



(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자

**쭈, 위친**

중국, 610000 시추안, 쉹두 윈지양 디스트릭트, 나  
이트 애비뉴, 섹션 3, 양시안 로드, 넘버 433

**차오, 신**

중국, 610000 시추안, 쉹두 윈지양 디스트릭트, 나  
이트 애비뉴, 섹션 3, 양시안 로드, 넘버 433

**웨이, 용강**

중국, 610000 시추안, 쉹두 윈지양 디스트릭트, 나  
이트 애비뉴, 섹션 3, 양시안 로드, 넘버 433

**쑨, 이**

중국, 610000 시추안, 쉹두 윈지양 디스트릭트, 나  
이트 애비뉴, 섹션 3, 양시안 로드, 넘버 433

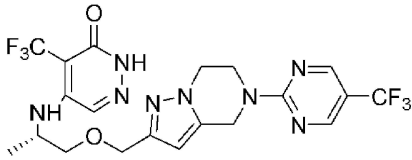
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

이하와 같이 화학식 ①로 보인 화합물의 결정:

[화학식 ①]



#### 청구항 2

제1항에 있어서, 결정형 A의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $10.389^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.917^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $12.912^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.385^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.054^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $15.316^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $16.636^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 결정형 A의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.716^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $10.043^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $10.389^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.917^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $12.912^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.385^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.054^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $15.316^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.636^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $18.003^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.014^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.794^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $23.855^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 결정형 A의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 1에 보인 바와 같은 결정.

#### 청구항 5

제2항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 A의 TGA 곡선은 실질적으로 도 10에 보인 바와 같은 결정.

#### 청구항 6

제2항 내지 제4항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 A의 DSC 곡선은 실질적으로 도 11에 보인 바와 같은 결정.

#### 청구항 7

제2항 내지 제6항중 어느 한 항에 의한 결정형 A를 제조하기 위한 방법으로서, 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-A)중 결정화되어 결정형 A로서 수득되고, 용매(①-A)는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물, 또는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물의 임의의 조합의 혼합(임의의 비율) 용매 중 어느 하나로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물 또는 이의 미정제 생성물은 용매(①-A-1)에 첨가되고, 이후 수득된 계는 용해를 도모하기 위해 가열되며, 그 다음 용매(①-A-2) 및 용매(①-A-3)가 첨가되고 나서, 수득된 계는 용해를 도모하기 위해 가열되고, 이후 냉각되어 계속 교반되며, 그 다음 방치되어 결정화가 허용된 결과, 결정형 A가 수득되는 단계를 포함하되, 상기 용매(①-A-1), 용매(①-A-2) 및 용매(①-A-3)는 아세토

니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물중 임의의 하나로부터 선택되는 방법.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 결정형 B의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.498° ±0.3° , 13.326° ±0.3° , 21.229° ±0.3° , 21.426° ±0.3° 및 22.195° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 결정형 B의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.498° ±0.3° , 9.657° ±0.3° , 11.420° ±0.3° , 13.027° ±0.3° , 13.326° ±0.3° , 15.882° ±0.3° , 19.075° ±0.3° , 19.315° ±0.3° , 20.669° ±0.3° , 21.229° ±0.3° , 21.426° ±0.3° , 22.195° ±0.3° , 23.118° ±0.3° 및 23.362° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 결정형 B의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 2에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 12**

제9항 내지 제11항중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-B)중에 슬러리화되어 결정형 B로서 수득되고, 상기 용매(①-B)는 n-헥산으로부터 선택되는 방법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 결정형 C의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 19.066° ±0.3° , 20.300° ±0.3° , 20.978° ±0.3° 및 21.616° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 결정형 C의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.790° ±0.3° , 9.917° ±0.3° , 11.533° ±0.3° , 12.600° ±0.3° , 13.556° ±0.3° , 13.793° ±0.3° , 14.275° ±0.3° , 15.008° ±0.3° , 16.452° ±0.3° , 17.877° ±0.3° , 19.066° ±0.3° , 19.774° ±0.3° , 20.300° ±0.3° , 20.978° ±0.3° , 21.616° ±0.3° , 22.585° ±0.3° 및 23.407° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 가지는 결정.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 결정형 C의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 3에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 16**

제13항 내지 제15항중 어느 한 항에 의한 결정형 C를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-C)중에서 결정화되어 결정형 C로서 수득되고, 상기 용매(①-C)는 아세트산이소프로필, n-헥산, 또는 아세트산이소프로필과 n-헥산의 혼합 용매로부터 선택되는 방법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 결정형 D의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.646° ±0.3° 및 13.175° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 결정형 D의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.646° ±0.3° , 13.175° ±0.3° , 13.489° ±0.3° , 16.450° ±0.3° , 20.950° ±0.3° , 21.585° ±0.3° , 22.369° ±0.3° , 23.036° ±0.3° 및 23.281° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 19**

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 결정형 D의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 4에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 20**

제17항 내지 제19항중 어느 한 항에 의한 결정형 D를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-D)로 추출되고, 감압하에 농축 및 건조된 결과, 결정형 D로서 수득되고, 상기 용매(①-D)는 아세트산에틸로부터 선택되는 방법.

