(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0107951
(43) 공개일자 2025년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 241/20* (2006.01) *A61K 31/4965* (2006.01)
*A61P 11/00* (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
*A61P 9/00* (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 241/20* (2013.01)
*A61K 31/4965* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7021877(분할)
(22) 출원일자(국제) 2010년06월25일
심사청구일자 2025년06월30일
(62) 원출원 특허 10-2024-7016902
원출원일자(국제) 2010년06월25일
심사청구일자 2024년06월19일
(85) 번역문제출일자 2025년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2010/060798
(87) 국제공개번호 WO 2010/150865
국제공개일자 2010년12월29일
(30) 우선권주장
JP-P-2009-151727 2009년06월26일 일본(JP)
*(뒷면에 계속)*

(71) 출원인
**니뽄 신야쿠 가부시키가이샤**
일본 교토후 6018550 교토시 미나미쿠 깃쇼인니시노쇼몬구치쵸 14
(72) 발명자
**이토우 히데유키**
일본 607-8217 교토후 교토시 야마시나쿠 간슈우지 간린지 96-2
(74) 대리인
**특허법인(유한) 다래**

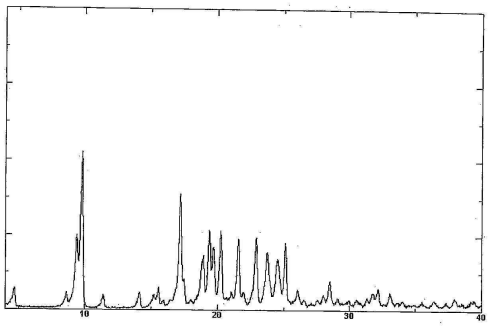
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **결정**

## (57) 요 약

본 발명의 주목적은, 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드(이하, 「화합물 A」라고 함.)의 신규 결정을 제공하는 것에 있다. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 I형 결정. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 II형 결정. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.3도, 9.7도, 16.8도, 20.6도 및 23.5도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 III형 결정.

## 대 표 도



(52) CPC특허분류
***A61P 11/00*** (2018.01)
***A61P 13/12*** (2018.01)
***A61P 17/00*** (2018.01)
***A61P 19/00*** (2018.01)
***A61P 9/00*** (2018.01)
***A61P 9/12*** (2018.01)
*C07B 2200/13* (2013.01)

(30) 우선권주장
JP-P-2009-151728 2009년06월26일 일본(JP)
JP-P-2009-151729 2009년06월26일 일본(JP)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

분말 X선 회절도가 CuKα 방사선을 이용하여 얻어지는 것으로서, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2Θ: 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크를 나타내는 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드의 II형 결정.

### 청구항 2

제1항에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 당뇨병성 신경 장해, 당뇨병성 괴저, 말초 순환 장해, 만성 동맥 폐색증, 간헐성 파행, 강피증, 혈전증, 폐고혈압증, 심근경색, 협심증, 사구체 신염, 당뇨병성 신증, 만성 신부전, 기관지 천식, 간질성 폐렴, 만성 폐색성 폐질환, 뇨세관 간질성 신염, 염증성 장질환, 또는 척추관 협착증에 따르는 증상의 치료제.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 폐고혈압증의 치료제인 치료제.

### 청구항 4

제2항에 있어서, 말초 순환 장해의 치료제인 치료제.

### 청구항 5

제2항에 있어서, 만성 동맥 폐색증의 치료제인 치료제.

### 청구항 6

제2항에 있어서, 간헐성 파행의 치료제인 치료제.

### 청구항 7

제2항에 있어서, 척추관 협착증에 따른 증상의 치료제인 치료제.

### 청구항 8

제2항에 있어서, 상기 간질성 폐렴은 폐섬유증인 치료제.

### 청구항 9

제2항에 있어서, 강피증의 치료제인 치료제.

### 청구항 10

제2항에 있어서, 만성 신부전의 치료제인 치료제.

### 청구항 11

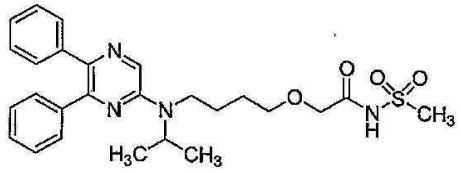
제2항에 있어서, 뇨세관 간질성 신염의 치료제인 치료제.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 2-{4-[N-(5,6-디페닐피라진-2-일)-N-이소프로필아미노]부틸옥시}-N-(메틸술포닐)아세트아미드(이하, 「화합물 A」라고 함.)의 신규 결정에 관한 것이다.

[0002] [화학식 A]



[0003]

## 배 경 기 술

[0004] 화합물 A는, 우수한 PGI2 수용체 작동 작용을 가지며, 혈소판 응집 억제 작용, 혈관 확장 작용, 기관지근 확장 작용, 지질 침착 억제 작용, 백혈구 활성화 억제 작용 등, 여러 가지의 약효를 나타내는 것이 알려져 있다(예컨대 특허문헌 1 참조).

[0005] 구체적으로는, 화합물 A는, 일과성 뇌허혈 발작(TIA), 당뇨병성 신경 장해, 당뇨병성 괴저, 말초 순환 장해(예컨대 만성 동맥 폐색증, 간헐성 파행, 말초 동맥 색전증, 진동병, 레이노병), 교원병(예컨대 전신성 에리테마토데스, 강피증, 혼합성 결합 조직병, 혈관염 증후군), 경피적 관동맥 형성술(PTCA) 후의 재폐색·재협착, 동맥경화증, 혈전증(예컨대 급성기 뇌혈전증, 폐색전증), 고혈압, 폐고혈압증, 허혈성 질환(예컨대 뇌경색, 심근경색), 협심증(예컨대 안정 협심증, 불안정 협심증), 사구체 신염, 당뇨병성 신증, 만성 신부전, 알레르기, 기관지 천식, 궤양, 욕창(bedsore), 아테렉토미 및 스텐트 유치 등의 관동맥 인터벤션 후의 재협착, 투석에 의한 혈소판 감소, 장기 또는 조직의 섬유화가 관여하는 질환[예컨대 신장 질환(예컨대 뇨세관 간질성 신염), 호흡기 질환(예컨대 간질성 폐렴(폐섬유증), 만성 폐색성 폐질환 등), 소화기 질환(예컨대 간경변, 바이러스성 간염, 만성췌염, 스킬스 위암), 심혈관 질환(예컨대 심근섬유증), 뼈·관절 질환(예컨대 골수섬유증, 류마티스 관절염), 피부 질환(예컨대 수술 후의 반흔, 열상성 반흔, 켈로이드, 비후성 반흔), 산과 질환(예컨대 자궁근종), 비뇨기 질환(예컨대 전립선 비대증), 그 외 질환(예컨대 알츠하이머병, 경화증 복막염, I형 당뇨병, 수술 후 장기 유착)], 발기 부전(예컨대 당뇨병성 발기 부전, 심인성 발기 부전, 정신병성 발기 부전, 만성 신부전에 의한 발기 부전, 전립선 적출을 위한 골반내 수술 후의 발기 부전, 가령(加齢)이나 동맥 경화에 따르는 혈관성 발기 부전), 염증성 장질환(예컨대 궤양성 대장염, 크론병, 장결핵, 허혈성 대장염, 베체트증에 따르는 장궤양), 위염, 위궤양, 허혈성 안질환(예컨대 망막 동맥 폐색증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증), 돌발성 난청, 무혈관성 골괴사, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)(예컨대 디클로페낙, 멜록시캄, 옥사프로진, 나부메톤, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 셀레콕시브) 투여에 따르는 장관 상해(예컨대 십이지장, 소장, 대장에서 발증하는 상해이면 특별히 제한되지 않지만, 예컨대 십이지장, 소장, 대장에서 발생하는 등의 점막 상해나 궤양), 척주관 협착증(예컨대 경부 척주관 협착증, 흉부 척주관 협착증, 요부 척주관 협착증, 광범 척주관 협착증, 선골 협착증)에 따르는 증상(예컨대 마비, 지각 둔마, 동통, 저림, 보행 능력의 저하)의 예방제 또는 치료제로서 유용한 것이 알려져 있다(예컨대 특허문헌 1~6 참조). 또한, 화합물 A는, 유전자 치료 또는 자기 골수 세포 이식 등의 혈관 신생 요법의 촉진제, 말초 혈관 재건술 또는 혈관 신생 요법에서의 혈관 형성 촉진제로서도 유용한 것이 알려져 있다(예컨대 특허문헌 1 참조).

