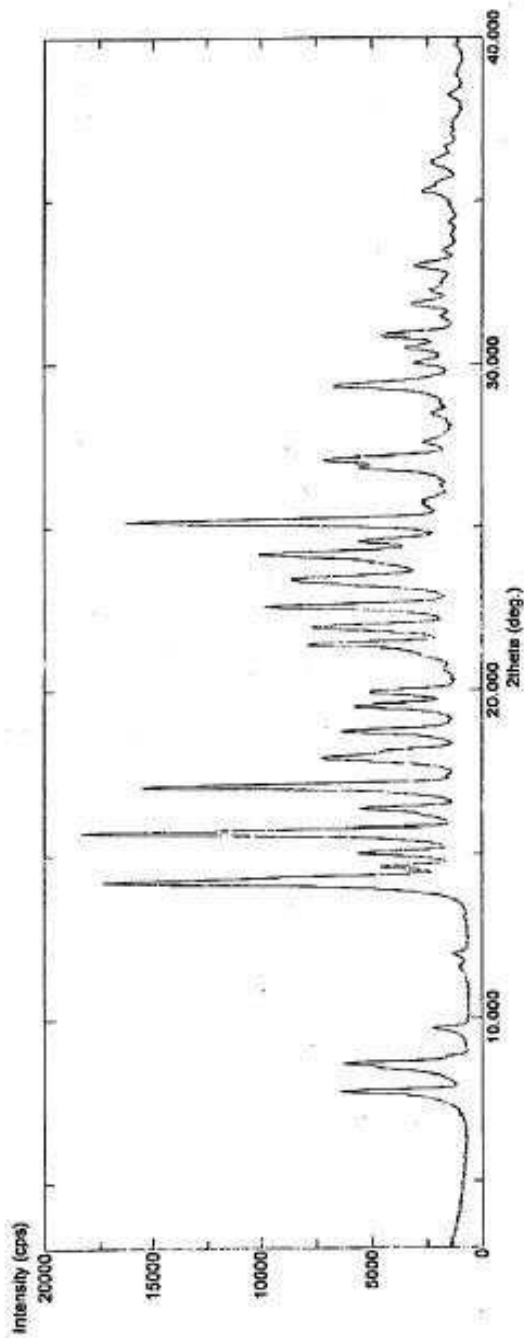


Fig.13

도면14

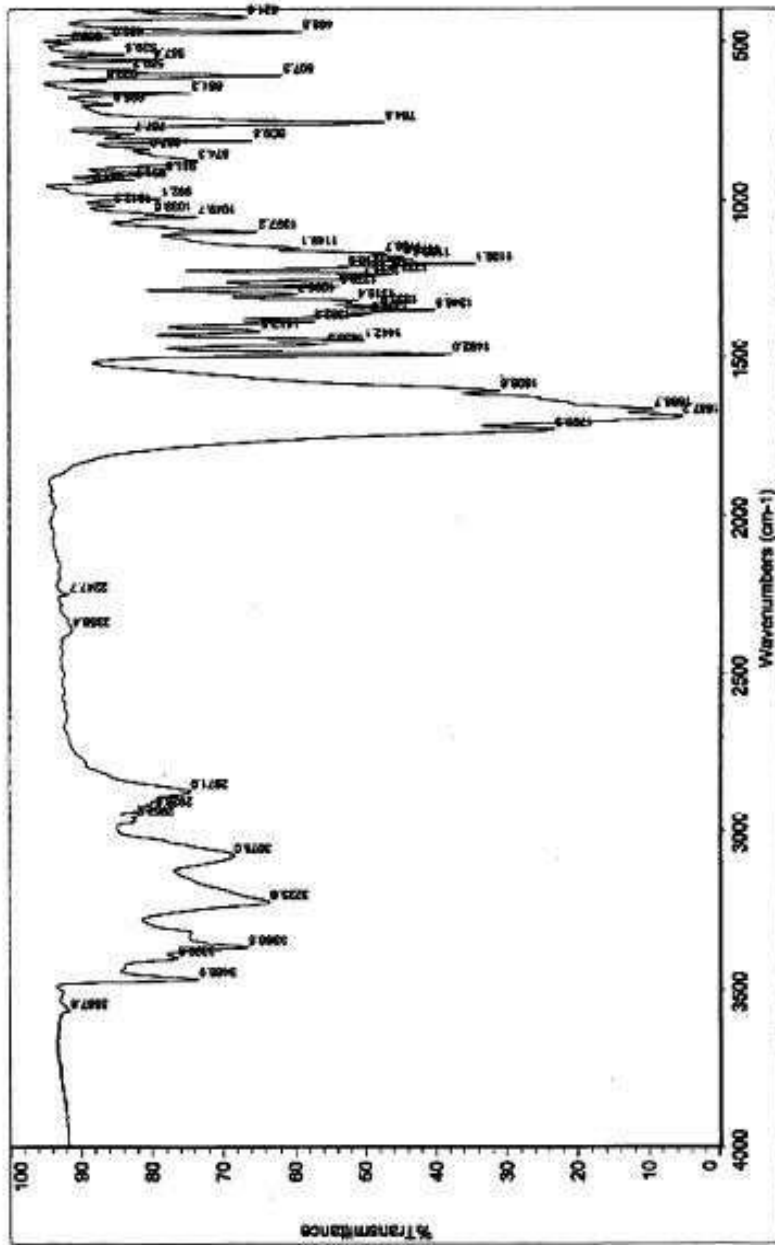


Fig.14

도면15a

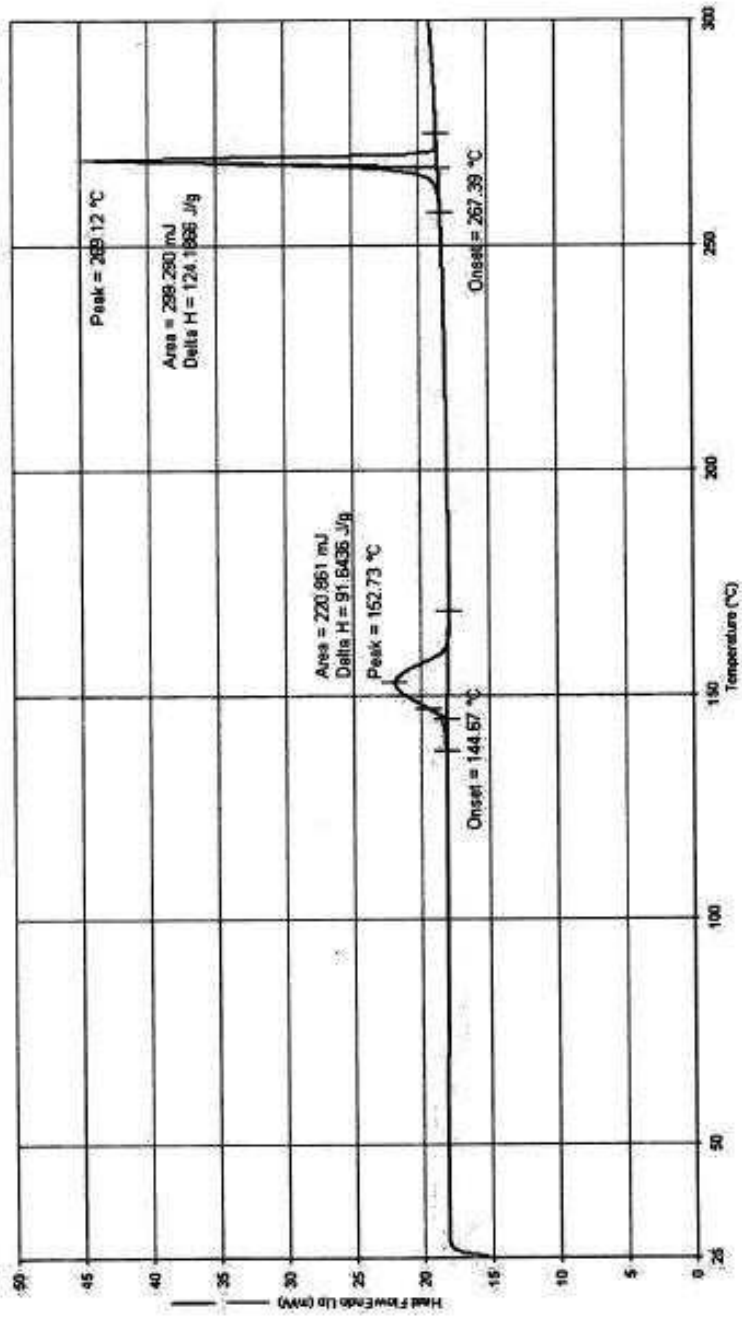


Fig.15-1

도면15b

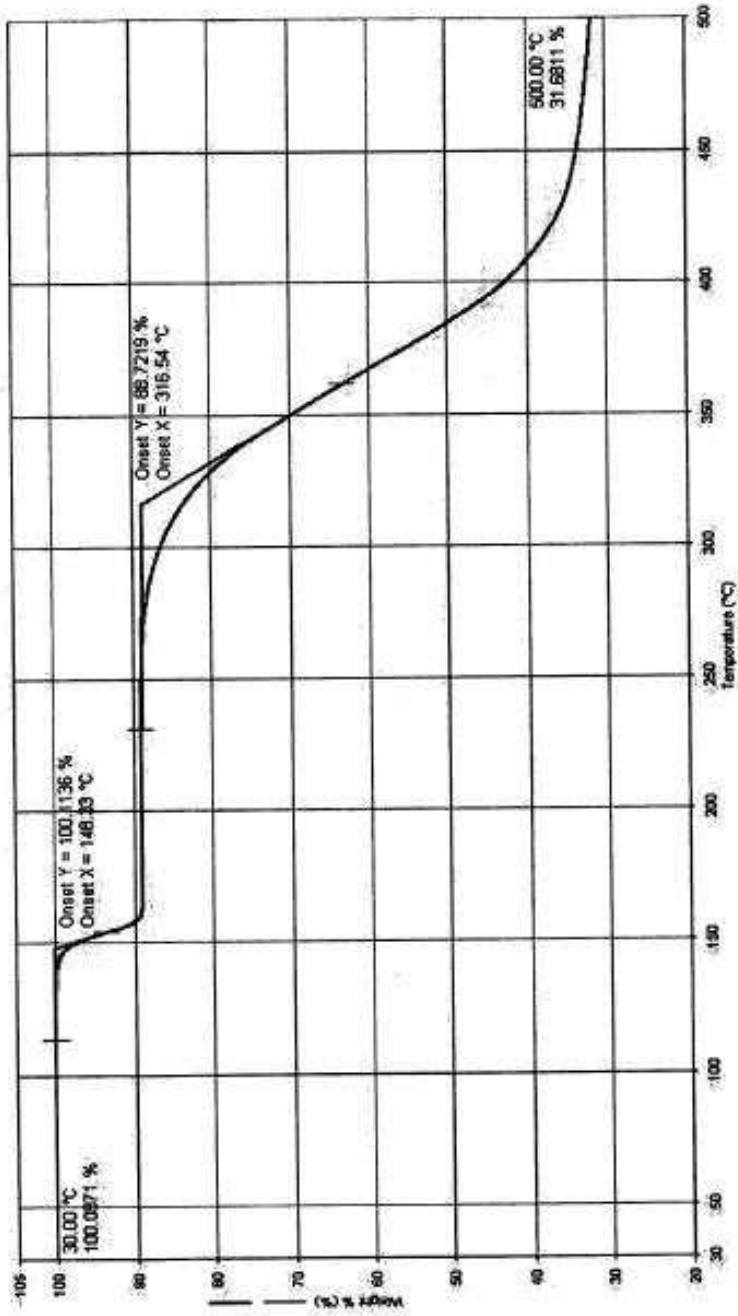