**청구항 21**

제1항에 있어서, 결정형 E의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $18.227^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.954^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $22.449^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 22**

제1항에 있어서, 결정형 E의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $8.129^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.118^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.360^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.749^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.482^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.730^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $18.227^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.954^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.712^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.092^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.449^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.813^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $24.399^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $24.560^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $25.923^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $26.429^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $27.060^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $27.446^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 23**

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 결정형 E의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 5에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 24**

제21항 내지 제23항중 어느 한 항에 의한 결정형 E를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-E)중에서 결정화되어 결정형 E로서 수득되고, 상기 용매(①-E)는 아세트산에틸, *n*-헥산, 또는 아세트산에틸과 *n*-헥산의 혼합 용매로부터 선택되는 방법.

**청구항 25**

제1항에 있어서, 결정형 F의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.717^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $13.484^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 결정형 F의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.717^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $9.812^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.426^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $12.501^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.484^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.915^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.374^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.884^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $17.828^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $18.975^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.241^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.902^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.593^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.506^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.918^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $23.412^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 27**

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 결정형 F의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 6에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 28**

제25항 내지 제27항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 F의 TGA 곡선은 실질적으로 도 12에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 29**

제25항 내지 제27항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 F의 DSC 곡선은 실질적으로 도 13에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 30**

제25항 내지 제29항중 어느 한 항에 의한 결정형 F를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-F)중에서 결정화되어 결정형 F로서 수득되고, 상기 용매(①-F)는 *n*-프로판올, *n*-헵탄, 또는 *n*-프로판올과 *n*-헵탄의 혼합 용매로부터 선택되는 방법.

**청구항 31**

제1항에 있어서, 결정형 G의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2 $\theta$  위치, 즉 6.743°  $\pm$ 0.3° 및 13.503°  $\pm$ 0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 32**

제1항에 있어서, 결정형 G의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2 $\theta$  위치, 즉 6.743°  $\pm$ 0.3° , 13.503°  $\pm$ 0.3° , 16.901°  $\pm$ 0.3° , 18.996°  $\pm$ 0.3° , 20.260°  $\pm$ 0.3° , 20.920°  $\pm$ 0.3° 및 21.604 $\pm$ 0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 결정형 G의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 7에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 34**

제31항 내지 제33항중 어느 한 항에 의한 결정형 G를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-G)에서 결정화되어 결정형 G로서 수득되고, 상기 용매(①-G)는 에탄올, *n*-헵탄, 또는 에탄올과 *n*-헵탄의 혼합 용매로부터 선택되는 방법.

**청구항 35**

제1항에 있어서, 결정형 H의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2 $\theta$  위치, 즉 12.366°  $\pm$ 0.3° , 13.115°  $\pm$ 0.3° , 14.359°  $\pm$ 0.3° , 15.617°  $\pm$ 0.3° 및 16.909°  $\pm$ 0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 36**

제1항에 있어서, 결정형 H의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2 $\theta$  위치, 즉 6.514°  $\pm$ 0.3° , 10.074°  $\pm$ 0.3° , 10.684°  $\pm$ 0.3° , 12.366°  $\pm$ 0.3° , 13.115°  $\pm$ 0.3° , 14.359°  $\pm$ 0.3° , 15.617°  $\pm$ 0.3° , 16.909°  $\pm$ 0.3° , 19.839°  $\pm$ 0.3° , 20.092°  $\pm$ 0.3° , 20.687°  $\pm$ 0.3° 및 22.919°  $\pm$ 0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 37**

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 결정형 H의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 8에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 38**

제35항 내지 제37항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 H의 TGA 곡선은 실질적으로 도 14에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 39**

제35항 내지 제37항중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형 H의 DSC 곡선은 실질적으로 도 15에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 40**

제35항 내지 제39항중 어느 한 항에 의한 결정형 H를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-H)에서 결정화되어 결정형 H로서 수득되고, 상기 용매(①-H)는 아세토니트릴,

에탄올, *n*-프로판올, 아세톤 및 물, 또는 아세토니트릴, 에탄올, *n*-프로판올, 아세톤 및 물의 임의의 조합의 혼합(임의의 비율) 용매중 어느 하나로부터 선택되는 방법.

**청구항 41**

제1항에 있어서, 결정형 I의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 4.968° ±0.3° , 19.770° ±0.3° 및 21.752° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 42**

제1항에 있어서, 결정형 I의 상기 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 4.968° ±0.3° , 8.863° ±0.3° , 12.739° ±0.3° , 13.896° ±0.3° , 14.848° ±0.3° , 18.840° ±0.3° , 19.179° ±0.3° , 19.770° ±0.3° , 21.155° ±0.3° , 21.752° ±0.3° 및 24.053° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보이는 결정.

**청구항 43**

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 8에 보인 바와 같은 결정.

**청구항 44**

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 의한 결정형 I를 제조하기 위한 방법으로서, 상기 화학식 ①에 의해 표시되는 상기 화합물은 용매(①-I)에서 결정화되어 결정형 I로서 수득되고, 상기 용매(①-I)는 아세토니트릴, 물, 또는 아세토니트릴과 물의 혼합 용매로부터 선택되는 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 의한 결정 치료적 유효량만큼과, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 46**

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 의한 결정 또는 제45항에 의한 약학 조성물의, 암을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약품 제조하는데 있어서의 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

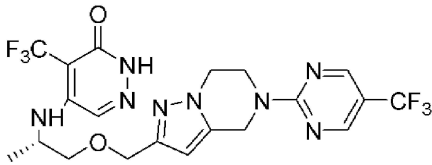
[0001] 본 발명은 치환 피페라진 유도체 결정 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물의 결정형 A ~ I, 그리고 이의 제조 방법을 제공한다.