[0006] 상기한 바와 같이, 화합물 A가 각종 질환에 대한 치료약 등으로서 유용한 것이 알려져 있지만, 결정의 존재 유무 등에 대해서는 기재도 시사도 되어 있지 않다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제 공개 제2002/088084호

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개 제2009/157396호

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제 공개 제2009/107736호

(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제 공개 제2009/154246호

(특허문헌 0005) 특허문헌 5: 국제 공개 제2009/157397호

(특허문헌 0006) 특허문헌 6: 국제 공개 제2009/157398호

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명은, 우수한 약효를 갖는 화합물 A의 신규 결정을 제공하는 것을 주목적으로 하는 것이다. 또한, 본 발명은, 상기 결정의 제법, 상기 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것을 목적으로 하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 의약품 원말은, 항상 일정한 작용 효과를 기대할 수 있는 고품질의 것으로서, 공업적으로 취급하기 쉬운 형태의 것이 요구되고 있다.

[0010] 그래서 본 발명자 등은 예의 연구를 거듭한 결과, 화합물 A의 신규 결정을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

[0011] 본 발명에서는, 예컨대 하기 (1)~(4)를 들 수 있다.

[0012] (1) 분말 X선 회절도가 CuKα 방사선(λ=1.54Å)을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 I형 결정(이하, 「본 발명 I형 결정」이라고 함),

[0013] (2) 분말 X선 회절도가 CuKα 방사선(λ=1.54Å)을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 II형 결정(이하, 「본 발명 II형 결정」이라고 함),

[0014] (3) 분말 X선 회절도가 CuKα 방사선(λ=1.54Å)을 이용하여 얻어지는 것으로서, 화합물 A의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 다음의 회절각 2θ: 9.3도, 9.7도, 16.8도, 20.6도 및 23.5도에 회절 피크를 나타내는, 화합물 A의 III형 결정(이하, 「본 발명 III형 결정」이라고 함),

[0015] (4) (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물(이하, 「본 발명 의약 조성물」이라고 함).

[0016] 본 발명의 실시예 및 청구범위에서의 회절 피크의 회절각 2θ를 특정할 때에는, 얻어진 값이 상기 값 ±0.2도의 범위 내로서, 바람직하게는 상기 값 ±0.1도의 범위 내로서 이해해야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명 I형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼 차트를 나타낸다. 종축은 피크 강도(cps)를, 횡축은 회절각(2θ[°])을 나타낸다.

도 2는 본 발명 II형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼 차트를 나타낸다. 종축은 피크 강도(cps)를, 횡축은 회절각(2θ[°])을 나타낸다.

도 3은 본 발명 III형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼 차트를 나타낸다. 종축은 피크 강도(cps)를, 횡축은 회절각(2θ[°])을 나타낸다.

도 4는 본 발명 I형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 나타낸다.

도 5는 본 발명 II형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 나타낸다.

도 6은 본 발명 III형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명 I형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.4도, 9.8도, 17.2도 및 19.4도에 회절 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

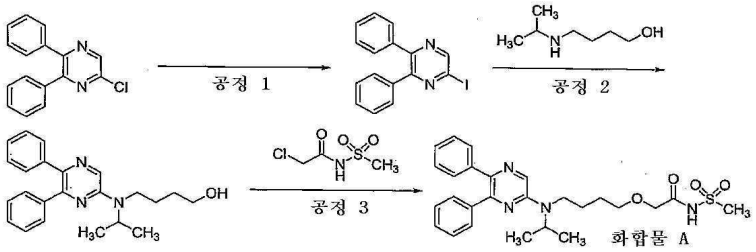
[0019] 본 발명 II형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.0도, 12.9도, 20.7도 및 22.6도에 회절 피크

를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0020] 본 발명 III형 결정은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 적어도 9.3도, 9.7도, 16.8도, 20.6도 및 23.5도에 회절 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0021] A. 화합물 A의 제조

[0022] 화합물 A는, 예컨대 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있지만, 이하에 기재된 제법에 의해서도 제조할 수 있다.

[0023] 


[0024] 공정 1

[0025] 6-클로로-2,3-디페닐피라진과 요오드화나트륨을 반응시키는 것에 의해 6-요오드-2,3-디페닐피라진을 제조할 수 있다. 본 반응은, 산의 존재하에, 유기 용매(예컨대 초산에틸, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 또는 이들의 혼합 용매)중에서 행해진다. 사용되는 산으로서는, 예컨대 초산, 황산, 또는 이들의 혼합산을 들 수 있다. 요오드화나트륨의 사용량으로서는, 예컨대 6-클로로-2,3-디페닐피라진에 대하여 1배 몰량~10배 몰량의 범위 내가 적당하고, 바람직하게는 2배 몰량~3배 몰량의 범위 내이다. 반응 온도는, 사용하는 원료 및 산의 종류에 따라 상이하지만, 통상 60℃~90℃의 범위 내에서 행해진다. 반응 시간은, 사용하는 원료 및 산의 종류, 반응 온도에 따라 상이하지만, 통상 9시간~15시간의 범위 내가 적당하다.

[0026] 공정 2

[0027] 6-요오드-2,3-디페닐피라진과 4-히드록시부틸(이소프로필)아민을 반응시키는 것에 의해 5,6-디페닐-2-[4-히드록시부틸(이소프로필)아미노]피라진을 제조할 수 있다. 본 반응은, 염기의 존재하에, 유기 용매(예컨대 설포란, N-메틸피롤리돈, N, N-디메틸이미다졸리디논, 디메틸설폭시드 또는 이들의 혼합 용매)중에서 행해진다. 사용되는 염기로서는, 예컨대 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 이들의 혼합 염기를 들 수 있다. 4-히드록시부틸(이소프로필)아민의 사용량으로서는, 예컨대 6-요오드-2,3-디페닐피라진에 대하여 1.5배 몰량~5.0배 몰량의 범위 내가 적당하고, 바람직하게는 2배 몰량~3배 몰량의 범위 내이다. 반응 온도는, 사용하는 원료 및 염기의 종류에 따라 상이하지만, 통상 170℃~200℃의 범위 내에서 행해진다. 반응 시간은, 사용하는 원료 및 염기의 종류, 반응 온도에 따라 상이하지만, 통상 5시간~9시간의 범위 내가 적당하다.