Fig. 15-2

도면16

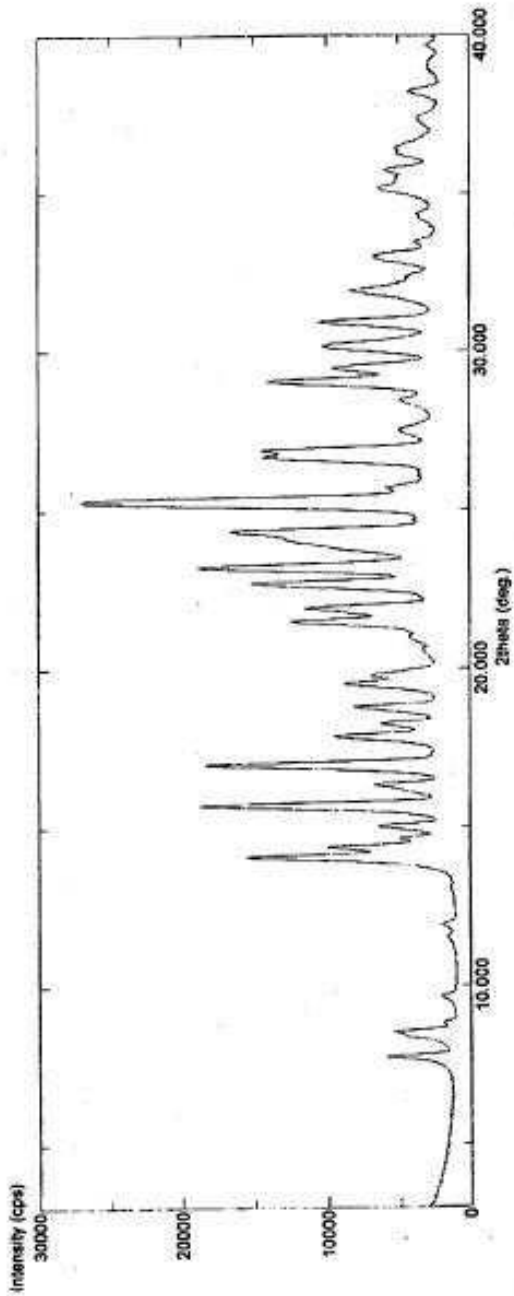


Fig. 16

도면17

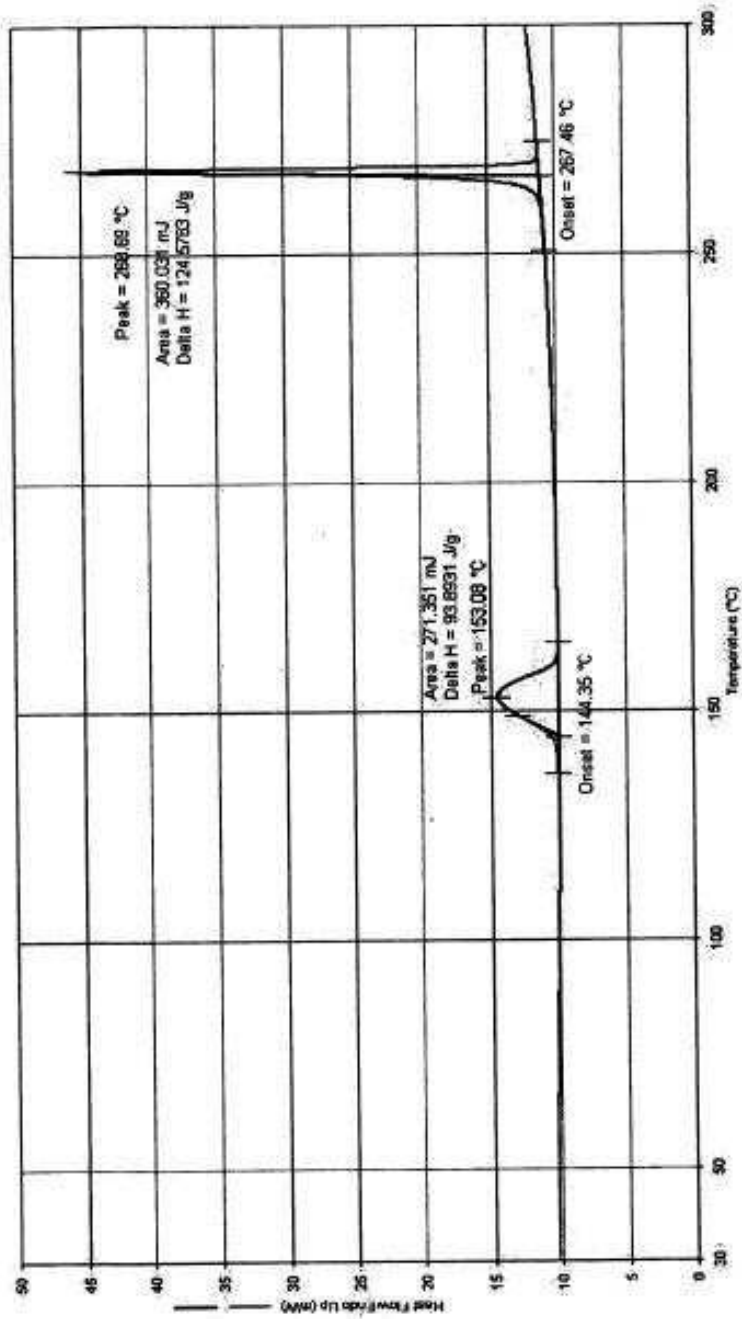


Fig. 17

도면18

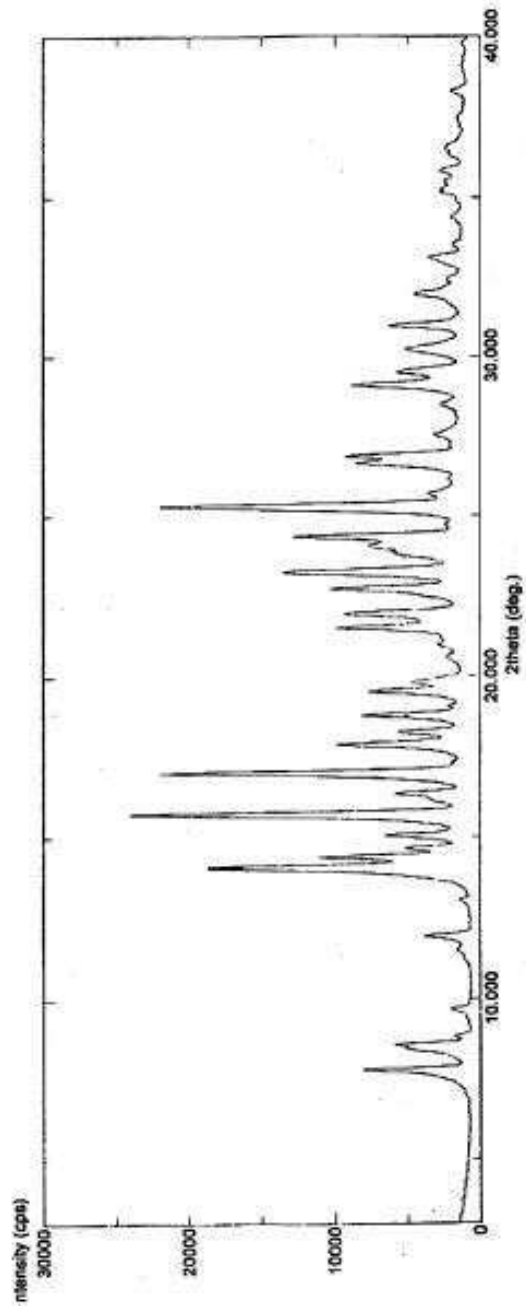


Fig.18

도면19