**배경 기술**

[0002] 아데노신 디포스페이트-리보실화(ADP-리보실화)는 단일 또는 다수 아데노신 디포스페이트 리보스(ADP-리보스)가 단백질의 아미노산 잔기에 내포되는 단백질의 전사후 변형 과정이다. ADP-리보실화는 생리적 조절, 예컨대 세포 신호전달, DNA 손상 수선, 전사, 유전자 발현 조절뿐 아니라 세포의 세포자멸을 포함하는 가역적 과정이다. ADP-리보스는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드(NAD+)인 산화환원 보조인자로부터 유래하고, ADP-리보스 내포 변형(ADP-ribose embedding modification)을 매개하는 효소는 ADP-리보실라아제이다. 생리적 반응 조절에 있어, ADP-리보스 분자 및 니코틴아미드기를 연결하는 NAD+의 N-글리코시드 결합은 절단된 후, 포획되어 표적 단백질의 대응하는 아미노산 잔기와 결합을 형성한다. ADP-리보실라아제는 2가지 유형의 변형, 즉 모노-ADP 리보실화 및 폴리-ADP 리보실화를 수행할 수 있다. DNA가 손상될 때, 또는 세포가 스트레스 받을 때, PARP는 활성화되고, 그 결과 폴리 ADP-리보스 양은 증가하고, NAD+ 양은 감소한다. 10년을 넘는 기간 동안 PARP1은 포유동물 세포에서 유일한 폴리(ADP-리보스) 중합효소로 오랫동안 간주되어 왔고, 가장 많이 연구가 이루어진 효소이다. 지금까지 과학자들은 17개의 상이한 PARP를 동정하였다. 모노-PARP는 PARP 과의 대부분을 차지하고, 중요한 생물학적 기능과, 다양한 스트레스 반응, 예컨대 폴딩(folding)되지 않은 단백질 반응, NF-κB 신호전달, 항바이러스 반응 및 사이토카인 신호전달을 매개한다. 2,3,7,8-테트라클로로디벤조-p-디옥신(TCDD) 유도성 폴리(ADP-리보스) 중합효소(PARP-7)는 모노-PARP과의 일원이고, 그 발현은 TCDD에 의해 활성화되는 아릴

-탄화수소 수용체(AHR)에 의해 조절된다. AHR은 환경 제노바이오틱스 다수의 독성 활성을 매개할 수 있는 리간드 활성화 전사 인자이다. AHR은 PARP-7의 발현을 상향조절한다. PARP-7은 키나아제 TBK1과 상호작용하고, 자체의 ADP-리보실화를 유발하여, TBK1 활성의 억제 및 IFN-I(I형 인터페론) 반응의 하향조절을 유도하고, 이로써 체내 항바이러스 및 중앙 면역 반응을 억제한다. PARP-7 억제제의 관점에서, 임상 결과는 지금까지 보고된 바 없으므로, PARP-7 억제제의 연구는 매우 유의미하다.

[0003] PCT/CN2022/094124는 환자에 대한 신규 치료 선택권을 제공하고, 화학명 (S)-4-(트리플루오로메틸)-5-((1-((5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)피리다진-3(2H)-온인 피페라진 유도체를 개시한다.



[0004]

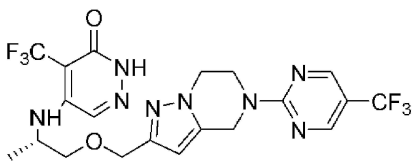
[0005] 약학적으로 활성인 성분의 결정형은 종종 약물의 화학적 및 물리적 안정성에 영향을 미친다. 상이한 결정형, 제조 방법 및 저장 조건은 화합물의 결정형 변화를 유도할 수 있고, 종종 기타 결정형의 생성이 동반되기도 한다. 비결정형 약물 제품은, 일반적으로 규칙적 결정 구조를 가지지 않으며, 종종 또다른 결함, 예컨대 불량한 제품 안정성, 여과의 어려움, 응집되기 쉬움, 불량한 유동성 등을 보인다. 임상 치료에서 고체 약물의 결정형뿐 아니라 안정성이 중요하다는 점이 고려될 때, 화합물 (S)-4-(트리플루오로메틸)-5-((1-((5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)피리다진-3(2H)-온의 결정형에 대한 심화 연구는 산업적 생산에 적합하고, 생물 활성이 우수한 약물 개발에 매우 유의미하다.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

[0006] 본 발명은 (S)-4-(트리플루오로메틸)-5-((1-((5-(5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)피리다진-3(2H)-온(화합물 ①)의 결정을 제공한다. 화합물 ①의 화학 구조는 이하와 같다:

[0007] [화학식 ①]



[0008]

[0009] 본 발명의 결정은 이하의 이점들, 즉 우수한 가용성, 큰 안정성, 가공, 취급 및 정제의 용이함, 약물의 개선된 경구 생체이용률, 약물의 연장된 저장 기간, 그리고 다양한 투여형으로의 제작의 용이함 중 적어도 한가지를 보인다.