[0028] 공정 3

[0029] 5,6-디페닐-2-[4-히드록시부틸(이소프로필)아미노]피라진과 N-(2-클로로아세틸)-메탄술폰아미드를 반응시키는 것에 의해 화합물 A를 제조할 수 있다. 본 반응은, 염기 존재하에, 유기 용매(N-메틸피롤리돈, 2-메틸-2-프로판올 또는 이들의 혼합 용매)중에서 행해진다. 사용되는 염기는, 예컨대 칼륨 t-부톡시드, 나트륨 t-부톡시드 또는 이들의 혼합 염기를 들 수 있다. N-(2-클로로아세틸)-메탄술폰아미드의 사용량으로서는, 예컨대 5,6-디페닐-2-[4-히드록시부틸(이소프로필)아미노]피라진에 대하여 2배 몰량~4배 몰량의 범위 내가 적당하고, 바람직하게는 2배 몰량~3배 몰량의 범위 내이다. 반응 온도는, 사용하는 원료 및 염기의 종류에 따라 상이하지만, 통상 -20℃~20℃의 범위 내에서 행해진다. 반응 시간은, 사용하는 원료 및 염기의 종류, 반응 온도에 따라 상이하지만, 통상 0.5시간~2시간의 범위 내가 적당하다.

[0030] 상기 화합물 A의 제법에서 원료로서 이용되는 각 화합물은, 공지 화합물이거나, 또는 공지의 방법에 준하여 제조할 수 있다.

[0031] B. 본 발명 I형 결정, 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정(이하, 통합하여 「본 발명 결정」이라고 함.)의 제조

[0032] (I) 본 발명 I형 결정의 제조

[0033] 본 발명 I형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0034] (1) 용해 공정

[0035] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 알코올계 용매, 알코올계 용매와 케톤계 용매의 혼합 용매가 적당하다. 본 공정에 사용할 수 있는 알코올계 용매로서는, 예컨대 메탄올, 에탄올, 또는 2-프로판올이 적당하고, 에탄올이 바람직하다. 본 공정에서 사용할 수 있는 케톤계 용매로서는, 예컨대 메틸에틸케톤이 적당하다.

[0036] 특히, 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 에탄올 또는 에탄올과 메틸에틸케톤의 혼합 용매가 바람직하다. 에탄올과 메틸에틸케톤의 혼합 용매의 혼합비로서는, 예컨대 메틸에틸케톤에 대하여 에탄올이 1.5배(v/v)～100배(v/v)의 범위 내가 적당하고, 3배(v/v)～50배(v/v)의 범위 내가 바람직하며, 6배(v/v)～20배(v/v)의 범위 내가 보다 바람직하다.

[0037] 본 공정에 사용할 수 있는 용매의 전량은, 화합물 A에 대하여 2배(mL/g)～30배(mL/g)의 범위 내가 바람직하고, 3배(mL/g)～20배(mL/g)의 범위 내가 보다 바람직하고, 예컨대 4배(mL/g)～15배(mL/g)의 범위 내가 특히 바람직하다. 가열 온도는 용매의 종류 및 그 사용량에 따라 상이하지만, 통상 용매의 비점 이하로서, 60℃～100℃의 범위 내가 바람직하고, 70℃～90℃의 범위 내가 특히 바람직하다.

[0038] 본 공정에서, 필요하면, 불용물을 제거하기 위해 화합물 A의 용액을 여과하여도 좋다. 여과중의 결정 석출을 막기 위해, 여과는 가압하에서, 가열 장치를 갖는 로트를 이용하여 실시하는 것이 바람직하다. 여과액에 결정 석출이 보이는 경우에는, 여과 후에 재가열하여 재용해하는 것이 바람직하다.

[0039] (2) 냉각 공정

[0040] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 냉각하여 본 발명 I형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0041] 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, -10℃～50℃의 범위 내가 적당하고, 0℃～20℃의 범위 내가 바람직하며, 0℃～10℃의 범위 내가 보다 바람직하다. 본 공정에서는, 상기 냉각 온도에 도달할 때까지 3시간～95시간 들여 서냉하는 것이 바람직하다.

[0042] 또한, 본 공정에서, 본 발명 I형 결정의 종결정을 첨가하여도 좋지만, 본 발명 I형 결정의 종결정을 첨가하는 경우에는, 용액이 60℃～90℃의 범위 내에 냉각되었을 때에 첨가하는 것이 바람직하다. 본 발명 I형 결정의 종결정의 첨가량은 특별히 묻지 않지만, 화합물 A에 대하여 1 중량%～10 중량%의 범위 내가 바람직하다.

[0043] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0044] 본 공정은, 상기 (2)의 공정에서 얻어지는 석출 결정을 여과, 원심 분리 등 공지의 수단에 의해 채취하고, 건조시키는 공정이다.

[0045] 건조 공정은, 감압 건조, 건조제에 의한 건조 등, 통상법에 의해 행할 수 있고, 감압하에 행하는 것이 바람직하며, 20℃～70℃, 10 ㎜Hg 이하에서 1시간～48시간의 범위 내에서 행하는 것이 보다 바람직하다.

[0046] 또한, 상기 (1)의 공정 후에, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 가열 교반하에서 용매를 증류 제거하여 결정을 일부 석출시킨 후, 상기 공정 (2), (3)을 행하는 것에 의해, 본 발명 I형 결정을 얻을 수 있다. 용매를 증류 제거하는 공정에서, 본 발명 I형 결정을 결정으로서 첨가하여도 좋고, 상기 결정의 첨가량은, 예컨대 상기 (1)의 공정에서 이용되는 화합물 A에 대하여 0.1 중량%～10 중량%의 범위 내가 바람직하다.

[0047] (II) 본 발명 II형 결정의 제조

[0048] 본 발명 II형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0049] (1) 용해 공정

[0050] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 알코올계 용매, 케톤계 용매, 포화 탄화수소계 용매, 에테르계 용매, 물, 또는 이들의 혼합 용매가 적당하다. 혼합 용매로서는, 예컨대 에테르계 용매와 포화 탄화수소계 용매 또는 물과의 혼합 용매, 또는 알코올 용매와 케톤계 용매 또는 물과의 혼합 용매가 바람직하다. 본 공정에 사용할 수 있는 알코올계 용매로서는, 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 1～8의 알코올, 구체적으로는, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 1-부

탄올, 2-부탄올, t-부탄올, 1-펜탄올, 1-헥사놀, 1-헵타놀, 1-옥타놀을 들 수 있다. 본 공정에 사용할 수 있는 에테르계 용매로서는, 예컨대 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산을 들 수 있다. 본 공정에서 사용할 수 있는 포화 탄화수소계 용매로서는, 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 6~8의 알칸, 또는 탄소수 6~8의 시클로알칸, 구체적으로는 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로헥산, 시클로헵탄, 시클로옥탄을 들 수 있다. 본 공정에서 사용할 수 있는 케톤계 용매로서는, 예컨대 직쇄상 또는 분지쇄상의 탄소수 3~8의 것, 구체적으로는, 아세톤, 메틸에틸케톤을 들 수 있다.

[0051] 본 공정에서 사용할 수 있는 용매의 전량으로서는, 예컨대 화합물 A에 대하여 2배(mL/g)~20배(mL/g)의 범위 내가 적당하고, 3배(mL/g)~15배(mL/g)의 범위 내가 바람직하며, 5배(mL/g)~10배(mL/g)의 범위 내가 보다 바람직하다. 가열 온도는, 사용하는 용매의 종류 및 사용량에 따라 상이하지만, 통상 용매의 비점 이하로서, 60℃~90℃의 범위 내가 적당하고, 70℃~80℃의 범위 내가 바람직하다.

[0052] 본 공정에서, 필요하면, 불용물을 제거하기 위해 화합물 A의 용액을 여과하여도 좋다. 여과중의 결정 석출을 막기 위해, 여과는 가압하에서, 가온 장치를 갖는 로트를 이용하여 실시하는 것이 바람직하다. 여과액에 결정 석출이 보이는 경우에는, 여과 후에 재가열하여 재용해하는 것이 바람직하다.