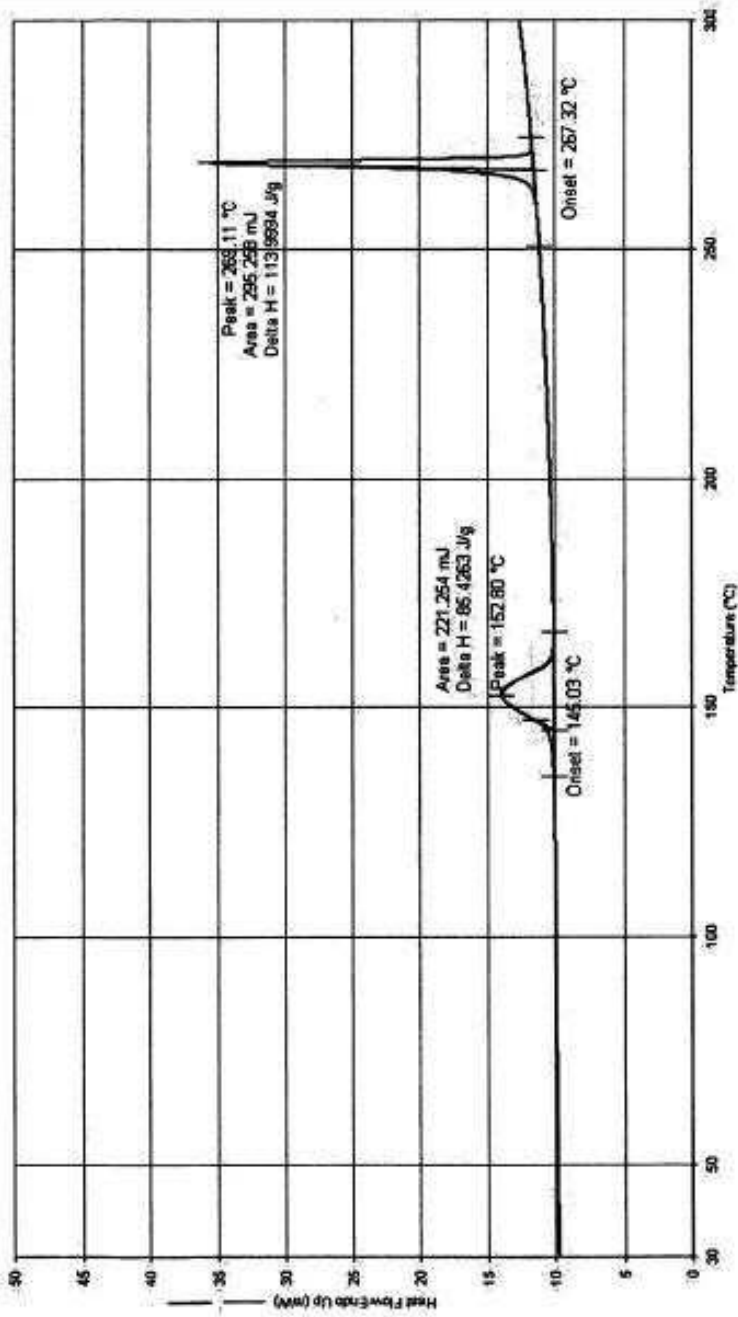


Fig.19

도면20

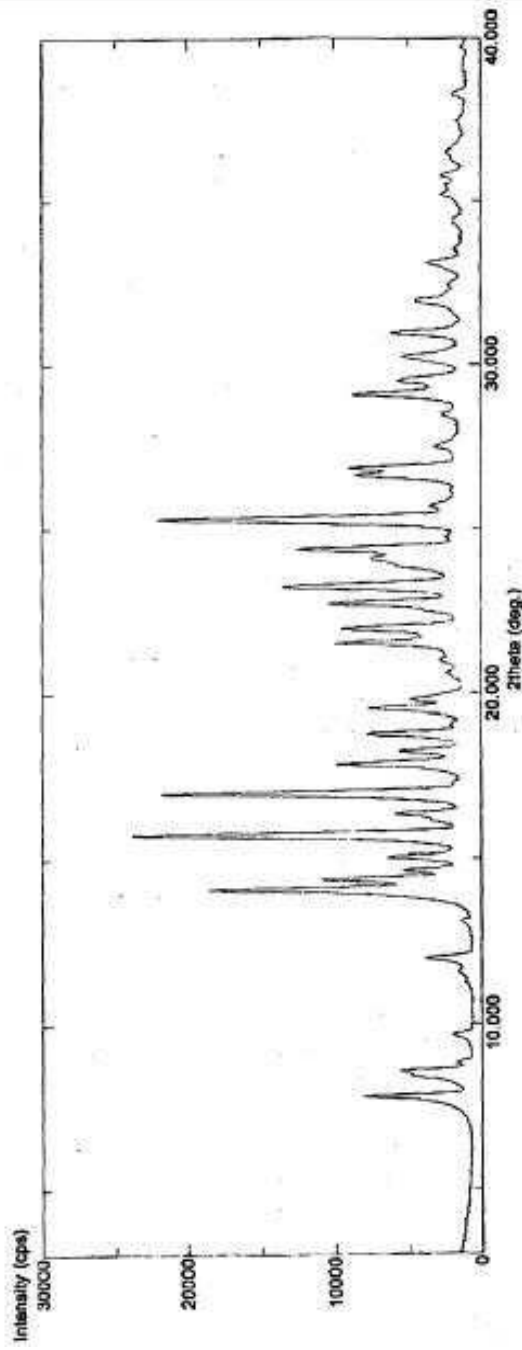


Fig.20

도면21a

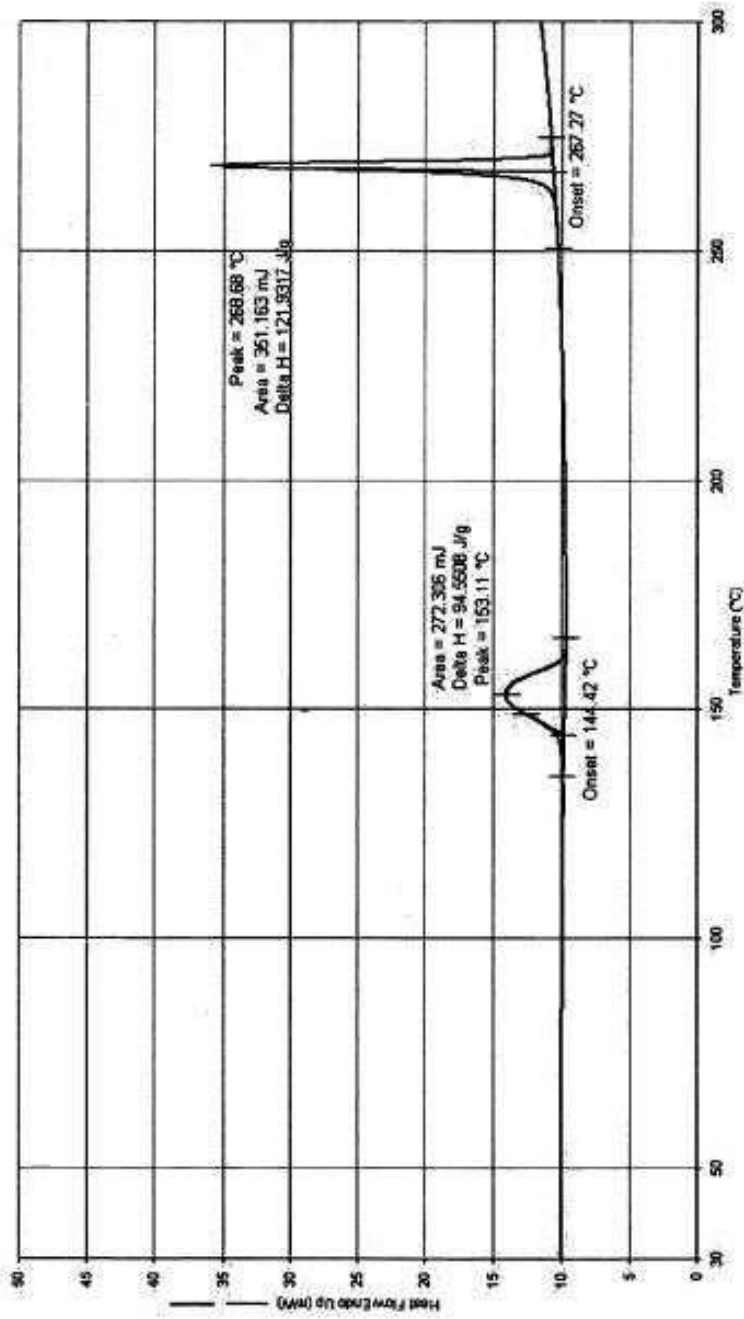


Fig.21-1

도면21b

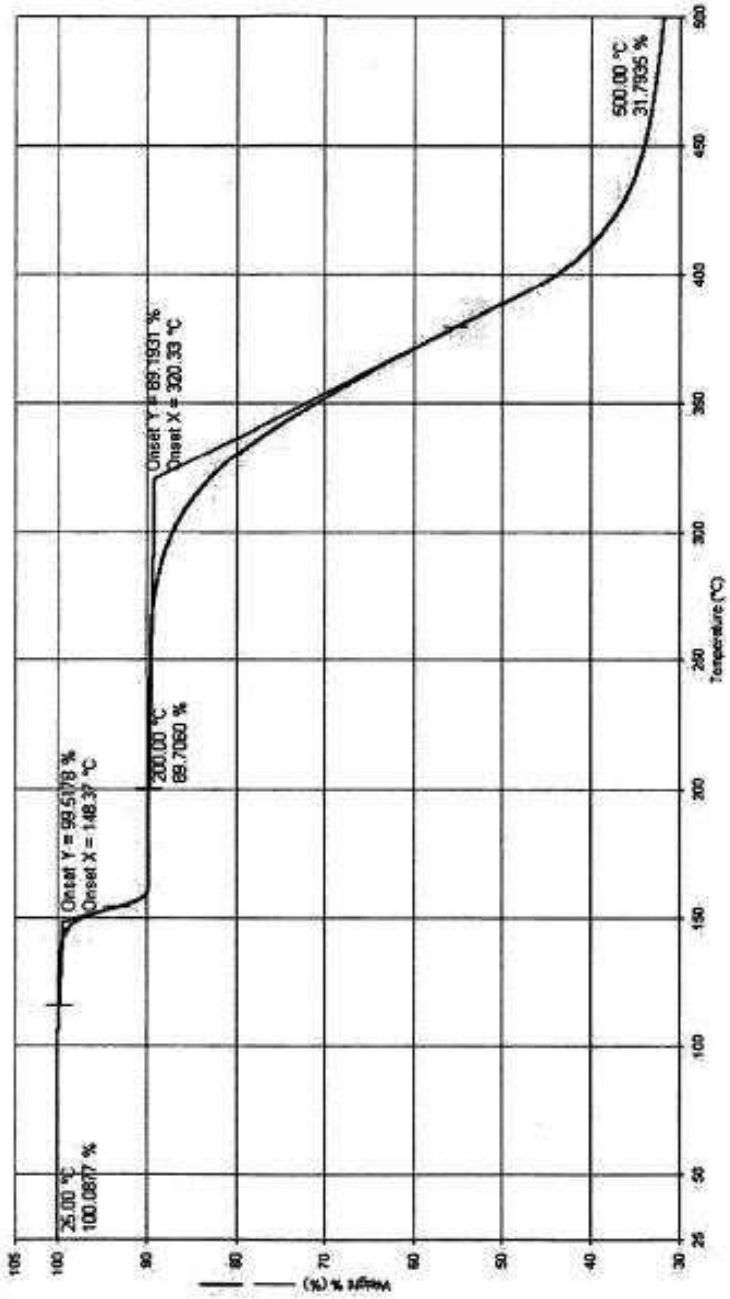


Fig.21-2