[0010] 본 발명의 결정은 화합물 ①의 비결정형에 비해 약학적 이점을 보인다. 특히 결정은 향상된 화학적 및 물리적 안정성을 가지는데, 이러한 특성은 약리학적으로 활성인 성분을 함유하는 고체 약학 투여형 제조를 더욱 용이하게 만든다.

[0011] 본 발명의 결정형은 활성 약학 성분(Active Pharmaceutical Ingredient; API)의 중량을 기준으로 약 5% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 25% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 30% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량

을 기준으로 약 35% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 40% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 45% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 50% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 55% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 65% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 65% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 70% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 75% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 80% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 85% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 90% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 95% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 98% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정형은 API의 중량을 기준으로 약 99% 내지 약 100%로 존재한다. 몇몇 구현예에서, 실질적으로 모든 API는 본 발명의 결정형인데, 즉 API는 실질적으로 상이 순수한 결정(phase-pure crystal)이다.

- [0012] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 화합물 ①은 화합물 ①의 비결정형이다.
- [0013] 본 발명의 결정의 일 구현예는 화합물 ①의 결정형 A인데, 여기서 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치에서 특징적인 회절 피크를 가진다: 10.389° ±0.3°, 11.917° ±0.3°, 12.912° ±0.3°, 13.385° ±0.3°, 14.054° ±0.3°, 15.316° ±0.3° 및 16.636° ±0.3° .
- [0014] 더욱이, 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치에서 특징적인 회절 피크를 가진다: 6.716° ±0.3°, 10.043° ±0.3°, 10.389° ±0.3°, 11.917° ±0.3°, 12.912° ±0.3°, 13.385° ±0.3°, 14.054° ±0.3°, 15.316° ±0.3°, 16.636° ±0.3°, 18.003° ±0.3°, 20.014° ±0.3°, 20.794° ±0.3° 및 23.855° ±0.3° .
- [0015] 더욱이, 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 1에 보인 바와 같다.
- [0016] 본 발명에 기재된 결정형 A의 TGA 곡선은 실질적으로 도 10에 보인 바와 같다.
- [0017] 본 발명에 기재된 결정형 A의 DSC 곡선은 실질적으로 도 11에 보인 바와 같다.
- [0018] 본 발명은 또한 결정형 A를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로서, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-A)중 결정화되어 결정형 A로서 수득되고, 용매(①-A)는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물, 또는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물의 임의의 조합의 혼합(임의의 비율) 용매중 어느 하나로부터 선택된다.
- [0019] 더욱이, 결정형 A를 제조하기 위한 방법은, 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물 또는 이의 미정제 생성물을 용매(①-A-1)에 첨가한 다음, 가열함으로써 화합물 또는 이의 미정제 생성물을 용해하고, 용매(①-A-2) 및 용매(①-A-3)를 첨가한 후, 가열함으로써 이것을 용해한 다음, 냉각 및 교반을 계속한 후, 결정화를 위해 방치를 허용함으로써 결정형 A를 수득하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 용매(①-A-1), 용매(①-A-2) 및 용매(①-A-3)는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물중 임의의 하나로부터 선택된다.
- [0020] 본 발명의 결정의 일 구현예는 화합물 ①의 결정형 B로서, 여기서 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.498° ±0.3°, 13.326° ±0.3°, 21.229° ±0.3°, 21.426° ±0.3° 및 22.195° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0021] 더욱이, 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.498° ±0.3°, 9.657° ±0.3°, 11.420° ±0.3°, 13.027° ±0.3°, 13.326° ±0.3°, 15.882° ±0.3°, 19.075° ±0.3°, 19.315° ±0.3°, 20.669° ±0.3°, 21.229° ±0.3°, 21.426° ±0.3°, 22.195° ±0.3°, 23.118° ±0.3° 및 23.362° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0022] 더욱이, 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 2에 보인 바와 같다.
- [0023] 본 발명은 또한 결정형 B를 제조하기 위한 방법에 관한 것인데, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-B)중에서 슬러리화되고, 그 결과 결정형 B가 수득되며, 용매(①-B)는 n-헥산으로부터 선택된다.
- [0024] 본 발명의 결정의 일 구현예는 화합물 ①의 결정형 C인데, 여기서 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 19.066° ±0.3°, 20.300° ±0.3°, 20.978° ±0.3° 및 21.616° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를

보인다.

