



등록특허 10-2289684



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월12일
(11) 등록번호 10-2289684
(24) 등록일자 2021년08월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7008752
- (22) 출원일자(국제) 2017년09월29일
심사청구일자 2019년03월26일
- (85) 번역문제출일자 2019년03월26일
- (65) 공개번호 10-2019-0039823
- (43) 공개일자 2019년04월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2017/104506
- (87) 국제공개번호 WO 2018/059556
국제공개일자 2018년04월05일
- (30) 우선권주장
201610866253.6 2016년09월29일 중국(CN)

- (56) 선행기술조사문헌
W02008033562 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 41 항

심사관 : 김병숙

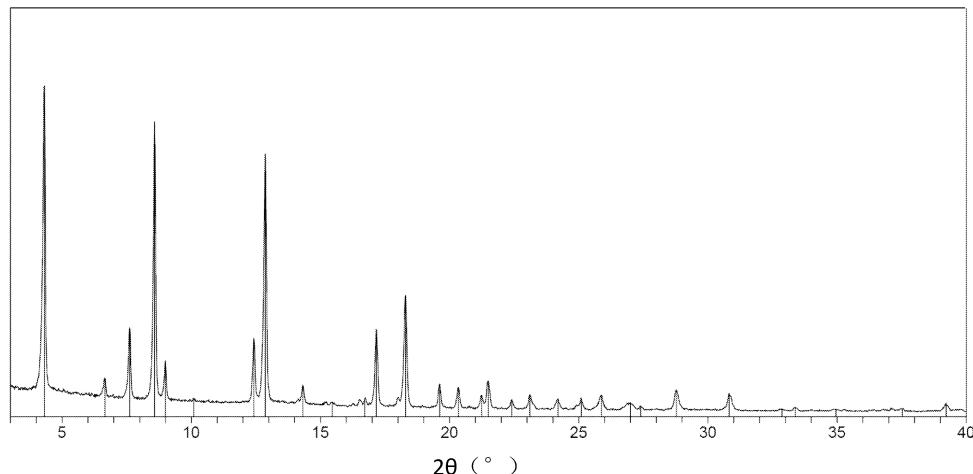
(54) 발명의 명칭 키나아제 억제제 화합물의 다결정형(polymorphic form), 이를 함유한 약물 조성을 및 그의 제조방법과 응용

(57) 요약

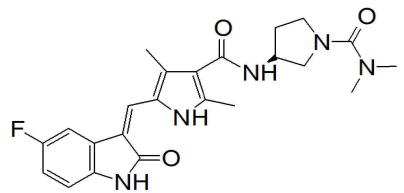
본 발명은 식 I의 화합물의 다결정형, 이를 함유한 약물 조성을 및 그의 제조방법과 응용을 공개하였다. 본 발명의 식 I의 화합물은 식 I과 같으며, 그 결정형은 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6 또는 결정형 7이다. 본 발명의 식 I의 화합물의 각 결정형은 결정형 안정성과 화학적 안정성이 양호하여, 화학적 안정성

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



주성분 순도 저하가 2% 미만이다. 본 발명의 제조방법은 고순도의 상기 식 I의 화합물의 각 결정형을 제조할 수 있으며, 또한 상기 제조방법은 대규모 생산이 가능하다.



식 I

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

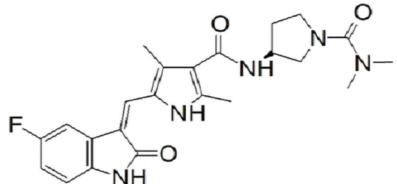
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

식 I의 화합물의 결정형으로서,



I

상기 식 중, 상기 결정형은 결정형 1이며;

상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $4.3\pm0.2^\circ$, $7.6\pm0.2^\circ$, $8.6\pm0.2^\circ$, $9.0\pm0.2^\circ$, $12.4\pm0.2^\circ$, $12.9\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$ 및 $18.3\pm0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 X선 분말 회절패턴은 모두 Cu 표적의 $K\alpha$ 분광선을 사용하여 측정되는 결정형.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $4.3\pm0.2^\circ$, $6.7\pm0.2^\circ$, $7.6\pm0.2^\circ$, $8.6\pm0.2^\circ$, $9.0\pm0.2^\circ$, $12.4\pm0.2^\circ$, $12.9\pm0.2^\circ$, $14.3\pm0.2^\circ$, $15.5\pm0.2^\circ$, $16.7\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $18.3\pm0.2^\circ$, $19.6\pm0.2^\circ$, $20.3\pm0.2^\circ$, $21.2\pm0.2^\circ$, $21.5\pm0.2^\circ$, $22.4\pm0.2^\circ$, $23.1\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $25.1\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $27.0\pm0.2^\circ$, $27.4\pm0.2^\circ$, $28.8\pm0.2^\circ$, $30.8\pm0.2^\circ$, $33.4\pm0.2^\circ$, $39.2\pm0.2^\circ$ 인 각도로부터 선택되는 부위에 특징적인 피크를 갖는 결정형.

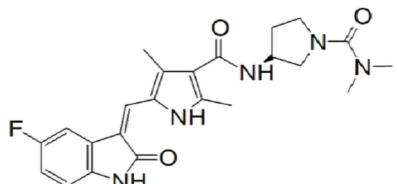
청구항 3

제1항에 있어서,

상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $4.3\pm0.2^\circ$, $6.7\pm0.2^\circ$, $7.6\pm0.2^\circ$, $8.6\pm0.2^\circ$, $9.0\pm0.2^\circ$, $10.1\pm0.2^\circ$, $12.4\pm0.2^\circ$, $12.9\pm0.2^\circ$, $14.3\pm0.2^\circ$, $15.5\pm0.2^\circ$, $16.7\pm0.2^\circ$, $17.2\pm0.2^\circ$, $18.3\pm0.2^\circ$, $19.6\pm0.2^\circ$, $20.3\pm0.2^\circ$, $21.2\pm0.2^\circ$, $21.5\pm0.2^\circ$, $22.4\pm0.2^\circ$, $23.1\pm0.2^\circ$, $24.2\pm0.2^\circ$, $25.1\pm0.2^\circ$, $25.9\pm0.2^\circ$, $27.0\pm0.2^\circ$, $27.4\pm0.2^\circ$, $28.8\pm0.2^\circ$, $30.8\pm0.2^\circ$, $32.9\pm0.2^\circ$, $33.4\pm0.2^\circ$, $35.0\pm0.2^\circ$, $37.5\pm0.2^\circ$, $39.2\pm0.2^\circ$ 인 각도로부터 선택되는 부위에 특징적인 피크를 갖는 결정형.

청구항 4

식 I의 화합물의 결정형의 혼합물로서,



I

상기 결정형의 혼합물은 제1항의 결정형 1, 및 하기 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6, 및 결정형 7로부터 선택되는 하나 이상을 포함하며;

상기 결정형 2는 X선 분말 회절 패턴에 있어서 $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에 있어서 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 5는 X선 분말 회절 패턴에 있어서 $8.7 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, 및 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 6은 X선 분말 회절 패턴에 있어서 $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.0 \pm 0.2^\circ$, 및 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 7은 X선 분말 회절 패턴에 있어서 $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 X선 분말 회절패턴은 모두 Cu 표적의 K α 분광선을 사용하여 측정되는, 결정형의 혼합물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에 있어서 $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 3은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $7.8 \pm 0.2^\circ$, $9.3 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 5는 X선 분말 회절패턴에 있어서 $8.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $9.4 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $17.4 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 6은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.6 \pm 0.2^\circ$, $16.4 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지고;

상기 결정형 7은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $13.8 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형의 혼합물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에 있어서 $5.1 \pm 0.2^\circ$, $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $11.6 \pm 0.2^\circ$, $14.6 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $16.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.8 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $21.7 \pm 0.2^\circ$, $23.2 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 3은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $9.3 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $27.2 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 5는 X선 분말 회절패턴에 있어서 $4.1 \pm 0.2^\circ$, $8.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $9.4 \pm 0.2^\circ$, $10.5 \pm 0.2^\circ$, $13.4 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $17.4 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 6은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.6 \pm 0.2^\circ$, $13.2 \pm 0.2^\circ$, $16.4 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 7은 X선 분말 회절패턴에 있어서 $4.8 \pm 0.2^\circ$, $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $13.8 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $25.1 \pm 0.2^\circ$, $27.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $28.9 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형의 혼합물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에 있어서 $5.1 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $8.4 \pm 0.2^\circ$, $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $11.6 \pm 0.2^\circ$, $14.6 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $16.1 \pm 0.2^\circ$, $16.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.8 \pm 0.2^\circ$, $19.0 \pm 0.2^\circ$, $19.4 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $21.7 \pm 0.2^\circ$, $22.1 \pm 0.2^\circ$, $23.2 \pm 0.2^\circ$,

$23.8 \pm 0.2^\circ$, $24.7 \pm 0.2^\circ$, $25.9 \pm 0.2^\circ$, $26.7 \pm 0.2^\circ$, $27.5 \pm 0.2^\circ$, $28.7 \pm 0.2^\circ$, $29.7 \pm 0.2^\circ$, $30.3 \pm 0.2^\circ$, $31.6 \pm 0.2^\circ$, $32.5 \pm 0.2^\circ$, $33.1 \pm 0.2^\circ$, $36.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $38.9 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 3은 X선 분말 회전패턴에 있어서 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $9.3 \pm 0.2^\circ$, $10.5 \pm 0.2^\circ$, $11.0 \pm 0.2^\circ$, $11.7 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $16.8 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $19.3 \pm 0.2^\circ$, $20.2 \pm 0.2^\circ$, $20.8 \pm 0.2^\circ$, $22.1 \pm 0.2^\circ$, $22.9 \pm 0.2^\circ$, $23.2 \pm 0.2^\circ$, $23.9 \pm 0.2^\circ$, $24.7 \pm 0.2^\circ$, $25.3 \pm 0.2^\circ$, $26.3 \pm 0.2^\circ$, $27.2 \pm 0.2^\circ$, $27.5 \pm 0.2^\circ$, $28.7 \pm 0.2^\circ$, $30.1 \pm 0.2^\circ$, $31.3 \pm 0.2^\circ$, $32.2 \pm 0.2^\circ$, $32.6 \pm 0.2^\circ$, $33.4 \pm 0.2^\circ$, $33.9 \pm 0.2^\circ$, $35.3 \pm 0.2^\circ$, $38.6 \pm 0.2^\circ$ 및 $39.2 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 5는 X선 분말 회전패턴에 있어서 $3.3 \pm 0.2^\circ$, $4.1 \pm 0.2^\circ$, $8.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $9.4 \pm 0.2^\circ$, $10.5 \pm 0.2^\circ$, $13.4 \pm 0.2^\circ$, $15.0 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $17.4 \pm 0.2^\circ$, $18.1 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $21.0 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$, $26.8 \pm 0.2^\circ$, $27.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $33.0 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 6은 X선 분말 회전패턴에 있어서 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.6 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $11.8 \pm 0.2^\circ$, $13.2 \pm 0.2^\circ$, $14.8 \pm 0.2^\circ$, $16.4 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.0 \pm 0.2^\circ$, $19.8 \pm 0.2^\circ$, $20.2 \pm 0.2^\circ$, $21.6 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$, $26.2 \pm 0.2^\circ$, $26.8 \pm 0.2^\circ$, $27.7 \pm 0.2^\circ$, $30.8 \pm 0.2^\circ$, $35.0 \pm 0.2^\circ$ 및 $35.9 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 가지며;

상기 결정형 7은 X선 분말 회전패턴에 있어서 $4.8 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $8.8 \pm 0.2^\circ$, $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $13.8 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $17.5 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $18.6 \pm 0.2^\circ$, $19.1 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $21.5 \pm 0.2^\circ$, $21.8 \pm 0.2^\circ$, $22.5 \pm 0.2^\circ$, $23.0 \pm 0.2^\circ$, $23.9 \pm 0.2^\circ$, $24.5 \pm 0.2^\circ$, $25.1 \pm 0.2^\circ$, $26.8 \pm 0.2^\circ$, $27.1 \pm 0.2^\circ$, $27.8 \pm 0.2^\circ$, $28.9 \pm 0.2^\circ$, $30.5 \pm 0.2^\circ$, $31.2 \pm 0.2^\circ$, $32.1 \pm 0.2^\circ$, $32.4 \pm 0.2^\circ$, $33.1 \pm 0.2^\circ$, $33.6 \pm 0.2^\circ$, $38.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $38.8 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형의 혼합물.

청구항 8

제1항의 결정형 1의 제조방법 1로서,

상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하여 맑은 용액을 얻고, 용제를 휘발시켜 상기 결정형 1을 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 메탄올, 메탄올과 아세톤의 혼합물 또는 메탄올 수용액인, 제조방법.

청구항 9

제1항의 결정형 1의 제조방법 2로서,

상기 식 I의 화합물을 메탄올과 혼합하여 맑은 용액을 얻고, 교반 상태에서 상기 맑은 용액에 용제를 투입하고 고체를 석출하여 상기 결정형 1을 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 아세톤, 에틸아세테이트, 메틸-t-부틸에테르 또는 아세토니트릴인, 제조방법.

청구항 10

제1항의 결정형 1의 제조방법 3으로서,

상기 식 I의 화합물을 메탄올과 혼합하여 맑은 용액을 얻고, 교반 상태에서 용제에 상기 맑은 용액을 투입하고 고체를 석출하여 상기 결정형 1을 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 물 또는 메틸-t-부틸에테르인, 제조방법.

청구항 11

제1항의 결정형 1의 제조방법 4로서,

상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하여 맑은 용액을 얻고, 강온하여, 교반 및 결정화하여 상기 결정형 1을 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 메탄올, 메탄올 수용액, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합물, 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 혼합물 또는 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물인, 제조방법.

청구항 12

제8항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 1에서, 상기 용제를 휘발시키는 온도는 10~40°C이고;

상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 10mg/0.5~2.2mL이며;

상기 용제가 메탄올과 아세톤의 혼합물일 경우, 메탄올 대 아세톤의 부피비는 1:1.5~2.5이고;

상기 용제가 메탄올 수용액인 경우, 메탄올 대 물의 부피비는 6:0.5~1.5인, 제조방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 2에서, 상기 혼합 온도는 45~55°C이고;

상기 식 I의 화합물과 메탄올의 질량 대 부피비는 20mg/1.2~1.6mL이고;

상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 20mg/2~4mL인, 제조방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 3에서, 상기 혼합 온도는 45~55°C이고;

상기 식 I의 화합물과 메탄올의 질량 대 부피비는 20mg/1.2~1.6mL이고;

상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 20mg/2.0~15mL인, 제조방법.

청구항 15

제11항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 혼합 온도는 45~70°C이고;

상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 20mg/0.5~2.2mL이며;

상기 용제가 메탄올 수용액인 경우, 메탄올 대 물의 부피비는 7:1.5~2.5인고;

상기 용제가 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합물인 경우, 메탄올 대 에틸아세테이트의 부피비는 1:1.5~2.5이며;

상기 용제가 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 혼합물인 경우, 메탄올 대 메틸-t-부틸에테르의 부피비는 4:6~8이고;

상기 용제가 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물인 경우, 메탄올 대 아세토니트릴의 부피비는 1:0.5~1.5인, 제조방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 1에서, 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 10mg/0.5~2mL인, 제조방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 3에서, 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량 대 부피비는 20mg/2.5~12.0mL인, 제조방법.

청구항 18

제11항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하고, 환류될 때까지 가열하여 맑은 용액을 얻은 후, 강온하여, 교반하고 결정화하여, 여과, 세척, 건조시키는 단계를 포함하는, 제조방법.

청구항 19

제11항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4는 맑은 용액을 얻은 후 일부 용제를 농축시켜 제거하는 농축단계를 더 포함하고;

상기 농축은 감압조건하에 실시되며, 상기 감압조건의 진공도는 200~1500Pa이고;

상기 농축 온도는 20~35°C인, 제조방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 감압조건의 진공도는 500~1000Pa인, 제조방법.

청구항 21

제19항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 환류 시간은 4시간 미만인, 제조방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 환류 시간은 2시간을 초과하지 않는, 제조방법.

청구항 23

제11항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 강온의 목표 온도는 1~50°C인, 제조방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 강온의 목표 온도는 4~50°C인, 제조방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 강온의 목표 온도는 5~35°C인, 제조방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 강온의 목표 온도는 10~20°C인, 제조방법.

청구항 27

제11항에 있어서,

상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 교반 및 결정화 온도는 1~50°C인, 제조방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 교반 및 결정화 온도는 4~50°C인, 제조방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 교반 및 결정화 온도는 5~35°C인, 제조방법.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 교반 및 결정화 온도는 10~20°C인, 제조방법.

청구항 31

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용제가 메탄올인 경우, 상기 메탄올의 수분함량은 10% 이하인, 제조방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 메탄올의 수분함량은 6% 이하인, 제조방법.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 메탄올의 수분함량은 5% 이하인, 제조방법.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 메탄올의 수분함량은 1% 이하인, 제조방법.

청구항 35

제31항에 있어서,

상기 메탄올이 무수메탄올인, 제조방법.

청구항 36

치료적 또는 예방적 유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 결정형 1 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 결정형의 혼합물, 및 적어도 일종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 신세포암 또는 위장관 기질 종양의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 약학 조성물은 식 I의 화합물의 다른 형태를 더 포함하는, 약학 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서,

상기 약학 조성물 중의 일종 이상의 성분은 연마 또는 분급(sieving)을 거치는, 약학 조성물.

청구항 39

제36항에 있어서,

상기 약학 조성물은 캡슐제로서, 치료 또는 예방 유효량의 상기 결정형 1, Pearlitol 200SD, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨 및 가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 40

제36항에 있어서,

상기 약학 조성물은 정제로서, 정제 코어에 치료 또는 예방 유효량의 상기 결정형 1, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 탄산수소나트륨 분말, 무수시트르산, 가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 라우릴황산나트륨, 크로스포비돈, 품드실리카, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 존재하거나 또는 존재하지 않는 물을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 41

제36항에 있어서,

VEGFR(혈관 내피 성장 인자 수용체), PDGFR(혈소판-유래 성장 인자 수용체), Flt-3(fms 유사 디로신 키나아제-3), KIT(디로신-단백질 키나아제), RET(형질주입 중 재배열) 또는 CSF1R(콜로니 자극 인자 1 수용체) 중의 일종 이상을 상기 약학 조성물과 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 약물 결정형 분야에 속하며, 구체적으로는 키나아제 억제제 화합물의 다결정형, 이를 함유한 약물 조성물 및 그의 제조방법과 응용에 관한 것이다.

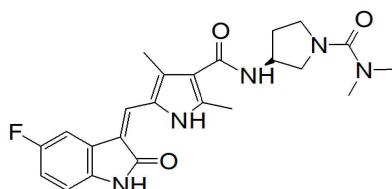
배경 기술

[0002]

수니티닙(Sunitinib)은 효과가 강력한 다중표적 키나아제 억제제로서, 상기 약물은 암, 특히 신세포암(RCC)과 위장관 기질 종양(GIST)의 치료 효과가 두드러진다. 그럼에도 불구하고, 수니티닙은 그 부작용으로 인해 응용이 제한적이다. 그 중, 임상적으로 가장 일반적인 심각한 부작용은 호중구감소증과 피로 독성이다. 이러한 부작용은 수니티닙을 단일 약물로 사용하거나 또는 기타 치료와 결합하여 사용하는 것을 극도로 제한한다. 예를 들어 수니티닙과 에베롤리무스(Everolimus) 조성물의 전이성 신세포암 환자의 1기 임상 시험 결과에 따르면, 일별로 투여 시 약물내성이 나빠, 반드시 에베롤리무스를 주별 투여로 전환해야 하는 것으로 밝혀졌다(2011 Genitourinary cancer symposium, abst #311). 그러나, 수니티닙을 4주간 투여하고, 2주간 휴지한 후, 에베롤리무스를 5주간 투여하고, 1주간 휴지하는 투여방식을 채택할 경우, 비록 내성은 개선되나, 치료효과가 소정 목표에 부합하지 못한다(2014 Genitourinary cancer symposium, abst #438).

[0003]

WO2008033562A2와 CN101553482A는 AMPK를 감소시키는 억제성 활성을 지님으로써, 수니티닙의 피로 독성과 같은 부작용을 완화시킬 수 있는, 환상 측쇄로 수니티닙의 디에틸아미노에틸 측쇄를 치환한 수니티닙 유도체, 예를 들어 식 I의 5-[5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로-인돌-(3Z)-일리덴메틸]-2,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복실산 ((S)-1-디메틸카바모일-페롤리딘-3-일)-아미드(분자량: 439.48, 분자식 C₂₃H₂₆FN₅O₃)를 공개하였다.



[0004]

I

[0005]

상기 화합물에서, 수니티닙 구조 중 알칼리성인 디에틸아미노에틸 측쇄가 중성인 디메틸카바모일-페롤리딘-3-일로 치환되었다. 알칼리성 측쇄는 수니티닙의 용해성에 유리하나, 단 상기 약물을 인체 조직 내에 광범위하게 축적시킬 수 있기 때문에 그 독성이 증가된다. 비록 상기 알칼리성 측쇄를 중성기로 치환하여, 조직 내에 축적되는 것을 저하시켜 독성을 감소시킬 수는 있으나, 이와 동시에 수용성이 현저히 저하되기 때문에, 이는 약물 개발에 있어 반드시 직면해야 할 도전 과제이다. 또한, 종래의 제조방법은 아직까지 규모화 생산 수요를 만족시킬

수 없다.

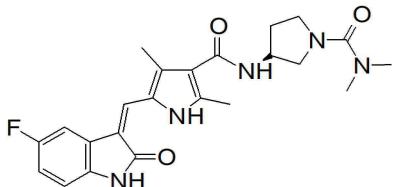
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서, 양호한 용해성, 안정성, 생체이용률 또는 약물대사 등 약물 특성을 갖는 화합물 형식, 이의 제제 및 규모화에 적합한 제조방법을 연구 개발하여 양호한 약효를 획득하는 것이 시급하다.

과제의 해결 수단

[0008] 종래 기술의 상기 문제를 개선하기 위하여, 본 발명은 식 I의 화합물의 결정형을 제공한다.



I

[0011] 그 중, 상기 결정형은 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6, 결정형 7 또는 이들 중 임의의 2종 이상의 혼합물로부터 선택되며;

[0012] 상기 결정형 1은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.3 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, 및 $12.9 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지고;

[0013] 상기 결정형 2는 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지며;

[0014] 상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $7.8 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지고;

[0015] 상기 결정형 5는 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $8.7 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, 및 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지며;

[0016] 상기 결정형 6은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.0 \pm 0.2^\circ$, 및 $17.7 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지고;

[0017] 상기 결정형 7은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 가지며;

[0018] 상기 X선 분말 회절패턴은 모두 Cu 표적의 $K\alpha$ 분광선을 사용하여 측정된다.

[0019] 바람직하게는, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.3 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0020] 바람직하게는, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.3 \pm 0.2^\circ$, $7.6 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0021] 바람직하게는, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.3 \pm 0.2^\circ$, $7.6 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $17.9 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0022] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.3 \pm 0.2^\circ$, $7.6 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $9.0 \pm 0.2^\circ$, $12.4 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $17.9 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0023] 실례로서, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 아래에 열거되는 각도로부터 선택되는 부위에 특징피크를 갖는다: $4.3 \pm 0.2^\circ$, $6.7 \pm 0.2^\circ$, $7.6 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $9.0 \pm 0.2^\circ$, $12.4 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $16.7 \pm 0.2^\circ$, $17.2 \pm 0.2^\circ$, $18.3 \pm 0.2^\circ$, $19.6 \pm 0.2^\circ$, $20.3 \pm 0.2^\circ$, $21.2 \pm 0.2^\circ$, $21.5 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $23.1 \pm 0.2^\circ$, $24.2 \pm 0.2^\circ$, $25.1 \pm 0.2^\circ$, $25.9 \pm 0.2^\circ$, $27.0 \pm 0.2^\circ$, $27.4 \pm 0.2^\circ$, $28.8 \pm 0.2^\circ$, $30.8 \pm 0.2^\circ$, $33.4 \pm 0.2^\circ$, $39.2 \pm 0.2^\circ$.

[0024] 실례로서, 상기 결정형 1은 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 아래에 열거되는 각도로부터 선택되는 부위에 특징파크를 갖는다: $4.3 \pm 0.2^\circ$, $6.7 \pm 0.2^\circ$, $7.6 \pm 0.2^\circ$, $8.6 \pm 0.2^\circ$, $9.0 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $12.4 \pm 0.2^\circ$, $12.9 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $16.7 \pm 0.2^\circ$, $17.2 \pm 0.2^\circ$, $18.3 \pm 0.2^\circ$, $19.6 \pm 0.2^\circ$, $20.3 \pm 0.2^\circ$, $21.2 \pm 0.2^\circ$, $21.5 \pm 0.2^\circ$, $22.4 \pm 0.2^\circ$, $23.1 \pm 0.2^\circ$, $24.2 \pm 0.2^\circ$, $25.1 \pm 0.2^\circ$, $25.9 \pm 0.2^\circ$, $27.0 \pm 0.2^\circ$, $27.4 \pm 0.2^\circ$, $28.8 \pm 0.2^\circ$, $30.8 \pm 0.2^\circ$, $32.9 \pm 0.2^\circ$, $33.4 \pm 0.2^\circ$, $35.0 \pm 0.2^\circ$, $37.5 \pm 0.2^\circ$, $39.2 \pm 0.2^\circ$.

[0025] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 1의 X선 분말 회절패턴 데이터는 하기 표 1과 같다:

표 1

[0026]

번호	$2\theta(^{\circ})$	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	4.3	20.4593	100
2	6.7	13.2673	5.9
3	7.6	11.5948	22.9
4	8.6	10.2964	91.2
5	9.0	9.8192	12.6
6	10.1	8.7556	0.8
7	12.4	7.1183	20.9
8	12.9	6.8769	81.7
9	14.3	6.179	6
10	15.5	5.7282	1.1
11	16.7	5.3001	1.7
12	17.2	5.162	25
13	18.3	4.8441	36.6
14	19.6	4.5211	7.7
15	20.3	4.362	6.7
16	21.2	4.1794	4.3
17	21.5	4.1296	9
18	22.4	3.9651	2.9
19	23.1	3.8462	4.6
20	24.2	3.6749	3.4
21	25.1	3.5448	3.7
22	25.9	3.4398	4.7
23	27.0	3.2994	2.3
24	27.4	3.2523	1.2
25	28.8	3.0992	6.4
26	30.8	2.8983	5.6
27	32.9	2.7229	0.6
28	33.4	2.6818	1.2
29	35.0	2.5643	0.6
30	37.5	2.3947	0.8
31	39.2	2.2949	2.6

[0027] 비제한적으로, 상기 결정형 1의 하나의 전형적인 실시예는 기본적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0028] 또한, 상기 결정형 1의 편광현미경 사진(PLM)은 도 2에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 1은 가늘고 긴 막대형 상의 결정체이다.

[0029] 상기 결정형 1은 25°C에서 상용되는 용제 중에서의 용해도는 다음과 같다: 메탄올 중의 용해도는 5~12.5mg/mL이고; 에탄올 중에서의 용해도는 1~2.5mg/mL이며; 수중 용해도는 <1mg/mL이고; 아세톤 중에서의 용해도는 1~2.5mg/mL이며; 에틸아세테이트에서의 용해도는 1mg/mL이고; 메틸-t-부틸에테르 중에서의 용해도는 <1mg/mL이며; 테트라하이드로퓨란 중에서의 용해도는 1~2.5mg/mL이고; 아세토니트릴 중에서의 용해도는 <1mg/mL이며; 톨루엔 중에서의 용해도는 <1mg/mL이고; n-헵тан 중에서의 용해도는 <1mg/mL이다.

[0030] 또한, 상기 결정형 1은 기본적으로 도 3에 도시된 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 1은

170°C 이전에 약 2.6%의 중량 감소가 있으며, 이는 무수물로서, 분해 온도는 약 320°C이다.

[0031] 또한, 상기 결정형 1은 기본적으로 도 4에 도시된 시차주사열량(DSC) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 1은 150~170°C에 방열피크를 가지며, 이는 방열 형전환 피크로 확인되었고, 형전환 후의 결정형은 상기 결정형 3이며, 상기 결정형 1의 용융점은 약 260°C이다.

[0032] 또한, 상기 결정형 1은 기본적으로 도 5에 도시된 동적 수분 흡착(DVS) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 1의 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 약 2.8%이다.