[0053] (2) 냉각 공정

[0054] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 냉각하여 본 발명 II형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0055] 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, 예컨대 -10℃~50℃의 범위 내가 적당하고, 0℃~20℃의 범위 내가 바람직하며, 0℃~10℃의 범위 내가 바람직하다.

[0056] 또한, 본 공정에서, 본 발명 II형 결정의 종결정을 첨가하여도 좋다. 본 발명 II형 결정의 종결정의 첨가량은, 예컨대 이용되는 화합물 A에 대하여 1 중량%~10 중량%의 범위 내가 바람직하다.

[0057] 단, 알코올계 용매, 또는 알코올계 용매와 케톤계 용매의 혼합 용매를 이용하여 본 발명 II형 결정을 제조하는 경우에는, 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액에 본 발명 II형 결정의 종결정을 첨가하여 냉각하거나, 또는 상기 (1)의 공정에서 조제한 용액을 급냉해야 한다. 냉각 속도는, 60℃/시간~600℃/시간의 범위 내가 적당하다.

[0058] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0059] 본 공정은, 상기 (I) 본 발명 I 결정의 제조의 (3) 결정 채취, 건조 공정과 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

[0060] (III) 본 발명 III형 결정의 제조

[0061] 본 발명 III형 결정은, 예컨대 다음에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0062] (1) 용해 공정

[0063] 본 공정은, 화합물 A를 용매에 가열하여 용해시키는 공정이다. 본 공정에서 사용할 수 있는 용매로서는, 예컨대 에스테르계 용매, 방향족 탄화수소계 용매가 적당하다. 본 공정에 사용할 수 있는 에스테르계 용매로서는, 예컨대 탄산디에틸, 초산 n-부틸, 초산이소아밀, 초산 n-아밀이 적당하고, 초산 n-부틸이 바람직하다. 본 공정에서 사용할 수 있는 방향족 탄화수소계 용매로서는, 예컨대 에틸벤젠이 적당하다.

[0064] 본 공정에서 사용할 수 있는 용매의 전량으로서는, 화합물 A에 대하여 5배(ml/g)~30배(ml/g)의 범위 내가 적당하고, 7배(ml/g)~20배(ml/g)의 범위 내가 바람직하며, 10배(ml/g)~15배(ml/g)의 범위 내가 보다 바람직하다. 가열 온도는, 용매의 종류 및 사용량에 따라 상이하지만, 통상, 용매의 비점 이하로서, 40℃~90℃의 범위 내가 적당하며, 50℃~80℃의 범위 내가 바람직하다.

[0065] 본 공정에서, 필요하면, 불용물을 제거하기 위해 화합물 A의 용액을 여과하여도 좋다. 여과중의 결정 석출을 막기 위해, 여과는 가압하에서, 가온 장치를 갖는 로트를 이용하여 실시하는 것이 바람직하다. 여과액에 결정 석출이 보이는 경우에는, 여과 후에 재가열하여 재용해하는 것이 바람직하다.

[0066] (2) 냉각 공정

[0067] 본 공정은, 상기 (1)의 공정에서 조정한 용액을 냉각하여 본 발명 III형 결정을 석출시키는 공정이다. 본 공정은, 가온 기능 및 교반 기능을 갖는 정석 장치를 사용하는 것이 바람직하다.

[0068] 냉각 속도는 0.5℃/시간~120℃/시간의 범위 내가 적당하다. 냉각 온도(석출 결정을 채취할 때의 온도)는, -10

℃～30℃의 범위 내가 적당하고, 0℃～20℃의 범위 내가 바람직하며, 0℃～10℃의 범위 내가 보다 바람직하다.

[0069] (3) 결정 채취, 건조 공정

[0070] 본 공정은, 상기 (I) 본 발명 I 결정의 제조의 (3) 결정 채취, 건조 공정과 같은 방법에 의해 행할 수 있다.

[0071] C. 의약 용도·본 발명 의약 조성물

[0072] 본 발명에 따른 화합물 A는, 우수한 PGI2 수용체 작동 작용을 가지며, 혈소판 응집 억제 작용, 혈관 확장 작용, 기관지근 확장 작용, 지질 침착 억제 작용, 백혈구 활성화 억제 작용 등, 여러 가지의 약효를 나타낸다(예컨대 특허문헌 1 참조).

[0073] 따라서, 본 발명 결정 또는 본 발명 의약 조성물은, 일과성 뇌허혈 발작(TIA), 당뇨병성 신경 장해, 당뇨병성 괴저, 말초 순환 장해(예컨대 만성 동맥 폐색증, 간헐성 파행, 말초 동맥 색전증, 진동병, 레이노병), 교원병(예컨대 전신성 에리테마토데스, 강피증, 혼합성 결합 조직병, 혈관염 증후군), 경피적 관동맥 형성술(PTCA) 후의 재폐색·재협착, 동맥 경화증, 혈전증(예컨대 급성 기뇌 혈전증, 폐색전증), 고혈압, 폐고혈압증, 허혈성 질환(예컨대 뇌경색, 심근경색), 협심증(예컨대 안정 협심증, 불안정 협심증), 사구체 신염, 당뇨병성 신증, 만성 신부전, 알레르기, 기관지 천식, 궤양, 욕창(bedsore), 아테렉토미 및 스텐트 유치 등의 관동맥 인터벤션 후의 재협착, 투석에 의한 혈소판 감소, 장기 또는 조직의 섬유화가 관여하는 질환[예컨대 신장 질환(예컨대 뇨세관 간질성 신염), 호흡기 질환(예컨대 간질성 폐렴(폐섬유증), 만성 폐색성 폐질환 등), 소화기 질환(예컨대 간경변, 바이러스성 간염, 만성 췌염, 스킬스 위암), 심혈관 질환(예컨대 심근섬유증), 뼈·관절 질환(예컨대 골수섬유증, 관절 류마티스), 피부 질환(예컨대 수술 후의 반흔, 열상성 반흔, 켈로이드, 비후성 반흔), 산과 질환(예컨대 자궁근종), 비뇨기 질환(예컨대 전립선 비대증), 그 외 질환(예컨대 알츠하이머병, 경화증 복막염, I형 당뇨병, 수술 후 장기 유착)], 발기 부전(예컨대 당뇨병성 발기 부전, 심인성 발기 부전, 정신병성 발기 부전, 만성 신부전에 의한 발기 부전, 전립선 적출을 위한 골반내 수술 후의 발기 부전, 가령이나 동맥 경화에 따르는 혈관성 발기 부전), 염증성 장질환(예컨대 궤양성 대장염, 크론병, 장결핵, 허혈성 대장염, 베체트증에 따르는 장궤양), 위염, 위궤양, 허혈성 안질환(예컨대 망막 동맥 폐색증, 망막 정맥 폐색증, 허혈성 시신경증), 돌발성 난청, 무혈관성 괴사, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)(예컨대 디클로페낙, 멜록시캄, 옥사프로진, 나부메톤, 인도메타신, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 셀레콕시브) 투여에 따르는 장관 상해(예컨대 십이지장, 소장, 대장에서 발증하는 상해이면 특별히 제한되지 않지만, 예컨대 십이지장, 소장, 대장에 생기는 미란 등의 점막 상해나 궤양), 척주관 협착증(예컨대 경부 척주관 협착증, 흉부 척주관 협착증, 요부 척주관 협착증, 광범 척주관 협착증, 선골 협착증)에 따르는 증상(예컨대 마비, 지각 둔마, 동통, 저림, 보행 능력의 저하)의 예방제 또는 치료제로서 유용하다. 또한, 본 발명 결정 또는 본 발명 의약 조성물은, 유전자 치료 또는 자기 골수 세포 이식 등의 혈관 신생 요법의 촉진제, 말초 혈관 재건술 또는 혈관 신생 요법에서의 혈관 형성 촉진제로서도 유용하다.