- [0025] 더욱이, 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.790^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $9.917^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.533^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $12.600^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.556^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.793^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.275^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $15.008^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.452^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $17.877^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.066^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.774^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.300^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.978^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.616^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.585^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $23.407^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0026] 더욱이, 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 3에 보인 바와 같다.
- [0027] 본 발명은 또한 결정형 C를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로서, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-C)중에서 결정화되어 결정형 C로서 수득되고, 용매(①-C)는 아세트산이소프로필, n-헥산, 또는 아세트산이소프로필 및 n-헥산의 혼합 용매로부터 선택된다.
- [0028] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 D로서, 여기서 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.646^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $13.175^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0029] 더욱이, 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.646^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.175^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.489^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.450^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.950^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.585^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.369^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $23.036^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $23.281^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0030] 더욱이, 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 4에 보인 바와 같다.
- [0031] 본 발명은 또한 결정형 D를 제조하기 위한 방법에 관한 것이기도 한데, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-D)로 추출되고, 감압하에 농축 및 건조되어, 결정형 D로서 수득되고, 용매(①-D)는 아세트산에틸로부터 선택된다.
- [0032] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 E로서, 여기서 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $18.227^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.954^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $22.449^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0033] 더욱이, 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $8.129^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.118^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.360^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.749^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.482^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.730^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $18.227^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $19.954^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.712^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.092^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.449^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.813^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $24.399^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $24.560^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $25.923^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $26.429^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $27.060^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $27.446^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0034] 더욱이, 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 5에 보인 바와 같다.
- [0035] 본 발명은 또한 결정형 E를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로서, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-E)중에서 결정화되어, 결정형 E로서 수득되고, 용매(①-E)는 아세트산에틸, n-헥산, 또는 아세트산에틸과 n-헥산의 혼합 용매로부터 선택된다.
- [0036] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 F로서, 여기서 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.717^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $13.484^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0037] 더욱이, 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.717^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $9.812^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $11.426^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $12.501^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.484^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $14.915^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.374^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.884^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $17.828^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $18.975^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.241^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $20.902^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $21.593^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.506^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $22.918^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $23.412^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0038] 더욱이, 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 6에 보인 바와 같다.
- [0039] 본 발명에 기재된 결정형 F의 TGA 곡선은 실질적으로 도 12에 보인 바와 같다.
- [0040] 본 발명에 기재된 결정형 F의 DSC 곡선은 실질적으로 도 13에 보인 바와 같다.
- [0041] 본 발명은 또한 결정형 F를 제조하기 위한 방법에 관한 것인데, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-F)중에서 결정화되어, 결정형 F로서 수득되고, 용매(①-F)는 n-프로판올, n-헵탄, 또는 n-프로판올과 n-헵탄의 혼합 용매로부터 선택된다.
- [0042] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 G로서, 여기서 결정형 G의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.743^\circ \pm 0.3^\circ$  및  $13.503^\circ \pm 0.3^\circ$  에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0043] 더욱이, 결정형 G의 X-선 분말 회절 패턴은 이하  $2\theta$  위치, 즉  $6.743^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $13.503^\circ \pm 0.3^\circ$ ,  $16.901^\circ \pm$

0.3° , 18.996° ±0.3° , 20.260° ±0.3° , 20.920° ±0.3° 및 21.604±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.

- [0044] 더욱이, 결정형 G의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 7에 보인 바와 같다.
- [0045] 본 발명은 또한 결정형 G를 제조하기 위한 방법에 관한 것인데, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-G)중에서 결정화되어, 결정형 G로서 수득되고, 용매(①-G)는 에탄올, n-헵탄, 또는 에탄올과 n-헵탄의 혼합 용매로부터 선택된다.
- [0046] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 H로서, 여기서 결정형 H의 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 12.366° ±0.3° , 13.115° ±0.3° , 14.359° ±0.3° , 15.617° ±0.3° 및 16.909° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0047] 더욱이 결정형 H의 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 6.514° ±0.3° , 10.074° ±0.3° , 10.684° ±0.3° , 12.366° ±0.3° , 13.115° ±0.3° , 14.359° ±0.3° , 15.617° ±0.3° , 16.909° ±0.3° , 19.839° ±0.3° , 20.092° ±0.3° , 20.687° ±0.3° 및 22.919° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0048] 더욱이 결정형 H의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 8에 보인 바와 같다.
- [0049] 본 발명에 기재된 결정형 H의 TGA 곡선은 실질적으로 도 14에 보인 바와 같다.
- [0050] 본 발명에 기재된 결정형 H의 DSC 곡선은 실질적으로 도 15에 보인 바와 같다.
- [0051] 본 발명은 또한 결정형 H를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로서, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-H)중에서 결정화되어, 결정형 H로서 수득되고, 용매(①-H)는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물, 또는 아세토니트릴, 에탄올, n-프로판올, 아세톤 및 물의 임의의 조합의 혼합(임의의 비율) 용매로부터 선택된다.
- [0052] 본 발명의 결정의 일 구현에는 화합물 ①의 결정형 I로서, 여기서 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 4.968° ±0.3° , 19.770° ±0.3° 및 21.752° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0053] 더욱이 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴은 이하 2θ 위치, 즉 4.968° ±0.3° , 8.863° ±0.3° , 12.739° ±0.3° , 13.896° ±0.3° , 14.848° ±0.3° , 18.840° ±0.3° , 19.179° ±0.3° , 19.770° ±0.3° , 21.155° ±0.3° , 21.752° ±0.3° 및 24.053° ±0.3° 에서 특징적인 회절 피크를 보인다.
- [0054] 더욱이 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴은 실질적으로 도 8에 보인 바와 같다.
- [0055] 본 발명은 또한 결정형 I를 제조하기 위한 방법에 관한 것으로서, 여기서 화학식 ①에 의해 표시되는 화합물은 용매(①-I)중에서 결정화되어, 결정형 I로서 수득되고, 용매(①-I)는 아세토니트릴, 물, 또는 아세토니트릴과 물의 혼합 용매로부터 선택된다.
- [0056] 본 발명은 또한 본 발명에 기재된 결정질 화합물 치료적 유효량만큼과, 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 1개 이상을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명의 결정은 활성 약학 성분으로서 사용될 수 있거나, 또는 결정이 활성 성분으로서 사용되는 약학 조성물은 암을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.
- [0058] 하나 이상의 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 결정의 활성 약학 성분으로서의 용도, 또는 결정이 활성 성분으로서 사용되는 약학 조성물의 고형 중량을 치료 및/또는 예방하기 위한 용도를 제공한다.
- [0059] 하나 이상의 구현예에서, 본 발명의 고형 중량은 비소세포폐암, 두경부편평세포암종, 식도편평세포암종, 호르몬 수용체양성(HR+) 유방암, 결장암 또는 PARP7 증폭 후기 고형 중량으로부터 선택된다.
- [0060] 본 발명에 개시된 X-선 분말 회절 패턴과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴은 또한 본 발명의 범위내에 속할 것이다.
- [0061] DSC 곡선의 용융 피크의 높이는 시차주사열량법(DSC) 분야에 널리 공지된 바와 같이 샘플의 제조 및 기구의 기하학과 관련된 다수의 인자에 따라 달라지는 반면, 피크의 위치는 실험 세부사항에 비교적 민감하지 않음이 이해된다. 그러므로 몇몇 구현예에서, 본 발명의 결정질 화합물은 본 발명의 첨부 도면들에 제공된 허용 오차 ±3°C일 때의 DSC 패턴과 실질적으로 동일한 특성을 가지는, 특징적 피크 위치들을 보이는 DSC 패턴에 의해 특징지어진다.