[0033] 바람직하게는, 상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0034] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 $5.1 \pm 0.2^\circ$, $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $11.6 \pm 0.2^\circ$, $14.6 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $16.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.8 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $21.7 \pm 0.2^\circ$, $23.2 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $26.7 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0035] 실례로서, 상기 결정형 2는 X선 분말 회절패턴에서의 회절각 2θ 가 아래에 열거되는 각도로부터 선택되는 부위에 특징피크를 갖는다: $5.1 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $8.4 \pm 0.2^\circ$, $8.8 \pm 0.2^\circ$, $10.1 \pm 0.2^\circ$, $11.6 \pm 0.2^\circ$, $14.6 \pm 0.2^\circ$, $15.2 \pm 0.2^\circ$, $15.5 \pm 0.2^\circ$, $16.1 \pm 0.2^\circ$, $16.5 \pm 0.2^\circ$, $17.3 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$, $18.8 \pm 0.2^\circ$, $19.9 \pm 0.2^\circ$, $20.5 \pm 0.2^\circ$, $21.7 \pm 0.2^\circ$, $22.1 \pm 0.2^\circ$, $23.2 \pm 0.2^\circ$, $23.8 \pm 0.2^\circ$, $24.7 \pm 0.2^\circ$, $25.9 \pm 0.2^\circ$, $26.7 \pm 0.2^\circ$, $27.5 \pm 0.2^\circ$, $28.7 \pm 0.2^\circ$, $29.7 \pm 0.2^\circ$, $30.3 \pm 0.2^\circ$, $31.6 \pm 0.2^\circ$, $32.5 \pm 0.2^\circ$, $33.1 \pm 0.2^\circ$, $36.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $38.9 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.

[0036] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 2의 X선 분말 회절패턴 데이터는 하기 표 2와 같다:

표 2

번호	2θ ($^\circ$)	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	5.1	17.4405	17.6
2	7.8	11.2919	4.3
3	8.4	10.4787	7.7
4	8.8	10.0847	100
5	10.1	8.7346	67
6	11.6	7.6512	18.2
7	14.6	6.0471	12.1
8	15.2	5.8318	16.3
9	15.5	5.6971	8.5
10	16.1	5.5136	6.1
11	16.5	5.381	51.5
12	17.3	5.1331	11.9
13	17.7	5.017	59.6
14	18.8	4.7262	28.6
15	19.0	4.6559	7.2
16	19.4	4.561	2.9
17	19.9	4.4572	67.7
18	20.5	4.3371	34.3
19	21.7	4.0921	19.1
20	22.1	4.0156	4.4
21	23.2	3.8338	11.4
22	23.8	3.7355	90
23	24.7	3.602	4.8
24	25.9	3.4316	3.5
25	26.7	3.3329	71.2
26	27.5	3.2427	3
27	28.7	3.1113	6.4
28	29.7	3.003	2.6
29	30.3	2.9506	4.3
30	31.6	2.832	2.5
31	32.5	2.7538	3.8

32	33.1	2.7054	3.3
33	36.8	2.4426	2.9
34	38.9	2.3154	2.1

- [0038] 비제한적으로, 상기 결정형 2의 하나의 전형적인 실례는 기본적으로 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0039] 또한, 상기 결정형 2의 편광현미경 사진(PLM)은 도 8에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 2는 가는 침상 결정체이다.
- [0040] 또한, 상기 결정형 2는 기본적으로 도 9에 도시된 바와 같은 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 2는 200°C 이전에 약 0.3%의 중량감소가 있으며, 이는 무수물이고, 분해 온도는 약 320°C이다.
- [0041] 또한, 상기 결정형 2는 기본적으로 도 10에 도시된 바와 같은 시차주사열량 (DSC) 그래프를 갖는다. 그 중 상기 결정형 2의 용융점은 약 258°C이다.
- [0042] 또한, 상기 결정형 2는 기본적으로 도 11에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도(DVS)를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 2의 0% RH로부터 80% RH의 범위 내에서의 중량 변화는 약 0.05%이다.
- [0043] 바람직하게는, 상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $7.8 \pm 0.2^\circ$, $9.3 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.
- [0044] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.8 \pm 0.2^\circ$, $9.3 \pm 0.2^\circ$, $13.7 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $27.2 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.
- [0045] 실례로서, 상기 결정형 3의 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 는 표 3과 같다.
- [0046] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 3의 X선 분말 회절 패턴의 데이터는 하기 표 3과 같다:

표 3

번호	2θ (°)	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	3.9	22.4054	14.8
2	7.8	11.2691	100
3	9.3	9.4587	8.5
4	10.5	8.4343	4.9
5	11.0	8.0222	0.5
6	11.7	7.5525	1
7	12.9	6.848	1.2
8	13.7	6.4673	5.2
9	16.0	5.5486	6.2
10	16.8	5.2658	1.6
11	17.7	5.0055	1.1
12	18.2	4.8634	6
13	19.3	4.5898	4.4
14	20.2	4.3831	2.8
15	20.8	4.2668	2.5
16	22.1	4.0183	1.4
17	22.9	3.8801	1.4
18	23.2	3.8238	1.5
19	23.9	3.7229	1.2
20	24.7	3.6034	0.6
21	25.3	3.517	0.6
22	26.3	3.3857	1.6
23	27.2	3.275	5.6
24	27.5	3.2382	3.7
25	28.7	3.1112	1.4
26	30.1	2.9664	0.6
27	31.3	2.8511	0.4
28	32.2	2.7745	0.4

29	32.6	2.7477	0.3
30	33.4	2.6816	0.4
31	33.9	2.6411	0.4
32	35.3	2.5402	1.9
33	38.6	2.3315	0.3
34	39.2	2.2959	0.3

[0048] 비제한적으로, 상기 결정형 3의 하나의 전형적인 실례는 기본적으로 도 12에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0049] 또한, 상기 결정형 3의 편광현미경 사진(PLM)은 도 13에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 3은 미세 과립이며, 부분적인 응집이 존재한다.

[0050] 또한, 상기 결정형 3은 기본적으로 도 14에 도시된 바와 같은 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 3은 200°C 이전에 약 0.2%의 중량감소가 있으며, 이는 무수물이고, 분해 온도는 약 320°C이다.

[0051] 또한, 상기 결정형 3은 기본적으로 도 15에 도시된 바와 같은 시차주사열량(DSC) 그래프를 갖는다. 그 중 상기 결정형 3의 용융점은 약 261°C이다.

[0052] 또한, 상기 결정형 3은 기본적으로 도 16에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도(DVS)를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 3의 0% RH로부터 80% RH의 범위 내에서의 중량 변화는 약 0.08%이다.

[0053] 바람직하게는, 상기 결정형 5는 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $8.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $9.4 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $17.4 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징파크를 갖는다.

[0054] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.1 \pm 0.2^\circ$, $8.3 \pm 0.2^\circ$, $8.7 \pm 0.2^\circ$, $9.4 \pm 0.2^\circ$, $10.5 \pm 0.2^\circ$, $13.4 \pm 0.2^\circ$, $17.0 \pm 0.2^\circ$, $17.4 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.1 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징파크를 갖는다.

[0055] 실례로서, 상기 결정형 5의 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 는 표 4와 같다.

[0056] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 5의 X선 분말 회절 패턴의 데이터는 하기 표 4와 같다:

표 4

번호	$2\theta(^{\circ})$	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	3.3	26.5323	7
2	4.1	21.3225	12.9
3	8.3	10.6951	43.5
4	8.7	10.1334	100
5	9.4	9.4158	37.5
6	10.5	8.4483	10.6
7	13.4	6.6111	11.9
8	15.0	5.891	8
9	17.0	5.2106	69.9
10	17.4	5.0803	59.7
11	18.1	4.9074	46.9
12	19.9	4.4581	6.1
13	20.5	4.3203	8.1
14	21.0	4.2203	4.8
15	22.4	3.9719	9.4
16	23.8	3.7382	6.8
17	26.8	3.328	6.3
18	27.2	3.2755	4.4
19	33.0	2.7099	2.8

[0058] 비제한적으로, 상기 결정형 5의 하나의 전형적인 실례는 기본적으로 도 17에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

- [0059] 또한, 상기 결정형 5의 편광현미경 사진(PLM)은 도 18에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 5는 미세 과립이며, 부분적인 응집이 존재한다.
- [0060] 또한, 상기 결정형 5는 기본적으로 도 19에 도시된 바와 같은 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 5는 200°C 이전에 약 1.2%의 중량감소가 있으며, 이는 무수물이고, 분해 온도는 약 319°C이다.
- [0061] 또한, 상기 결정형 5는 기본적으로 도 20에 도시된 바와 같은 시차주사열량(DSC) 그래프를 갖는다. 그 중 상기 결정형 5의 용융점은 약 258°C이고, 100°C 이전의 넓은 흡열 피크는 표면의 용제를 제거하였기 때문이다.
- [0062] 또한, 상기 결정형 5는 기본적으로 도 21에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도(DVS)를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 5의 0% RH로부터 80% RH의 범위 내에서의 중량 변화는 약 2.5%이다.
- [0063] 바람직하게는, 상기 결정형 6은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.6 \pm 0.2^\circ$, $16.4 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.
- [0064] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 6은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $3.9 \pm 0.2^\circ$, $7.9 \pm 0.2^\circ$, $9.1 \pm 0.2^\circ$, $9.6 \pm 0.2^\circ$, $13.2 \pm 0.2^\circ$, $16.4 \pm 0.2^\circ$, $17.7 \pm 0.2^\circ$ 및 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징피크를 갖는다.
- [0065] 실례로서, 상기 결정형 6의 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 는 표 5와 같다.
- [0066] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 6의 X선 분말 회절 패턴의 데이터는 하기 표 5와 같다:

표 5

번호	2θ (°)	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	3.9	22.3988	22.1
2	7.9	11.2115	100
3	9.1	9.7966	29.5
4	9.6	9.1847	14.4
5	10.6	8.3524	9.9
6	11.8	7.4696	1.2
7	13.2	6.7002	10.5
8	14.8	5.996	3.4
9	16.4	5.4065	11
10	17.7	5.0118	24.5
11	18.0	4.9178	13.6
12	19.8	4.471	7.3
13	20.2	4.3924	2.1
14	21.6	4.1064	1.4
15	22.4	3.9617	3.6
16	23.8	3.7413	2.8
17	26.2	3.4036	1.7
18	26.8	3.3234	3.1
19	27.7	3.2135	2
20	30.8	2.8968	0.9
21	35.0	2.5611	1.3
22	35.9	2.499	1.2

- [0068] 비제한적으로, 상기 결정형 6의 하나의 전형적인 실례는 기본적으로 도 22에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0069] 또한, 상기 결정형 6의 편광현미경 사진(PLM)은 도 23에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 6은 미세 과립이며, 부분적인 응집이 존재한다.
- [0070] 또한, 상기 결정형 6은 기본적으로 도 24에 도시된 바와 같은 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 6은 200°C 이전에 약 0.7%의 중량감소가 있으며, 이는 무수물이고, 분해 온도는 약 320°C이다.
- [0071] 또한, 상기 결정형 6은 기본적으로 도 25에 도시된 바와 같은 시차주사열량(DSC) 그래프를 갖는다. 그 중 상기 결정형 6의 용융점은 약 259°C이다.

- [0072] 또한, 상기 결정형 6은 기본적으로 도 26에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도(DVS)를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 6의 0% RH로부터 80% RH의 범위 내에서의 중량 변화는 약 0.26%이다.
- [0073] 바람직하게는, 상기 결정형 7은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $13.8 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$ 및 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징파크를 갖는다.
- [0074] 더욱 바람직하게는, 상기 결정형 3은 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 가 $4.8 \pm 0.2^\circ$, $9.5 \pm 0.2^\circ$, $10.6 \pm 0.2^\circ$, $13.8 \pm 0.2^\circ$, $14.3 \pm 0.2^\circ$, $16.0 \pm 0.2^\circ$, $18.2 \pm 0.2^\circ$, $25.1 \pm 0.2^\circ$, $27.8 \pm 0.2^\circ$ 및 $28.9 \pm 0.2^\circ$ 인 부위에 특징파크를 갖는다.
- [0075] 실례로서, 상기 결정형 7의 X선 분말 회절 패턴에서의 회절각 2θ 는 표 6과 같다.
- [0076] 가장 바람직하게는, 상기 결정형 7의 X선 분말 회절 패턴의 데이터는 하기 표 6과 같다:

표 6

번호	$2\theta(^{\circ})$	결정면 간격(Å)	상대강도 (%)
1	4.8	18.4678	14.8
2	7.8	11.2961	3.3
3	8.8	10.0852	1.1
4	9.5	9.2814	100
5	10.1	8.7146	3.4
6	10.6	8.3398	27.6
7	13.8	6.4097	20.1
8	14.3	6.1966	20.2
9	16.0	5.5346	41.5
10	17.5	5.0675	1.8
11	18.2	4.8803	19.4
12	18.6	4.7664	3.9
13	19.1	4.6483	1.5
14	19.9	4.4538	0.8
15	21.5	4.1297	3.2
16	21.8	4.0699	1.3
17	22.5	3.9449	0.6
18	23.0	3.857	1.6
19	23.9	3.72	1.8
20	24.5	3.635	2
21	25.1	3.5498	15.5
22	26.8	3.3233	1.1
23	27.1	3.2922	1.8
24	27.8	3.2017	7.3
25	28.9	3.0888	5.3
26	30.5	2.9293	1.1
27	31.2	2.8647	1.1
28	32.1	2.7893	1.2
29	32.4	2.7588	3.2
30	33.1	2.7007	1.5
31	33.6	2.6618	1.6
32	38.2	2.354	0.5
33	38.8	2.3164	0.7

- [0078] 비제한적으로, 상기 결정형 7의 하나의 전형적인 실례는 기본적으로 도 27에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0079] 또한, 상기 결정형 7의 편광현미경 사진(PLM)은 도 28에 도시된 바와 같다. 그 중, 결정형 7은 미세 과립이며, 부분적인 응집이 존재한다.
- [0080] 또한, 상기 결정형 7은 기본적으로 도 29에 도시된 바와 같은 열중량분석(TGA) 그래프를 갖는다. 그 중, 상기

결정형 7은 200°C 이전에 약 0.5%의 중량감소가 있으며, 이는 무수물이고, 분해 온도는 약 320°C이다.

[0081] 또한, 상기 결정형 5는 기본적으로 도 30에 도시된 바와 같은 시차주사열량 (DSC) 그래프를 갖는다. 그 중 상기 결정형 7의 용융점은 약 259°C이다.

[0082] 또한, 상기 결정형 7은 기본적으로 도 31에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도(DVS)를 갖는다. 그 중, 상기 결정형 7의 0% RH로부터 80% RH의 범위 내에서의 중량 변화는 약 0.27%이다.

[0083] 본 발명에 따르면, 상기 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6, 결정형 7의 순도는 50%보다 큰 것이 바람직하며, 예를 들어 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상이고, 99% 이상, 99.5% 이상 또는 99.9% 이상이다.

[0084] 본 발명은 하기 방법의 일종 또는 다종을 포함하는 상기 결정형의 제조방법을 더 제공한다.

[0085] (1) 상기 결정형 1의 제조방법 1은 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 용제를 휘발시켜 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 메탄올, 메탄올과 아세톤의 혼합물 또는 메탄올 수용액이며;

[0086] 상기 결정형 1의 제조방법 2는 상기 식 I의 화합물을 메탄올과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 교반 상태에서 상기 맑은 용해액에 용제를 투입하고 고체를 석출하여 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 아세톤, 에틸아세테이트, 메틸-t-부틸에테르 또는 아세토니트릴이며;

[0087] 상기 결정형 1의 제조방법 3은 상기 식 I의 화합물을 메탄올과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 교반 상태에서 용제에 상기 맑은 용해액을 투입하고 고체를 석출하여 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 물 또는 메틸-t-부틸에테르이며;

[0088] 상기 결정형 1의 제조방법 4는 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 강온하여, 교반하고 결정화하여 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 메탄올, 메탄올 수용액, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합물, 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 혼합물 또는 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물이며;

[0089] 상기 결정형 1의 제조방법 1에서, 상기 용제를 휘발시키는 온도는 10~40°C인 것이 바람직하고, 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 10mg/(0.5~2mL)와 같이 10mg/(0.5~2.2mL)인 것이 바람직하며, 예를 들어 5mg/1.0mL, 10mg/0.6mL 또는 10mg/1.2mL일 수 있다. 상기 용제가 메탄올과 아세톤의 혼합물일 경우, 메탄올과 아세톤의 부피비는 1:1.5~2.5인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:2일 수 있고; 상기 용제가 메탄올 수용액인 경우, 메탄올과 물의 부피비는 6:0.5~1.5인 것이 바람직하며, 예를 들어 6:1일 수 있다.

[0090] 상기 결정형 1의 제조방법 2에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 상기 혼합의 온도는 45~55°C, 예를 들어 50°C인 것이 바람직하다. 본 분야의 상식에 따르면, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 상기 식 I의 화합물과 메탄올의 질량부피비는 20mg/1.2~1.6mL, 예를 들어 20mg/1.4mL인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 20mg/2~4mL, 예를 들어 20mg/3mL인 것이 바람직하다.

[0091] 상기 결정형 1의 제조방법 3에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 상기 혼합 온도는 45~55°C, 예를 들어 50°C인 것이 바람직하다. 본 분야의 상식에 따르면, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 상기 식 I의 화합물과 메탄올의 질량부피비는 20mg/1.2~20mg/1.6mL, 예를 들어 20mg/1.4mL인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 20mg/2.0~15mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 20mg/3.0mL, 20mg/5.2mL, 20mg/11.2mL와 같이 20mg/2.5~12.0mL이다.

[0092] 상기 결정형 1의 제조방법 4에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 통상적으로 수육 가열 방식을 이용한다. 상기 혼합 온도는 45~70°C인 것이 바람직하고, 예를 들어 50°C 또는 환류온도이다. 본 분야의 상식에 따라, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 바람직하게는, 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하고, 환류될 때까지 가열하여 맑은 용해액을 획득한다.

[0093] 바람직하게는, 상기 제조방법 4는 상기 식 I의 화합물과 메탄올을 혼합하고, 환류될 때까지 가열하여 맑은 용해액을 획득한 후, 강온하여, 교반하고 결정화하여, 여과, 세척, 건조시키는 단계를 포함하며;

[0094] 선택적으로, 상기 제조방법 4는 농축단계, 예를 들어 맑은 용해액을 획득한 후 일부 용제를 농축시켜 제거하는 단계를 더 포함하고;

- [0095] 바람직하게는, 상기 농축은 감압조건하에 실시하며, 상기 감압조건의 진공도는 500~1000Pa와 같이, 예를 들어 200~1500Pa일 수 있으며;
- [0096] 상기 농축 온도는 20~35°C일 수 있고;
- [0097] 바람직하게는, 상기 환류시간은 4시간 미만이며, 예를 들어 2시간을 초과하지 않는다.
- [0098] 바람직하게는, 상기 메탄올의 수분함량은 10%를 초과하지 않으며, 예를 들어 6%를 초과하지 않고, 5%를 초과하지 않으며, 바람직하게는 무수메탄올과 같이 1%를 초과하지 않는다.
- [0099] 상기 강온의 목표 온도는 1~50°C일 수 있으며, 예를 들어 5~35°C 또는 10~20°C와 같이 4~50°C일 수 있다.
- [0100] 상기 교반 결정화 온도는 1~50°C일 수 있으며, 예를 들어 5~35°C 또는 10~20°C와 같이 4~50°C일 수 있다.
- [0101] 상기 세척에 사용되는 용제는 상기 맑은 용해액을 제조하는 메탄올, 메탄올 수용액, 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합물, 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 혼합물 또는 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물로부터 선택할 수 있으며, 메탄올인 것이 바람직하다.
- [0102] 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 20mg/(0.5~2.2mL)인 것이 바람직하며, 예를 들어 20mg/0.8mL, 20mg/1.0mL, 20mg/1.2mL, 20mg/1.4mL, 20mg/1.8mL, 20mg/2.2mL일 수 있다. 상기 용제가 메탄올인 경우, 수분 함량은 ≤10%인 것이 바람직하고; 상기 용제가 메탄올 수용액인 경우, 메탄올과 물의 부피비는 7:1.5~2.5, 예를 들어 7:2인 것이 바람직하며; 상기 용제가 메탄올과 에틸아세테이트의 혼합물인 경우, 메탄올과 에틸아세테이트의 부피비는 1:1.5~2.5, 예를 들어 1:2인 것이 바람직하고; 상기 용제가 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 혼합물인 경우, 메탄올과 메틸-t-부틸에테르의 부피비는 4:6~8, 예를 들어 4:7인 것이 바람직하며; 상기 용제가 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물인 경우, 메탄올과 아세토니트릴의 부피비는 1:0.5~1.5, 예를 들어 1:1인 것이 바람직하다.
- [0103] (2) 상기 결정형 2의 제조방법은 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하여 2~6일 동안 교반하고, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 물, 에틸아세테이트, 톨루엔, 아세톤 수용액, 아세토니트릴 수용액, 에탄올과 톨루엔의 혼합물 또는 메탄올 수용액이며;
- [0104] 상기 결정형 2의 제조방법에서, 상기 식 I의 화합물은 상기 결정형 1 및/또는 상기 결정형 6일 수 있다. 상기 교반 온도는 4~50°C인 것이 바람직하다. 본 분야의 상식에 따라, 상기 교반 과정에서, 혼합물 온도를 조정할 수 있으며, 예를 들어 먼저 50°C에서 2h 동안 교반한 다음 실온에서 2일 동안 교반한다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 (12.5~40.0mg)/mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 10mg/0.5mL, 10mg/0.6mL, 10mg/0.8mL 또는 199mg/5mL일 수 있다. 상기 용제가 아세톤 수용액인 경우, 아세톤과 물의 부피비는 2:1인 것이 바람직하고; 상기 용제가 아세토니트릴 수용액인 경우, 아세토니트릴과 물의 부피비는 2:1~5:1인 것이 바람직하며; 상기 용제가 에탄올과 톨루엔의 혼합물인 경우, 에탄올과 톨루엔의 부피비는 1:1인 것이 바람직하고; 상기 용제가 메탄올 수용액인 경우, 메탄올과 물의 부피비는 1:1인 것이 바람직하다. 상기 고액 분리 방법과 조건은 본 분야의 상규 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 여과, 또는 원심분리 후 여과하는 방식으로 실시할 수 있다. 여과방식으로만 고액 분리를 실시하는 경우, 상기 여과는 통상적으로 흡인여과이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규 방법과 조건일 수 있으며, 바람직하게는 진공 건조이고, 더욱 바람직하게는 실온하에 10~16시간 동안 진공 건조시킨다.
- [0105] (3) 상기 결정형 3의 제조방법 1은 상기 식 I의 화합물을 테트라하이드로퓨란과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 용제를 휘발시켜 수득하는 단계를 포함하고;
- [0106] 상기 결정형 3의 제조방법 2는 상기 식 I의 화합물을 에탄올과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 실온에서 용제를 휘발시켜 수득하는 단계를 포함하며;
- [0107] 상기 결정형 3의 제조방법 3은 상기 식 I의 화합물을 에탄올 수용액과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 60°C 하에 용제를 휘발시켜 수득하는 단계를 포함하고;
- [0108] 상기 결정형 3의 제조방법 4는 상기 식 1의 화합물을 용제와 혼합하고 교반하여, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 에탄올, 아세톤 또는 테트라하이드로퓨란 수용액이며;
- [0109] 상기 결정형 3의 제조방법 5는 상기 식 1의 화합물을 용제와 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 강온하여, 교반하고 결정화하여 수득하는 단계를 포함하고; 상기 용제는 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올과 테트라하이드로퓨

란의 혼합물이며;

- [0110] 상기 결정형 3의 제조방법 6은 상기 결정형 1을 180~190°C까지 가열하고, 실온으로 냉각시켜 수득하거나; 또는 상기 결정형 7을 258°C까지 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후 수득하는 단계를 포함한다.
- [0111] 상기 결정형 3의 제조방법 1에서, 상기 용제를 휘발시키는 온도는 10~40°C이다. 상기 식 I의 화합물과 테트라하이드로퓨란의 질량부피비는 1mg/0.5~1.5mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:1mL이다.
- [0112] 상기 결정형 3의 제조방법 2에서, 상기 식 I의 화합물과 테트라하이드로퓨란의 질량부피비는 5mg/2~4mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 5mg/3mL이다.
- [0113] 상기 결정형 3의 제조방법 3에서, 상기 식 I의 화합물과 테트라하이드로퓨란의 질량부피비는 10mg/1.0~1.4mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 10mg/1.2mL이다. 상기 에탄올 수용액 중, 에탄올과 물의 부피비는 5:0.5~1.5인 것이 바람직하며, 예를 들어 5:1이다.
- [0114] 상기 결정형 3의 제조방법 4에서, 상기 식 I의 화합물의 결정형은 상기 결정형 1인 것이 바람직하다. 상기 교반 온도는 4~30°C인 것이 바람직하고, 상기 교반 시간은 20시간~6일인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 10mg/(0.4~0.8mL)인 것이 바람직하며, 예를 들어 10mg/0.5mL, 10mg/0.8mL, 200mg/8mL, 200mg/10mL 또는 201mg/15mL일 수 있다. 상기 용제가 테트라하이드로퓨란 수용액인 경우, 테트라하이드로퓨란과 물의 부피비는 1:0.5~1.5인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:1이다. 상기 고액 분리 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 여과, 또는 원심분리 후 여과하는 방식으로 실시될 수 있다. 여과방식으로만 고액 분리를 실시할 경우, 상기 여과는 통상적으로 흡인여과이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 바람직하게는 진공 건조이고, 더욱 바람직하게는 실온에서 10~16시간 동안 진공 건조시킨다.
- [0115] 상기 결정형 3의 제조방법 4의 일 구체적인 실시방식에서, 201.0mg의 상기 식 I의 화합물을 15mL의 에탄올과 혼합하여 혼탁액을 형성하고, 실온에서 800rpm의 속도로 20시간 동안 교반하여, 결정 슬러리를 흡인 여과한 후 고체를 분리하여, 60°C에서 1시간 동안 건조시켜 획득한다.
- [0116] 상기 결정형 3의 제조방법 5에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 통상적으로 수육 가열 방식을 이용한다. 상기 혼합 온도는 45~55°C인 것이 바람직하고, 예를 들어 50°C이다. 본 분야의 상식에 따라, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 상기 강온의 목표 온도는 4~20°C인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 아세톤의 질량부피비는 20mg/(0.4~5mL)인 것이 바람직하다. 상기 용제가 메탄올과 테트라하이드로퓨란의 혼합물인 경우, 메탄올과 테트라하이드로퓨란의 부피비는 1:0.8~1.2인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:1이다.
- [0117] (4) 상기 결정형 5의 제조방법 1은 상기 식 I의 화합물을 아세톤과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 강온하여, 교반하고 결정화하여 수득하는 단계를 포함하고;
- [0118] 상기 결정형 5의 제조방법 2는 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합하고 교반하여, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하거나; 또는 상기 식 I의 화합물을 용제와 혼합 후, 상기 결정형 5의 시드결정을 투입하고 교반하여, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함하며; 상기 용제는 메틸-t-부틸에테르 또는 아세톤이다.
- [0119] 상기 결정형 5의 제조방법 1에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 통상적으로 수육 가열 방식을 이용한다. 상기 혼합 온도는 45~55°C인 것이 바람직하고, 예를 들어 50°C이다. 본 분야의 상식에 따라, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 상기 강온의 목표 온도는 4~20°C인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 아세톤의 질량부피비는 20mg/4~6mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 20mg/5mL이다.
- [0120] 상기 결정형 5의 제조방법 2에서, 상기 식 I의 화합물의 결정형은 상기 결정형 1인 것이 바람직하다. 상기 결정형 5의 시드결정은 선택 가능한 방식으로 첨가할 수 있으며, 상기 결정형 5의 시드결정은 상기 결정형 5의 어느 하나의 제조방식을 통해 획득될 수 있다. 상기 결정형 5의 시드결정의 첨가량은 2%의 결정 슬러리 총 질량을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 상기 교반 온도는 실온 온도인 것이 바람직하고, 상기 교반 시간은 1~6일인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 (18~22mg)/mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 (19.9~20mg)/mL이다. 상기 고액 분리 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 여과, 또는 원심분리 후 여과하는 방식으로 실시될 수 있다. 여과방식으로만 고액 분리를 실시할 경우, 상기 여과

는 통상적으로 흡인여과이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 바람직하게는 진공 건조이고, 더욱 바람직하게는 실온에서 10~16시간 동안 진공 건조시킨다.