도면22

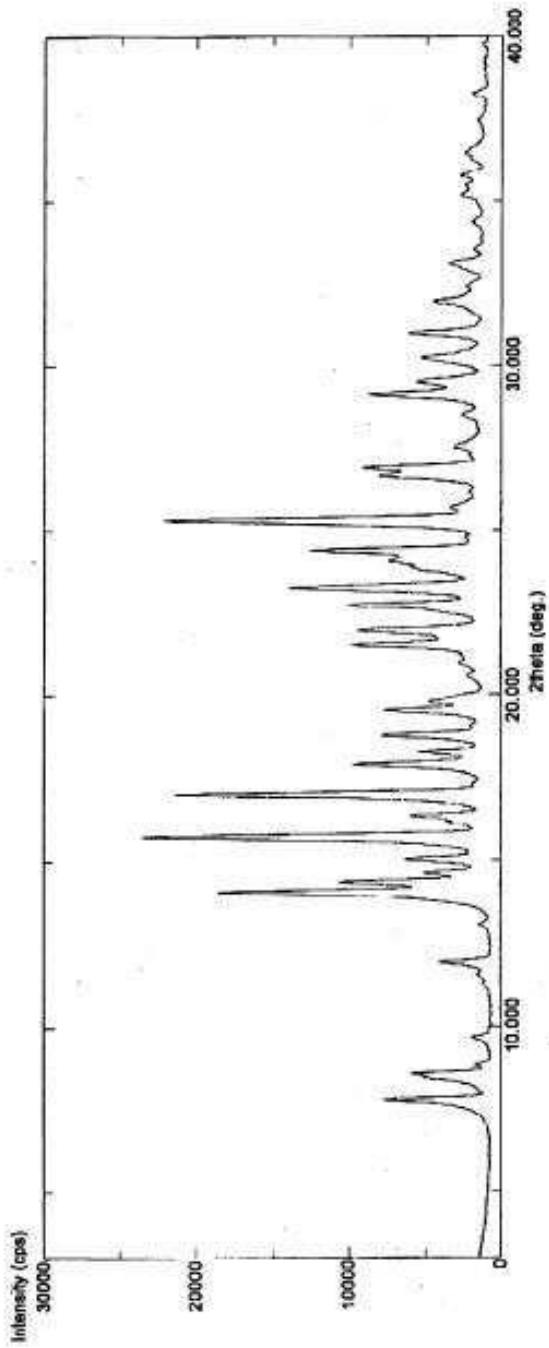


Fig. 22

도면23a

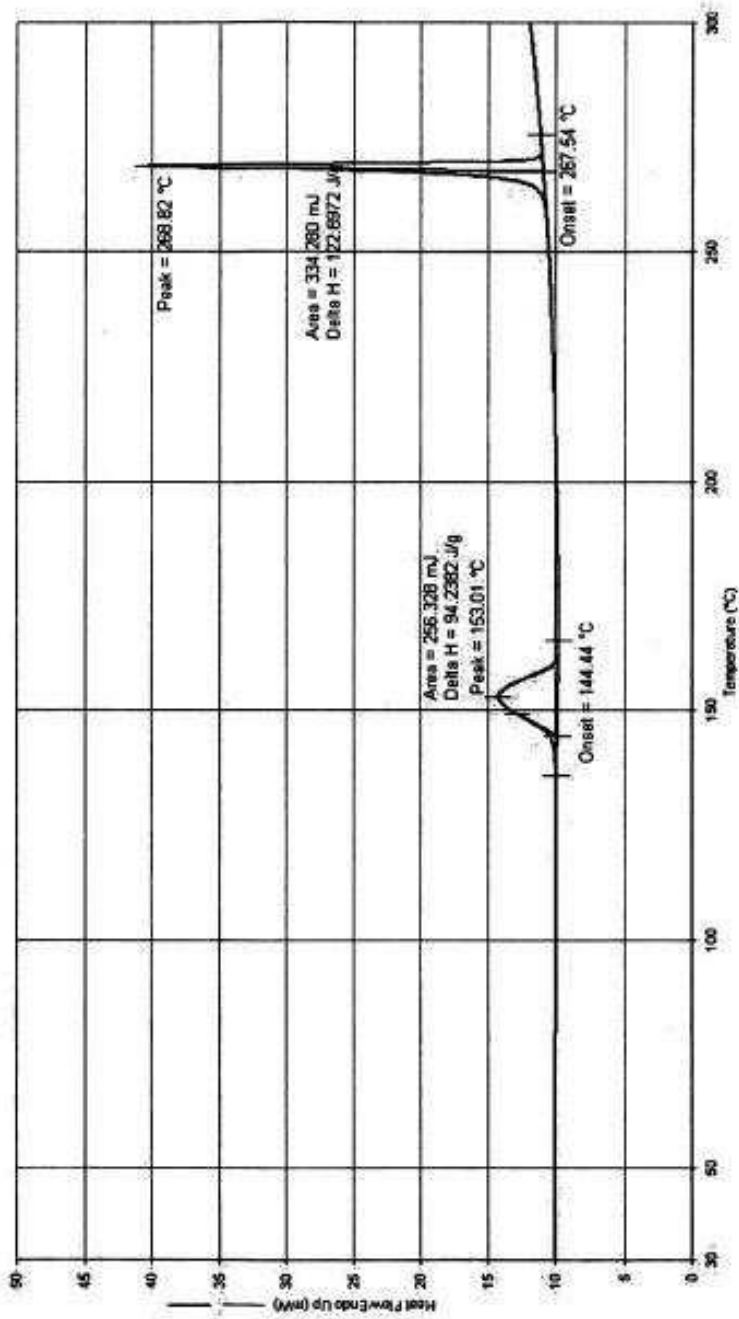


Fig. 23-1

도면23b

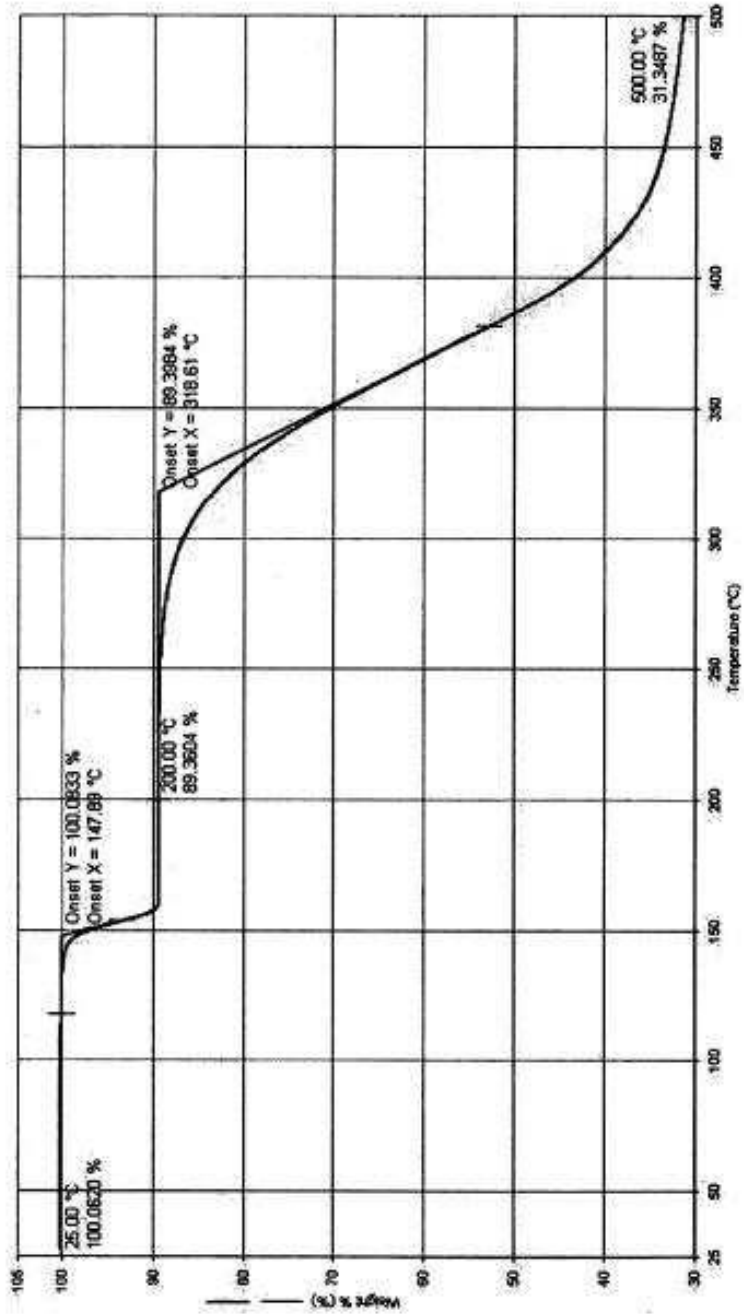


Fig.23-2

도면24

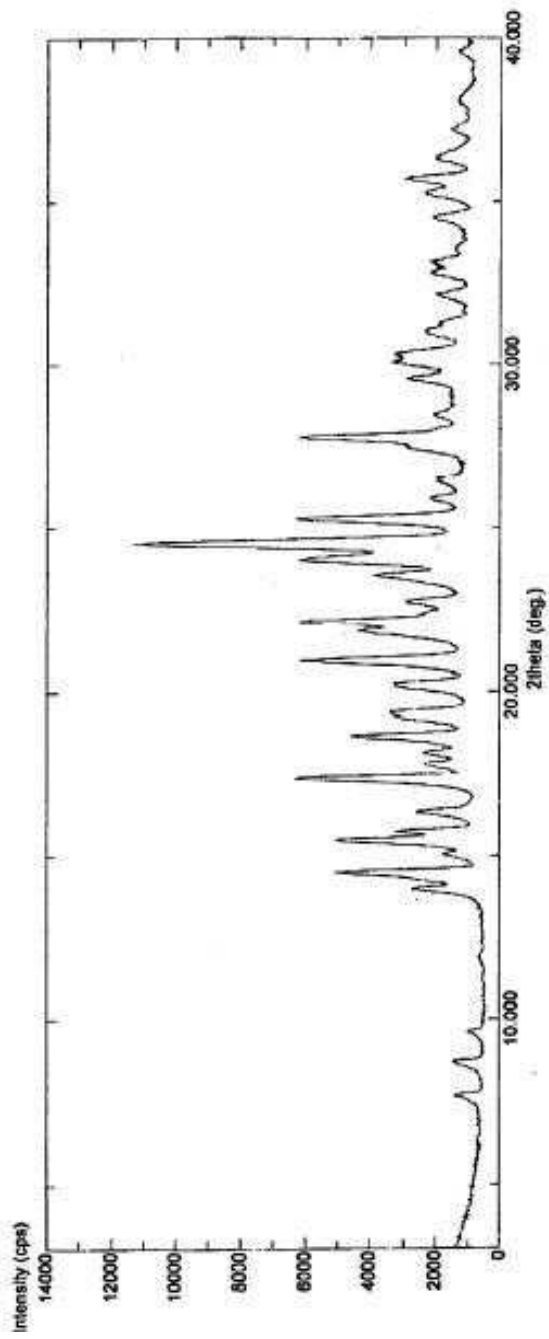