[0062] 반대로 진술되지 않는 한, 본 발명의 내용과 청구의 범위에 사용된 용어들은 이하의 의미를 가진다.

[0063] “유효 용량”이란 용어는, 적용하고자 하는 조직, 계 또는 대상체의 생리적 또는 의학적 전환을 유발하는 화합물의 양, 예컨대 화합물이 대상체에 투여되었을 때 치료중인 장애 또는 질환의 증상 한 가지 이상의 발생을 예방하거나, 또는 어느 정도 완화하는데 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

[0064] “IC<sub>50</sub>”이란, 최대 억제 효과의 절반이 달성되는 농도인, 억제 농도의 절반을 지칭한다.

[0065] 본 발명의 결정형은 당 업자들에게 공지된 다양한 분석 기술, 예컨대 X-선 분말 회절법(XRD)(이에 한정되는 것은 아님)을 사용함으로써 분석될 수 있다.

[0066] 본 발명에 기재되어 있으며 본 발명에 의해 보호되는 수치값은 근사치 값임이 이해된다. 수치값의 가변성은 장비, 장비 오차, 결정 순도, 결정 크기, 샘플 크기 및 기타 인자들의 교정으로 말미암을 수 있다.

[0067] 본 발명의 결정은 본 발명에 개시된 도면들에 표시된 특징적 패턴과 동일한 패턴, 예컨대 XRD 패턴을 가지는 것에 제한되지 않음이 이해될 수 있다. 도면에 표시된 패턴과 실질적으로 동일하거나 본질적으로 동일한 특징적 패턴을 가지는 임의의 결정형은 본 발명의 범위에 속한다.

[0068] 본 발명의 범위와 사상으로 부터 벗어나지 않을 때, 본 발명의 다양한 변형 및 변경은 본 명세서의 개시내용 및 본 발명의 실시예의 절차가 고려되었을 때 당 업자들에게 명백할 것이다.

[0069] 달리 진술되지 않는 한, 발명의 내용과 청구의 범위에 사용된 축약어는 이하의 의미를 가진다:

축약어	기술 용어
XRPD	X-선 분말 회절법
TGA	열무게 분석법
DSC	시차주사열량법

[0070]

**도면의 간단한 설명**

[0071]

- 도 1은 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 2는 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 3은 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 4는 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 5는 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 6은 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 7은 결정형 G의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 8은 결정형 H의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 9는 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- 도 10은 결정형 A의 TGA 온도기록도이다.
- 도 11은 결정형 A의 DSC 온도기록도이다.
- 도 12는 결정형 F의 TGA 온도기록도이다.
- 도 13은 결정형 F의 DSC 온도기록도이다.
- 도 14는 결정형 H의 TGA 온도기록도이다.
- 도 15는 결정형 H의 DSC 온도기록도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0072]

본 발명의 구현 과정 및 이에 의해 생성되는 유리한 효과는 특정 구현예를 통해 이하에 자세히 설명되며, 이는

독자가 본 발명의 본질과 특징을 더 잘 이해하도록 돕는 것을 목적으로 하는 것이지, 본 발명의 구현 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

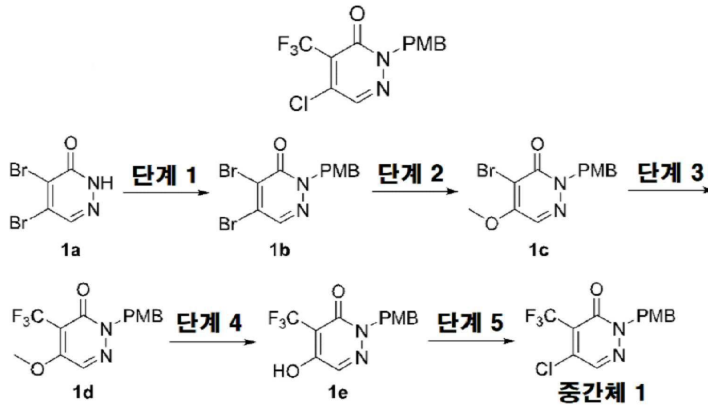
[0073] 만일 구현예에서 구체적인 설명이 없으면, 용액은 수용액을 지칭한다.