[0121] (5) 상기 결정형 6의 제조방법 1은 상기 식 I의 화합물을 톨루엔과 메탄올의 혼합물과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 실온에서 용제를 휘발시켜 수득하는 단계를 포함하고;

[0122] 상기 결정형 6의 제조방법 2는 상기 식 I의 화합물을 메탄올과 혼합하여 맑은 용해액을 획득하고, 교반 상태에서 상기 맑은 용해액을 톤루엔과 혼합하고, 고체를 석출하여 수득하는 단계를 포함하며;

[0123] 상기 결정형 6의 제조방법 3은 상기 식 I의 화합물을 톤루엔과 혼합하여 16시간 이상 교반하고, 결정 슬러리를 건조시켜 수득하거나; 또는, 상기 식 I의 화합물을 톤루엔과 혼합한 후, 상기 결정형 6의 시드결정을 투입하여, 교반하고, 결정 슬러리를 건조시켜 수득하는 단계를 포함한다.

[0124] 상기 결정형 6의 제조방법 1에서, 상기 식 I의 화합물과 상기 톤루엔과 메탄올의 혼합물의 질량부피비는 10mg/0.3~0.5mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 10mg/0.4mL이다. 상기 톤루엔과 메탄올의 혼합물 중, 톤루엔과 메탄올의 부피비는 1:0.7~1.3인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:1이다. 본 분야의 상식에 따라, 상기 혼합 과정 중 초음파 분산 조작으로 보조하여 맑은 용해액을 획득할 수 있으며; 초음파 분산 후, 맑은 맑은 용해액을 획득하도록 여과를 더 실시할 수 있다.

[0125] 상기 결정형 6의 제조방법 2에서, 상기 혼합은 상기 식 I의 화합물의 용해가 용이하도록 가열조건하에 실시할 수 있으며, 통상적으로 수육 가열 방식을 이용한다. 상기 혼합 온도는 45~55°C인 것이 바람직하다. 본 분야의 상식에 따라, 맑은 용해액을 획득하기 위하여, 상기 식 I의 화합물이 충분히 용해된 후 뜨거울 때 여과하는 조작을 실시할 수 있다. 상기 식 I의 화합물과 메탄올의 질량부피비는 20mg/1.2~1.6mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 20mg/1.4mL이다. 상기 식 I의 화합물과 톤루엔의 질량부피비는 20mg/2.5~12.0mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 20mg/3.0~11.2mL이다.

[0126] 상기 결정형 6의 제조방법 3에서, 상기 식 I의 화합물의 결정형은 상기 결정형 1인 것이 바람직하다. 상기 결정형 6의 시드결정은 선택 가능한 방식으로 첨가할 수 있으며, 상기 결정형 6의 시드결정은 상기 결정형 6의 어느 하나의 제조방식을 통해 획득될 수 있다. 상기 결정형 6의 시드결정의 첨가량은 2%의 결정 슬러리 총 질량을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 상기 교반 온도는 실온 온도인 것이 바람직하고, 상기 교반 시간은 16~24시간인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 5~15mg/mL인 것이 바람직하며, 예를 들어 10mg/mL이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 바람직하게는 진공 건조이고, 더욱 바람직하게는 50~60°C에서 약 1시간 동안 진공 건조시킨다.

[0127] (6) 상기 결정형 7의 제조방법 1은 상기 식 I의 화합물을 에틸아세테이트와 혼합하고, 45~55°C, 예를 들어 50°C에서 약 30분 동안 교반하여, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함하고;

[0128] 상기 결정형 7의 제조방법 2는 상기 식 I의 화합물을 N,N-디메틸아세트아미드와 톤루엔의 혼합물과 혼합하여 교반하고, 고액 분리 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함하며;

[0129] 상기 결정형 7의 제조방법 3: 상기 결정형 1 및/또는 상기 결정형 5를 물과 혼합하고 교반하여, 결정 슬러리를 고액 분리한 후 건조시켜 수득하는 단계를 포함한다.

[0130] 상기 결정형 7의 제조방법 1에서, 상기 식 I의 화합물의 결정형은 상기 결정형 1인 것이 바람직하다. 상기 식 I의 화합물과 상기 용제의 질량부피비는 (18~22mg)/mL인 것이 바람직하고, 예를 들어 (19.9~20mg)/mL이다. 상기 고액 분리 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 여과, 또는 원심분리 후 여과하는 방식으로 실시될 수 있다. 여과방식으로만 고액 분리를 실시할 경우, 상기 여과는 통상적으로 흡인여과이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 바람직하게는 진공 건조이고, 더욱 바람직하게는 60°C에서 약 1시간 동안 진공 건조시킨다.

[0131] 상기 결정형 7의 제조방법 2에서, 상기 교반 시간은 약 1시간인 것이 바람직하다. 상기 N,N-디메틸아세트아미드와 톤루엔의 혼합물 중, N,N-디메틸아세트아미드와 톤루엔의 부피비는 1:8~10인 것이 바람직하며, 예를 들어 1:9이다. 상기 고액 분리 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 여과, 또는 원심분리 후 여과하는 방식으로 실시될 수 있다. 여과방식으로만 고액 분리를 실시할 경우, 상기 여과는 통상적으로 흡인여과이다. 상기 건조 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있다.

[0132] 상기 결정형 7의 제조방법 3에서, 상기 교반 온도는 상온 온도인 것이 바람직하고, 상기 교반 시간은 약 24시간

인 것이 바람직하다.

- [0133] 본 발명에서, 용제를 휘발시키는 방법과 조건은 본 분야의 상규의 방법과 조건일 수 있으며, 일반적으로 건조될 때까지 자연 휘발시키고, 통상적으로는 개구 용기에서 실시한다.
- [0134] 별도의 설명이 없는 한, 상기 각 결정형의 제조방법은 선택적으로 건조하여 결정형을 획득하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 건조는 상압건조 또는 진공건조를 포함한다. 진공건조 온도는 약 35°C 이상일 수 있으며, 예를 들어 약 40°C 이상, 약 45°C 이상, 약 50°C 이상이고, 예를 들어 약 40~60°C이다. 진공건조의 진공도는 500~1000Pa와 같이, 예를 들어 200~1500Pa일 수 있다.
- [0135] 본 발명의 각 결정형의 제조방법에 따르면, 그 중 원료로서의 식 I의 화합물은 순수품일 수도 있고, 기지의 방법 또는 본 발명의 방법으로 제조된 조품일 수도 있다. 조품을 원료로 선택할 경우, 상기 원료를 용제와 혼합시 적량의 활성탄을 첨가하면 제품의 순도를 개선할 수 있다.
- [0136] 본 발명은 치료 및/또는 예방 유효량의 본 발명의 상기 결정형 또는 본 발명의 제조방법에 의해 제조되는 결정형을 포함하는 약물 조성물, 및 적어도 일종의 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjuvant)를 더 제공한다.
- [0137] 그 중, 상기 결정형은 상기 결정형 1, 상기 결정형 2, 상기 결정형 3, 상기 결정형 5, 상기 결정형 6, 상기 결정형 7 중의 일종 또는 다종으로부터 선택될 수 있다.
- [0138] 본 발명의 약물 조성물에 적용 가능한 약학적으로 허용 가능한 보조제(예를 들어 담체, 부형제 등)는 이온교환제, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, d-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트와 같은 자가 유화 약물 전달 시스템(SEDDS), 트윈(Tween) 또는 기타 유사한 고분자 전달 기질과 같은 약제학적 투약 형태에 사용되는 계면활성제, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 인산염, 글리신, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 포화지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물과 같은 완충물질, 프로타민황산염, 인산이수소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드규산, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈과 같은 염류 또는 전해질, 셀룰로오스 계열 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌글리콜 및 라놀린을 포함하되, 단 이에 한정되지 않는다. α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린 및 γ-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린, 또는 2-하이드록시프로필-β-시클로덱스트린과 3-하이드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함하는 하이드록시알킬시클로덱스트린과 같은 화학적으로 개질된 유도체, 또는 기타 용해성 유도체 역시 본 발명의 상기 화학식의 화합물의 전달을 강화시키는데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0139] 또한, 상기 약물 조성물은 식 I의 화합물의 기타 형식, 예를 들어 기타 결정형 및/또는 무정형 형식을 더 포함하거나 또는 기본적으로 포함하지 않을 수도 있다.
- [0140] 본 발명의 약물 조성물의 바람직한 실시방안에 따르면, 그 중 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6과 결정형 7의 총 몰량과 식 I의 화합물의 기타 형식의 총 몰량의 비는 50:50보다 클 수 있으며, 예를 들어 60:40 이상, 70:30 이상, 80:20 이상, 90:10 이상, 95:5 이상, 99:1 이상 또는 100:0일 수 있다. 예시성 실시방안으로서, 본 발명의 약물 조성물 중, 결정형 1의 몰량과 결정형 2, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6, 결정형 7 및 화학식 1의 화합물의 기타 형식의 총 몰량의 비는 50:50보다 클 수 있으며, 예를 들어 60:40 이상, 70:30 이상, 80:20 이상, 90:10 이상, 95:5 이상, 99:1 이상 또는 100:0일 수 있다. 또는 결정형 2의 몰량과 결정형 1, 결정형 3, 결정형 5, 결정형 6, 결정형 7 및 화학식 1의 화합물의 기타 형식의 총 몰량의 비는 50:50보다 클 수 있으며, 예를 들어 80:20 이상, 90:10 이상, 95:5 이상, 99:1 이상 또는 100:0일 수 있다.
- [0141] 본 발명에서, 상기 약물 조성물은 고체 또는 액체일 수 있으며, 예를 들어 정제, 과립제, 산제, 환제 및 캡슐제를 포함하는 고체 경구 투약 제형; 용액제, 시럽제, 서스펜션제, 분산제와 에멀젼을 포함하는 액체 경구 투약 제형; 용액제, 분산제와 동결건조제를 포함하는 주사제제일 수 있다. 상기 제제는 활성 성분의 신속한 방출, 지연 방출 또는 방출을 조절하는데 적응할 수 있으며, 일반적이고, 분산 가능하며, 씹을 수 있고, 구강에서 용해될 수 있거나 또는 신속하게 녹을 수 있는 제제일 수 있다. 투약 경로는 경구 투약, 정맥피하주사, 조직내 주사 투약, 피부경유 투약, 직장 투약, 점비 투약 등을 포함한다.
- [0142] 예를 들어, 상기 약물 조성물은 캡슐제로서, 치료 및/또는 예방 유효량의 본 발명의 상기 결정형, Pearlitol 200SD, 탄산수소나트륨, 라우릴황산나트륨과 가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 포함하고;
- [0143] 예를 들어 상기 약물 조성물은 정제로서, 정제 코어에 치료 및/또는 예방 유효량의 본 발명의 상기 결정형, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 탄산수소나트륨 분말, 무수시트르산, 가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 라우릴황

산나트륨, 크로스포비돈, 흄드실리카, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 임의로 존재하거나 또는 존재하지 않는 물을 포함하며;

[0144] 바람직하게는, 상기 약물 조성물 중의 하나 또는 다종의 성분은 연마 및/또는 사별(sieving) 거친다.

[0145] 본 발명에 따르면, 상기 약물 조성물은 상기 식 I의 화합물의 상기 각종 형식 이외의 일종 또는 다종의 치료성 또는 예방성 활성성분을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 이러한 활성성분이 포함된 경우, 상기 식 I의 화합물의 상기 각종 형식 및 별도의 활성성분은 통상적으로 단일 치료 방안에서 투여 용량의 약 1% 내지 100%, 더욱 바람직하게는 약 5% 내지 95%의 용량 수준으로 제공될 수 있다. 상기 별도의 활성성분은 다용량 투약 방안의 일부분으로서 본 발명의 식 I의 화합물의 상기 각종 형식과 별도로 투여될 수 있다. 선택적으로, 상기 별도의 활성성분은 단일 제형의 일부분일 수 있으며, 단일 조성물 중 본 발명의 식 I의 화합물의 상기 각종 형식과 함께 혼합될 수 있다.

[0146] 상기 약물 조성물은 본 분야의 기술자가 기지하는 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 상기 결정형 중의 일종 또는 다종을 약학적으로 허용 가능한 일종 또는 다종의 보조제 및 임의로 존재하는 기타 성분과 혼합할 수 있다. 실례로서, 고체 제제는 직접 혼합, 펠레팅 등 공정을 통해 제조될 수 있다.

[0147] 본 발명은 유효량의 본 발명의 상기 결정형 또는 약물 조성물을 피치료자에게 투여하는 단계를 포함하는 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다.

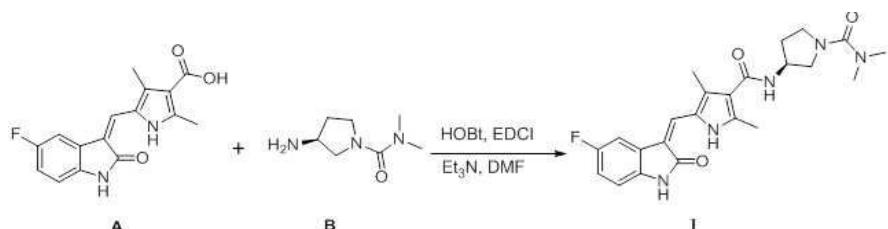
[0148] 본 발명은 키나아제 활성을 조절(예를 들어 억제, 길항, 활성화)하는 방법을 더 제공하며, 상기 방법은 키나아제를 본 발명의 상기 결정형 또는 약물 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0149] 본 발명은 상기 결정형 또는 약물 조성물의 약물 제조에의 응용을 더 제공한다. 상기 약물은 상응한 수요를 갖는 피치료자의 키나아제 활성을 조절하는데 응용되거나, 또는 상기 약물은 질환 또는 증상을 치료 또는 예방하는데 응용될 수 있다.

[0150] 바람직하게는, 상기 질환 또는 증상은 키나아제(예를 들어 VEGFR(vascular endothelial growth factor receptor, 혈관 내피 성장 인자 수용체), PDGFR(Platelet-derived growth factor receptor, 혈소판-유래 성장 인자 수용체), Flt-3(fms like tyrosine kinase 3, fms 유사 티로신 키나아제-3), KIT(tyrosine-protein kinase, 티로신-단백질 키나아제), RET(rearranged during transfection, 형질주입 중 재배열) 또는 CSF1R(colony stimulating factor 1 receptor, 콜로니 자극 인자 1 수용체) 중의 일종 또는 다종)에 의해 매개되는 질환 또는 증상 중의 어느 하나일 수 있다. 상기 질환 또는 증상은 예를 들어 신세포암과 위장관 기질 종양, 종양 또는 중식성 질환을 포함하는 암일 수 있다.

[0151] 본 발명은 수니티닙 또는 그 유도체의 치료효과를 개선하거나 또는 부작용(예를 들어 호중구감소증 및/또는 피로 독성)을 감소시키는 방법을 더 제공하며, 이는 유효량의 본 발명의 상기 결정형 또는 약물 조성물로 수니티닙 또는 그 유도체를 대체하여 상기 피치료자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0152] 본 발명은 하기의 반응을 포함하는 식 I의 화합물의 제조방법을 더 제공한다.



[0153]

[0154] 그 중, HOBT는 하이드록시벤조트리아졸을 나타내고, EDCI는 1-에틸-3-(디메틸아미노프로필)카르보디이미드를 나타내며, Et₃N은 트리에틸아민을 나타내고, DMF는 N,N-디메틸포름아미드를 나타내며;

[0155] 화합물 A, B의 몰비는 1:1~1:3일 수 있고, 예를 들어 1:1.2와 같이 1:1~1:1.5이며;

[0156] 화합물 A와 트리에틸아민의 몰비는 1:1~1:10일 수 있고, 예를 들어 1:5이며;

[0157] 화합물 A와 EDCI의 몰비는 1:1~1:3일 수 있고, 예를 들어 1:1.5와 같이 1:1.2~1:1.8이며;

[0158] 바람직하게는, 상기 반응은 불활성 가스분위기(예를 들어 질소가스 분위기)에서 실시되며;

- [0159] 바람직하게는, 반응온도는 5~45°C일 수 있고, 예를 들어 20~30°C이며;
- [0160] 바람직하게는, 반응 완료 후, 반응 혼합물에 메틸-t-부틸에테르와 같은 에테르류 용체를 투입하고, 교반, 여과하여, 여과케이크를 메틸-t-부틸에테르로 세척하며;
- [0161] 바람직하게는, 메틸-t-부틸에테르로 세척 후의 생성물을 메탄올 또는 그의 수용액, 예를 들어 무수메탄올과 혼합하고, 가열 환류시키며;
- [0162] 상기 환류 시간은 2시간을 초과하지 않는 것이 바람직하고, 예를 들어 0.5~1시간이며;
- [0163] 바람직하게는, 환류 후, 반응 혼합물을 10~20°C로 냉각시켜, 1~3시간 동안 계속 교반 후 여과하고;
- [0164] 바람직하게는, 여과 케이크를 메탄올, 예를 들어 냉메탄올로 세척하고, 건조시켜 식 I의 화합물을 초품을 수득하며; 상기 건조는 상압건조 또는 진공건조를 포함한다. 진공건조 온도는 약 35°C 이상일 수 있으며, 예를 들어 약 40°C 이상, 약 45°C 이상, 약 50°C 이상이고, 예를 들어 약 40~60°C이다. 진공건조의 진공도는 예를 들어 200~1500Pa일 수 있으며, 예를 들어 500~1000Pa이다.
- [0165] 용어 해석과 정의
- [0166] "피치료자"라는 용어는 동물, 예를 들어 포유동물을 말하며, 이는 인간, 소, 양, 산양, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스 등과 같은 영장류 동물을 포함하되 단 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 실시방안에서, 상기 "피치료자"는 인간을 지칭한다.
- [0167] "약"이라는 용어는, 본 발명에 따라, 묘사되는 수치가 상기 구체적인 수치의 ±20%를 포함할 수 있음을 나타내며, 예를 들어 ±10%, ±5%, ±1%, ±0.5% 또는 ±0.1%의 범위에서 본 발명의 기술방안을 실시할 수 있다.
- [0168] 본 발명에서, "결정형"이라는 단어는 "결정체 유형" 또는 "결정체 구조"로 이해될 뿐만 아니라, 기술 방안에서, "결정형"은 "특정 결정체 구조를 갖는 물질" 또는 "특정 결정체 유형의 결정체"로 이해될 수 있다.
- [0169] 본 발명에서, 상기 "결정형"은 모두 X선 회절 패턴 특징에 의해 확인된다. 본 분야의 기술자라면, 그 종의 실험 오차는 계측기의 조건, 샘플의 준비 및 표면의 순도에 의해 결정된다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 특히, 본 분야의 기술자는 X선 회절 패턴이 통상적으로 기기의 조건에 따라 변화가 있음을 공지할 것이다. 또한, 피크 각도의 실험오차는 통상적으로 5% 이하이며, 이러한 각도 오차 역시 고려되어야 하고, 통상적으로 ±0.2°의 오차가 허용된다. 또한, 샘플의 높이 등 실험 요인의 영향으로 인해 피크 각도의 전체적인 편위가 초래될 수 있으며, 통상적으로 소정의 편위는 허용된다. 따라서, 본 분야의 기술자라면, 본 발명의 그래프 중의 특징 피크와 동일하거나 유사한 패턴을 갖는 임의의 결정형은 모두 본 발명의 범주 내에 속함을 이해할 수 있을 것이다.
- [0170] 상기 "무수물"이란 생성물이 열중량분석(TGA) 측정을 거쳐 물의 함유 중량비가 3.0% 미만, 예를 들어 1% 미만과 같이 1.5% 미만인 경우를 말한다.
- [0171] 본 발명에서, "실온"은 본 분야의 상규적 의미의 실온 온도이며, 일반적으로 10~30°C이다.
- [0172] 본 발명에서, "결정 슬러리"란 "상기 식 I의 화합물을 함유한 과포화 용액"(즉 용액 중 불용해성 고체가 존재한다)을 말한다.
- [0173] "약학적으로 허용 가능한"이란 약물 종 투약 대상에게 불리한 영향을 미치지 않는 형식 또는 용량이 존재함을 의미한다.
- [0174] 본 발명에서, 별도의 설명이 없는 한, 각 검출기기 정보와 검출 방법 파라미터는 다음과 같다:
- [0175] (1) X선 분말 회절기(XRD)& 히팅스테이지 XRD, Bruker D8 Advance diffractometer; 기술지표: 구리 표적 파장은 1.54Å의 K_a 복사(40kV, 40mA), Θ-2Θ 고니오미터, Mo 모노크로메이터, Lynxeye 검출기; 표준물질: Al₂O₃; 채집 소프트웨어: Diffrac Plus XRD Commander; 분석 소프트웨어: MDI Jade 6;
- [0176] 방법 파라미터: 검출 각도, 3~40° 2Θ/3~30° 2Θ(히팅스테이지 XRD); 스텝 거리(step size), 0.02° 2Θ; 속도 0.15s.step⁻¹; 검출 샘플량 >2mg.
- [0177] (2) 시차열분석기(DSC), TA Instruments Q200 DSC; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 웨이브: 알루미늄 웨이브; 검출 샘플 용량: 0.5~5mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 40mL/min; 검출 방법: 승온속도 10°C/min로 20°C에서 균형을 맞춘 후 300°C로 승온시킨다.

- [0178] (3) 열중량분석기(TGA), TA Instruments Q500 TGA; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 팬: 백금 팬; 검출 샘플 용량: 1-10mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 40mL/min; 검출 방법: 고해상도 3.0(Hi-Res sensitivity 3.0), 승온속도 10°C/min로 350°C까지 승온시킨다.
- [0179] (4) 동적 수분 흡착기(DVS), TA Instruments Q5000 TGA; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 팬: 알루미늄 팬; 검출 샘플 용량: 1-10mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 10mL/min; 검출 방법: 25°C에서 균형을 맞추고, 습도 0%, 등온 90min 후, 0% RH로부터 80% RH 범위 내의 중량 변화를 측정한다.
- [0180] 판단표준: 0.2%를 초과하지 않는 경우, 비흡습성(non-hygroscopic)이다; 0.2%보다 높으나, 단 2.0%보다는 낮은 경우, 경미한 흡습성이: 2%보다 높으나, 단 15%보다 낮은 경우, 흡습이 용이하다; 15%를 초과하는 경우, 흡습이 대단히 용이하다.
- [0181] (5) 히팅스테이지 편광현미경(PLM), XP-500E; 상하이 창팡(長方) 광학기기 유한공사.
- [0182] (6) 용해도 측정, 육안법: 구체적인 방법: 25°C에서, 기지량의 샘플을 취하여, 횟수를 나누어 샘플에 용제를 첨가하고, 교반 또는 초음파 용해시킨 후, 육안으로 관찰하여 샘플이 맑아졌으면, 소모된 용제량을 기록한다. 샘플이 특정 농도에서 여전히 맑아지지 않으면, 그의 용해도는 즉 "<" 특정 농도로 표시한다.
- [0183] 판단 표준: 1g/mL보다 큰 경우, 매우 쉽게 용해된다; 100mg/mL보다 크나 1g/mL보다 작거나 같은 경우, 쉽게 용해된다; 33.3mg/mL보다 크나, 단 100mg/mL보다 작거나 같은 경우, 용해된다; 10mg/mL보다 크나, 단 33.3mg/mL보다 작거나 같은 경우, 약간 용해된다; 1mg/mL보다 크나, 단 10mg/mL보다 작거나 같은 경우, 미량 용해된다; 0.1mg/mL보다 크나, 1mg/mL보다 작거나 같은 경우, 극미량 용해된다; 0.1mg/mL 미만, 거의 용해되지 않거나 용해되지 않는다.
- [0184] 본 분야의 상식에 부합됨을 기초로, 상기 각 바람직한 조건을 임의로 조합하여 본 발명의 각 바람직한 실시예를 획득할 수 있다.
- [0185] 본 발명에 사용되는 시제 및 원료는 모두 시중에서 구입 가능하다.

발명의 효과

- [0186] 본 발명의 결정형은 안정성과 화학적 안정성이 양호하며, 안정성 실험 조건하의 주성분 순도 저하가 2% 미만이다. 또한, 본 발명의 결정형은 약학적 성질, 약물대사동력학적 특성, 조직 축적 및 안정성(예를 들어 연마 안정성) 등 방면에서 모두 개선되었으며, 양호한 약용 전망을 갖는다. 발명인은 또한, 결정형 2는 양호한 안정성과 흡습성을 지닐 뿐만 아니라, 결정형 1이 충분한 안정성과 개선된 흡습성을 지니는 전제하에, 기타 방면에서 양호한 종합 성능을 획득할 수 있어 탁월한 약효특성(druggability)을 갖는다는 것을 놀랍게 발견하였다. 결정형 1과 결정형 2는 메탄올 중 용해도가 가장 높았으며, 또한, 본 발명의 상기 결정형의 제조방법, 예를 들어 메탄올로부터 결정형 1을 수득하는 제조방법은 양호한 수율과 고순도로 상기 식 I의 화합물의 결정형을 제조할 수 있고, 또한 본 발명의 제조방법은 규모화 생산에 적합하다.

도면의 간단한 설명

[0187] 도 1은 결정형 1의 X선 분말 회절 패턴이다.

도 2는 결정형 1의 편광현미경 사진이다.

도 3은 결정형 1의 열중량분석 그래프이다.

도 4는 결정형 1의 시차주사열량 그래프이다.

도 5는 결정형 1의 동적 수분 흡착도이다.

도 6은 본 발명의 식 I의 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼으로서, 결정형 1, 2, 3, 5, 6과 7 샘플의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 모두 도 6과 일치한다.

도 7은 결정형 2의 X선 분말 회절 패턴이다.

도 8은 결정형 2의 편광현미경 사진이다.

- 도 9는 결정형 2의 열중량분석 그래프이다.
- 도 10은 결정형 2의 시차주사열량 그래프이다.
- 도 11은 결정형 2의 동적 수분 흡착도이다.
- 도 12는 결정형 3의 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 13은 결정형 3의 편광현미경 사진이다.
- 도 14는 결정형 3의 열중량분석 그래프이다.
- 도 15는 결정형 3의 시차주사열량 그래프이다.
- 도 16은 결정형 3의 동적 수분 흡착도이다.
- 도 17은 결정형 5의 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 18은 결정형 5의 편광현미경 사진이다.
- 도 19는 결정형 5의 열중량분석 그래프이다.
- 도 20은 결정형 5의 시차주사열량 그래프이다.
- 도 21은 결정형 5의 동적 수분 흡착도이다.
- 도 22는 결정형 6의 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 23은 결정형 6의 편광현미경 사진이다.
- 도 24는 결정형 6의 열중량분석 그래프이다.
- 도 25는 결정형 6의 시차주사열량 그래프이다.
- 도 26은 결정형 6의 동적 수분 흡착도이다.
- 도 27은 결정형 7의 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 28은 결정형 7의 편광현미경 사진이다.
- 도 29는 결정형 7의 열중량분석 그래프이다.
- 도 30은 결정형 7의 시차주사열량 그래프이다.
- 도 31은 결정형 7의 동적 수분 흡착도이다.
- 도 32는 결정형 1의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 33은 결정형 2의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 34는 결정형 3의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 35는 결정형 5의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 36은 결정형 6의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 37은 결정형 7의 등온 흡착 곡선이다.
- 도 38은 결정형 1의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.
- 도 39는 결정형 1의 결정형 안정성의 DSC 그래프이다.
- 도 40은 결정형 2의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.
- 도 41은 결정형 2의 결정형 안정성의 DSC 그래프이다.
- 도 42는 결정형 3의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.
- 도 43은 결정형 3의 결정형 안정성의 DSC 그래프이다.
- 도 44는 결정형 5의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.

도 45는 결정형 5의 결정형 안정성의 DSC 그래프이다.

도 46은 결정형 6의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.

도 47은 결정형 6의 결정형 안정성의 DSC 그래프이다.

도 48은 결정형 7의 결정형 안정성의 XRD 패턴이다.

도 49는 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3과 결정형 7이 아세톤, 에틸아세테이트, 메탄올 또는 수중에서 결정형 2로 전환되는 것을 나타낸 도면이다.

도 50은 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3과 결정형 7이 테트라하이드로퓨란(THF)에서 결정형 3으로 전환되는 것을 나타낸 도면이다.