Fig. 24

도면25

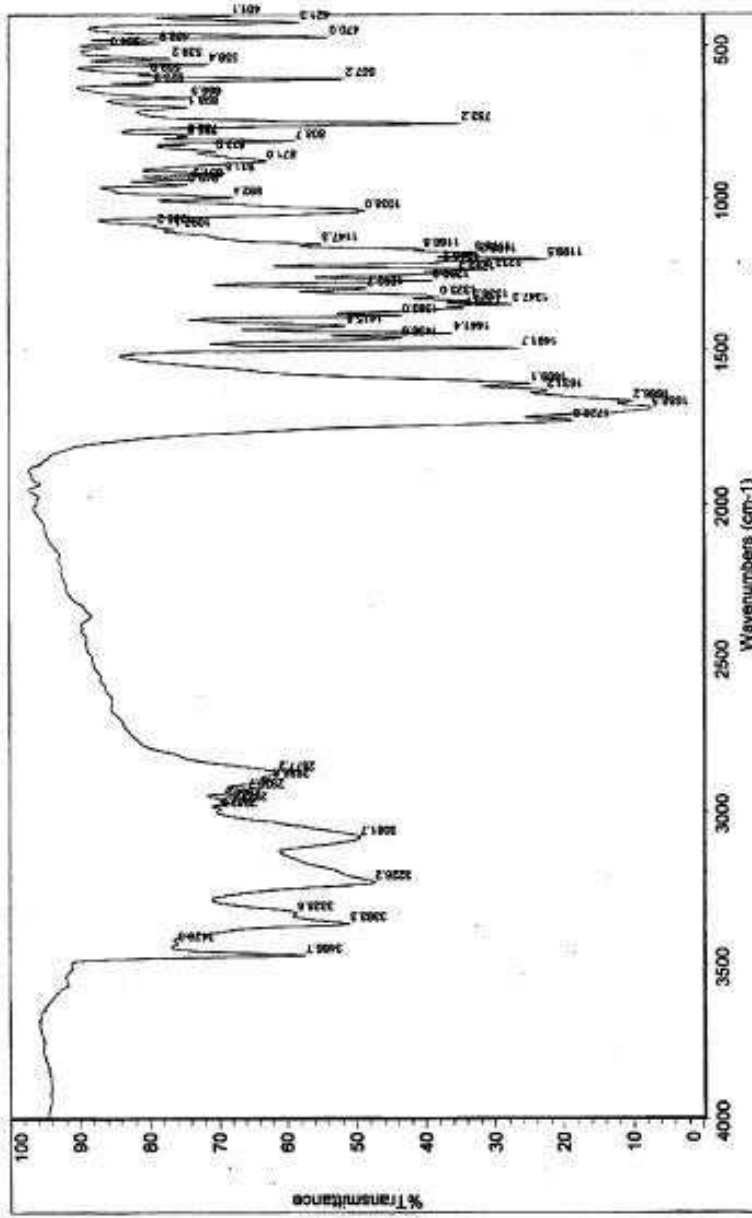


Fig.25

도면26a

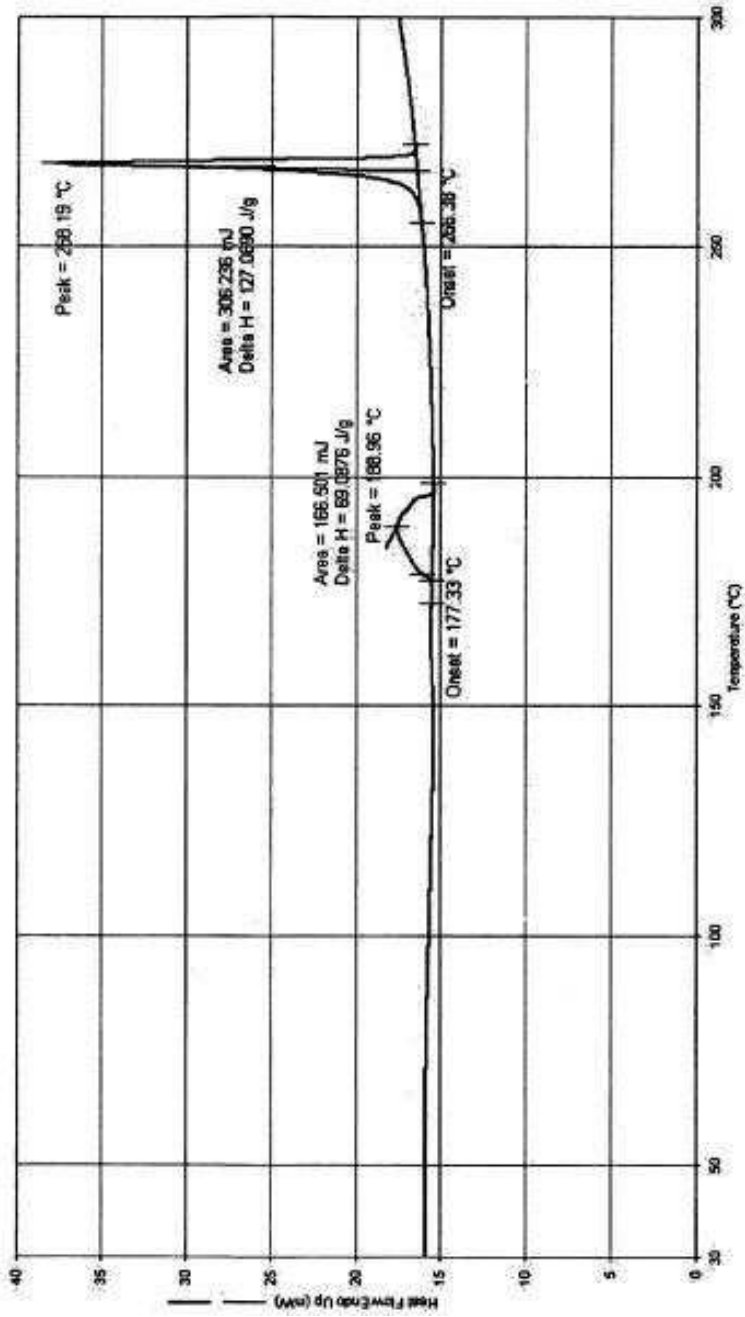


Fig. 26-1

도면26b

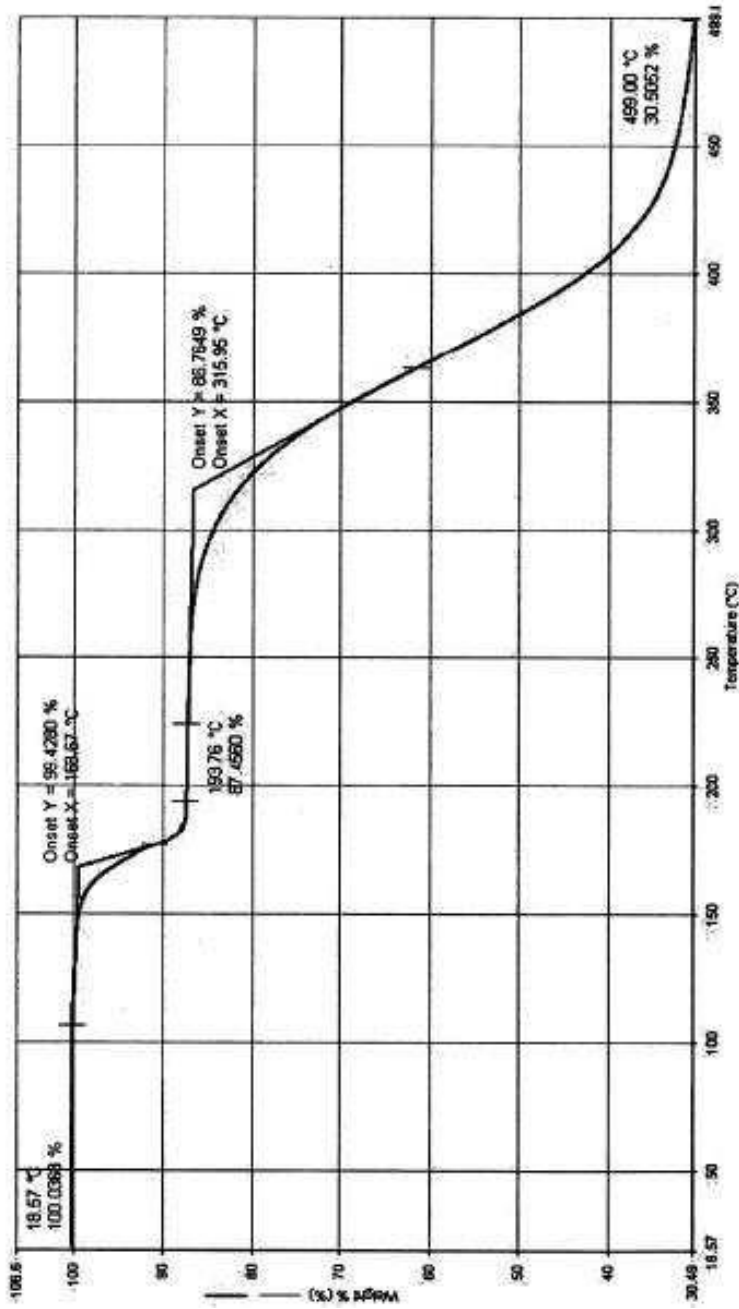


Fig.26-2

도면27