[0074] 본 발명 결정을 의약으로서 투여하는 경우, 본 발명 결정을, 그대로 또는 의약적으로 허용되는 무독성이며 불활성인 담체중에, 예컨대 0.1%～99.5%의 범위 내에서, 바람직하게는 0.5%～90%의 범위 내에서 함유하는 것이다.

[0075] 상기 담체로서는, 고형, 반고형 또는 액상의 희석제, 충전제, 그 외 처방용의 조제를 들 수 있다. 이들을 일종 또는 이종 이상 이용할 수 있다.

[0076] 본 발명 의약 조성물은, 고형 또는 액상의 용량 단위로, 분말제, 캡슐제, 정제, 당의정, 과립제, 산제, 현탁제, 액제, 시럽제, 엘릭시르제, 트로키제 등의 경구 투여 제제, 주사제, 좌제 등의 비경구 제제의 어느 형태나 취할 수 있다. 서방성 제제여도 좋다. 이들 중에서, 특히 정제 등의 경구 투여 제제가 바람직하다.

[0077] 분말제는, 본 발명 결정을 적당한 미세도로 하는 것에 의해 제조할 수 있다.

[0078] 산제는, 본 발명 결정을 적당한 미세도로 하고, 이어서 마찬가지로 미세하게 한 의약용 담체, 예컨대 전분, 만니톨과 같은 가식성 탄수화물과 혼합하는 것에 의해 제조할 수 있다. 임의로 풍미료, 보존제, 분산제, 착색제, 향료 등을 첨가할 수 있다.

[0079] 캡슐제는, 우선 전술한 바와 같이 하여 분말형이 된 분말제나 산제 또는 정제의 항에서 진술하도록 과립화한 것을, 예컨대 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐 외피 안에 충전하는 것에 의해 제조할 수 있다.

[0080] 윤택제나 유동화제, 예컨대 콜로이드형의 실리카, 탈크, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 고형의 폴리에틸렌글리콜을 분말형이 된 분말제나 산제와 혼합하고, 그 후, 충전 조작을 행하는 것에 의해 제조할 수 있다. 붕괴제나 가용화제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰

로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치나트륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨을 첨가하면, 캡슐제가 섭취되었을 때의 의약의 유효성을 개선할 수 있다. 또한, 본 발명 결정의 미분말을 식물유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 계면활성제중에 현탁 분산하고, 이것을 젤라틴 시트로 둘러싸 연질 캡슐제로 할 수도 있다.

[0081] 정제는, 분말화된 본 발명 결정에 부형제를 가하여 분말 혼합물을 만들어, 과립화 또는 슬래그화하고, 이어서 붕괴제 또는 활택제를 가한 후, 타정하는 것에 의해 제조할 수 있다.

[0082] 분말 혼합물은, 적당히 분말화된 본 발명 결정을 희석제나 기제와 혼합하는 것에 의해 제조할 수 있다. 필요에 따라, 결합제(예컨대 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올), 용해 지연화제(예컨대 파라핀), 재흡수제(예컨대 4급염), 흡착제(예컨대 벤토나이트, 카올린) 등을 첨가할 수 있다.

[0083] 분말 혼합물은, 우선 결합제, 예컨대 시럽, 전분풀, 아라비아고무, 셀룰로오스 용액 또는 고분자 물질 용액으로 적셔, 교반 혼합하고, 이것을 건조, 분쇄하여 과립으로 할 수 있다. 이와 같이 분말을 과립화하는 대신에, 우선 타정기에 건 후, 얻어지는 불완전한 형태의 슬래그를 분쇄하여 과립으로 하는 것도 가능하다. 이와 같이 하여 만들어지는 과립에, 윤택제로서 스테아르산, 스테아르산염, 탈크, 미네랄 오일 등을 첨가하는 것에 의해, 서로 부착되는 것을 막을 수 있다.

[0084] 또한, 정제는, 전술과 같이 과립화나 슬래그화의 공정을 거치지 않고, 본 발명 결정을 유동성의 불활성 담체와 혼합한 후에 직접 타정하는 것에 의해서도 제조할 수 있다.

[0085] 이렇게 하여 제조된 정제에 필름 코팅이나 당의를 실시할 수 있다. 셸락의 밀폐 피막으로 이루어지는 투명 또는 반투명의 보호 피막, 당이나 고분자 재료의 피막 및 왁스로 이루어지는 마상 피막도 이용할 수 있다.

[0086] 다른 경구 투여 제제, 예컨대 액제, 시럽제, 트로키제, 엘릭시르제도 또한 그 일정량이 본 발명 결정의 일정량을 함유하도록 용량 단위 형태로 할 수 있다.

[0087] 시럽제는, 본 발명 결정을 적당한 향미 수용액에 용해하여 제조할 수 있다. 엘릭시르제는, 비독성의 알코올성 담체를 이용하는 것에 의해 제조할 수 있다.

[0088] 현탁제는, 본 발명 결정을 비독성 담체중에 분산시키는 것으로부터 제조할 수 있다. 필요에 따라, 가용화제나 유화제(예컨대 에톡시화된 이소스테아릴알코올류, 폴리옥시에틸렌소르비톨에스테르류), 보존제, 풍미 부여제(예컨대 페퍼민트유, 사카린) 등을 첨가할 수 있다.

[0089] 필요하면, 경구 투여를 위한 용량 단위 처방을 마이크로 캡슐화할 수 있다. 상기 처방은 또한, 피막을 하거나, 고분자·왁스 등 속에 매립하거나 함으로써 작용 시간의 연장이나 지속 방출을 초래할 수도 있다.

[0090] 비경구 투여 제제는, 피하·근육 또는 정맥내 주사로 한 액상 용량 단위 형태, 예컨대 용액이나 현탁액의 형태를 취할 수 있다. 상기 비경구 투여 제제는, 본 발명 결정의 일정량을, 주사의 목적에 적합한 비독성의 액상 담체, 예컨대 수성이나 유성의 매체에 현탁하거나 또는 용해하고, 이어서 상기 현탁액 또는 용액을 멸균하는 것에 의해 제조할 수 있다. 또한, 안정제, 보존제, 유화제 등을 첨가할 수도 있다.

[0091] 좌제는, 본 발명 결정을 저융점의 물에 가용 또는 불용의 고체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜, 카카오지, 반합성의 유지[예컨대 위텝솔(등록상표)], 고급 에스테르류(예컨대 팔미틴산미리스틸에스테르) 또는 이들의 혼합물에 용해 또는 현탁시켜 제조할 수 있다.

[0092] 투여량은, 체중, 연령 등의 환자의 상태, 투여 경로, 병의 성질과 정도 등에 따라 상이하지만, 일반적으로는, 성인에 대하여, 본 발명 결정의 양으로서, 1일당 0.001 ㎎~100 ㎎의 범위 내가 적당하고, 0.01 ㎎~10 ㎎의 범위 내가 바람직하다.

[0093] 경우에 따라서는, 이 이하로 충분하고, 또한 반대로 이 이상의 용량을 필요로 하는 경우도 있다. 또한, 1일 1회 내지 수회의 투여 또는 1일 내지 수일간의 간격으로 투여할 수 있다.

[0094] **[실시예]**

[0095] 이하에, 실시예, 시험예를 들어 본 발명을 더 자세히 설명하지만, 본 발명은, 이들에 전혀 한정되는 것이 아니다.

[0096] 분말 X선 회절 스펙트럼은, RINT-UltimaIII((주)리가크제)(타겟: Cu, 전압: 40 kV, 전류: 40 ㎃, 스캔 스피드: 4도/분)에 의해 측정하였다.