도 51은 결정형 1과 2의 XRD 패턴을 비교해보면, 그 중 상부 X선은 결정형 1이고, 하부 X선은 결정형 2이다.

도 52는 2θ 가 10.1° 인 부위의 피크 면적과 결정형 1 중 결정형 2의 중량백분율 함량의 관계도이다.

도 53은 결정형 1을 연마하기 전 및 연마 후의 XRD 패턴을 비교한 것으로서, 그 중 상방의 X선은 연마 전의 XRD 패턴이고, 하방의 X선은 연마 후의 XRD 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0188]

이하 실시예의 방식을 통해 본 발명을 좀 더 상세히 설명하며, 단 이로 인해 본 발명이 상기 실시예의 범위로 제한되는 것은 아니다. 하기의 실시예에서 구체적인 조건을 명시하지 않은 실험 방법은 상규의 방법과 조건에 따르거나, 또는 제품 설명서에 따라 선택한다.

[0189]

별도의 설명이 없는 한, 하기의 실시예 및 효과 실시예에서, 사용되는 검출기 정보와 검출 방법 파라미터는 다음과 같다:

[0190]

(1) X선 분말 회절기(XRD)& 히팅스테이지 XRD, Bruker D8 Advance diffractometer; 기술지표: 구리 표적 파장은 1.54\AA 의 $K\alpha$ 복사(40kV, 40mA), $\Theta-2\theta$ 고니오미터, Mo 모노크로메이터, Lynxeye 검출기; 표준물질: Al_2O_3 ; 채집 소프트웨어: Diffrac Plus XRD Commander; 분석 소프트웨어: MDI Jade 6;

[0191]

방법 파라미터: 검출 각도, $3-40^\circ$ $2\theta/3-30^\circ$ 2θ (히팅스테이지 XRD); 스텝 거리(step size), 0.02° 2θ ; 속도 0.15s.step^{-1} ; 검출 샘플량 $>2\text{mg}$.

[0192]

(2) 시차열분석기(DSC), TA Instruments Q200 DSC; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 팬: 알루미늄 팬; 검출 샘플 용량: 0.5-5mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 40mL/min ; 검출 방법: 승온속도 10°/min 로 20°C 에서 균형을 맞춘 후 300°C 로 승온시킨다.

[0193]

(3) 열중량분석기(TGA), TA Instruments Q500 TGA; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 팬: 백금 팬; 검출 샘플 용량: 1-10mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 40mL/min ; 검출 방법: 고해상도 3.0(Hi-Res sensitivity 3.0), 승온속도 10°/min 로 350°C 까지 승온시킨다.

[0194]

(4) 동적 수분 흡착기(DVS), TA Instruments Q5000 TGA; 제어 소프트웨어: Thermal Advantage; 분석 소프트웨어: Universal Analysis; 샘플 팬: 알루미늄 팬; 검출 샘플 용량: 1-10mg; 보호가스: 질소가스; 가스 유속: 10mL/min ; 검출 방법: 25°C 에서 균형을 맞추고, 습도 0%, 등온 90min 후, 0%의 RH로부터 80%의 RH 범위 내의 중량 변화를 측정한다.

[0195]

판단표준: 0.2%를 초과하지 않는 경우, 비흡습성(non-hygroscopic)이다; 0.2%보다 높으나, 단 2.0%보다는 낮은 경우, 경미한 흡습성이다: 2%보다 높으나, 단 15%보다 낮은 경우, 흡습이 용이하다; 15%를 초과하는 경우, 흡습이 대단히 용이하다.

[0196]

(5) 히팅스테이지 편광현미경(PLM), XP-500E; 상하이 창팡(長方) 광학기기 유한공사.

[0197]

(6) 용해도 측정, 육안법: 구체적인 방법: 25°C 에서, 기지량의 샘플을 취하여, 횟수를 나누어 샘플에 용제를 첨가하고, 교반 또는 초음파 용해시켜 육안으로 관찰하여 샘플이 맑아졌으면, 소비된 용제량을 기록한다. 샘플이 특정 농도에서 여전히 맑아지지 않으면, 그의 용해도는 즉 " $<$ " 특정 농도로 표시한다.

[0198]

판단 표준: 1g/mL 보다 큰 경우, 매우 쉽게 용해된다; 100mg/mL 보다 크나 1g/mL 보다 작거나 같은 경우, 쉽게 용

해된다; 33.3mg/mL보다 크나, 단 100mg/mL보다 작거나 같은 경우, 용해된다; 10mg/mL보다 크나, 단 33.3mg/mL보다 작거나 같은 경우, 약간 용해된다; 1mg/mL보다 크나, 단 10mg/mL보다 작거나 같은 경우, 미량 용해된다; 0.1mg/mL보다 크나, 1mg/mL보다 작거나 같은 경우, 극미량 용해된다; 0.1mg/mL 미만, 거의 용해되지 않거나 용해되지 않는다.

[0199] (7) 핵자기공명기(NMR), Bruker Ascend 500; 검출 유형: ^1H NMR; 풀 주파수 여기(full-frequency excitation), 스펙트럼 폭 30ppm 단일 펄스, 30° 각에서 16회 스캔 여기(excitation), 디지털화 직교 검출, 제어온도 298K.

[0200] (8) 고효율 액상 크로마토그래피(HPLC), Ultimate 3000; 시험 목적: 용해도 시험(면적법), 관련 물질(면적 정규화법).

[0201] 방법 파라미터는 다음과 같다:

[0202] 크로마토그래피 컬럼: Shimadzu shim-pack VP-ODS (150L*4.6), Waters symmetry C18 (3.9*150 mm 5 μm); 컬럼 온도: 25°C ; 유속: 1.0mL/min; 검출 파장: 214nm; 샘플 주입량: 10 μL ; 운행시간: 20min; 샘플 배합 용제: ACN; 샘플 주입 농도: 0.2mg/mL;

[0203] 유동상: 유동상 A, $\text{H}_2\text{O}:\text{CAN} : \text{H}_3\text{PO}_4 = 90:10:0.1$, 유동상 B: $\text{H}_2\text{O}:\text{CAN} : \text{H}_3\text{PO}_4 = 10:90:0.1$; 용리 기울기는 하기 표 7을 참조한다:

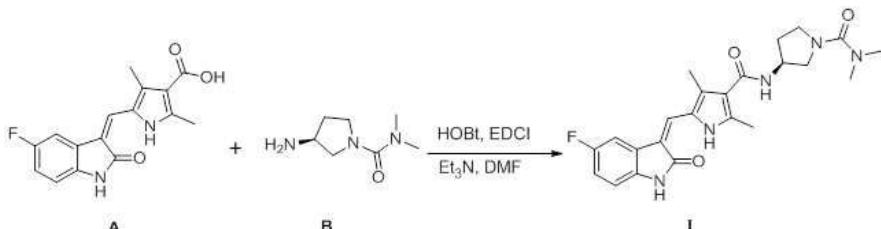
표 7

시간(min)	A(%)	B(%)
0	90	10
10	0	100
15	0	100
15.1	90	10
20	정지	

[0205] 하기 실시예 중, "용제 휘발"은 개구 용기 중에서 용제를 자연 휘발시켜 건조시키는 것이고; "실온" 온도는 10~30°C (30~70%RH)이며; "결정 슬러리"는 상기 식 1의 화합물의 과포화 용액을 말하고; "하룻밤(overnight)"은 하룻밤을 지나는 시간이며, 통상적으로 10~16시간이다.

[0206] 하기 실시예의 표에서, "NA"는 "부적용" 또는 "사용 안 함"을 나타낸다.

[0207] 제조 실시예



[0208]

[0209] 질소가스 분위기와 20~30°C에서, 반응기에 화합물 A(13.00kg, 1 eq.)를 DMF(97.8kg)에 투입한다. 이어서, 질소가스 분위기와 20~30°C에서, 트리에틸아민("TEA", 21.88kg, 5 eq.), 하이드록시벤조트리아졸("HOBT", 8.78kg, 1.5 eq.), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드("EDCI", 12.42kg, 1.5 eq.) 및 화합물 B(10.1kg, 1.2 eq.)를 반응기에 투입한다. 질소가스 분위기와 20~30°C에서, 혼합물을 22시간 동안 교반한다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 깨끗한 용기에 옮겨 담고 무게를 측정한다(163.8kg).

[0210] 약 1/4의 반응 혼합물(40.90kg)을 반응기에 투입한 후, 10~20°C에서, 메틸-t-부틸에테르("MTBE", 62.8 kg)를 상기 반응 혼합물에 투입한다. 수득된 혼탁액을 10~20°C에서 2시간 동안 교반하고 여과한다. 나머지 3/4의 반응 액은 유사하게 처리하고, 여과 케이크를 병합하여 MTBE(46.2kg)로 세척한다.

[0211] 일부 병합 후의 고체(20.0kg)를 무수메탄올(74.2kg)에 투입하고, 수득된 혼합물을 45분 동안 가열 환류시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 1~2시간 내에 10~20°C로 냉각시킨 다음, 10~20°C에서 계속 1.5시간 동안 교반한다. 수득된 혼탁액을 여과한다. 기타 MTBE로 세척한 물질을 유사하게 처리하고, 여과 케이크를 병합하여, 냉메탄올

(44.2kg)로 세척한다. 젖은 조품을 50°C에서 감압하여(500-1000Pa) 13시간 동안 건조시킨 다음, 76°C에서 23시간 동안 건조시켜 식 I의 화합물을 초품 약 12kg을 수득한다.

[0212] 실시예 1

[0213] 상기 식 I의 화합물의 결정형 1의 제조방법 1:

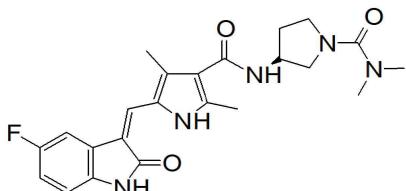
[0214] 5mg의 상기 식 I의 화합물을 단일 용제와 혼합하거나, 또는 10mg의 상기 식 I의 화합물을 용제 1 및 용제 2와 혼합하여 맑은 용해액을 수득하고, 해당 온도에 방치하여 건조될 때까지 자연 휘발시켜 수득하였다. 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 8을 참조한다.

표 8

온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
실온	메탄올	NA	1.0	결정형1
40°C	메탄올	NA	1.0	결정형1
실온	메탄올	아세톤	0.2/0.4	결정형1
40°C	메탄올	물	1.2/0.2	결정형1

[0215] [0216] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 1이다. 상기 결정형 1의 X선 분말 회절 패턴은 도 1에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세 데이터는 전문의 표 1과 같다. 상기 결정형 1의 편광현미경 사진은 도 2에 도시된 바와 같이 가늘고 긴 막대형 결정체인 것으로 나타났다. 상기 결정형 1은 도 3에 도시된 열중량분석 그래프를 가지며, 결정형 1은 170°C 이전에 2.6%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 320°C이다. 상기 결정형 1은 도 4에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 150~170°C에 하나의 방열피크가 있다. XRD 검출을 통해 이는 방열 형전환(form transformation) 피크로 확인되었으며, 형전환 후의 결정형은 결정형 3이고, 상기 결정형 1의 용융점은 260°C이다. 상기 결정형 1은 도 5에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 2.8%를 나타내었다.

[0217] 상기 식 I의 화합물과 상기 결정형 1의 ¹H-NMR 스펙트럼은 모두 도 6에 도시된 바와 같으며, 이는 그 화학적 구조가 식 I과 같음을 나타낸다.



식 I

[0218] [0219] 용해도 시험 결과, 상기 결정형 1의 25°C에서 상용 용제 중에서의 용해도는 다음과 같이 나타났다: 메탄올 중의 용해도는 5~12.5mg/mL이고; 에탄올 중의 용해도는 1~2.5mg/mL이며; 수중 용해도는 <1mg/mL이고; 아세톤 중에서의 용해도는 1~2.5mg/mL이며; 에틸아세테이트에서의 용해도는 1mg/mL이고; 메틸-t-부틸에테르 중에서의 용해도는 <1mg/mL이며; 테트라하이드로퓨란 중에서의 용해도는 1~2.5mg/mL이고; 아세토니트릴 중에서의 용해도는 <1mg/mL이며; 톨루エン 중에서의 용해도는 <1mg/mL이고; n-헵탄 중에서의 용해도는 <1mg/mL이다.

[0220] 실시예 2

[0221] 상기 식 I의 화합물의 결정형 1의 제조방법 2 및 제조방법 3:

[0222] 20mg의 상기 식 I의 화합물을 1.4mL의 메탄올과 혼합하고, 50°C로 가열하여 완전 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 교반 조건하에 용제 2를 맑은 용해액에 투입하는 조작을 정방향 투입(제조방법 2에 해당)으로 표기하고, 교반 조건하에 맑은 용해액을 용제 2에 투입하는 조작을 역방향 투입(제조방법 3에 해당)으로 표기하며, 고체가 석출되기 시작한 후 고체가 완전히 석출될 때까지 계속 교반하여 수득하였다. 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 9를 참조한다.

표 9

첨가방식	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
정방향 투입	메탄올	아세톤	1.4/3.0	결정형1

정방향 투입	메탄올	에틸아세테이트	1.4/3.0	결정형1
정방향 투입	메탄올	메틸-t-부틸에테르	1.4/3.0	결정형1
정방향 투입	메탄올	아세토니트릴	1.4/3.0	결정형1
역방향 투입	메탄올	물	1.4/5.2	결정형1
역방향 투입	메탄올	메틸-t-부틸에테르	1.4/11.2	결정형1

[0224] 검출 결과, 상기 제조방법으로 수득된 생성물은 모두 결정형 1이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 1과 동일하다.

실시예 3

[0226] 상기 식 I의 화합물의 결정형 1의 제조방법 4:

[0227] 20mg의 상기 식 I의 화합물을 취하여, 50°C 수욕하에 상응하는 용제와 혼합하여 완전 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 4°C로 자연 강온시킨 후, 교반하여 결정화하고, 고체를 석출하여 수득하였다. 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 10을 참조한다.

표 10

결정화 온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
4°C	메탄올	NA	1.4	결정형1
4°C	메탄올	물	1.4/0.4	결정형1
4°C	메탄올	에틸아세테이트	0.4/0.8	결정형1
4°C	메탄올	메틸-t-부틸에테르	0.8/1.4	결정형1
4°C	메탄올	아세토니트릴	0.4/0.4	결정형1

[0229] 검출 결과, 상기 제조방법으로 수득된 생성물은 모두 결정형 1이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 1과 동일하다.

실시예 4

[0231] 상기 식 I의 화합물의 결정형 1의 제조방법 4:

[0232] 상기 식 I의 화합물 초품(2.0kg), 무수메탄올(72.0kg)과 활성탄(0.20kg)을 반응기에 투입하고, 1.5시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 여과하고, 여과액을 40분 동안 가열 환류시켜, 수득된 용액을 반응기로 가열 여과하고, 이어서 약 4시간 동안 감압(500~1000Pa) 농축시켜, 약 85L의 메탄올을 제거하였다. 수득된 혼탁액을 10~20°C까지 강온한 다음, 10~20°C하에 약 45분 동안 교반한 후 여과하였다. 여과 케이크를 메탄올로 세척 후, HPLC을 통해 순도가 99.9%로 검출되었다. 수득된 고체를 40~60°C하에 감압(500~1000Pa) 건조시켰으며, 수득된 제품은 XRD를 통해 결정형 1로 검출되었고, 수율은 80%를 초과하였다.

실시예 5

[0234] 상기 식 I의 화합물의 결정형 2의 제조방법이다. 그 중 사용된 상기 식 I의 화합물의 결정형은 결정형 1이다.

[0235] 번호 1~9의 샘플 제조: 10mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 상응하는 온도하에 5~6일 동안 교반하고, 결정 슬러리를 원심분리하여, 고체를 건조시켜 수득하였다.

[0236] 번호 10의 샘플 제조: 199mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 50°C하에 2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 2일 동안 교반하고, 결정 슬러리를 여과한 후, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 동안 진공 건조시켜 수득하였다.

[0237] 번호 11의 샘플 제조: 200mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 4°C하에 5일 동안 교반하여, 결정 슬러리를 여과한 후, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 진공 건조시켜 수득하였다.

[0238] 번호 12의 샘플 제조: 200mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 실온하에 3일 동안 교반하여, 결정 슬러리를 여과한 후, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 동안 진공 건조시켜 수득하였다.

[0239] 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 11을 참조한다.

표 11

번호	온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
1	실온	물	NA	0.5	결정형2
2	50°C	에틸아세테이트	NA	0.5	결정형2
3	50°C	톨루엔	NA	0.5	결정형2
4	실온	물	아세톤	0.2/0.4	결정형2
5	실온	물	아세토니트릴	0.1/0.5	결정형2
6	50°C	에탄올	톨루엔	0.4/0.4	결정형2
7	50°C	물	아세토니트릴	0.2/0.4	결정형2
8	4°C	물	메탄올	0.4/0.4	결정형2
9	-	에틸아세테이트	NA	5	결정형2
10	4°C	물	메탄올	8/8	결정형2
11	실온	물	아세토니트릴	2/10	결정형2

[0241] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 2이다. 상기 결정형 2의 X선 분말 회절 패턴은 도 7에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세한 데이터는 전문의 표 2와 같다. 상기 결정형 2의 편광 현미경 사진은 도 8에 도시된 바와 같으며, 가는 침상 결정체를 나타내었다. 상기 결정형 2는 도 9에 도시된 바와 같은 열중량분석 그래프를 가지며, 200°C 이전에 0.3%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 320°C이다. 상기 결정형 2는 도 10에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 상기 결정형 2의 용융점은 258°C이다. 상기 결정형 2는 도 11에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착도를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 0.05%를 나타내었다. 상기 결정형 2의 ¹H-NMR 스펙트럼은 도 6과 일치한다.

[0242] 실시예 6

[0243] 상기 식 I의 화합물의 결정형 3의 제조방법 1, 2 및 3:

[0244] 5mg의 상기 식 I의 화합물을 단일한 용제와 혼합하거나, 또는 10mg의 상기 식 I의 화합물을 용제 1 및 용제 2와 혼합하여 맑은 용해액을 수득하고, 상응하는 온도에 두어 건조될 때까지 자연 휘발시켜 수득하였다. 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 12를 참조한다.

표 12

제조방법	온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
제조방법 2	실온	에탄올	NA	3.0	결정형3
제조방법 1	실온	테트라하이드로퓨란	NA	5.0	결정형3
제조방법 1	40°C	테트라하이드로퓨란	NA	5.0	결정형3
제조방법 3	60°C	에탄올	물	1.0/0.2	결정형3

[0246] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 3이다. 상기 결정형 3의 X선 분말 회절 패턴은 도 12에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세한 데이터는 전문의 표 3와 같다. 상기 결정형 3의 편광현미경 사진은 도 13에 도시된 바와 같이, 미세 과립인 것으로 나타났다. 상기 결정형 3은 도 14에 도시된 바와 같은 열중량분석 그래프를 가지며, 200°C 이전에 0.2%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 320°C이다. 상기 결정형 3은 도 15에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 상기 결정형 3의 용융점은 261°C로 나타났다. 상기 결정형 3은 도 16에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착 그래프를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 0.08%를 나타내었다. 상기 결정형 3의 ¹H-NMR 스펙트럼은 도 6과 일치한다.

[0247] 실시예 7

[0248] 상기 식 I의 화합물의 결정형 3의 제조방법 4이다. 그 중 사용되는 상기 식 I의 화합물의 결정형은 결정형 1이다.

[0249] 번호 1~3의 샘플 제조: 10mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 상응하는 온도하에 5~6일 동안 교반한 다음, 결정 슬러리를 원심분리하고, 고체를 건조시킨 후 수득하였다.

[0250] 번호 4~6의 샘플 제조: 200mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 상응하는 온도하에 5일 동안 교반한 다음, 결정 슬러리를 여과 후, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 동안 진공 건조시켜 수득하였다.

[0251] 번호 7의 샘플 제조: 201.0mg의 상기 식 I의 화합물을 상응하는 용제와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 상응하는 온도하에 800rpm의 속도로 20시간 동안 교반하고, 결정 슬러리를 여과 후, 고체를 분리하여, 60°C하에 1시간 동안 건조시켜 수득하였다.

[0252] 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 13을 참조한다.

표 13

번호	온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
1	실온	에탄올	NA	0.5	결정형3
2	4°C	아세톤	NA	0.5	결정형3
3	실온	물	테트라하이드로퓨란	0.4/0.4	결정형3
4	실온	에탄올	NA	8	결정형3
5	4°C	아세톤	NA	8	결정형3
6	실온	물	테트라하이드로퓨란	5/5	결정형3
7	실온	에탄올	NA	15	결정형3

[0254] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 3이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 4와 동일하다.

[0255] 실시예 8

[0256] 상기 식 I의 화합물의 결정형 3의 제조방법 5:

[0257] 20mg의 상기 식 I의 화합물을 취하여, 50°C의 수욕 하에 상응하는 용제와 혼합하여 완전 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 4°C까지 자연 강온시킨 후, 교반 및 결정화하고 고체를 석출하여 수득하였다. 구체적인 제조 파라미터는 하기 표 14를 참조한다.

표 14

결정화온도	용제 1	용제 2	용제 1/용제 2(mL)	결과분석
4°C	테트라하이드로퓨란	NA	5	결정형3
4°C	메탄올	테트라하이드로퓨란	0.2/0.2	결정형3

[0259] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 3이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 4와 동일하다.

[0260] 실시예 9

[0261] 상기 식 I의 화합물의 결정형 3의 제조방법 6:

[0262] 결정형 1을 180°C까지 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후 수득하였다.

[0263] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 3이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, $^1\text{H-NMR}$ 과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 4와 동일하다.

[0264] 실시예 10

[0265] 상기 식 I의 화합물의 결정형 5의 제조방법 1이다.

[0266] 20mg의 상기 식 I의 화합물을 취하여, 50°C의 수욕 하에 5mL의 아세톤과 혼합하여 완전히 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 4°C까지 자연 강온시킨 후, 교반 및 결정화하고 고체를 석출하여 원심분리 후 고체를 실온 온도하에 진공 건조시켜 수득하였다.

[0267] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 5이다. 상기 결정형 5의 X선 분말 회절 패턴은 도 17에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세한 데이터는 전문의 표 4와 같다. 상기 결정형 5의 편광현미경 사진은 도 18에 도시된 바와 같이, 미세 과립인 것으로 나타났다. 상기 결정형 5는 도 19에 도시된 바와 같은 열중량분석 그래프를 가지며, 200°C 이전에 1.2%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 319°C이다. 상기 결정형 5는 도 20에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 상기 결정형 5의 용융점은 258°C이고, 100°C 이전의 넓은 흡열피크는 표면의 용제를 제거하였기 때문이다. 상기 결정형 5는 도 21에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착 그래프를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 2.5%를 나타내었다. 상기 결정형 5의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 6과 일치한다.

[0268] 실시예 11

[0269] 상기 식 I의 화합물의 결정형 5의 제조방법 2이다. 그 중 사용된 상기 식 I의 화합물의 결정형은 결정형 1이다.

[0270] 번호 1의 샘플 제조: 199mg의 상기 식 I의 화합물을 10mL의 메틸-t-부틸에테르와 혼합하여 혼탁액을 수득하고, 실온하에 2일 동안 교반한 다음, 결정 슬러리를 여과하고, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 동안 진공 건조시켜 수득하였다.

[0271] 번호 2의 샘플 제조: 600mg의 상기 식 I의 화합물을 30mL의 메틸-t-부틸에테르와 혼합한 후, 2% 결정 슬러리 질량의 결정형 5의 시드결정을 투입하여, 실온하에 1일 동안 교반한 다음, 결정 슬러리를 여과하고, 고체를 실온 온도하에 하룻밤 동안 진공 건조시켜 수득하였다.

[0272] 번호 3의 샘플 제조: 번호 1의 샘플 제조방법과 동일하며, 차이는 단지 아세톤으로 메틸-t-부틸에테르를 대체하였다는데 있다.

[0273] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 5이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, $^1\text{H-NMR}$ 과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 9와 동일하다.

[0274] 실시예 12

[0275] 상기 식 I의 화합물의 결정형 6의 제조방법 1:

[0276] 10mg의 상기 식 I의 화합물을 0.4mL의 틀루엔과 메탄올의 혼합물(틀루엔과 메탄올의 부피비는 1:1)과 혼합하고, 초음파 용해시킨 후 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 실온 온도하에 건조될 때까지 자연 휘발시켜 수득하였다.

[0277] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 6이다. 상기 결정형 6의 X선 분말 회절 패턴은 도 22에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세한 데이터는 전문의 표 5와 같다. 상기 결정형 6의 편광현미경 사진은 도 23에 도시된 바와 같이, 미세 과립이며, 부분적으로 응집이 존재하는 것으로 나타났다. 상기 결정형 6은 도 24에 도시된 바와 같은 열중량분석 그래프를 가지며, 200°C 이전에 0.7%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 320°C이다. 상기 결정형 6은 도 25에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 상기 결정형 6의 용융점은 259°C이다. 상기 결정형 6은 도 26에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착 그래프를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 0.26%를 나타내었다. 상기 결정형 6의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 도 6과 일치한다.

[0278] 실시예 13

[0279] 상기 식 I의 화합물의 결정형 6의 제조방법 2이다.

- [0280] 번호 1의 샘플 제조: 20mg의 상기 식 I의 화합물을 1.4mL의 메탄올과 혼합하고, 50°C까지 가열하여 완전히 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 교반 조건하에 3.0mL의 톨루엔을 맑은 용해액에 투입하고, 고체가 석출되기 시작한 후 고체가 완전히 석출될 때까지 계속 교반하여 수득하였다.
- [0281] 번호 2의 샘플 제조: 20mg의 상기 식 I의 화합물을 1.4mL의 메탄올과 혼합하고, 50°C까지 가열하여 완전히 용해시킨 후, 뜨거울 때 여과하여 맑은 용해액을 수득하고, 교반 조건하에 맑은 용해액을 11.2mL의 톨루엔에 투입하고, 고체가 석출되기 시작한 후 고체가 완전히 석출될 때까지 계속 교반하여 수득하였다.
- [0282] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 6이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 12와 동일하다.
- [0283] **실시예 14**
- [0284] 상기 식 I의 화합물의 결정형 6의 제조방법 3이다. 그 중 사용된 상기 식 I의 화합물의 결정형은 결정형 1이다.
- [0285] 번호 1의 샘플 제조: 200mg의 상기 식 I의 화합물을 20mL의 톨루엔과 혼합하고, 실온하에 16~22시간 동안 교반한 다음, 결정 슬러리를 60°C하에 1시간 동안 진공 건조시켜 수득하였다.
- [0286] 번호 2의 샘플 제조: 600mg의 상기 식 I의 화합물을 60mL의 톨루엔과 혼합한 다음, 2%의 결정 슬러리 질량의 결정형 6의 시드결정을 투입하여, 실온하에 1일 동안 교반한 후, 결정 슬러리를 50°C하에 1시간 동안 진공 건조시켜 수득하였다.
- [0287] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 6이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 11과 동일하다.
- [0288] 이밖에, 번호 1의 샘플 제조 과정에서, 실온하에 6시간 동안 교반 시 샘플을 추출하여 흡인여과 후, 덩어리가 지는 것을 발견하였으며, 습품은 결정형 1을 함유하는 것으로 검출되었다.
- [0289] **실시예 15**
- [0290] 상기 식 I의 화합물의 결정형 7의 제조방법 1이다.
- [0291] 번호 1의 샘플 제조: 199mg의 상기 식 I의 화합물을 10mL의 에틸아세테이트와 혼합하여, 50°C하에 30분 동안 교반하고, 여과 후 여과 케이크를 60°C하에 1시간 동안 진공 건조시켜 수득하였다.
- [0292] 번호 2의 샘플 제조: 600mg의 상기 식 I의 화합물을 30mL의 에틸아세테이트와 혼합하여, 50°C하에 30분 동안 교반하고, 여과 후 여과 케이크를 60°C하에 1시간 동안 진공 건조시켜 수득하였다.
- [0293] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 7이다. 상기 결정형 7의 X선 분말 회절 패턴은 도 27에 도시된 바와 같으며, 그 X선 분말 회절 패턴의 상세한 데이터는 전문의 표 7과 같다. 상기 결정형 7의 편광현미경 사진은 도 28에 도시된 바와 같이, 미세 과립이며, 부분적으로 응집이 존재하는 것으로 나타났다. 상기 결정형 7은 도 29에 도시된 바와 같은 열중량분석 그래프를 가지며, 200°C 이전에 0.5%의 중량 감소를 나타내었고, 이는 무수물이며, 분해온도는 320°C이다. 상기 결정형 7은 도 30에 도시된 바와 같은 시차주사열량 그래프를 가지며, 상기 결정형 7의 용융점은 259°C이다. 상기 결정형 7은 도 31에 도시된 바와 같은 동적 수분 흡착 그래프를 가지며, 0% RH로부터 80% RH 범위 내에서의 중량 변화는 0.27%를 나타내었다. 상기 결정형 7의 ¹H-NMR 스펙트럼은 도 6과 일치한다.
- [0294] **실시예 16**
- [0295] 상기 식 I의 화합물의 결정형 7의 제조방법 2(그 중 사용된 상기 식 I의 화합물의 결정형은 결정형 1이다):
- [0296] 상기 식 I의 화합물을 N,N-디메틸아세트아미드와 톨루엔의 혼합물(N,N-디메틸아세트아미드와 톨루엔의 부피비는 1:9이다)과 혼합하고, 교반한 후, 결정 슬러리를 여과하고 건조시켜 수득하였다.
- [0297] 검출 결과, 상기 제조방법으로 제조된 생성물은 모두 결정형 7이며, 그 XRD, PLM, TGA, DSC, DVS, ¹H-NMR과 용해도 등 검출 결과는 모두 실시예 14와 동일하다.
- [0298] **효과 실시예 1**
- [0299] 결정형 1, 2, 3, 5, 6과 7의 샘플의 등온 흡착 곡선은 도 32~37을 참조한다.