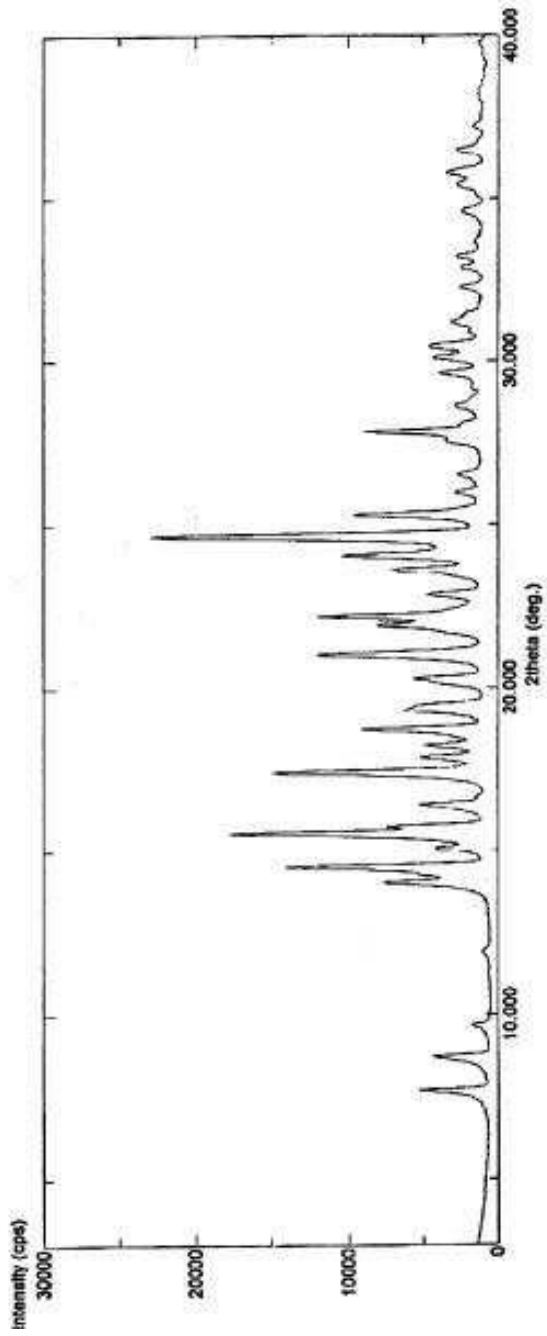


Fig. 27

도면28

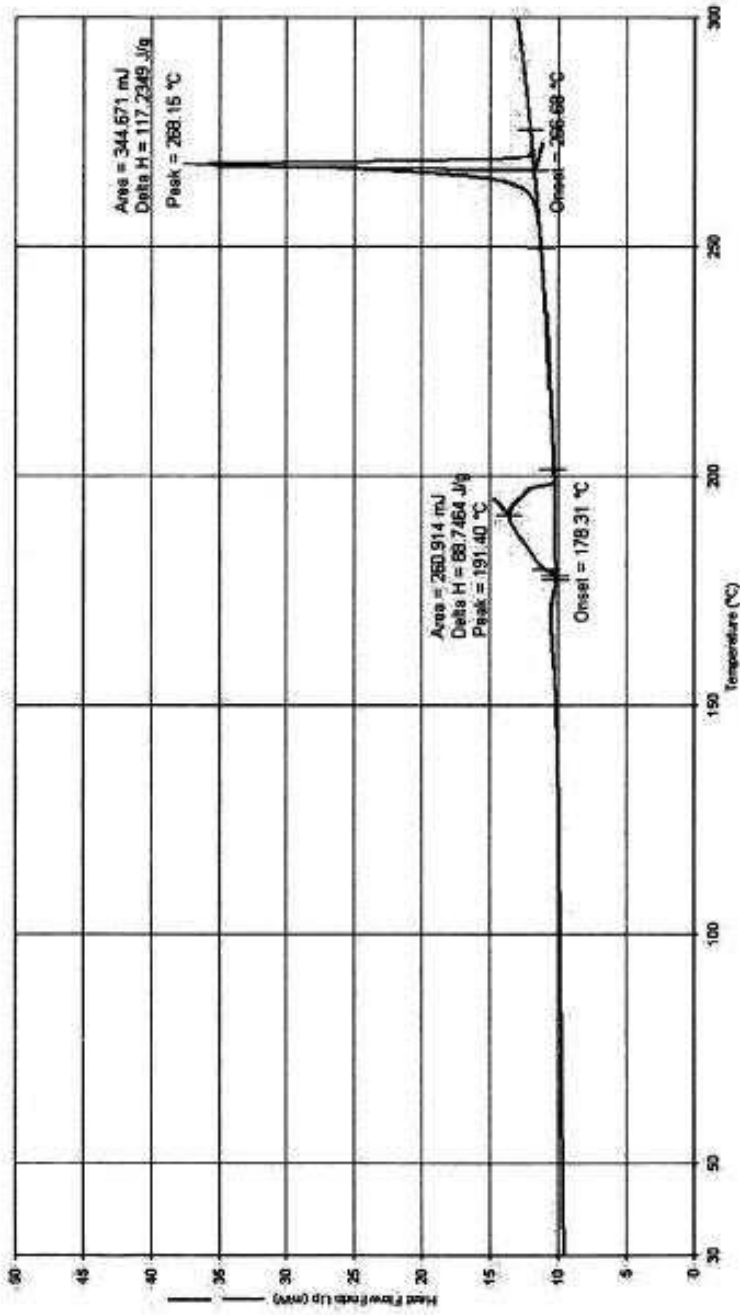


Fig. 28

도면29

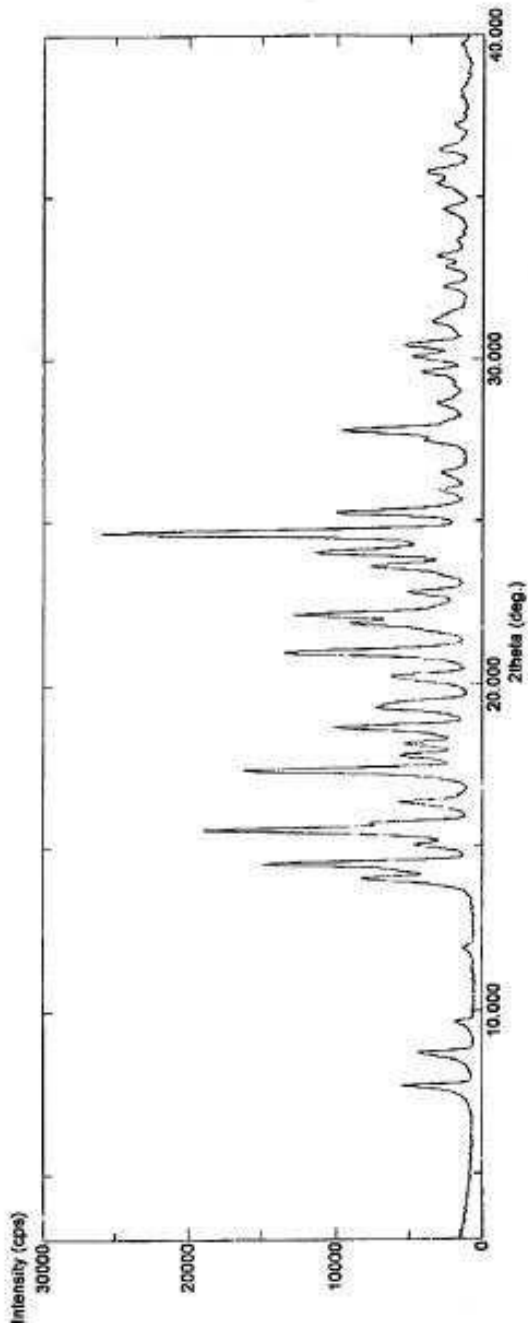


Fig.29

도면30

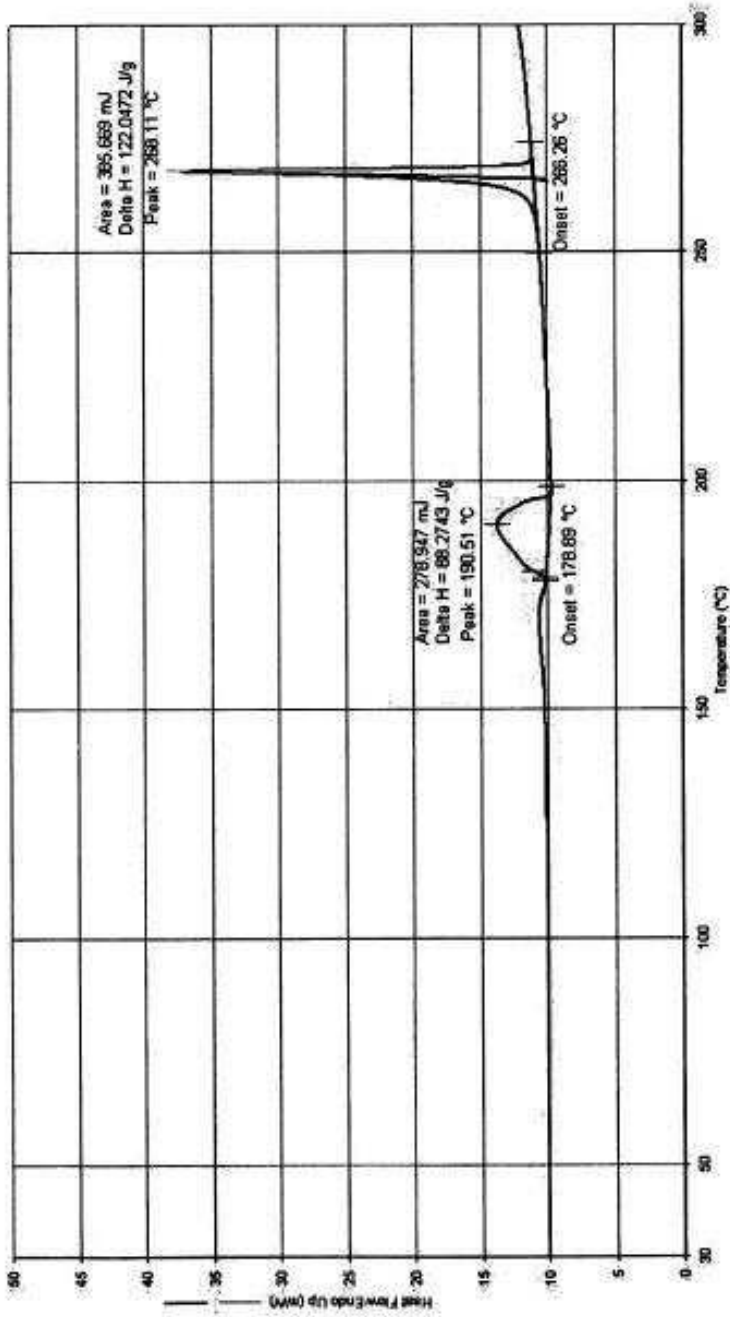