[0074] 달리 명시되지 않으면, 결정화를 위한 실험 조건은, 일반적으로 실온(20℃ ~ 30℃, RH 30% ~ 70%)이고, 용매의 비는 부피비를 지칭한다.

[0075] **중간체 1**

[0076] 5-클로로-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(**중간체 1**)

[0077] 5-클로로-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온



[0078]

[0079] 단계 1:

[0080] 4,5-디브로모-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온(**1b**)

[0081] 4,5-디브로모-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온

[0082] 0℃ ~ 10℃에서 수소화나트륨(11.82 g, 295.41 mmol, 1.5 당량, 60%)을 회분내 N,N-디메틸포름아미드(500 mL) 중 4,5-디브로모-2,3-디하이드로피리다진-3-온(**1a**, 50 g, 196.94 mmol, 1.0 당량) 용액에 첨가한 다음, 0℃에서 여기에 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠(46.06 g, 294.11 mmol, 1.49 당량)을 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응 용액을 얼음-물 혼합물 1.0 L에 서서히 부어 급랭시킨 다음, 디클로로메탄으로 추출하였다(2 × 500 mL). 유기층들을 합한 후, 농축하였다. 고체를 메탄올로 세척한 결과(500 mL × 2), **1b**(48.4 g, 수율 66%)가 황색 고체로서 수득되었다.

[0083] LC-MS m/z(ESI) = 375.00 [M+1].

[0084] 단계 2:

[0085] 4-브로모-5-메톡시-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온(**1c**)

[0086] 4-브로모-5-메톡시-2-(4-메톡시벤질)피리다진-3(2H)-온

[0087] **1b**(48.4 g, 129.40 mmol, 1.0 당량) 및 수산화칼륨(21.78 g, 388.30 mmol, 3.00 당량)을 메탄올(417 mL)에 용해한 다음, 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득된 반응 혼합물을 80 mL로 농축하고 나서, 여과한 결과, 미정제 생성물이 수득되었다. 수득된 필터 케이크를 물(160 mL)에서 1시간 동안 슬러리화한 후, 여과한 결과, **1c**(38.72 g, 수율 92%)가 백색의 고체로서 수득되었다.

[0088] LC-MS m/z(ESI) = 326.30 [M+1].

[0089] 단계 3:

[0090] 5-메톡시-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(**1d**)

[0091] 5-메톡시-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온

[0092] **1c**(14 g, 43.04 mmol, 1.0 당량) 및 CuI(4.10 g, 21.52 mmol, 0.50 당량)를 250 mL들이 반응 플라스크에 계량하여 담은 후, N-메틸피롤리돈(72 mL)에 용해한 다음, 여기에 아세트산메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포

닐)(16.4 mL, 129.11 mmol, 3.0 당량)을 서서히 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응물을 100°C 오일조에 넣고 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 물 90 mL를 반응 용액에 첨가하여 급랭시켰다. 수득된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×60 mL). 유기층들을 합한 후, 무수 황산나트륨에서 건조한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유에테르: 아세트산에틸 = 1:1)로 정제한 결과, **1d**(12.1 g, 수율 89%)가 백색의 고체로서 수득되었다.

[0093] LC-MS m/z(ESI) = 315.10 [M+1].

[0094] 단계 4:

[0095] 5-하이드록시-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(**1e**)

[0096] 5-하이드록시-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온

[0097] 실온에서 요오드화트리메틸실릴(9.97 g, 50.07 mmol, 1.3 당량)을, N, N-디메틸포름아미드(60 mL)중 **1d**(12.1 g, 38.52 mmol, 1.0 당량)에 적가하였다. 수득된 반응 용액을 85°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 물 60 mL를 반응 혼합물에 첨가하여, 반응을 급랭시켰으며, 그 다음 수득된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3×60 mL). 유기상들을 합한 다음, 무수 황산나트륨에서 건조한 후, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:아세트산에틸 = 1:1)로 정제한 결과, **1e**(10.4 g, 수율 90%)가 백색 고체로서 수득되었다.

[0098] LC-MS m/z(ESI) = 301.07 [M+1].