[0300] **효과 실시예 2**

[0301] 결정형 1, 2, 3, 5, 6과 7에 대해 결정형 안정성 고찰을 실시하였다.

[0302] 실험 조건: 밀봉하여 80°C 하에 24시간 동안 방치하고, 입구를 개방하여 25°C/60% RH(상대습도) 및 40°C/75% RH 조건하에 7일 동안 방치하였다.

[0303] 검출 방식: HPLC(시작 샘플과 80°C 24시간 조건하의 샘플만), XRD, DSC.

[0304] 고찰 결과:

[0305] 1) XRD 검출과 DSC 검출 결과, 결정형 1, 2, 3, 5, 6과 7의 샘플은 결정형과 용융점이 기본적으로 변화가 없고, 비교적 안정적인 것으로 나타났다. 구체적인 검출 결과는 표 38~48을 참조한다. 결정형 7의 결정형 안정성 DSC 그래프는 도 30을 참조한다.

[0306] 2) HPLC 검출 결과, 80°C에서 24시간 조건하의 모든 결정형 샘플의 주성분 순도는 시작 샘플에 비해 모두 낮아졌으나, 단 모두 2% 미만인 것으로 나타났다. 구체적인 데이터는 표 15를 참조한다. 주: 보유시간(retention time)이 4.73인 불순물은 화합물의 트랜스형이며, 그 결과는 검출 시 차광 정도와 관계가 있다.

표 15

샘플	HPLC		
	순도%	최대 단일 불순물%(보유시간min)	
결정형1 (0일)	99.67	0.22 (4.73)	
결정형2 (0일)	97.76	2.15 (4.73)	
결정형5 (0일)	99.86	0.05 (8.82)	
결정형6 (0일)	99.09	0.80 (4.73)	
결정형7 (0일)	99.28	0.58 (4.73)	
결정형3 (0일)	99.14	0.76 (4.73)	
결정형1 (80°C/24h)	98.87	1.03 (4.73)	
결정형2 (80°C/24h)	98.95	0.96 (4.73)	
결정형5 (80°C/24h)	98.80	1.10 (4.73)	
결정형6 (80°C/24h)	99.12	0.78 (4.73)	
결정형7 (80°C/24h)	98.70	1.19 (4.73)	
결정형3 (80°C/24h)	98.32	1.58 (4.73)	

[0308] 또한, 결정형 1의 25°C/60% RH 조건하에서의 12개월, 24개월, 36개월 및 48개월의 장기적인 안정성에 대해 고찰하였다. 결과는 상기 결정형에 기본적으로 변화가 없는 것으로 나타났다.

[0309] **효과 실시예 3: 열역학적 안정성 실험**

[0310] 식 I의 화합물의 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3과 결정형 7을 각각 아세톤, 에틸아세테이트, 메탄올, 물 및 테트라하이드로퓨란과 혼합 후 60°C 하에 1일 동안 보온시키고, 각 결정형의 열역학적 안정성을 연구하였다. 녹지 않은 고체를 여과하여 회수하고, XRD 분석을 실시하였다. 분석 조건: 시마즈(Shimadzu) XRD-6000, CuK원 (1.54056 Å) 40kV, 30mA; 검출 각도: 5~50°, 속도: 5° /min.

[0311] 결과는, 아세톤, 에틸아세테이트, 메탄올 또는 물로 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3과 결정형 7을 처리 시 모두 상기 결정형을 결정형 2로 전환시킬 수 있는 것으로 나타났다. 그러나, 도 49 중 2θ 각도가 약 13° 인 부위 시의 피크에 따르면, 메탄올을 사용 시 결정형 2로 완전히 전환될 수 없다는 것을 알 수 있으며, 도 50은 THF를 사용하면 결정형 3을 제공할 수 있음을 보여준다.

[0312] **효과 실시예 4: 결정형 1의 메탄올 중에서의 안정성**

[0313] 상이한 온도와 시간하의 결정형 1의 함수 메탄올 중에서의 안정성 결과는 다음과 같다. 결과는 고온과 수분이 결정형 1의 결정형 2로의 전환을 가속화할 수 있는 것으로 나타났다.

표 16

실험	로트번호	조건				XRPD 검출			
		결정형1 (g)	메탄올	수분 (KF)	온도	2시간	4시간	8시간	21시간
1	0556-023-A	5.0	50 mL	0.1%	환류	결정형1	결정형1	결정형2	결정형2
2	0556-023-B	5.0	50 mL	5.2%	환류	결정형1	결정형1+ 결정형2	결정형2	결정형2
3	0556-023-C	5.0	50 mL	10%	환류	결정형1	결정형2	결정형2	결정형2
4	0556-023-D	2.0	50 mL	0.1%	20-30° C	결정형1	결정형1	결정형1	결정형1
5	0556-023-E	2.0	50 mL	5.2%	20-30° C	결정형1	결정형1	결정형1	결정형1
6	0556-023-F	2.0	50 mL	10%	20-30° C	결정형1	결정형1	결정형1	결정형1

효과 실시예 5: 결정형 1 중 결정형 2의 정량검출

[0316] 시마즈(Shimadzu) XRD-6000, CuK원(1.54056 Å, 40kV, 30mA)으로 획득된 XRD 패턴을 통해 식 I의 화합물의 결정형 1 중 결정형 2의 함량을 분석하였다. 검출 각도: 9.6-10.4° 2θ; 스텝 거리: 0.02° 2θ; 계수 시간: 10s.

[0317] 결정형 1과 2의 XRD 패턴을 도 51에서 비교해보면, 그 중 2θ가 10.1° 인 부위의 결정형 1의 피크가 매우 약하고, 결정형 2는 강한 특징 피크를 갖는다. 따라서, 상기 피크의 피크 면적을 이용하여 결정형 1 중 결정형 2의 양을 확정할 수 있다. 결정형 1과 2는 100메쉬의 체로 사별하여 샘플이 유사한 입도를 가지도록 하였다. 샘플은 적량(중량비)의 결정형 1과 2를 혼합하여 제조하였으며, 표 17에 나타낸 바와 같다. 3회 평행 정량(parallel determination)하고, 평균수를 취하여 2θ가 10.1° 인 부위의 피크 강도로 삼았다.

표 17

[0318] 결정형 1 중 결정형 2의 함량(중량비)이 다른 샘플의 2θ가 10.1° 인 부위의 피크 면적

결정형2 %	0.96%	2.01%	3.89%	5.10%	10.41%	15.55%
Area	3528	6648	16148	18025	35106	57326
	3454	6517	15875	18135	35510	56696
	3263	6794	16145	18333	35587	57621
평균면적	3415	6653	16056	18164.3	35401	57214.3
상대표준편차 (%)	3.27	1.7	0.8	0.7	0.6	0.67

[0319] 도 52에 도시된 바와 같이, 2θ가 10.1° 인 부위의 피크 면적과 결정형 1 중 결정형 2의 중량 백분비는 선형 관계를 나타낸다. 이는 결정형 1 중 결정형 2의 함량이 0.96% 내지 15.55%일 때, 그 함량은 상기 방법을 통해 정확하게 측정 가능하다는 것을 나타낸다.

[0320] 각각 결정형 2의 함량이 4.75 중량% 및 6.36 중량%인 샘플을 제조하고, 2θ가 10.1° 인 부위의 피크 면적을 측정하였다. 또한, 도 52의 선형 관계를 통해 피크 면적을 계산하였다. 하기한 바와 같이, 계산값의 편차는 측정 값의 10% 범위 이내이다.

표 18

결정형2 %	4.75%	6.36%
Measured	15976	21546
	15520	21238
	15707	22177
	15734.3	21653.7
평균 면적	1.19	1.8
상대표준편차 (%)	17156	22961
계산값	109.0	106.0
계산값/측정값 %		

효과 실시예 6: 용해도 측정

[0323] 용해도 검출 방법: 적량의 샘플을 취하여 수중에 혼탁액을 형성하고, 25°C하에 수육하여 교반한 후, 각각 0.5시간, 4시간에 용액을 취하여 HPLC 농도를 검출하였다.

[0324] 결정형 1을 표준품으로 삼고, 농도를 $204.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 로 세팅하여 HPLC 검출을 실시하였다. 그 함량을 100%로 설정하고 7회 검출한 결과 평균 피크 면적은 159.691 mAU*min(보유시간 7.4min)이었다.

[0325] 결과 분석: 결정형의 용해도 검출 결과는 하기 표 19를 참조한다. 결과는 결정형 1의 용해도가 가장 안정적인 결정형 2보다 훨씬 높은 것으로 나타났다.

표 19

결정형	0.5 시간		4 시간	
	피크면적 mAU*m in	농도 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	피크면적 mAU*m in	농도 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
결정형1	0.829	1.12	0.984	1.32
결정형2	0.143	0.19	0.191	0.26
결정형5	1.232	1.66	0.313	0.42
결정형6	0.217	0.29	0.275	0.37
결정형7	0.389	0.52	0.450	0.61
결정형3	0.432	0.58	0.574	0.77

효과 실시예 7: 결정형 1에 대한 수증기 응력 결정화 실험

[0328] 약 10mg의 결정형 1을 취하여, 상응하는 환경에 방치하고, 각기 다른 시간에 고체에 대해 XRD 특징화를 실시하였으며, 특징화 결과는, 본 회 실험에 기지의 결정형 1만 출현하는 것으로 나타났다. 구체적인 실험 및 결과는 하기 표 20을 참조한다. 결과는 결정형 1이 이러한 조건하에 안정적임을 보여준다.

표 20

온도-상대습도	결과분석		
	1일	5일	10일
실온-58%RH	결정형1	결정형1	결정형1
실온-75%RH	결정형1	결정형1	결정형1
실온-97%RH	결정형1	결정형1	결정형1

효과 실시예 8: 결정형 1과 결정형 2의 약학적 성질 실험

[0331] 상기 방법으로 결정형 1과 2의 함수량, 용해도 및 용출도를 측정하였다. 결과는 표 21과 같으며, 이는 결정형 1의 용해성, 용출도와 함수량(총체적인 약학적 성질)이 결정형 2보다 높은 것을 보여준다. 결정형 1과 2는 메탄올 중 용해도가 가장 높았다.

표 21

파라미터		결정형2	결정형1
Moisture absorption (%)	RH 50%	0.064	2.015
	RH 80%	0.112	2.578
Solubility ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	pH1.0-7.5수용액	0.0048-0.04	0.12-0.53
	아세토니트릴	270	680
	메탄올	3500	8170
	에탄올	1940	2460
	PEG 400	2670	3660
	글리세롤	120	570
	1%라우릴황산나트륨	580	3480
	2%라우릴황산나트륨	950	3790
	1%트위80	20	60
내부 용해율 $\text{mg}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2)$		0.0062	0.022
인공 위액 용해도 (4시간)		2.25	10.15

인공 위액 용해도 (4시간)	0.00	0.43
-----------------	------	------

[0333] 효과 실시예 9: 약물대사 동력학적 실험

[0334] 12마리의 체중이 230~250g인 Sprague Dawley 래트를 무작위로 2그룹으로 나누고, 그룹당 각각 3마리의 웅성 및 3마리의 자성을 포함시켰다. 결정형 1과 2를 각각 0.5%의 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 중의 혼탁액으로 조제하였다. 래트에게 자유롭게 물을 공급하는 상황에서 12시간 동안 금식시킨 후, 10mg/kg의 용량으로 약물을 경구투여하였다. 투약 전 및 경구투약한지 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 720, 1440분 후의 혈액샘플(0.2~0.3ml)을 해파린튜브에 수집하고, 원심분리하여 혈장을 수득한 후, -20°C 하에 보관하고, 이후 API4000 MS에 HPLC를 결합하여 요소 분석을 실시하였다. 약물대사 동력학 파라미터 Cmax와 AUC는 측정된 혈장 농도를 근거로 계산하고 표 22에 정리하였다. 결과는, 결정형 1이 결정형 2보다 약 4배 높은 Cmax, 및 결정형 2보다 약 3배 높은 노출량(AUC)을 갖는 것으로 나타났다.

표 22

	자성1	자성2	자성3	웅성1	웅성2	웅성3	평균값
결정형1							
Cmax (ng/ml)	593.9	2649.0	2033.3	716.6	1071.3	977.7	1340.3
AUC(0-t) (ng.hr/ml)	3536.6	28571.4	16634.2	3180.0	6766.0	4241.5	10488.3
결정형2							
Cmax (ng/ml)	317.0	451.4	614.6	204.4	114.7	180.4	313.8
AUC(0-t) (ng.hr/ml)	4344.4	3899.2	7850.6	1557.1	925.0	1349.3	3320.9

[0336] 효과 실시예 10: 결정형 1의 조직 축적(tissue accumulation) 실험

[0337] 인간 결장암 H-29 세포를 BALB/cA 누드마우스의 겨드랑이에 이식하였다. H-29 세포를 이식한지 7일 후, 8마리의 자성 마우스에게 40mg/kg 용량으로 결정형 1(매일 2회)을 투여하거나 또는 40mg/kg 용량으로 수니티닙(매일 1회)을 투여하고, 21일 동안 연속 투여하였다. 22일째 아침에 투약한지 4시간 후, 혈장, 조직 및 종양 샘플을 수집하여 분석하였다. 결과는 표 23과 같다. 데이터 분석 결과, 결정형 1은 모든 피시험 조직 중에서의 조직 축적이 수니티닙에 비해 현저히 낮았고, 혈장 중의 함량은 엇비슷한 것으로 나타났다.

표 23

샘플	혈장	종양	간장	□신장	심장	폐	근육	뇌
결정형1	191.6	153.4	1,715.3	418.3	124.8	144.9	77.6	9.3
수니티닙	261.3	27,137.2	14,816.6	14,852.0	3,881.2	15,713.5	1,483.2	333.9

[0339] 효과 실시예 11: 결정형 1의 연마 안정성 실험

[0340] 결정형 1을 연마 후 사별하고, 미국표준 200~300매쉬의 사별 샘플을 수집하여 XRD 분석을 실시하였다. 분석 표준: 시마즈(Shimadzu) XRD-6000, CuK원(1.54056Å) 40kV, 30mA; 검출 각도: 5~50°, 속도: 5° /min.

[0341] 도 53은 XRD 패턴이 연마 이전 및 이후 기본적으로 변화가 발생하지 않았음을 보여주며, 이는 결정형 1이 연마 과정에서 안정성을 유지한다는 것을 나타낸다.

[0342] 효과 실시예 12: 캡슐제의 제조

[0343] 1) 무게 측정, 연마 및 사별

[0344] 막자사발에 약 1/4 부피의 결정형 1을 투입하고, 막자로 결정형 1을 연마하여 입도를 감소시킨다. 250μm(#60)의 체를 통해 사별 수집트레이에 사별하고, 연마 및 사별한 결정형 1을 용기에 옮겨 담는다. 이상의 단계를 모든 결정형 1이 연마 및 사별될 때까지 반복하고, 캡슐제 제조에 사용 가능한 결정형 1의 총량을 계산한다.

[0345] 500μm(#35)의 체를 통해 Pearlitol 200SD를 사별하고, 적당한 용기에 수집한다.

[0346] 2) 혼합

[0347] 사별 후의 Pearlitol 용기 #1의 내용물 $830.3 \pm 0.1g$, 탄산수소나트륨 분말 $1,417.5 \pm 0.1g$, 라우릴황산나트륨 $405.0 \pm 0.1g$ 및 가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 $405.0 \pm 0.1g$ 을 결정형 1($162.0 \pm 0.1g$)을 함유한 제제 용기에 옮겨 담고, 용기 #2 중의 사별 후의 Pearlitol($830.3 \pm 0.1g$)을 사용하여 연마와 사별을 거친 결정형 1이 담겼던 용기를 3회 건식세척한 후, 건식세척으로 얻어진 물질을 결정형 1의 제제용기에 옮겨 담는다. 이후, 나머지 사별 후의 Pearlitol을 결정형 1의 제제용기에 옮겨 담는다.

[0348] 3) 블렌딩

[0349] 업체의 가이드에 따라 Turbula Type T10B Shaker Mixer를 설치하고, 결정형 1의 제제용기를 장착한다. Turbula Type T10B Shaker Mixer를 가동하여 10분 동안 블렌딩한다. $500\mu m$ 의 체를 사용하여 결정형 1의 제제를 사별하고, 사별 후의 물질을 2분 동안 블렌딩한다. 결정형 1의 제제용기 상부, 중간부위와 바닥부로부터 샘플 3부(1부당 900-2000mg)를 취하여, 제조과정 중의 함량 균일도를 시험한다.

[0350] 4) 캡슐 충전

[0351] 0호 Swedish Orange Opaque Coni-Snap Capsule 캡슐의 평균 자체중량을 측정하고, 허용 가능한 캡슐 충전 중량 한도를 계산한다. 2개의 Profil1 수동 캡슐 충전기를 준비하여 충전하며, 매 플레이트당 100개의 캡슐에 필요한 제제 샘플량은 $51.0g$ (매 트레이당 2%의 초과량으로 계산)이다. 충전에 필요한 제제량($51.0 \pm 0.1g$)을 덜어, 상기 제제를 캡슐에 평균하여 충전한다. Profil1을 가볍게 두드려 모든 제제가 캡슐 내에 완전히 고르게 충전되도록 하고, Profil1 수동 캡슐 충전기를 조절하여 입구를 밀봉한다. 캡슐 캡을 제제가 충전된 캡슐체에 놓고, 가압하여 입구를 밀봉한다. 필요 시, 모든 캡슐 캡이 캡슐체에 놓이도록 상기 단계를 반복한다. 캡슐을 육안으로 검사하여, 물리적인 결함(즉 캡슐 캡의 파쇄)이 있는 캡슐을 제거한다. 매 플레이트의 캡슐에 대해 중량 검사를 실시한다. 이상의 단계를 가용 제제가 모두 캡슐에 충전될 때까지 반복하고, 모든 허용 가능한 캡슐의 분진을 제거한다.

효과 실시예 13: 정제의 제조

[0353] 1) 제제의 배합은 하기 표와 같다:

표 24

성분	100 mg강도의 정제 (kg/lot)	50 mg강도의 정제 (kg/lot)
로트량(정제의 수량)	65,000톨	40,000톨
결정형1	6.5754 ¹	2.0232 ¹
만니톨, USP	13.0000	9.0112
미결정 셀룰로오스	13.0000	9.0112
탄산수소나트륨 분말, USP	11.7000	7.2000
무수시트르산, BP, Ph Eur, USP	4.4590	2.7440
가교 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, NF	4.7450	2.9200
라우릴황산나트륨, NF	3.2500	2.0000
크로스포비돈, USP	2.8600	1.7600
퓸드 실리카	1.8525	1.1400
스테아릴퓨마르산나트륨, NF	0.3088	0.1900
정제수 ²	QS (충분한 양)	QS
총량 (정제 코어)	61.7507	37.9996
Opadry II Orange	1.8525	1.1400
총량 (코팅 정제)	63.6032	39.1396

¹ 활성 약물 성분(API) 결정형 1에 대한 불순물과 함수량의 단위 함량을 조정하였다.

² 가공 과정에서 제거하였다.

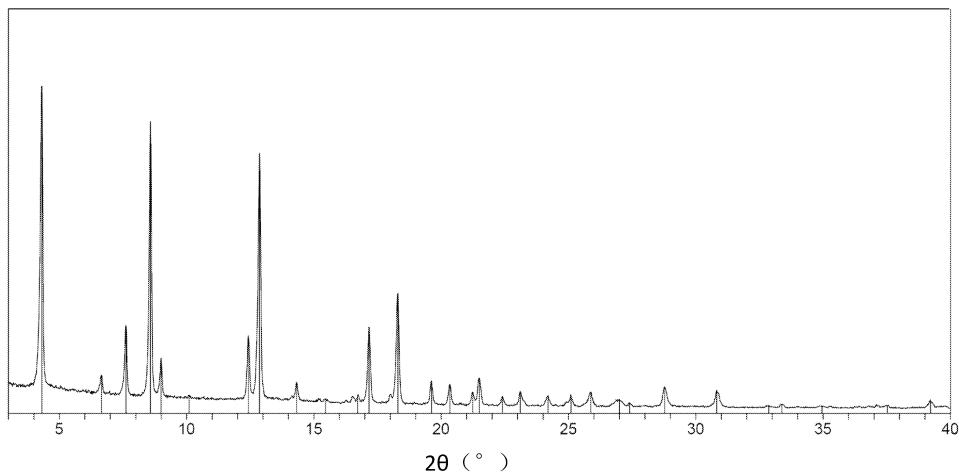
[0355] 상기 정제의 제조 과정은 다음과 같다:

[0356] 1) API 연마/사별

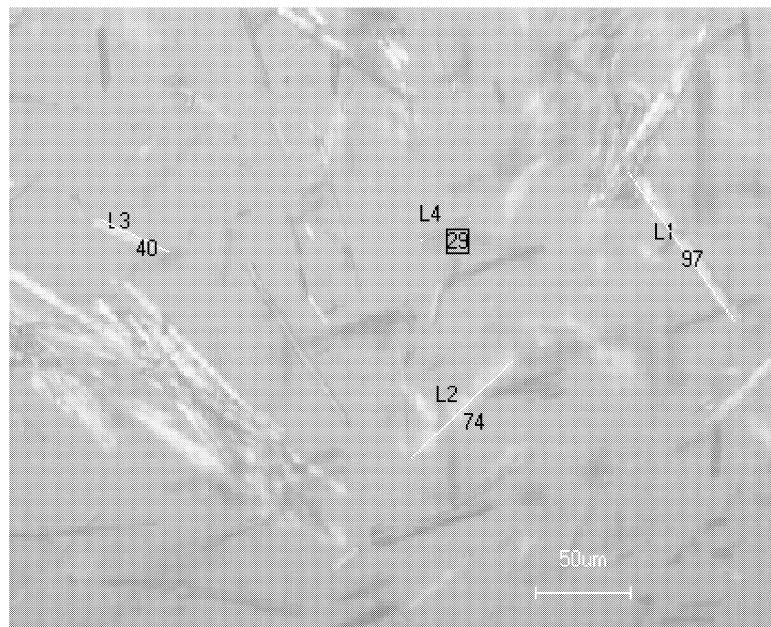
- [0357] 결정형 1을 연마하고 $459\mu\text{m}$ 의 사별망이 구비된 Comil 사별망으로 2회 사별한다.
- [0358] 2) 부형제 연마/사별
- [0359] 모든 부형제를 V형 블렌더에서 5분 동안 혼합하고, Comil 사별망으로 사별한 후, 1mm 사별망을 1회 통과시켜 덩어리를 제거한다.
- [0360] 3) 블렌딩
- [0361] 연마와 사별을 거친 물질을 V형 블렌더 내에 옮겨 담고, 45분 동안 건조 블렌딩한다.
- [0362] 4) 타블렛 프레스
- [0363] 고속 회전 타블렛 프레스에서, 블렌딩된 최종제품을 타원형(100mg) 또는 원형(50mg) 정제 코어로 제작한다. 검사 과정에서 정제의 중량, 두께와 경도를 검사하고, 이후 분진 제거, 폴리싱하고 금속 검출을 실시한다.
- [0364] 5) 코팅
- [0365] 회전팬 코팅기에서 정제 코어에 필름을 입히고 건조시킨다. 부적합한 정제를 분리하여 제거하고, 적합한 정제는 육안으로 결함을 검사한 후, 관련 품질 테스트를 실시할 수 있다.
- [0366] 분산된 정제를 이중 폴리에틸렌 백과 건조체 용기에 담아 포장 공정까지 보관한다.
- [0367] 6) 최종 포장
- [0368] 정제를 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 포장하고, 상기 병을 유도 밀봉 폴리에틸렌 캡으로 밀봉하여, 제품을 실온 제어하에 라벨링 단계까지 보관한다.
- [0369] 7) 라벨링 및 물류 센터에 제품 라벨을 준비해둔다.
- [0370] 이상으로 본 발명의 예시성 실시방안에 대해 설명하였다. 그러나 본 발명의 기술방안은 이에 국한되지 않는다. 본 분야의 기술자는 본 발명의 정신과 원칙의 범위 내에서 실시되는 임의의 수정, 등가의 교체, 개선 등을 모두 본 발명의 보호 범위에 속함을 이해하여야 할 것이다.