Fig. 30

도면31

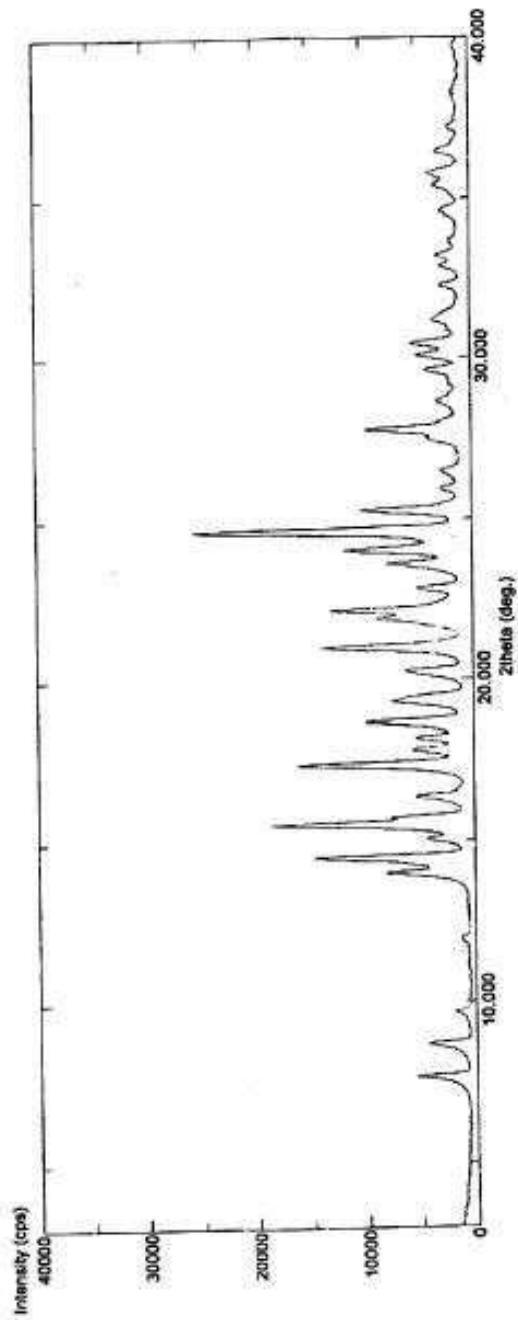


Fig.31

도면32a

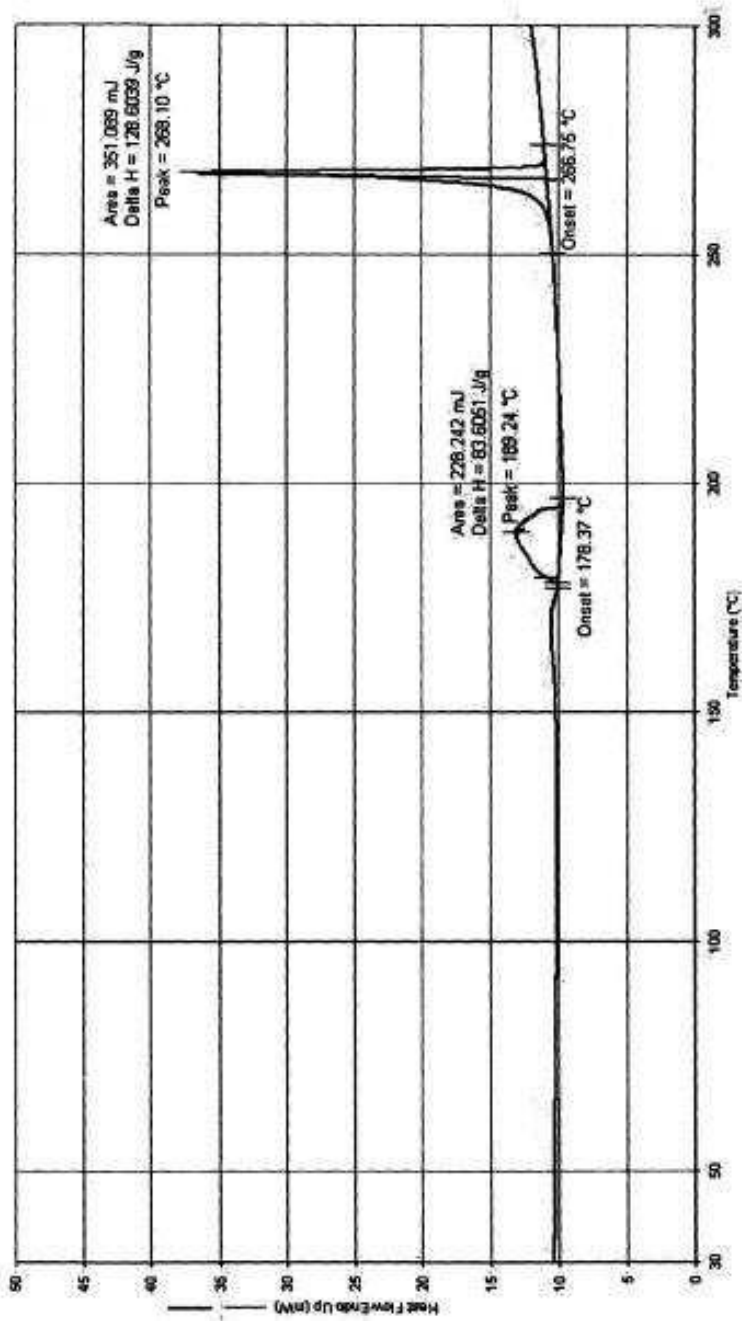


Fig.32-1

도면32b

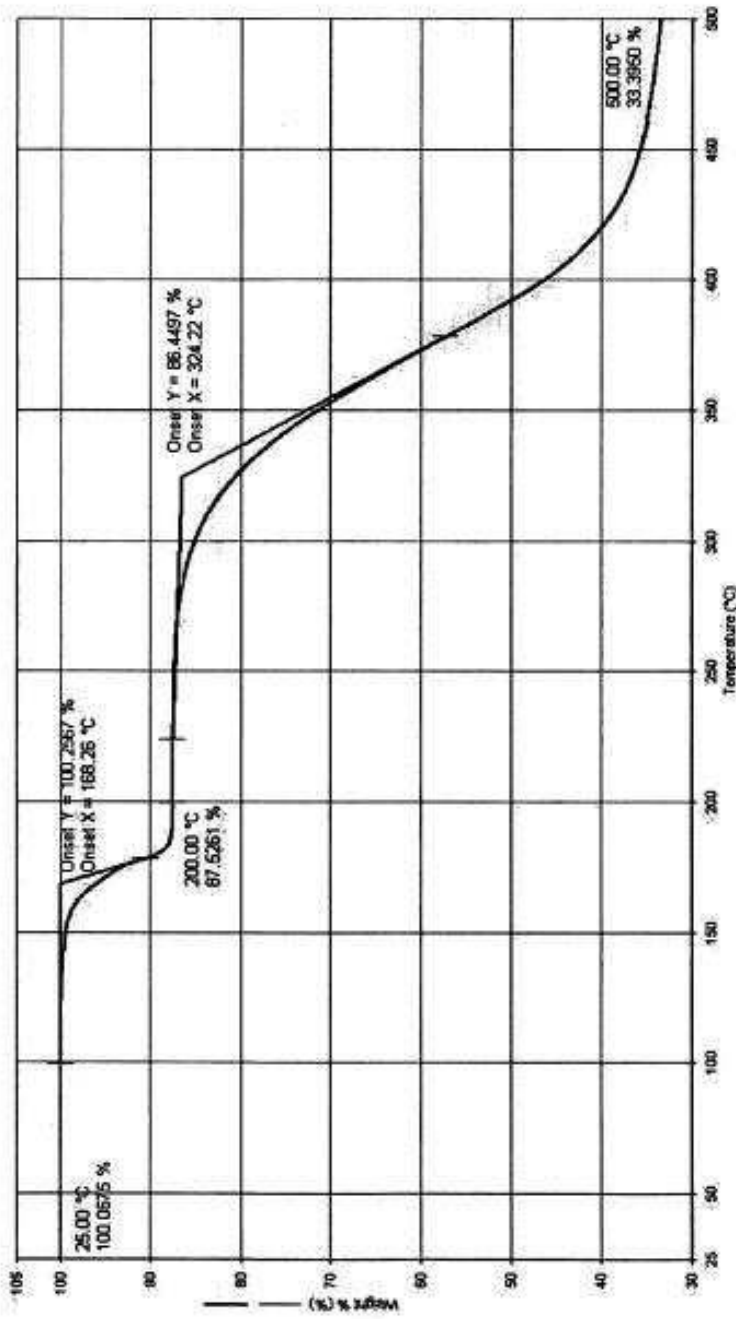


Fig.32-2

도면33