[0097] 실시예 1 본 발명 I형 결정의 제조

[0098] 화합물 A(40 g)에 에탄올(440 mL)을 가하여, 100℃~110℃의 유욕에서 가열하면서 교반하고, 화합물 A를 용해한 후, 에탄올(280 mL)을 증류 제거하였다. 얻어진 농축액을 80℃의 수욕에서 가열 환류시키면서 1시간 교반하였다. 교반하면서 10℃까지 20시간 들여 서냉하고, 석출한 결정을 여과하여 취했다. 얻어진 결정을 소량의 에탄올(48 mL)로 세정하고, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 I형 결정(38.93 g, 97.3%)을 얻었다. 본 발명 I형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도 1에 도시한다.

[0099] 융점: 140.4℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

[0100] 실시예 2 본 발명 I형 결정의 제조

[0101] 화합물 A(20 g)에 에탄올(99 g)과 메틸에틸케톤(11 g)을 가하여, 77℃로 가열하고 화합물 A를 용해한 후, 10℃까지 20시간 들여 서냉하였다. 냉각중에, 본 발명 I형 결정을 소량 첨가하였다. 냉각 후, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 에탄올로 세정한 후, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 I형 결정(18.72 g, 93.6%)을 얻었다.

[0102] 실시예 3 본 발명 II형 결정의 제조

[0103] 화합물 A(100 g)에 에탄올(550 g)과 메틸에틸케톤(55 g)을 가하여 77℃로 가열하고, 가열시 가압 여과를 행하였다. 얻어진 여과액을 교반하면서, 70℃부터 0℃까지 30분 들여 냉각하고, 0℃ 도달 후, 0℃에서 2.5시간 교반하였다. 석출 결정을 여과하여 취하고, 에탄올(200 mL)로 세정 후, 감압 건조하였다. 얻어진 결정(20 g)에 에탄올(99 g)과 메틸에틸케톤(11 g)을 가하여 70℃로 가열하고, 70℃에서 1시간 유지한 후, 10℃까지 20시간 들여 서냉하며, 10℃에 도달한 후, 10℃에서 1시간 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, 에탄올(40 mL)로 세정 후, 감압 건조하여 본 발명 II형 결정(18.73 g, 93.7%)을 얻었다. 본 발명 II형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도 2에 도시한다.

[0104] 융점: 135.2℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

[0105] 실시예 4 본 발명 II형 결정의 제조

[0106] 화합물 A(20 g)에 에탄올(99 g)과 메틸에틸케톤(11 g)을 가하여, 77℃로 가열하여 화합물 A를 용해한 후, 10℃까지 냉각하였다. 냉각중에, 본 발명 II형 결정을 소량 첨가하였다. 냉각 후, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 에탄올로 세정한 후, 60℃에서 감압 건조하여 본 발명 II형 결정(19.70 g, 98.5%)을 얻었다.

[0107] 실시예 5 본 발명 III형 결정의 제조

[0108] 화합물 A(36.7 g)에 초산 n-부틸(500 mL)을 가하여, 75℃로 가열하고, 화합물 A를 용해한 후, 5℃까지 냉각하였다. 계속하여, 60℃로 가열하고, 5℃까지 냉각하는 조작을 행하며, 이 조작을 반복하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, 초산이소프로필(50 mL)로 세정하며, 감압 건조하여 본 발명 III형 결정(29.0 g, 79.0%)을 얻었다. 본 발명 III형 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼을 도 3에 도시한다.

[0109] 융점: 138.0℃(일본약국방, 융점 측정법 제1법)

[0110] 이하의 시험예 1~3에서 사용한 본 발명 결정은, 다음에 기재한 방법으로 조정한 것을 사용하였다.

[0111] 본 발명 I형 결정, 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정은, 각각 실시예 2, 실시예 4, 실시예 5와 같은 방법으로 조제한 것이다.

[0112] 시험예 1 입자 직경 측정

[0113] (1) 본 발명 결정의 입자 직경 분포의 측정

[0114] 20 ㎎의 본 발명 결정에 분산매 10 mL를 가하여 섞은 후, 초음파를 이용하여 분산시켰다. 이 분산액에 대해, LA-910[(주)호리바제작소제]을 이용하여 입자 직경 분포를 구하였다. 그 결과를 표 1에 나타낸다.

[0115] 또한, 분산매로서, 0.1 v/v% 폴리솔베이트 80 수용액으로 화합물 A의 포화 용액을 조제하고, 여과한 것을 사용하였다.

표 1

[0116]

| | 결정형 | D10 | D50 | D90 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 본 발명 I형 결정 | 5.6 | 12.8 | 25.8 |
| 2 | 본 발명 II형 결정 | 5.2 | 11.3 | 22.0 |
| 3 | 본 발명 III형 결정 | 4.3 | 8.0 | 14.4 |

[0117] D10: 체적 기준의 적산 입경 분포의 체하(undersize) 10%의 입경(㎛)을 나타낸다.

[0118] D50: 체적 기준의 적산 입경 분포의 체하 50%의 입경(㎛)을 나타낸다.

[0119] D90: 체적 기준의 적산 입경 분포의 체하 90%의 입경(㎛)을 나타낸다.

[0120] (2) 본 발명 결정의 주사형 전자 현미경에 의한 관찰

[0121] TM-1000 Miniscope[(주)히타치 하이테크놀로지즈제]를 이용하여 본 발명 결정을 관찰하였다.

[0122] 본 발명 I형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 도 4에, 본 발명 II형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 도 5에, 본 발명 III형 결정의 주사형 전자 현미경 사진을 도 6에 도시한다.

[0123] 상기 (1) 및 (2)의 결과로부터, 본 발명 I형 결정은, 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정보다 입자 직경이 큰 것을 알았다.

[0124] 시험예 2 본 발명 결정중에 포함되는 잔류 용매 농도의 측정

[0125] 본 발명 결정중에 포함되는 잔류 용매 농도를 이하의 측정 조건을 이용하여 측정하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다.

[0126] (측정 조건)

[0127] GC 장치:

[0128] 검출기: 수소염이온화 검출기

[0129] 컬럼: 캐필러리 컬럼

[0130] 컬럼 온도: 150℃~230℃

[0131] 주입구 온도: 200℃

[0132] 검출기 온도: 300℃

[0133] 캐리어 가스: 헬륨

표 2

[0134]

| | 결정형 | 용매 | 함유량(ppm) |
|---|---|---|---|
| 1 | 본 발명 I형 결정 | 에탄올<br>메틸에틸케톤 | 371<br>82 |
| 2 | 본 발명 II형 결정 | 에탄올<br>메틸에틸케톤 | 2169<br>246 |
| 3 | 본 발명 III형 결정 | 초산이소프로필<br>초산 n-부틸 | 93<br>2781 |

[0135] 어느 본 발명 결정에서도, 그 결정중에 높은 레벨의 잔류 용매를 포함하지는 않지만, 그 중에서도 본 발명 I형 결정은, 결정중에 포함되는 잔류 용매가 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정과 비교하여 가장 적다.

[0136] 시험예 3 재결정에서의 불순물 제거 효과

[0137] 본 발명 결정의 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과를 이하의 측정 조건(역상 액체 크로마토그래피)을 이용하

여 측정하였다.

[0138] (측정 조건)

[0139] HPLC 장치:

[0140] 검출기: 자외 흡광 광도계

[0141] 컬럼: ODS 컬럼

[0142] 컬럼 온도: 40℃

[0143] 이동상: 물/아세토니트릴/메탄술폰산 혼액

[0144] 우선, HPLC 크로마토그램으로부터, 각 결정에서의 화합물 A의 순도(%)는 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0145] 각 결정에서의 화합물 A의 순도(%)=

[0146] (각 결정에서의 화합물 A의 피크 면적)/(전체 피크 면적의 총합)×100

[0147] 다음에, 각 결정에서의 불순물 제거율(%)은 이하의 식에 의해 산출하였다.