도면

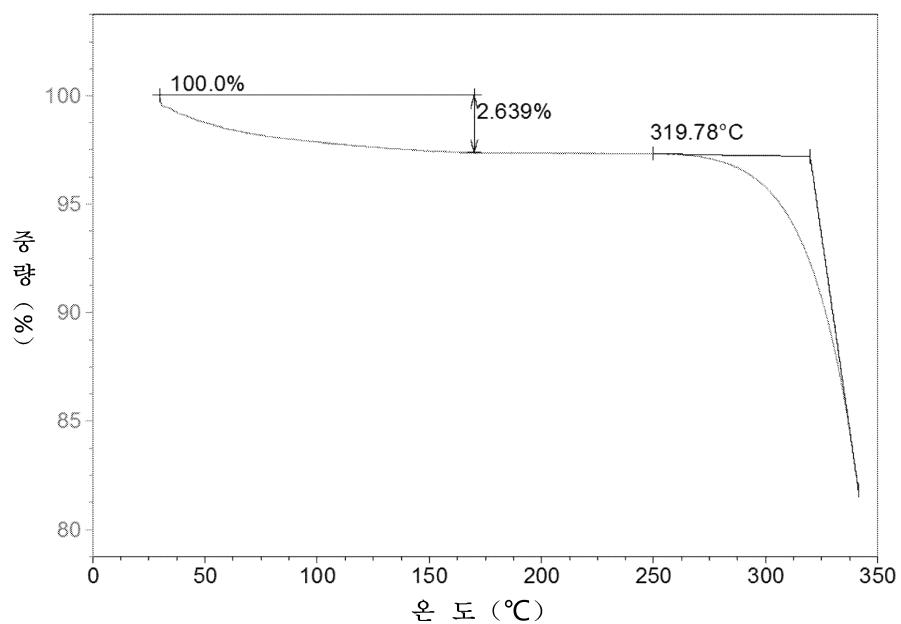
도면1



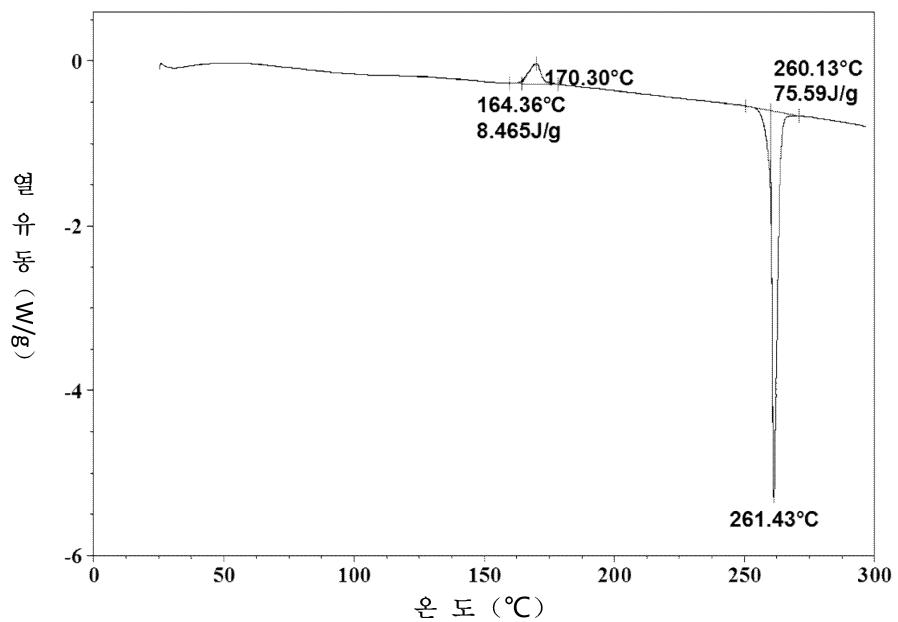
도면2



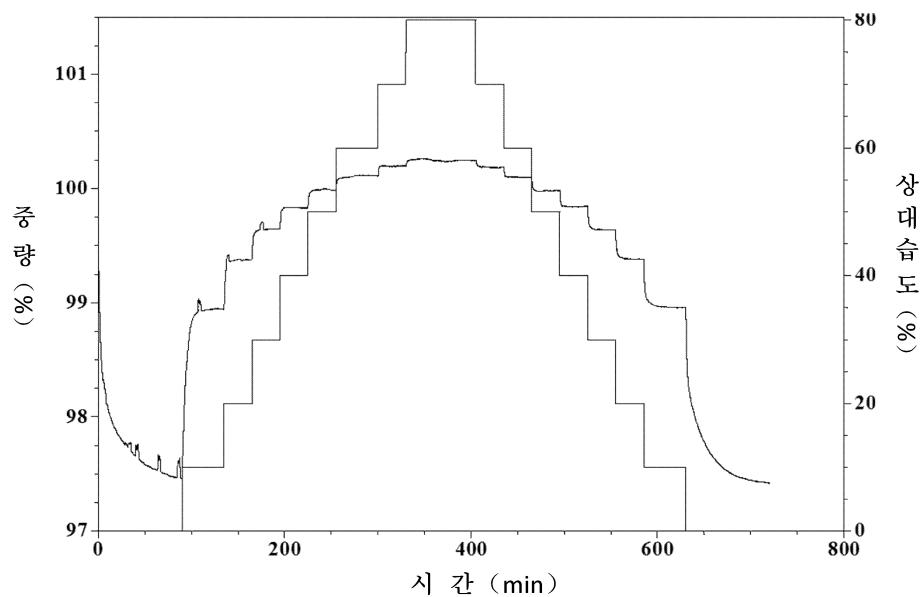
도면3



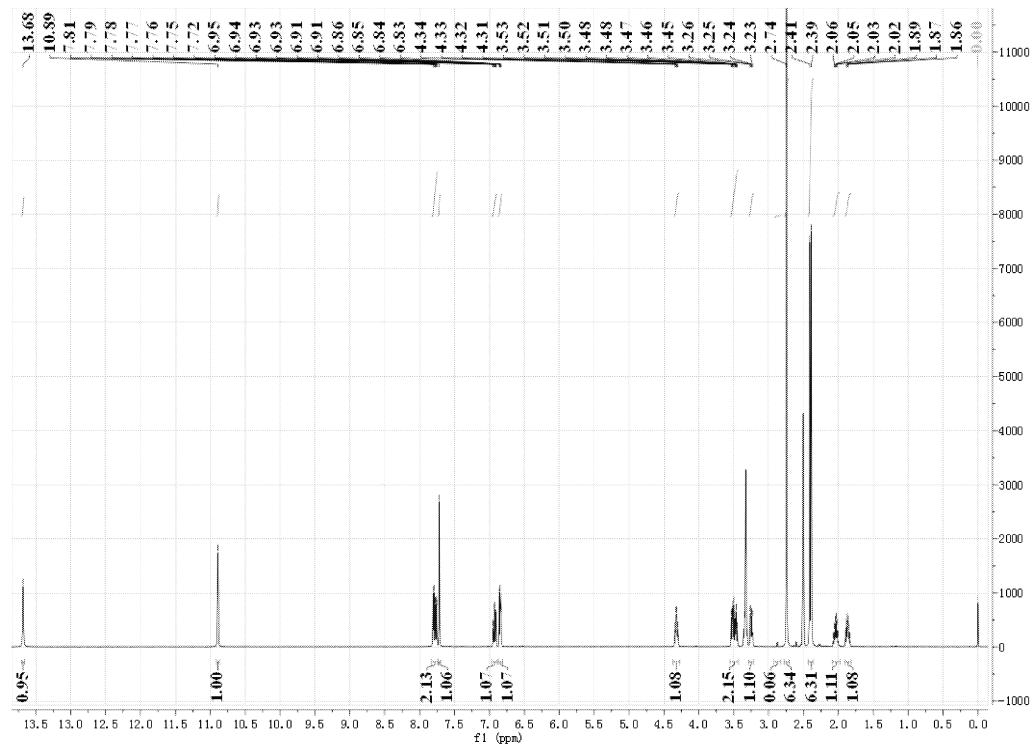
도면4



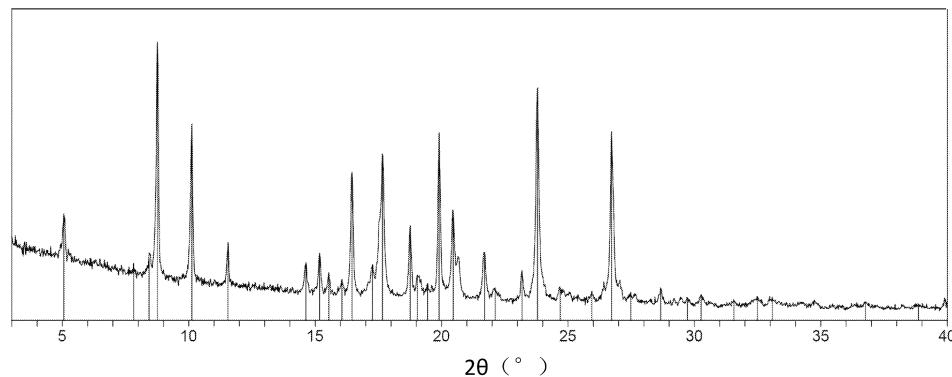
도면5



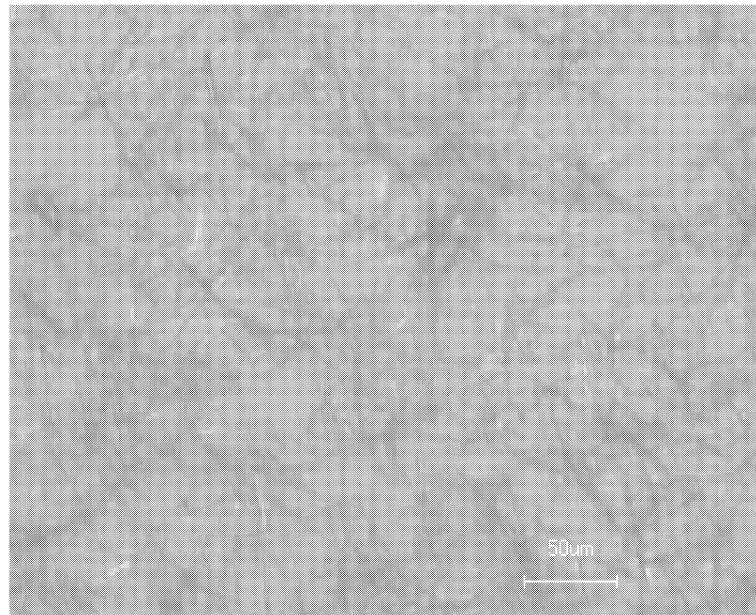
도면6



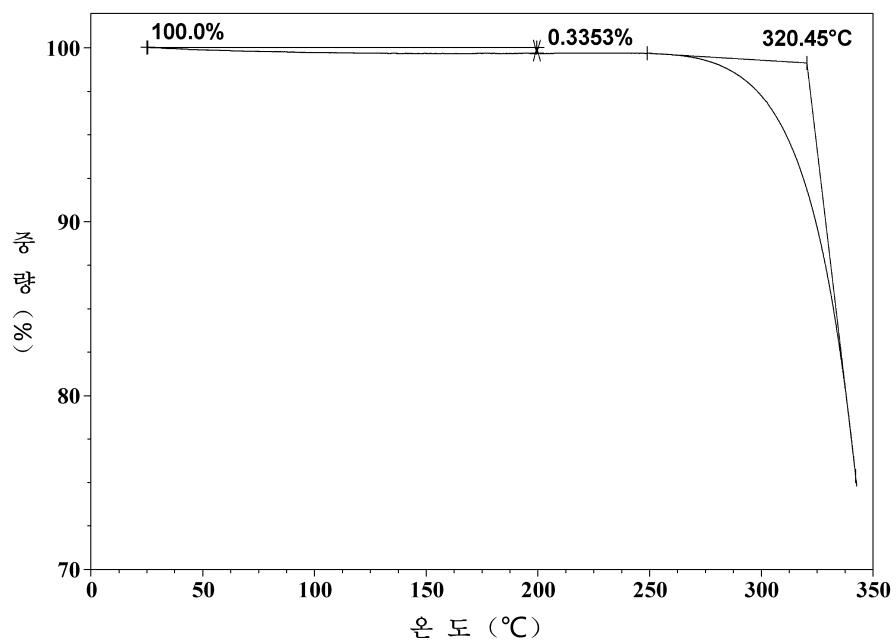
도면7



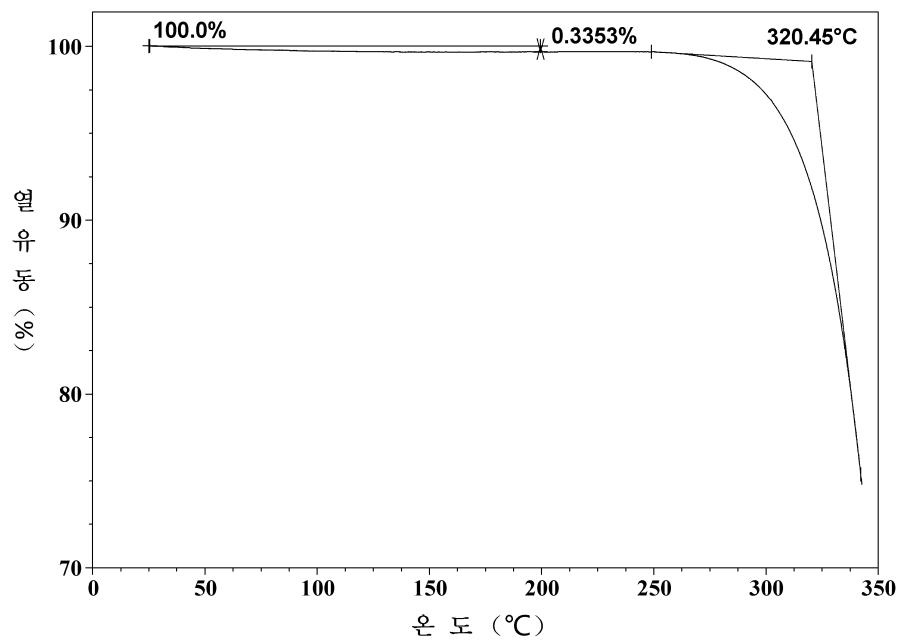
도면8



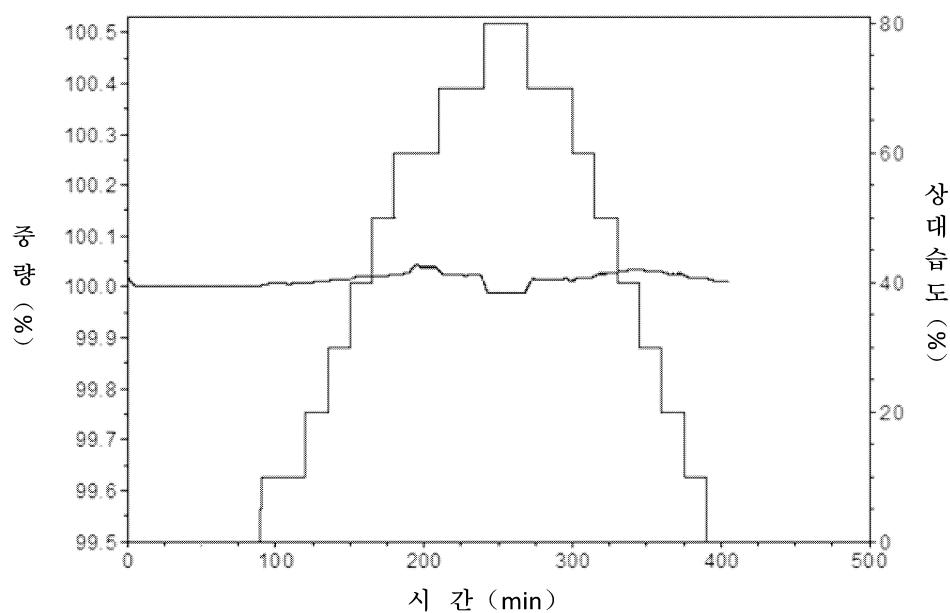
도면9



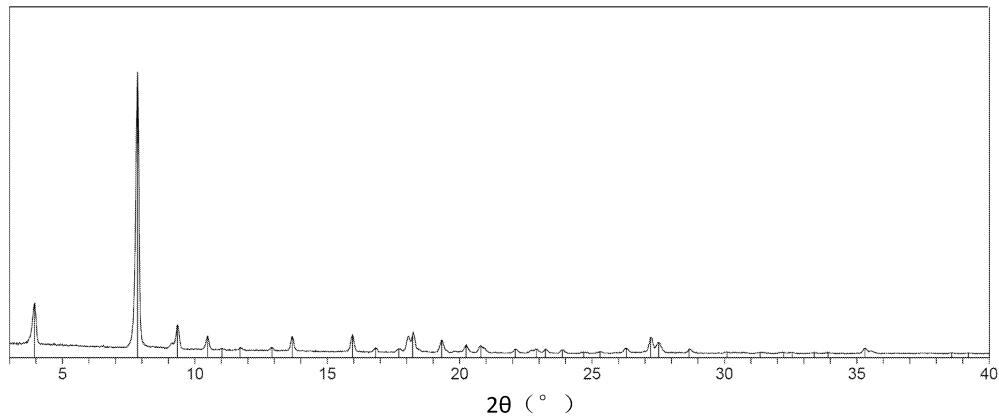
도면10



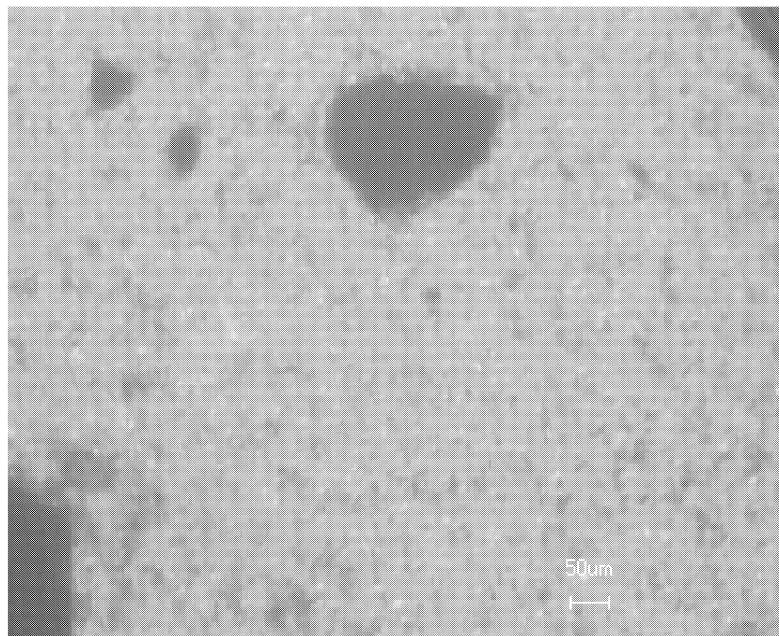
도면11



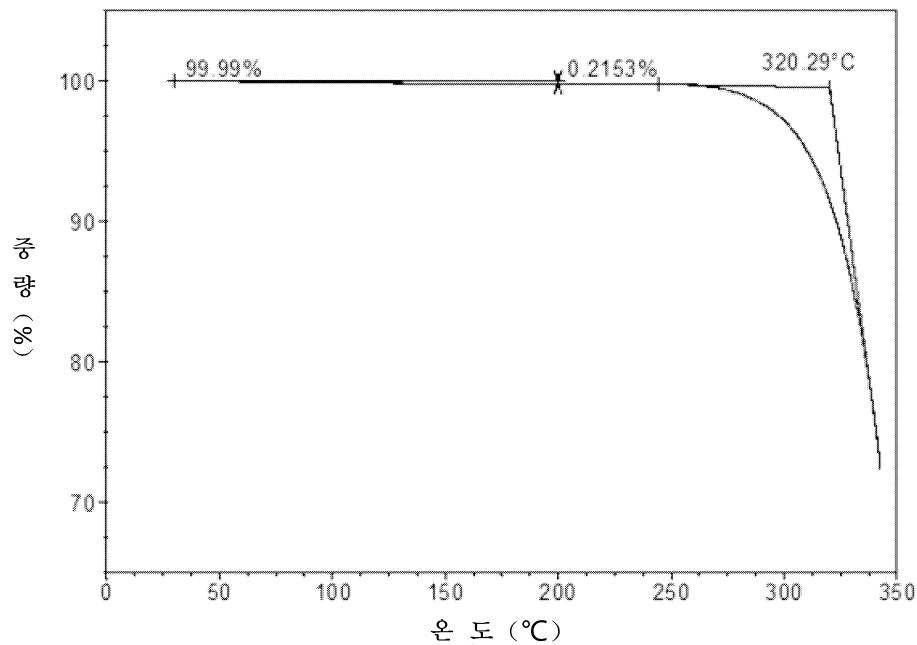
도면12



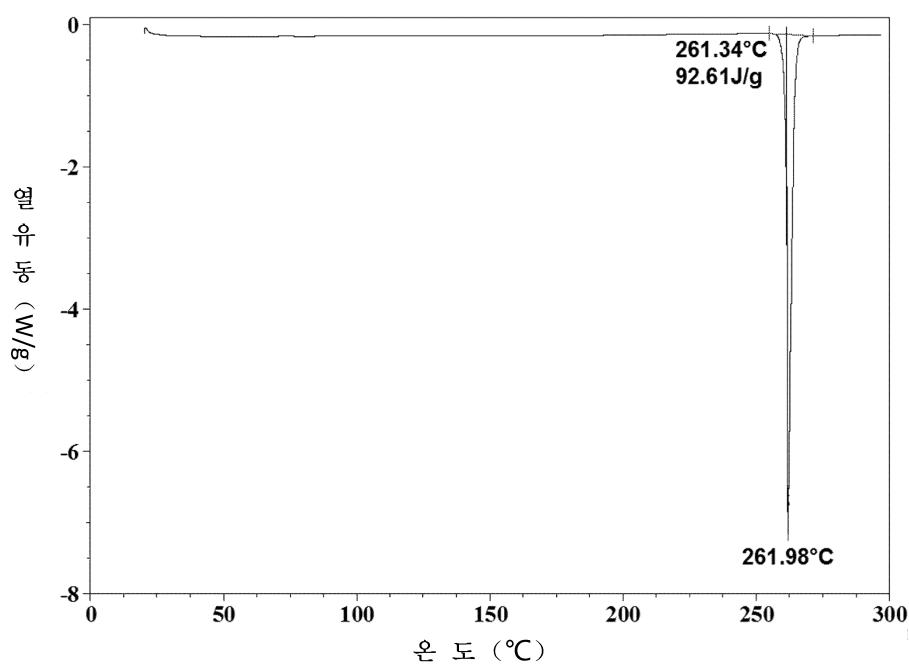
도면13



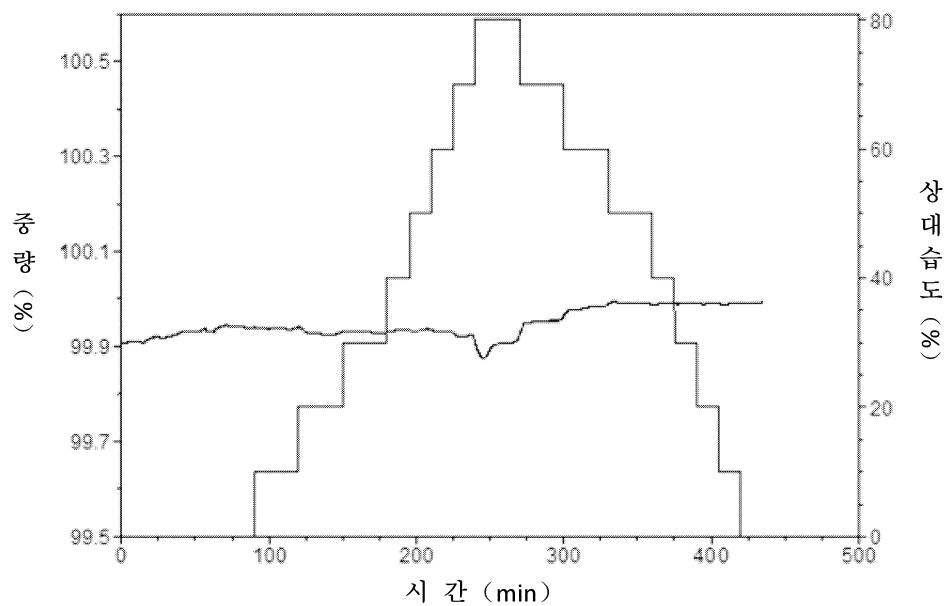
도면14



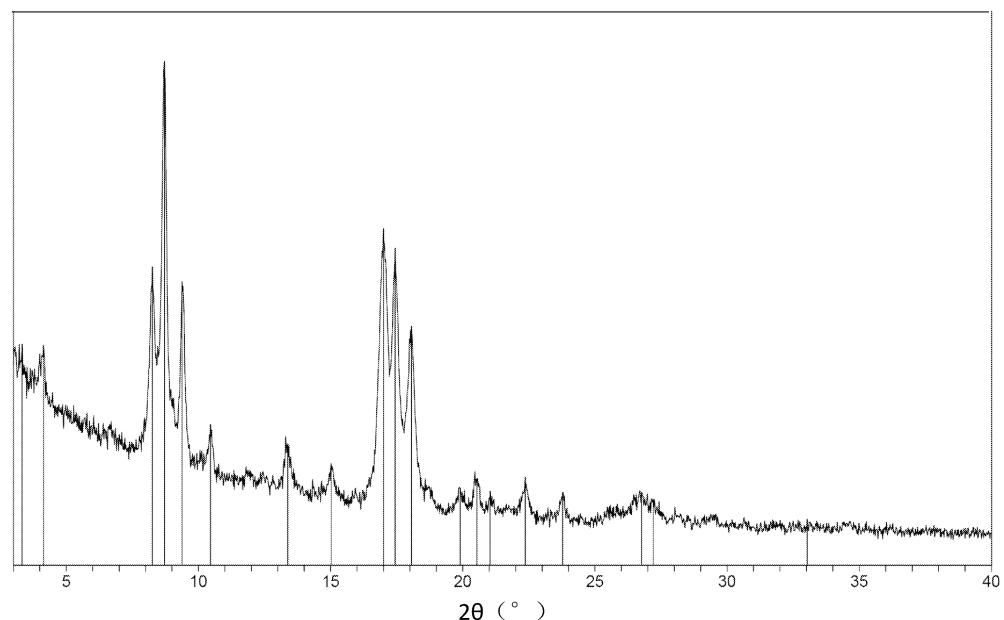
도면15



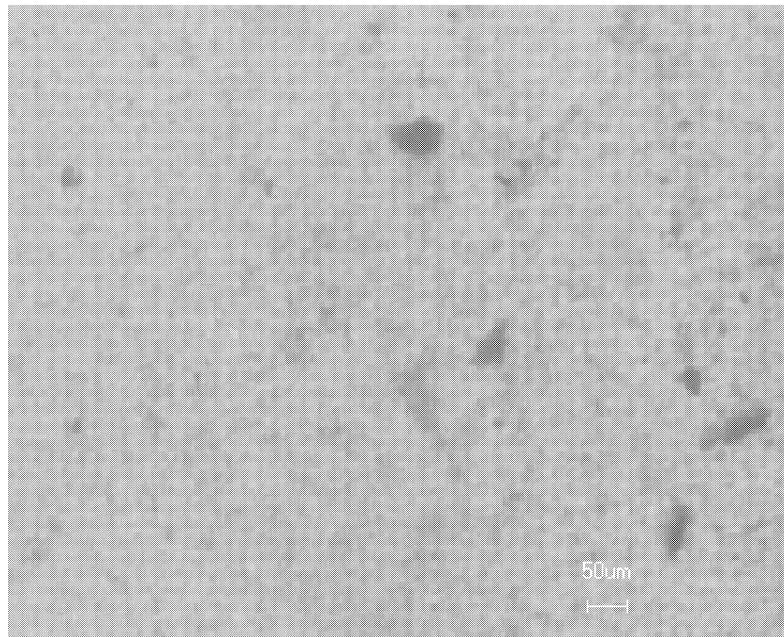
도면16



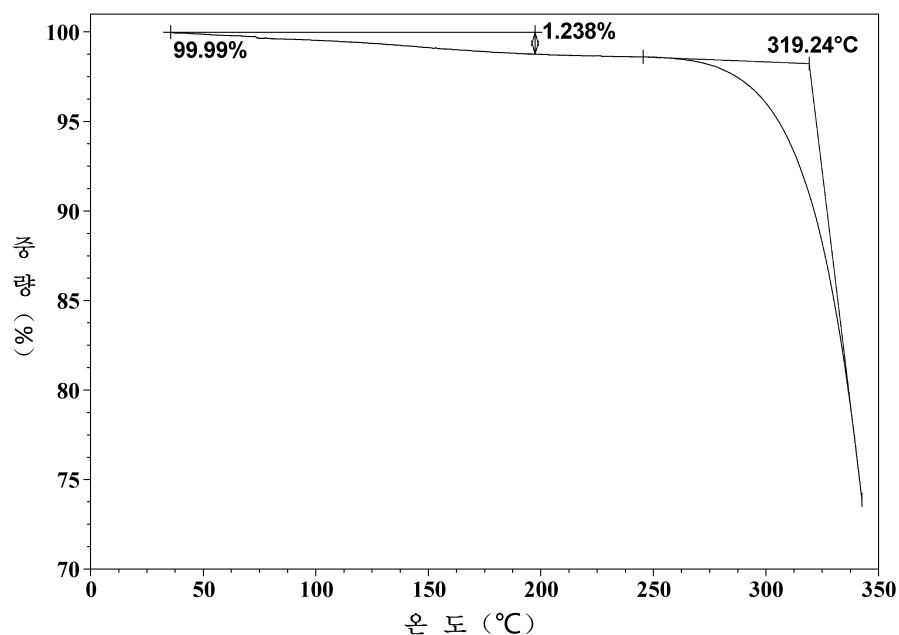