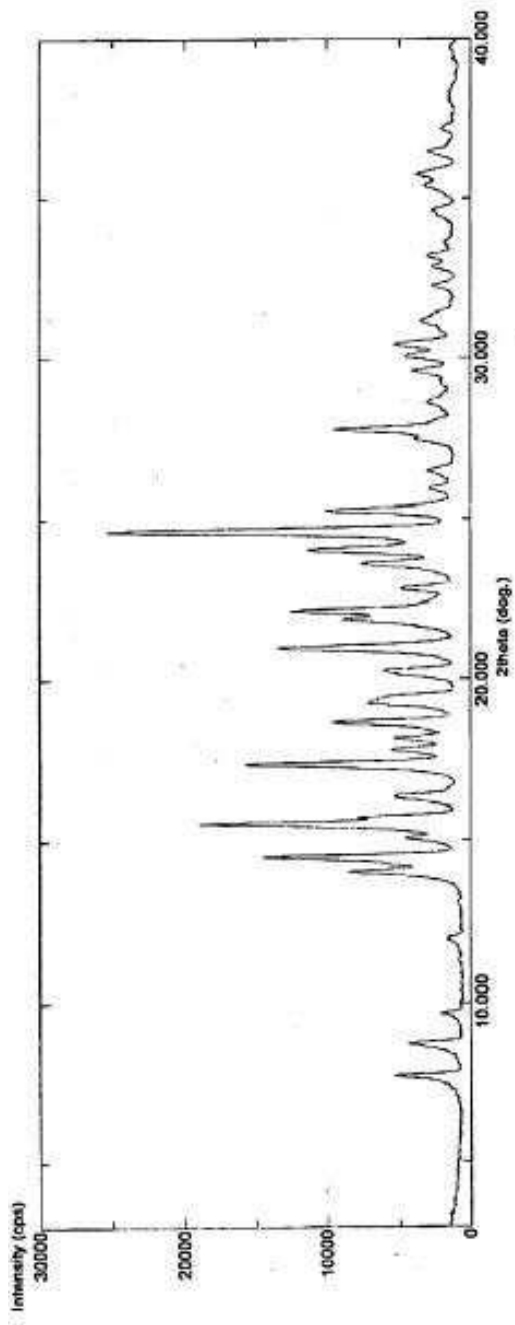


Fig.33

도면34a

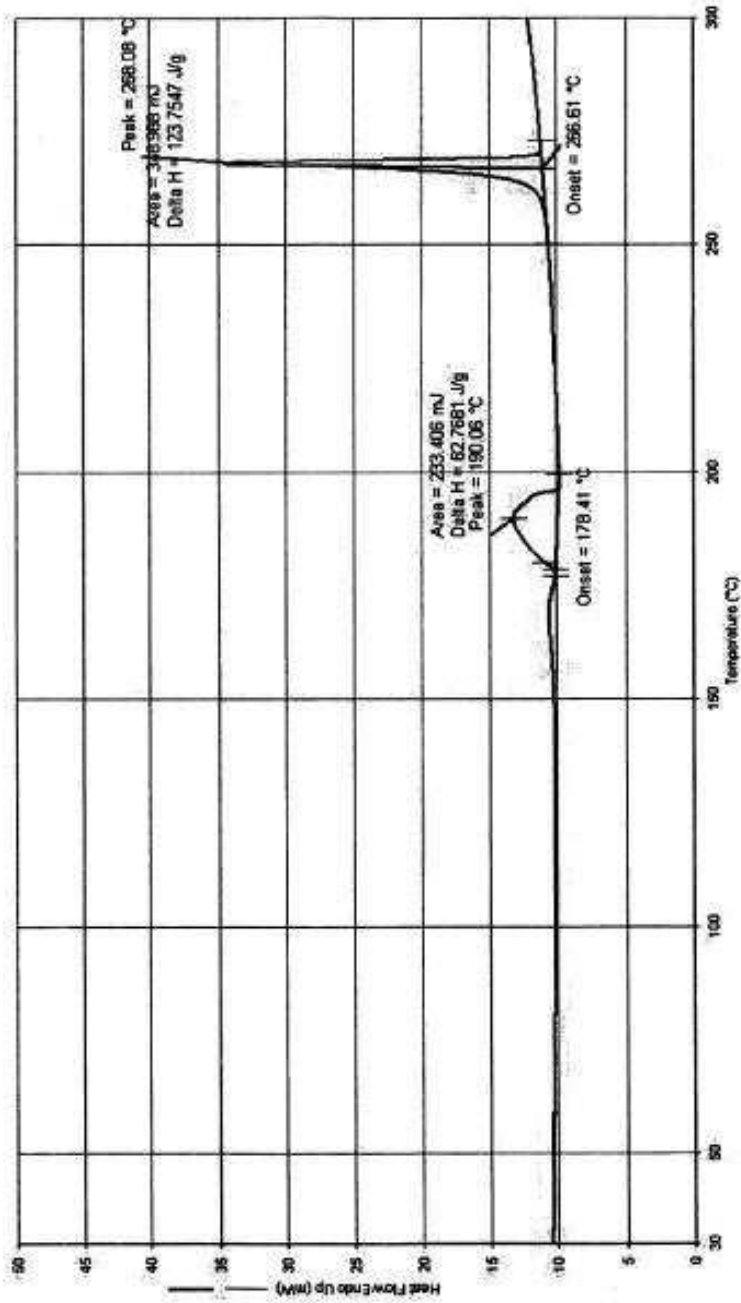


Fig. 34-1

도면34b

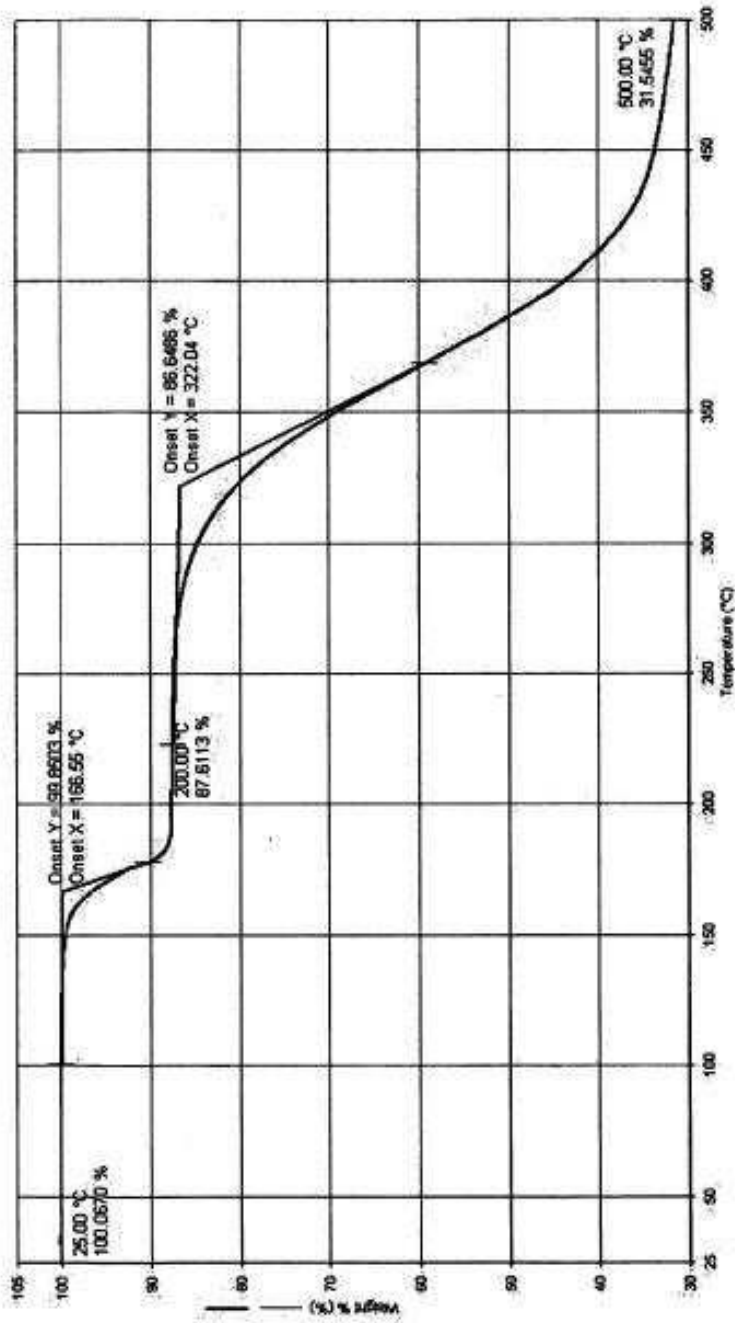


Fig.34-2

도면35

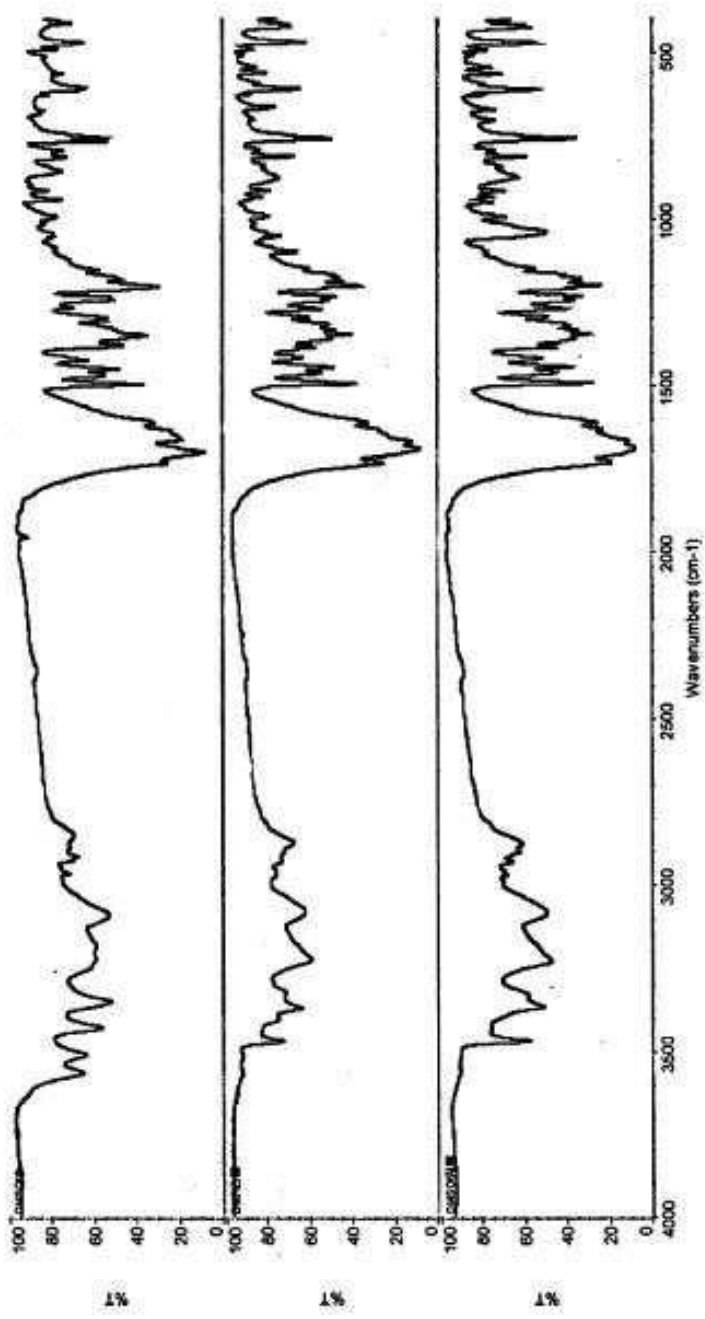


Fig.35