[0148] 각 결정에서의 불순물 제거율(%)=

[0149] [{(각 결정에서의 화합물 A의 순도)-(원료에서의 화합물 A의 순도)}/{100-(원료에서의 화합물 A의 순도)}] × 100

[0150] 그 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0151]

| | 결정형 | 각 결정에서의 화합물 A의 순도 (%) | 각 결정에서의 불순물 제거율 (%) |
|---|---|---|---|
| | 원료 | 98.04 | |
| 1 | 본 발명 I형 결정 | 99.51 | 75 |
| 2 | 본 발명 II형 결정 | 99.33 | 66 |
| 3 | 본 발명 III형 결정 | 98.97 | 47 |

[0152] 상기 결과로부터, 본 발명 I형 결정은, 다른 본 발명 II형 결정, 본 발명 III형 결정과 비교하여, 재결정 공정에서의 불순물 제거 효과가 높다.

[0153] 시험예 4 결정화 용매의 검토

[0154] 결정화 검토를, 이하의 (1), (2)의 방법에 따라 행하였다.

[0155] (1) 화합물 A에 결정화 용매(표 4, 및 표 5를 참조)를 가하여, 50℃로 가열하면서 60분간 교반하고, 여과하였다. 여과 후, 여과액을 60℃로 가열하면서 30분간 교반하였다. 그 후, 교반하면서 5℃까지 11시간 들여서냉하고, 5℃에서 72시간 교반하여, 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 석출물을 20℃에서 감압 건조하였다.

[0156] 얻어진 석출물에 대해서 분말 X선 회절 스펙트럼을 측정하고, 결정 형태를 결정하였다.

[0157] 그 결과를 표 4(단일 용매에서의 검토) 및 표 5(혼합 용매에서의 검토)에 나타낸다.

[0158] 또한, 혼합 용매에서의 결정화 검토에서는, 각각의 용매를 동일 용량으로 혼합한 것을 사용하였다.

표 4

[0159]

| | 결정화 용매 | 결정형 |
|---|---|---|
| 1 | tert-부틸메틸에테르 | NA |
| 2 | 아세톤 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 3 | 클로로포름 | NA |
| 4 | 메탄올 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 5 | 테트라히드로푸란 | 본 발명 II형 결정 |
| 6 | 디이소프로필에테르 | NA |
| 7 | 2-메틸테트라히드로푸란 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 8 | 에탄올 | NA |
| 9 | 시클로헥산 | NA |
| 10 | 아세토니트릴 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 11 | 1,2-디클로로에탄 | NA |
| 12 | 플루오로벤젠 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 13 | 1,2-디메톡시에탄 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 14 | 메틸시클로헥산 | NA |
| 15 | 니트로메탄 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 16 | 1, 4-디옥산 | NA |
| 17 | 3,3-디메틸-2-부타논 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 18 | 이소부탄올 | NA |
| 19 | 톨루엔 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 20 | 탄산디에틸 | 본 발명 III형 결정 |
| 21 | 초산 n-부틸 | 본 발명 III형 결정 |
| 22 | 클로로벤젠 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 23 | 에틸벤젠 | NA |
| 24 | p-크실렌 | NA |
| 25 | 초산이소아밀 | 본 발명 III형 결정 |
| 26 | 초산 n-아밀 | 본 발명 III형 결정 |
| 27 | 메틸-페닐-에테르 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 28 | 시클로헥사논 | NA |
| 29 | 비스(2-메톡시에틸)에테르 | 본 발명 III형 결정 |
| 30 | 1,3,5-트리메틸벤젠 | 비결정 |
| 31 | 4-히드록시-4-메틸-2-펜타논 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 32 | 2,6-디메틸-4-헵타논 | 본 발명 III형 결정 |

[0160] NA: 석출물이 얻어지지 않았다.

표 5

| | 결정화 용매 | 결정형 |
|---|---|---|
| 1 | 글로로포름<br>아세토니트릴 | NA |
| 2 | 테트라히드로푸란<br>시클로헥산 | 본 발명 II형 결정 |
| 3 | 포름산에틸<br>물 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 4 | 메탄올<br>물 | NA |
| 5 | 아세토니트릴<br>물 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 6 | 1,2-디메톡시에탄<br>물 | 본 발명 II 결정+본 발명 III형 결정 |
| 7 | 에탄올<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 8 | 시클로헥산<br>1,4-디옥산 | 본 발명 II형 결정 |
| 9 | 2-프로판올<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 10 | 시클로헥사논<br>테트라히드로푸란 | NA |
| 11 | 1-프로판올<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 12 | 1,4-디옥산<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 13 | 2-부탄올<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 14 | 시클로헥사논<br>시클로헥산 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 15 | 1-부탄올<br>물 | 본 발명 II형 결정 |
| 16 | 시클로헥사논<br>1,4-디옥산 | 본 발명 II형 결정+본 발명 III형 결정 |

[0161]

[0162] NA: 결정이 석출되지 않았다.

[0163] (2) 상기 (1)의 결정화 용매(표 4 및 표 5 참조)의 검토에서 결정이 얻어지지 않은 조건 및 그것과 유사한 조건에 대해서, 이하의 방법을 이용하여 검토를 더 행하였다. 또한 한층 더 검토를 행한 결정화 용매는, 용매의 독성, 화합물 A의 용매에 대한 용해성, 공업적으로 사용 가능한 용매인 것 등을 고려하여 선택하였다.

[0164] 화합물 A에 상기 (1)에서의 검토보다 적은 양의 결정화 용매를 가하여, 75℃로 가열하면서 교반하고, 화합물 A를 용해한 후, 계속하여 65℃로 가열하면서 5시간~8시간 교반하였다. 그 후, 교반하면서 20℃까지 9시간 들여 서냉하고, 석출한 결정을 여과하여 취했다. 얻어진 결정을 70℃에서 감압 건조했다. 얻어진 결정에 관해서 분말 X선 회절 스펙트럼을 측정하여, 결정형을 결정하였다.

[0165] 그 결과를 표 6에 나타낸다.

[0166] 또한, 혼합 용매에서의 결정화 검토에서는, 각각의 용매를 동일한 용량으로 혼합한 것을 사용하였다.

표 6

| | 결정화 용매 | 결정형 |
|---|---|---|
| 1 | tert-부틸메틸에테르 | NA |
| 2 | 디이소프로필에테르 | NA |
| 3 | 시클로헥산 | NA |
| 4 | 에탄올 | 본 발명 I형 결정 |
| 5 | 2-프로판올 | 본 발명 I형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 6 | 에틸벤젠 | 본 발명 III형 결정 |
| 7 | 물<br>메탄올 | 본 발명 I형 결정+본 발명 III형 결정 |
| 8 | 시클로헥사논<br>테트라히드로푸란 | NA |

[0167]

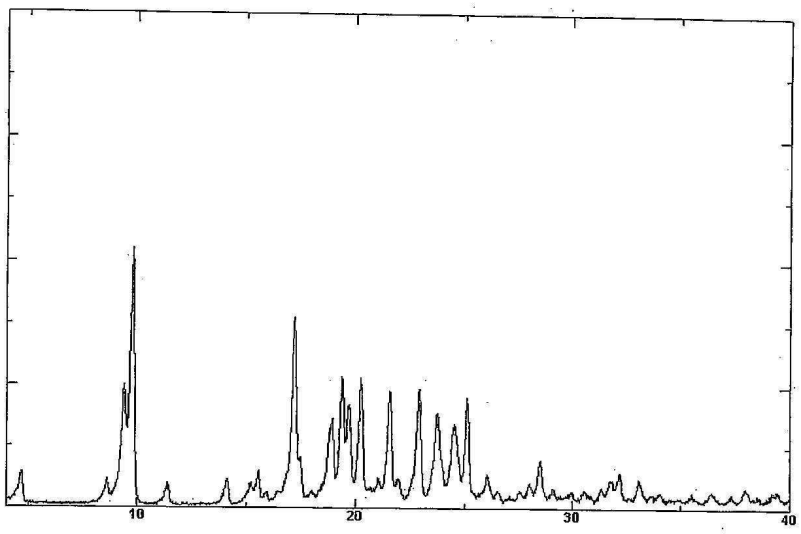
[0168] NA: 결정이 석출되지 않았다.