도면17



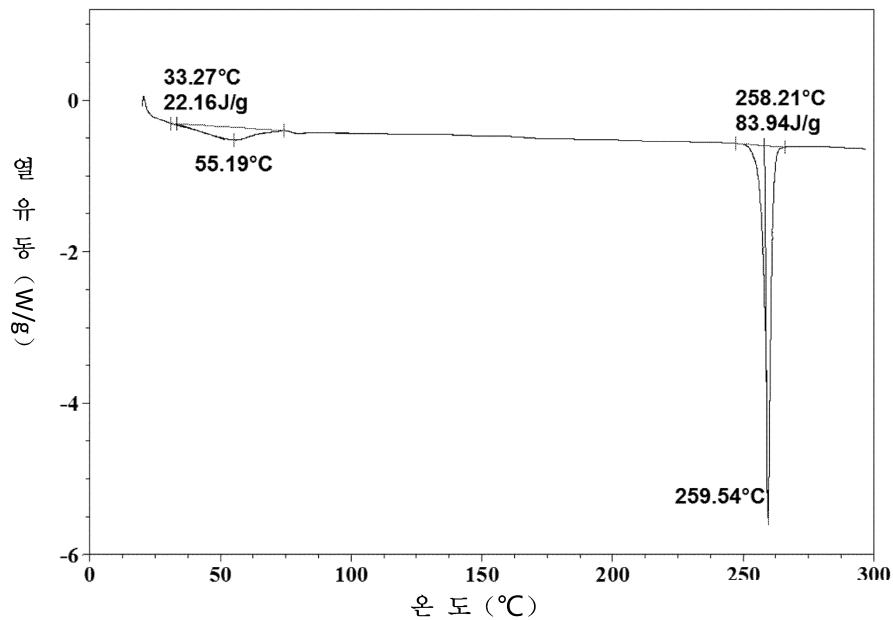
도면18



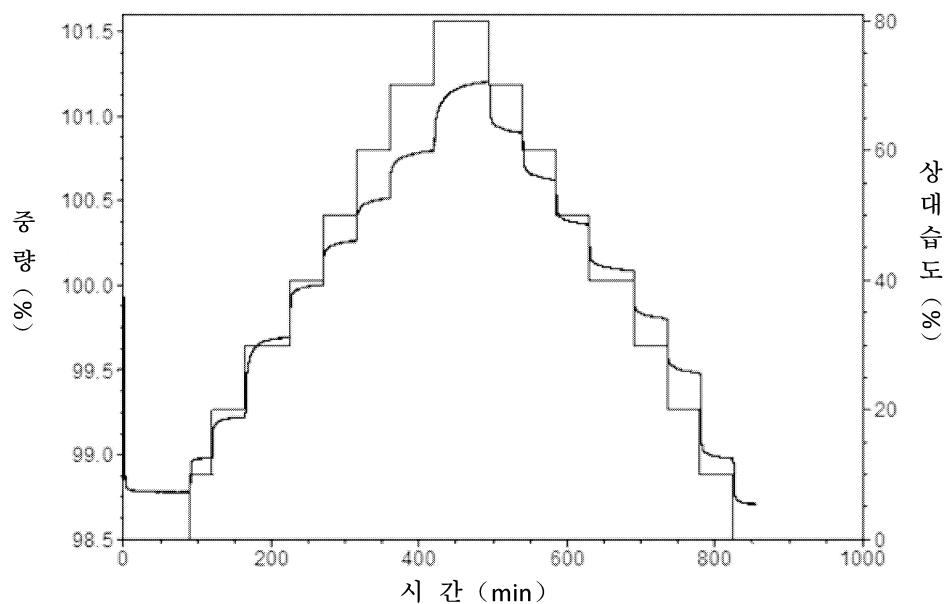
도면19



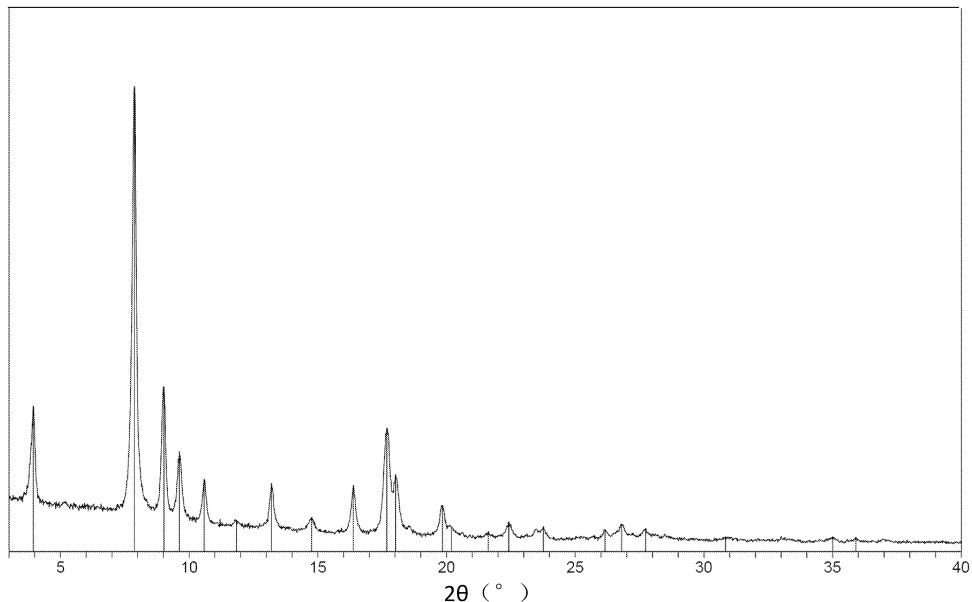
도면20



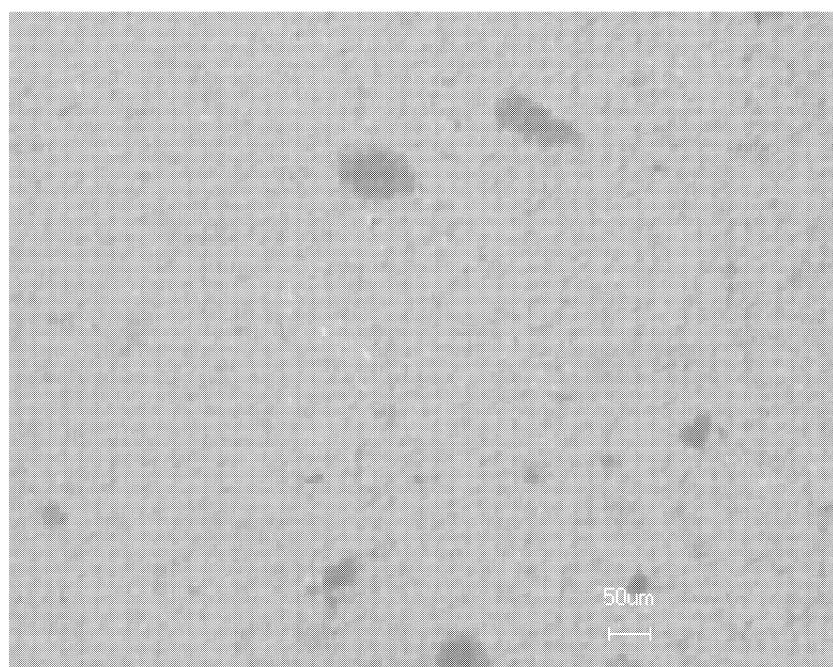
도면21



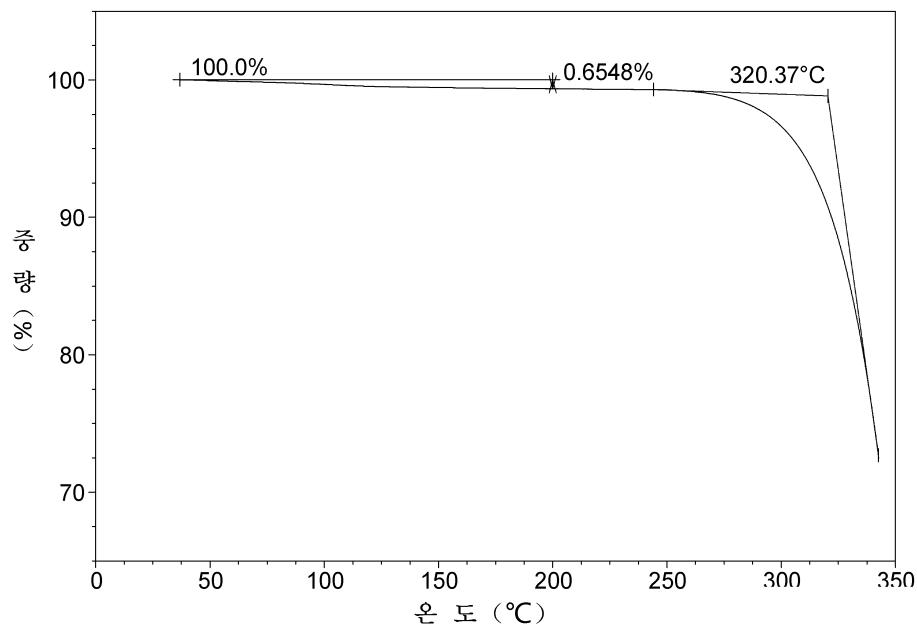
도면22



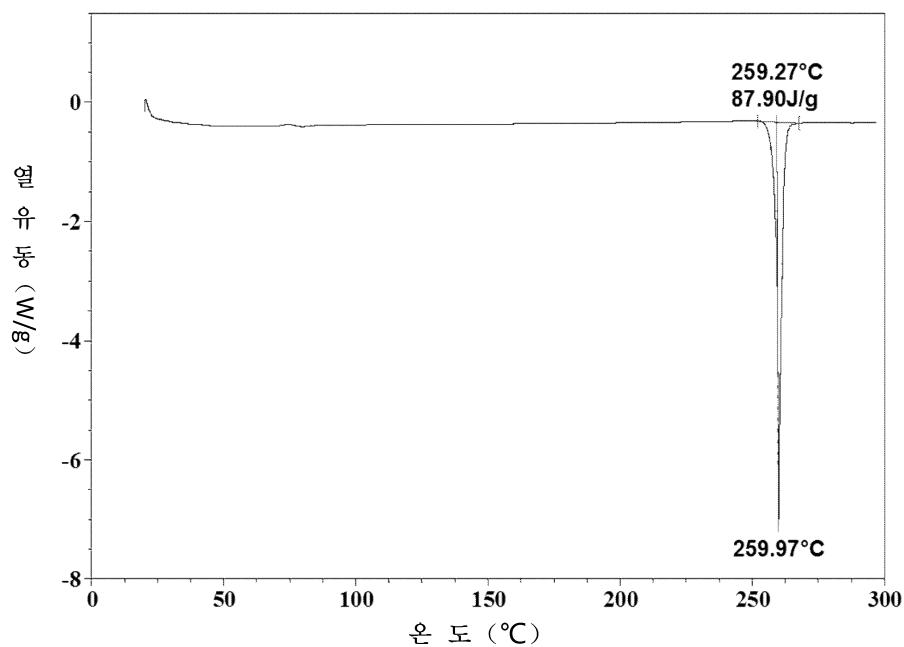
도면23



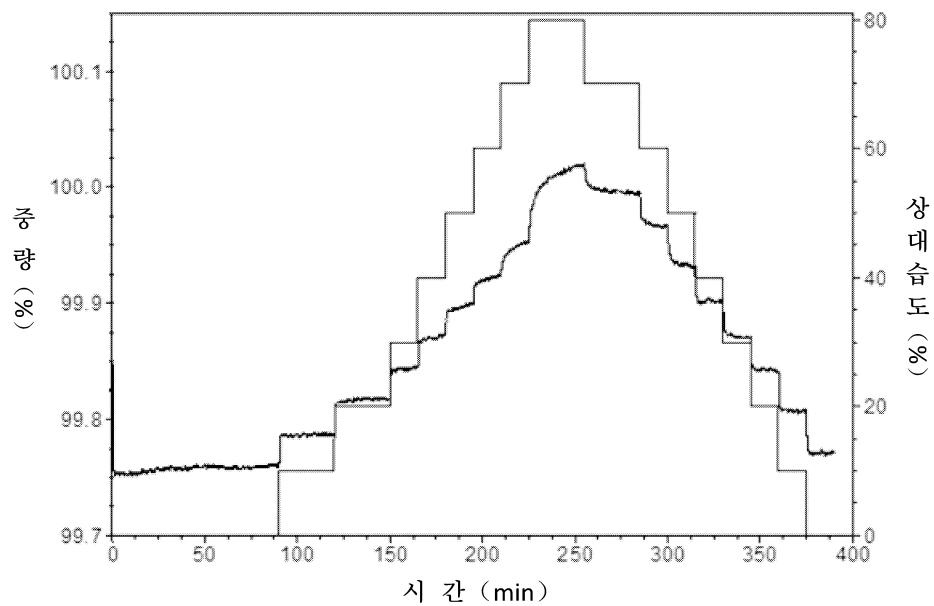
도면24



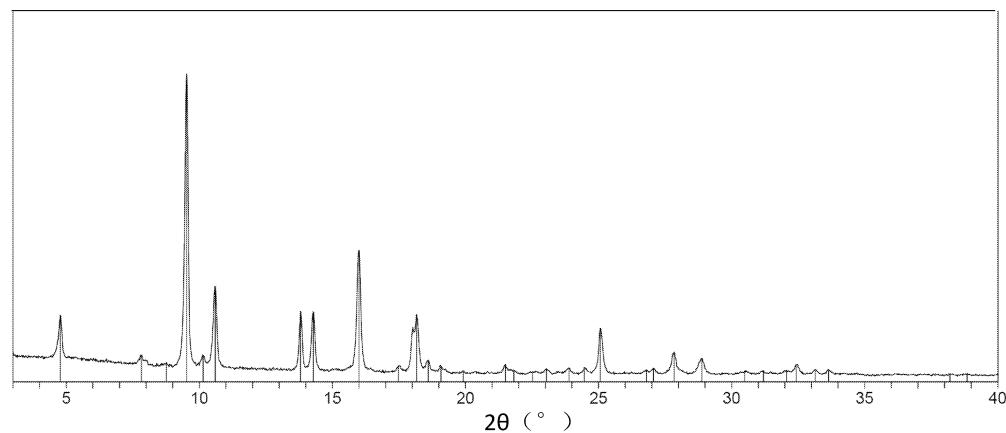
도면25



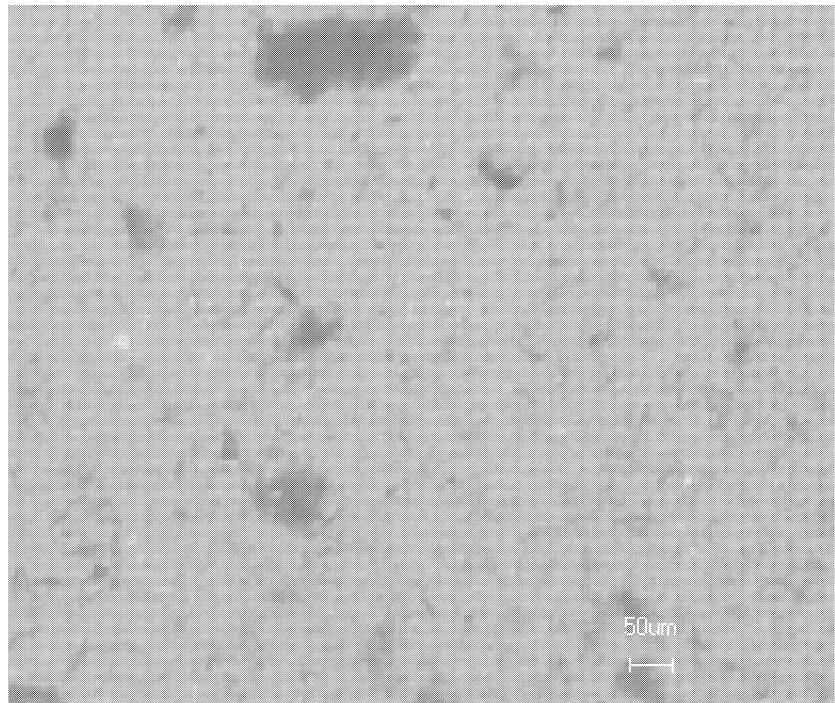
도면26



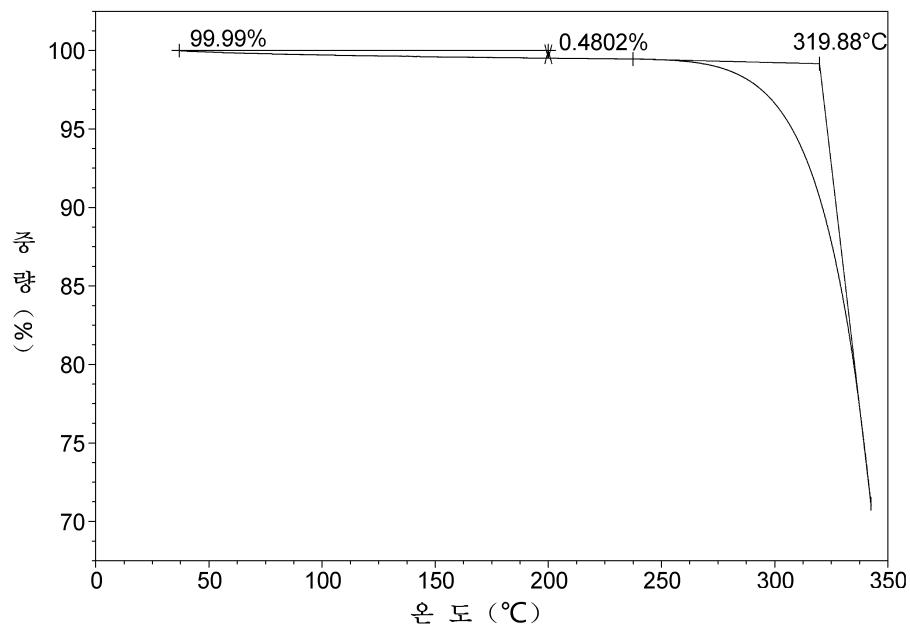
도면27



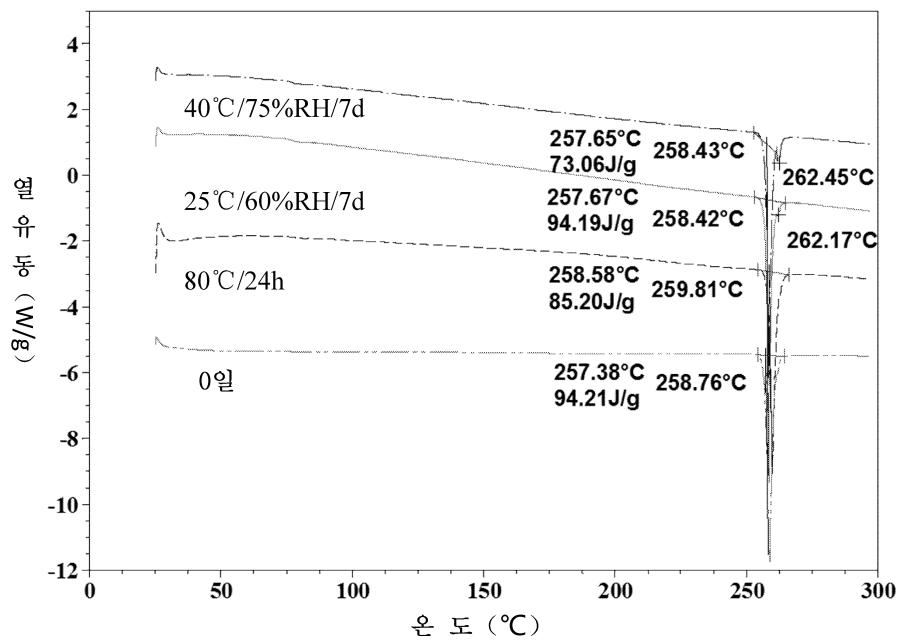
도면28



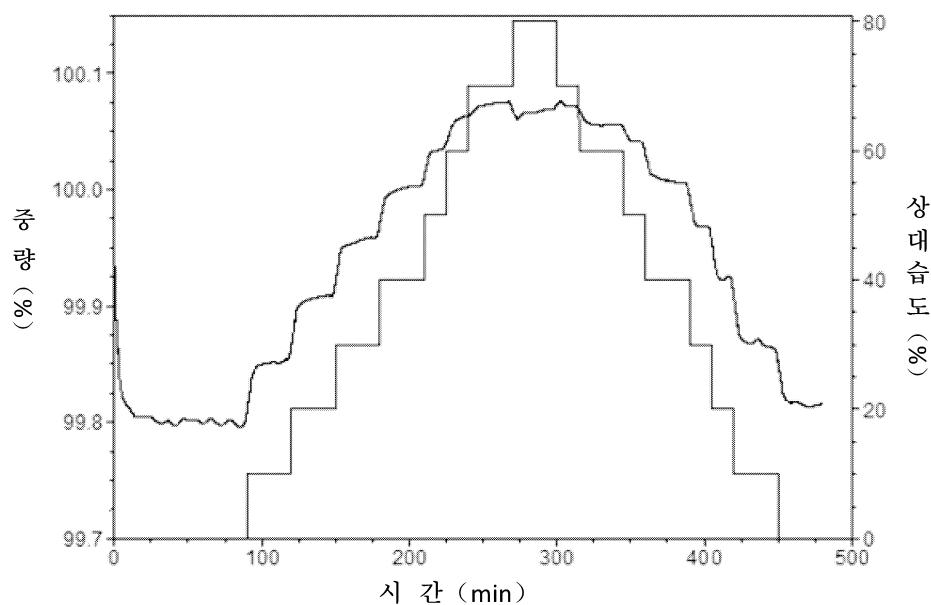
도면29



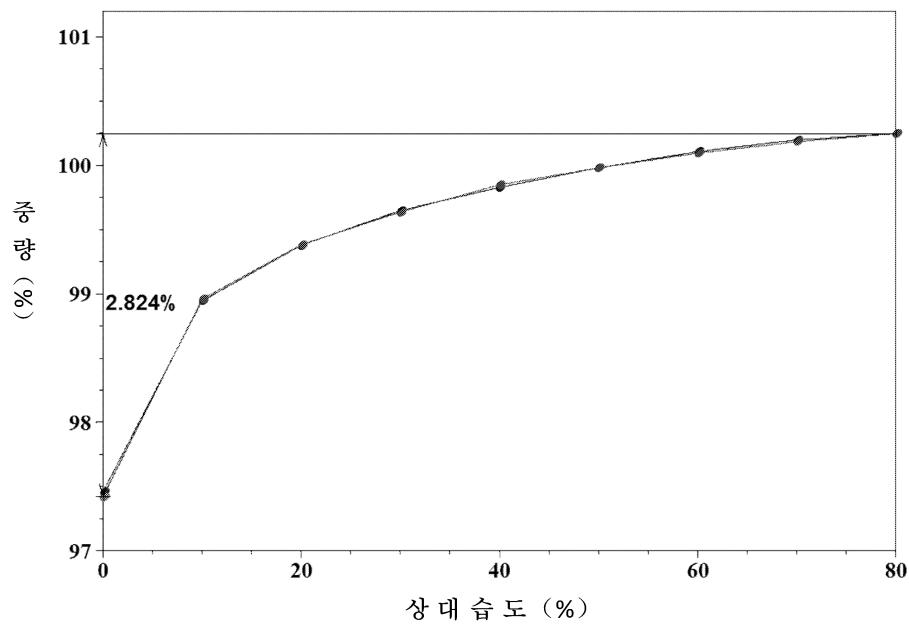
도면30



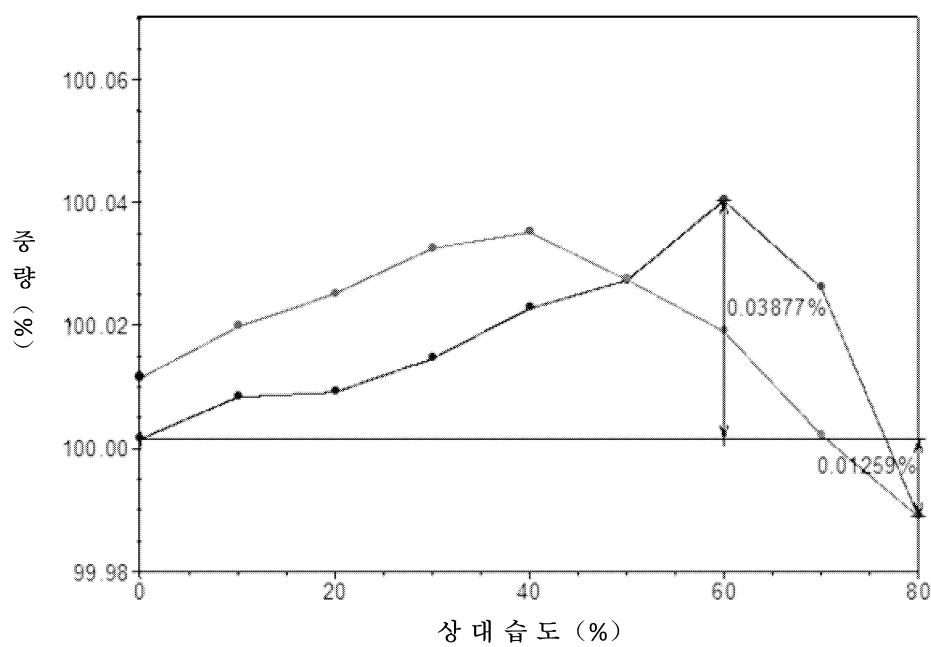
도면31



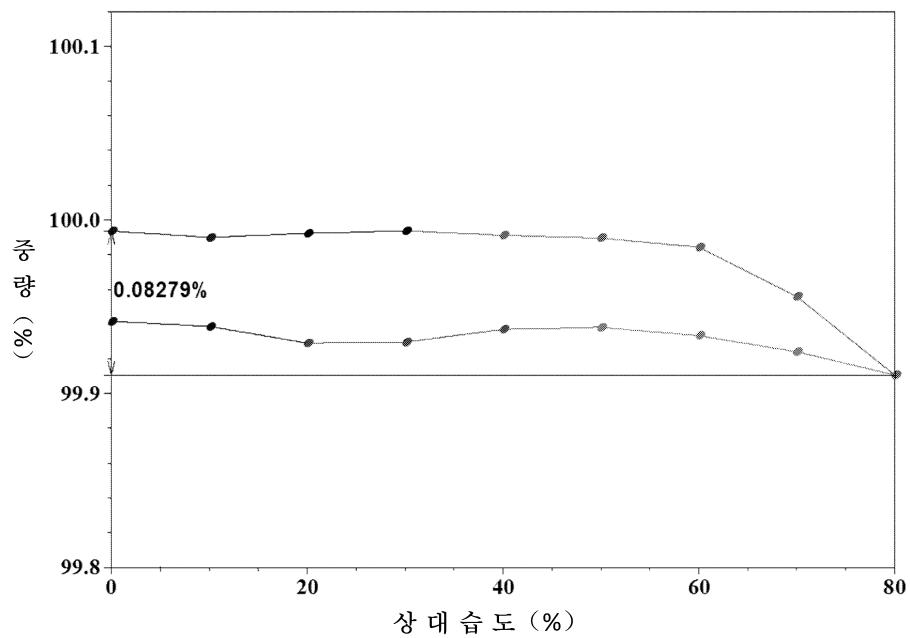
도면32



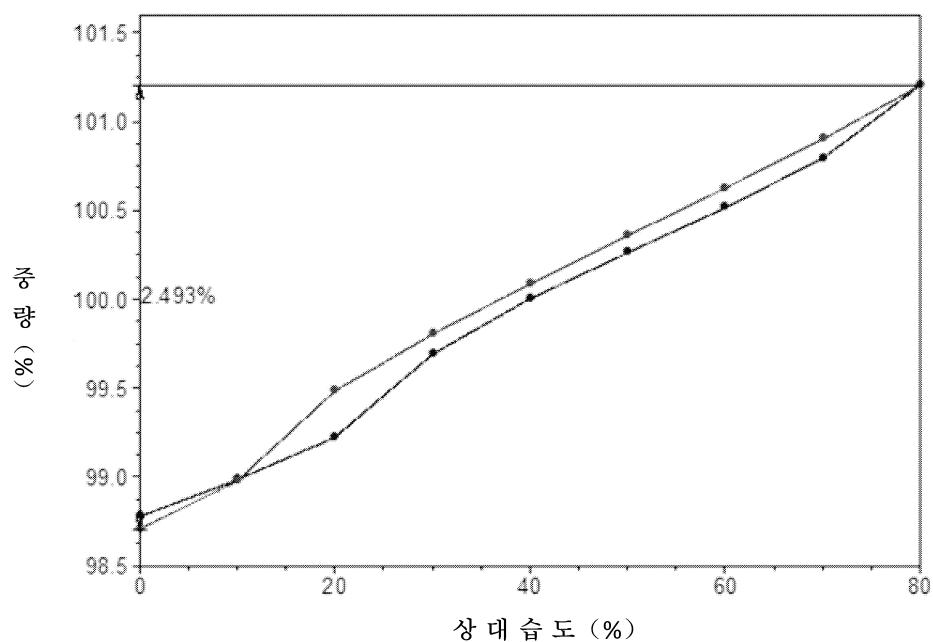
도면33



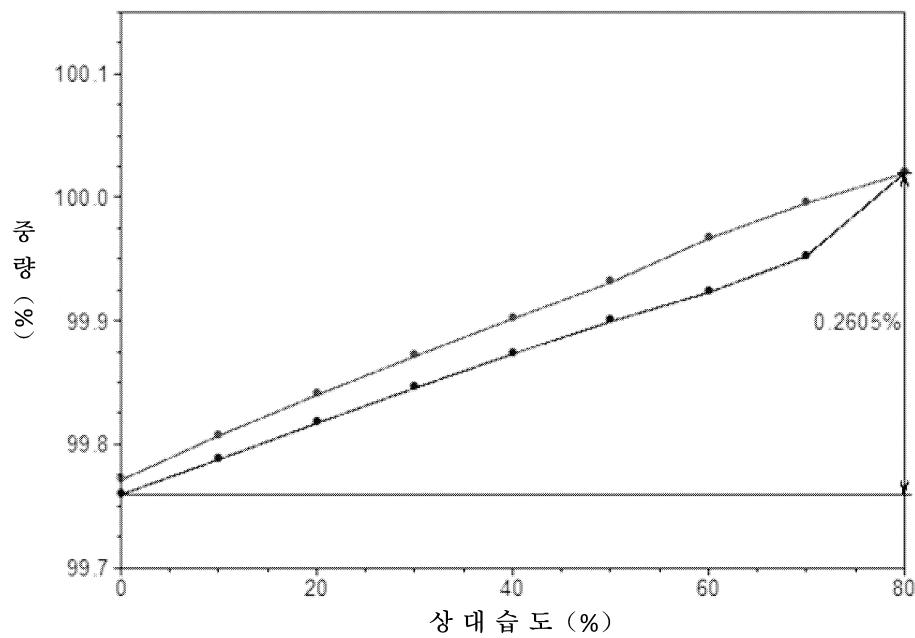
도면34



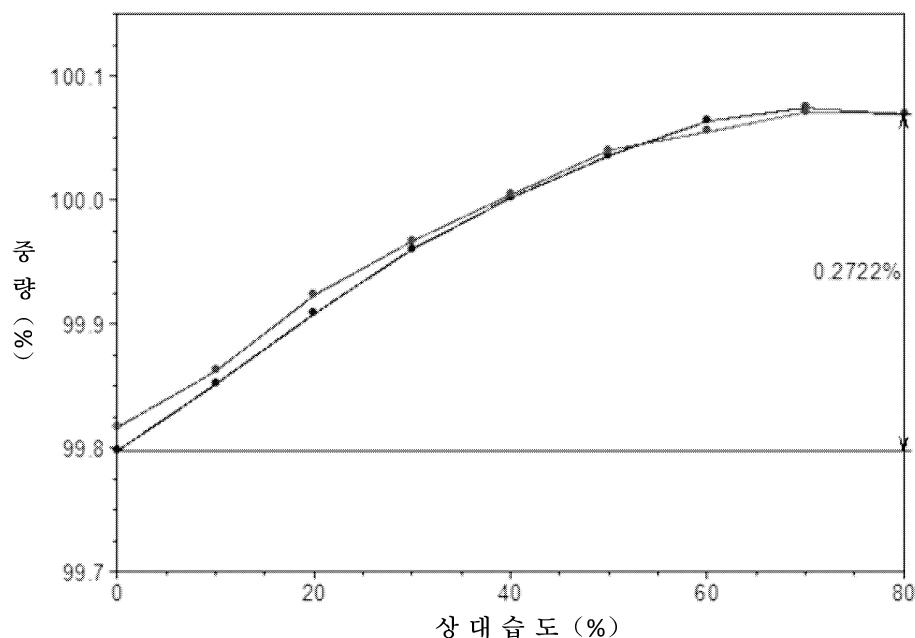
도면35



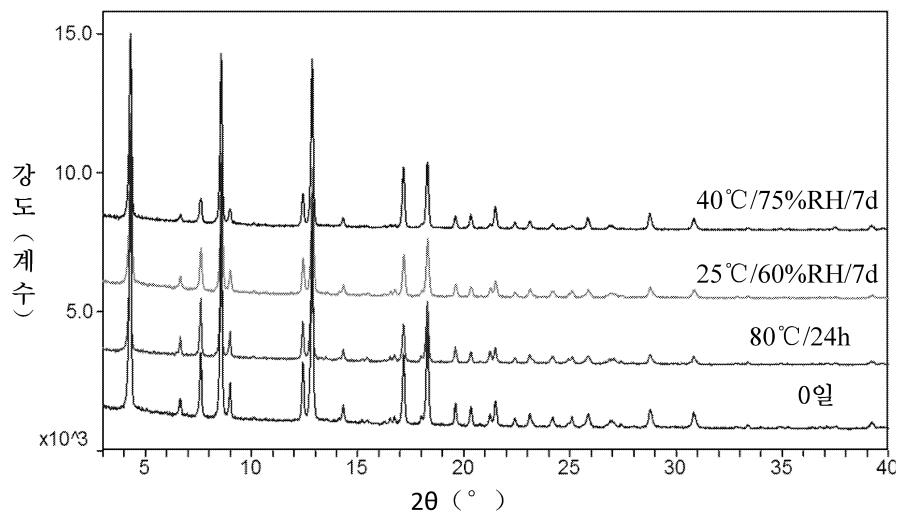
도면36



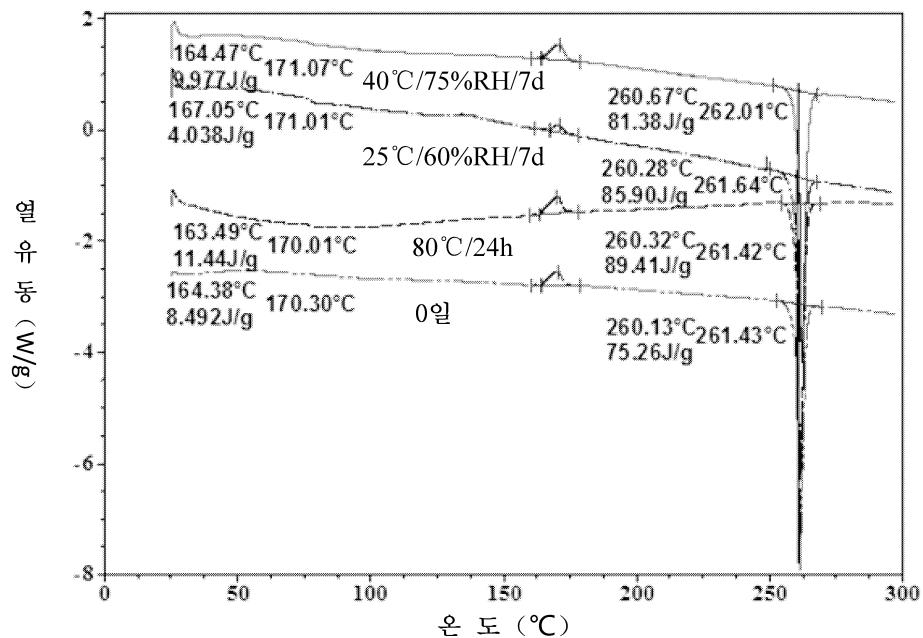
도면37



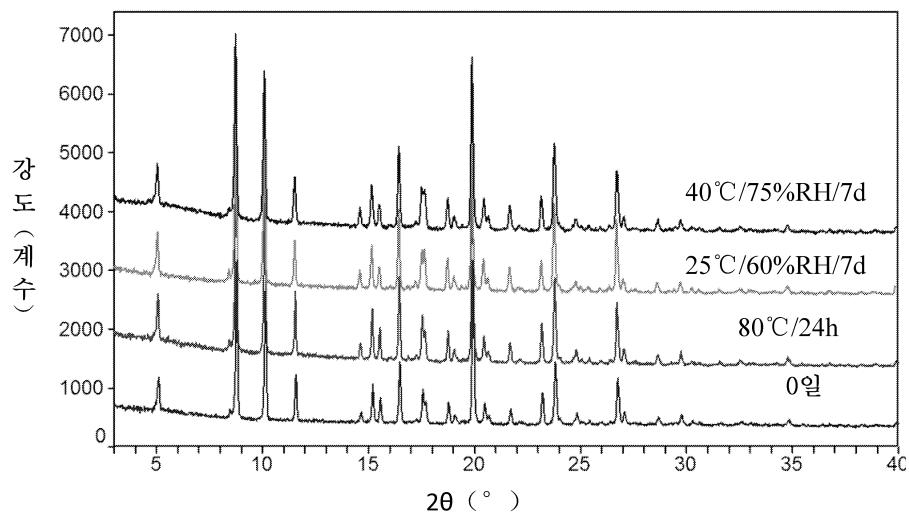
도면38



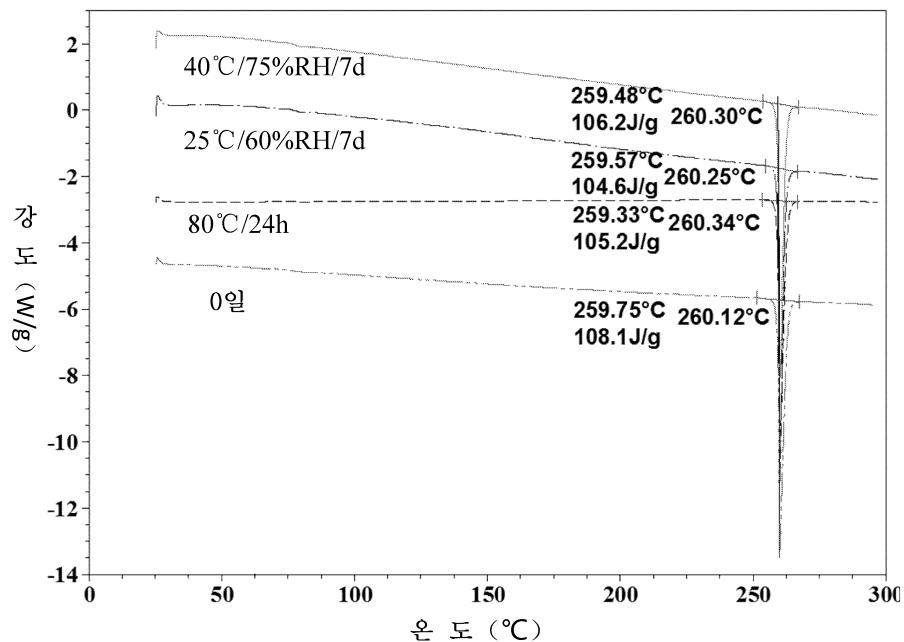
도면39



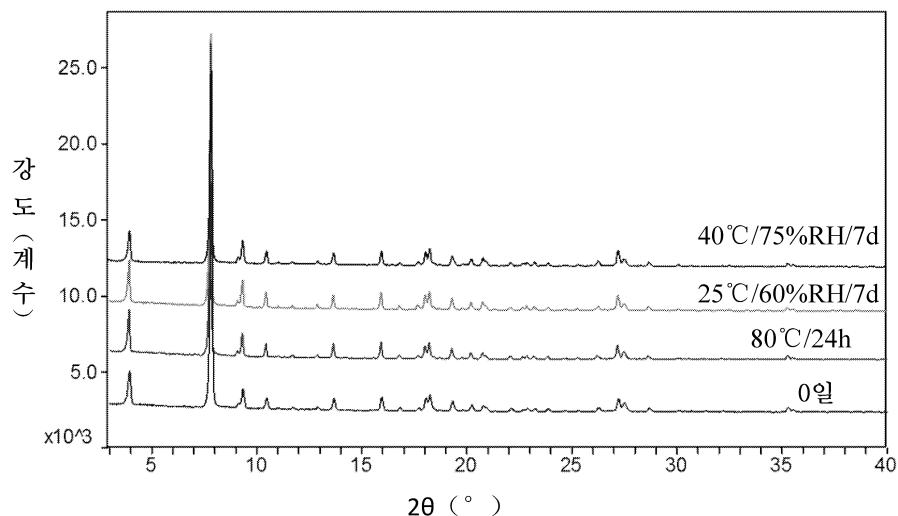
도면40



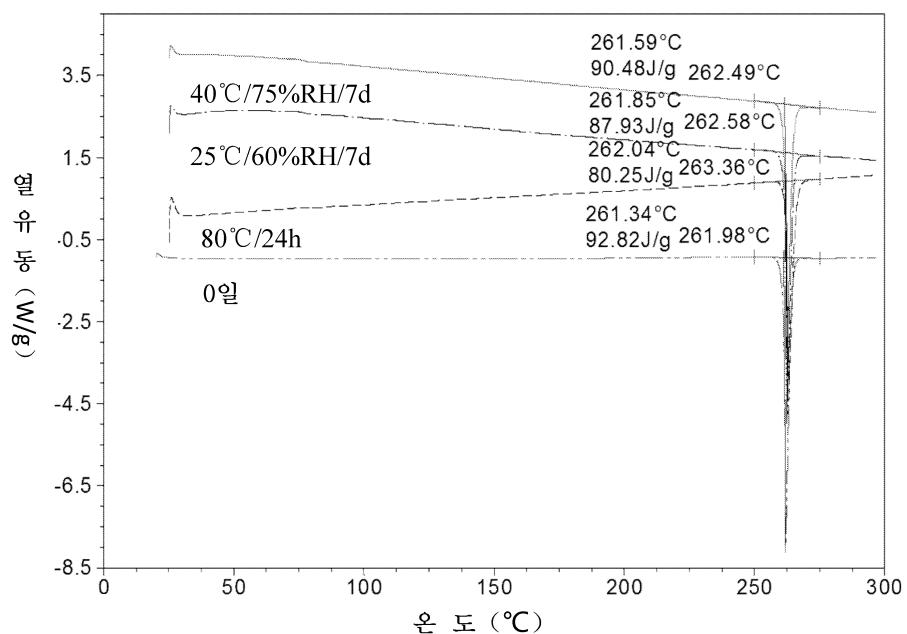
도면41



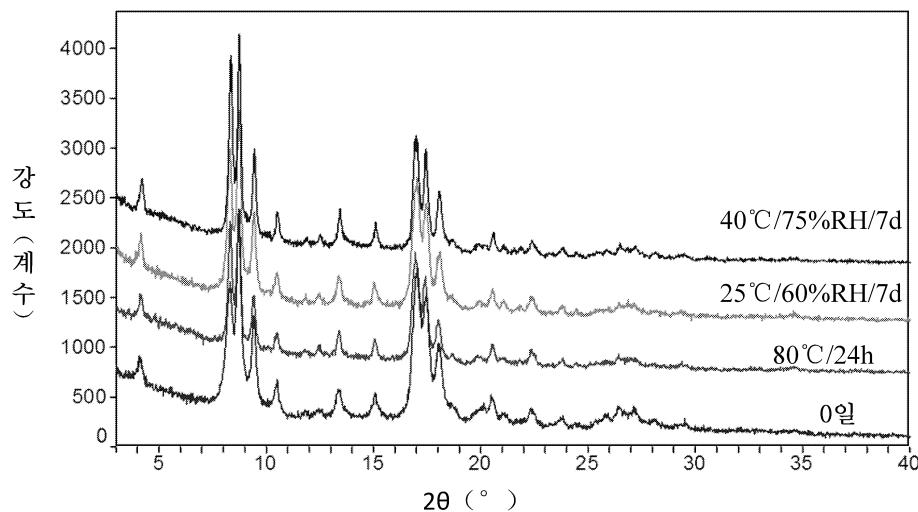
도면42



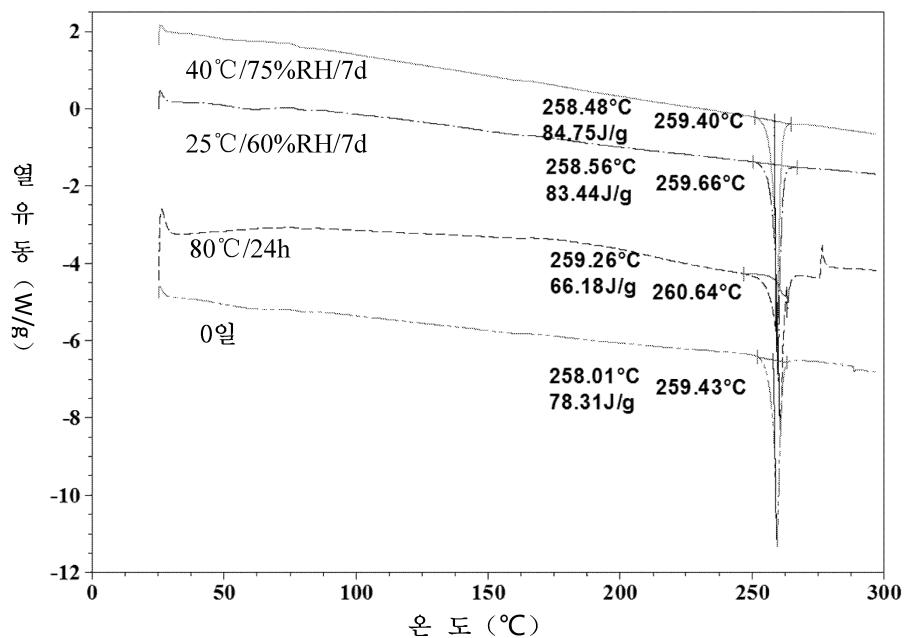
도면43



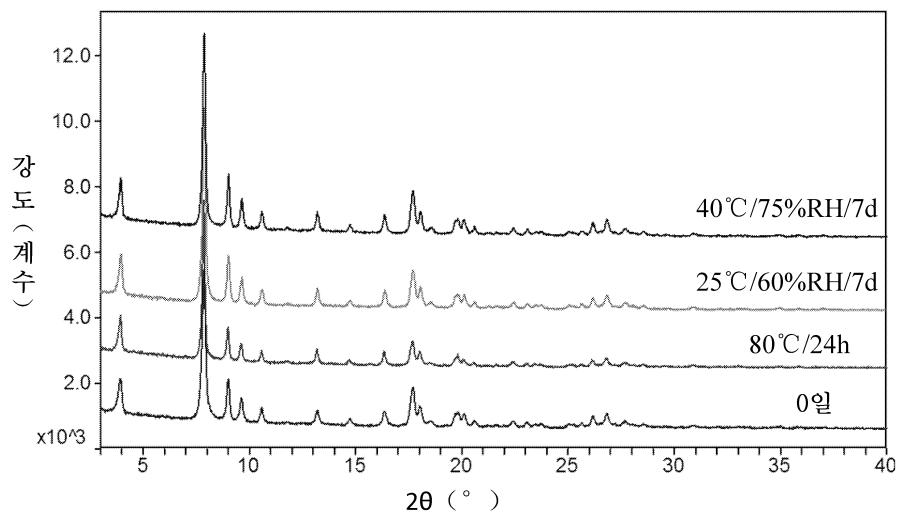
도면44



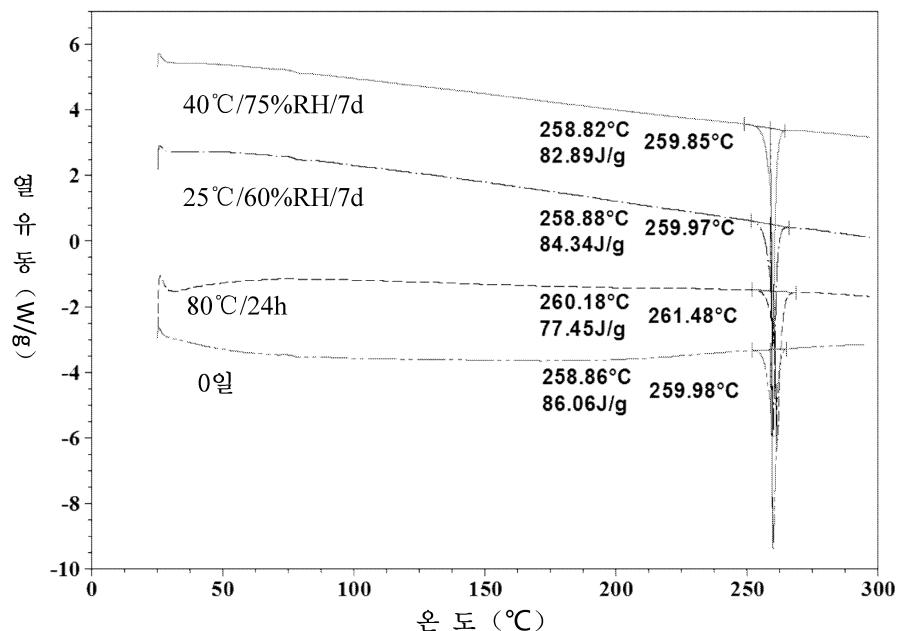
도면45



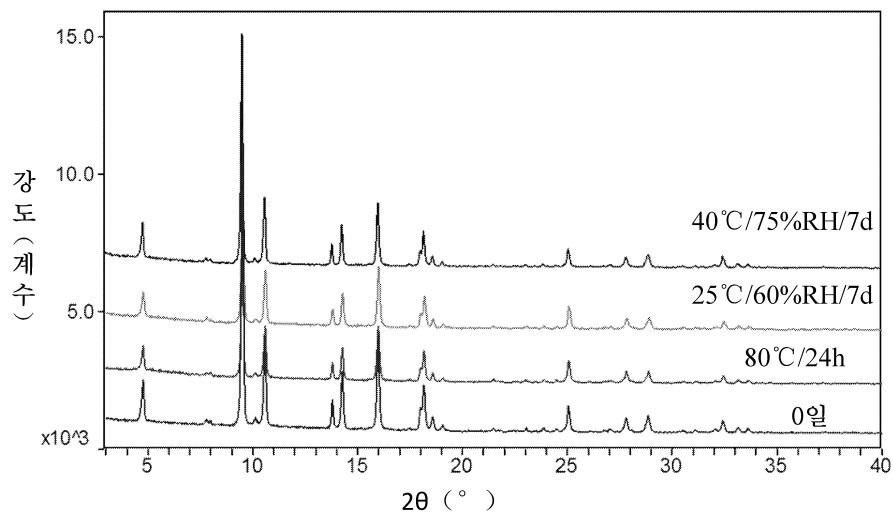
도면46



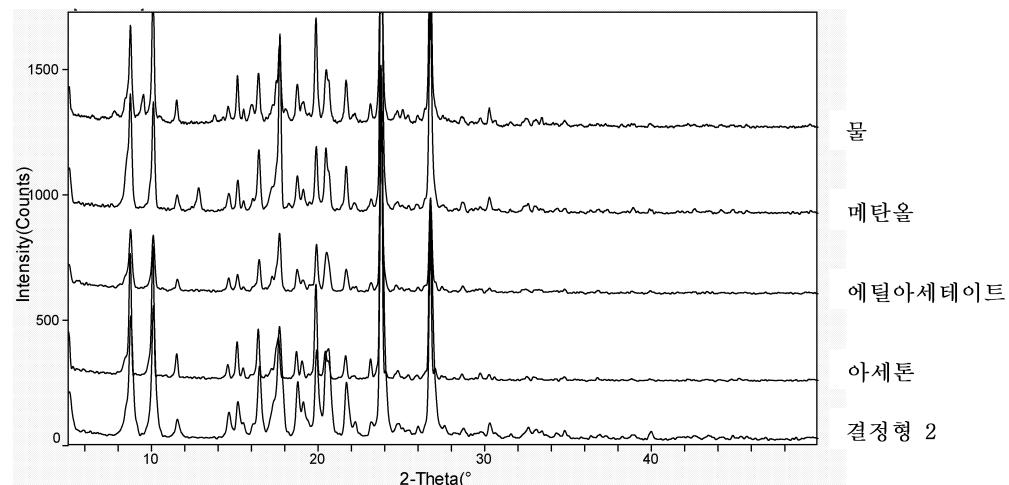
도면47



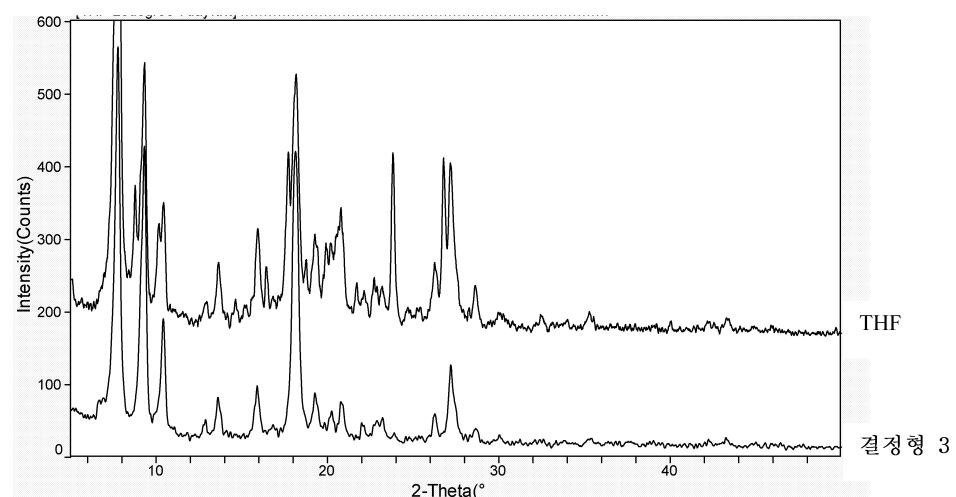
도면48



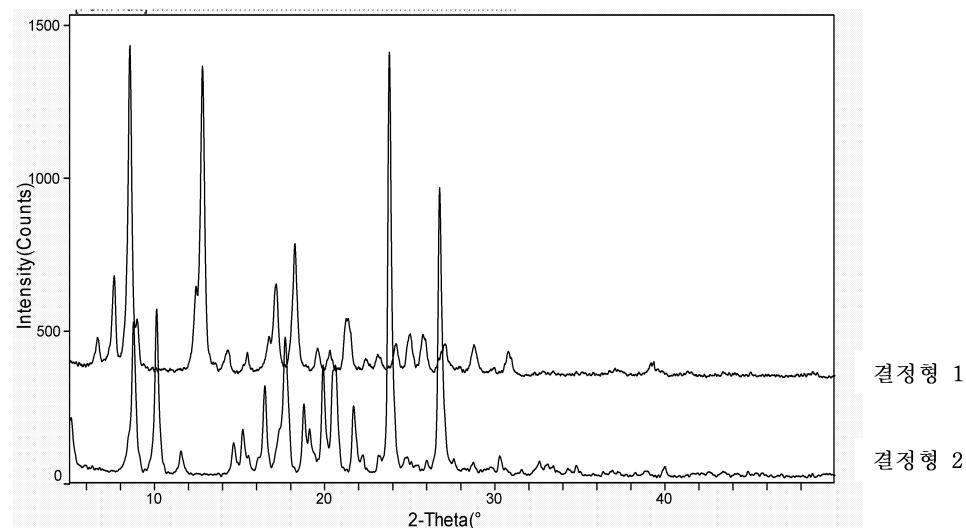
도면49



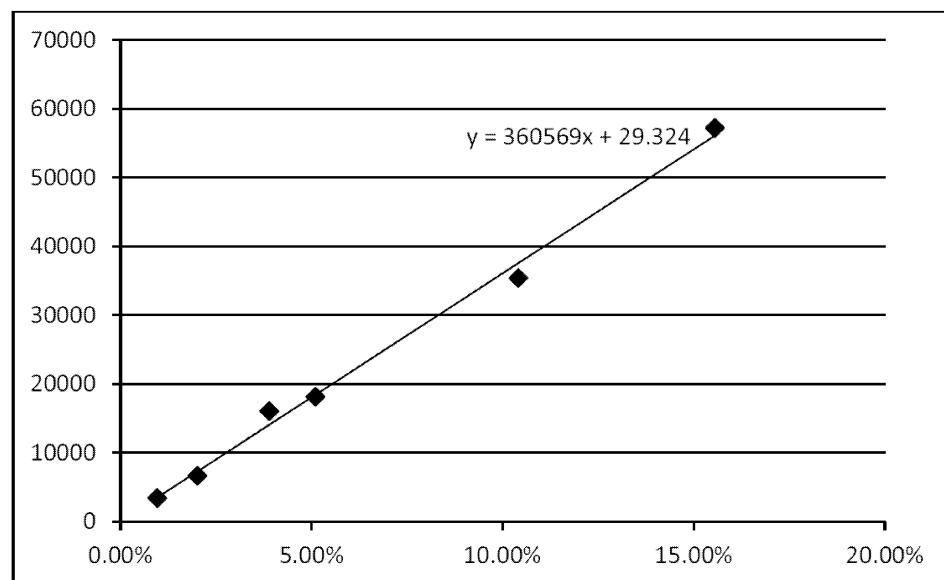
도면50



도면51



도면52



도면53