[0169] 상기 (1), (2)의 검토 결과로부터, 본 발명 II형 결정 및 본 발명 III형 결정은 여러 가지의 결정화 용매를 이용하는 것에 의해 취득할 수 있는 것을 알 수 있다.

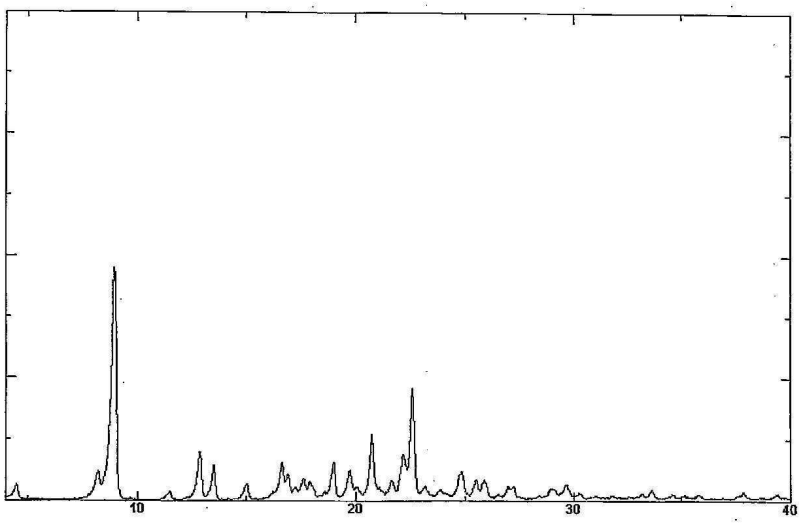
[0170] 한편, 본 발명 I형 결정을 포함하는 결정은, 결정화 용매로서 알코올계 용매를 사용한 경우에 취득할 수 있고, 고순도의 본 발명 I형 결정은, 에탄올을 사용한 경우에 취득할 수 있었다.

## 도면

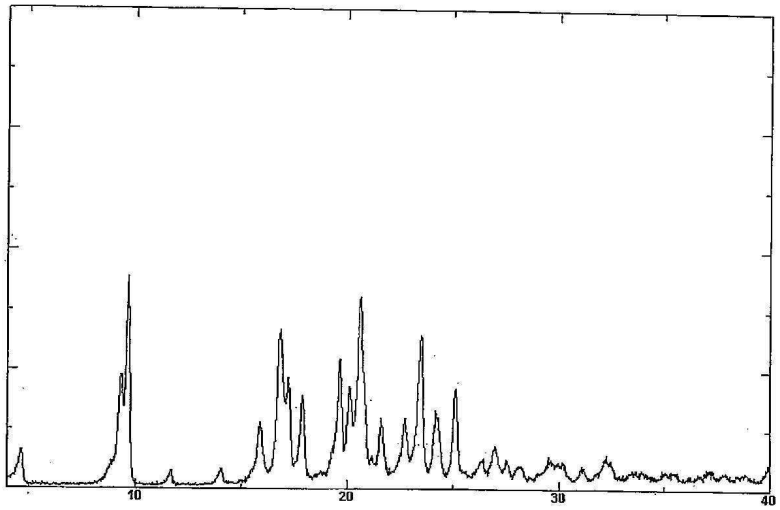
### 도면1



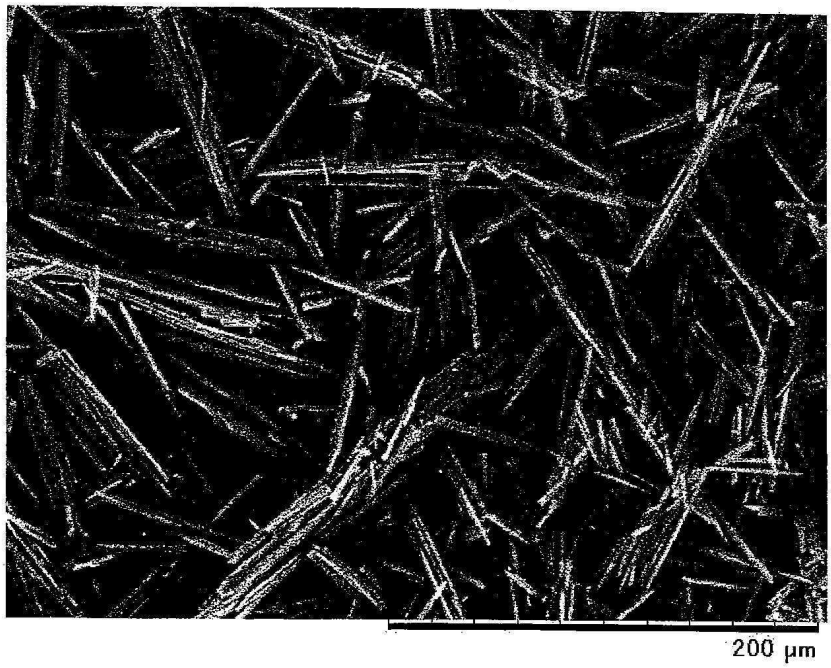

### 도면2



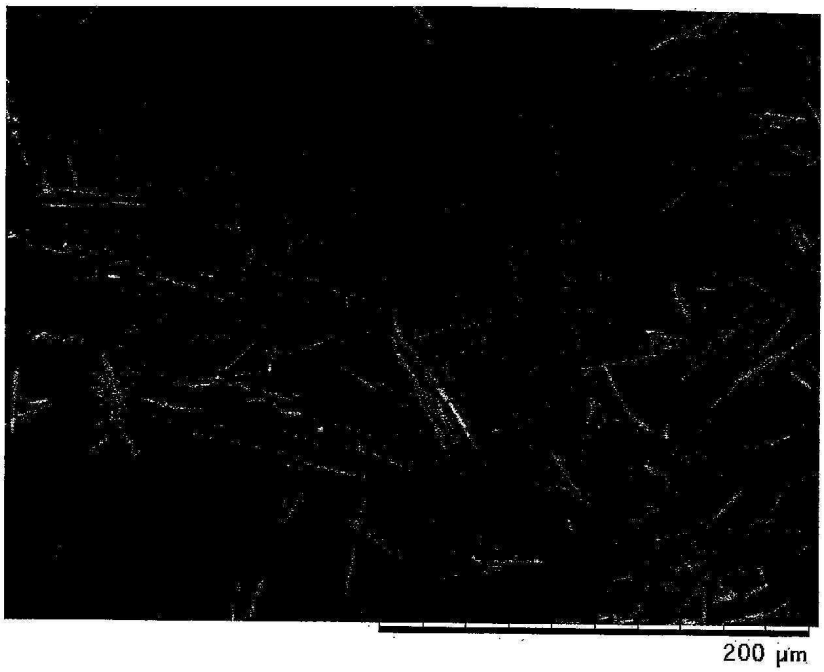
도면3




도면4



도면5




도면6