[0099] 단계 5:

[0100] 5-클로로-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(**중간체 1**)

[0101] 5-클로로-2-(4-메톡시벤질)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온

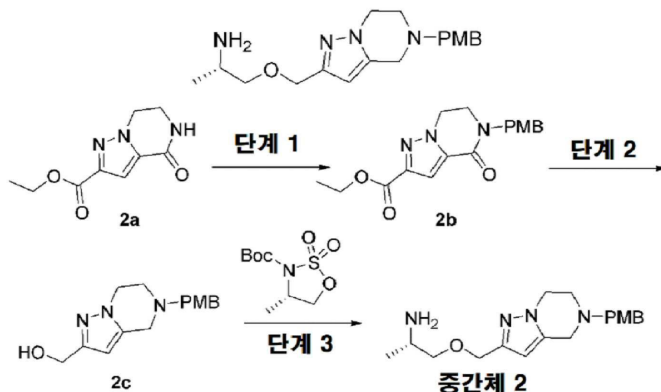
[0102] 0°C에서 염화옥살릴(8.79 g, 69.32 mmol, 2.0 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(52 mL)중 화합물 **1e**(10.4 g, 34.66 mmol, 1.0 당량) 용액에 서서히 적가하였다. 반응이 종료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응 용액에 물 550 mL를 첨가하여 급랭시켰다. 혼합물을 여과한 결과, **중간체 1**(11.04 g, 99%)이 백색 고체로서 수득되었다.

[0103] LC-MS m/z(ESI) = 319.68 [M+1].

[0104] **중간체 2**

[0105] (S)-1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-아민(**중간체 2**)

[0106] (S)-1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-아민



[0107]

[0108] 단계 1:

[0109] 에틸 5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산염(**2b**)

[0110] 에틸-5-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산염

[0111] 에틸 4-옥소-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-카복실산염(**2a**, 5.0 g, 24 mmol, 1.0 당량) 및

브롬화

-메톡시벤질(4.2 mL, 28.8 mmol, 1.2 당량)을 계량한 다음, *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL)에 용해하였다. 수소화나트륨(1.15 g, 28.8 mmol, 1.2 당량)을 얼음조에 서서히 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응물을 실온에 3시간 동안 방치하였다. 반응이 종료된 후, 여기에 물을 첨가하여 급랭시켰으며, 추출을 위해 아세트산에틸을 첨가하였고, 생성물을 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 유기상을 회전 건조하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 20:1)에 의해 정제한 결과, **2b**(7.5 g, 수율 92%)가 백색 고체로서 수득되었다.

[0112] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.33-7.23(m, 2H), 7.14(s, 1H), 6.94-6.87(m, 2H), 4.62(s, 2H), 4.50-4.38(m, 2H), 4.28(q, 2H), 3.76-3.69(m, 5H), 1.29(t, 3H).

[0113] LC-MS m/z(ESI) = 330.10 [M+1].

[0114] 단계 2:

[0115] (5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메탄올(**2c**)

[0116] (5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메탄올

[0117] **2b**(4.1 g, 12.5 mmol, 1.0 당량)를 계량한 다음, 테트라하이드로푸란(100 mL)에 용해하였다. 질소 보호하에 리튬알루미늄 4수화물의 테트라하이드로푸란 용액(50 mL, 50 mmol, 4.0 당량)을 얼음조에 서서히 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 온도를 70°C로 상승시킨 다음, 반응 혼합물을 10분 동안 반응시켰다. 반응이 종료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였고, 반응물을 얼음-물 조에서 급랭한 후, 여과하였으며, 여과물을 회전 건조한 다음, 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제한 결과 **2c**(2.45 g, 수율 71%)가 황색 고체로서 수득되었다.

[0118] LC-MS m/z(ESI) = 274.10 [M+1].

[0119] 단계 3:

[0120] (S)-1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-아민(**중간체 2**)

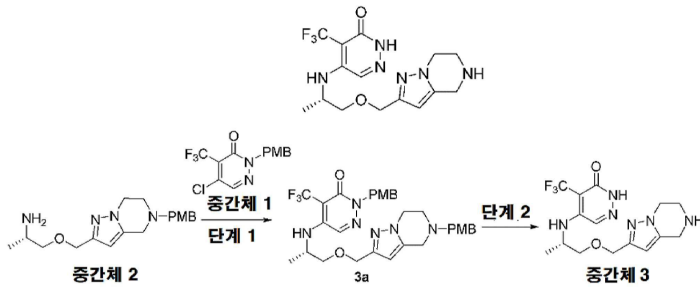
[0121] (S)-1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-아민

[0122] **2c**(864 mg, 3.16 mmol, 1.0 당량)를 25 mL들이 반응 플라스크에 첨가한 다음, 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(18 mL)에 용해하였다. N<sub>2</sub> 보호하에 0°C에서 수소화나트륨(300 mg, 7.51 mmol, 2.5 당량)을 회분에 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이후 *N,N*-디메틸포름아미드(18 mL)중 *tert*-부틸(S)-4-메틸-1,2,3-옥사티아졸리딘-3-카복실산염 2,2-디옥사이드를 반응계에 서서히 첨가하였다. 첨가가 진행되는 동안 온도는 0°C로 유지하였으며, 반응계를 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응계의 pH 값을 3으로 조정한 다음, 반응계를 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 추출하였다(3×120 mL). 유기층들을 합한 다음, 무수 황산나트륨상에서 건조하고 나서, 진공하에 농축한 결과, 미정제 생성물이 수득되었는데, 이를 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 40:1)로 정제한 결과, **중간체 2**(252 mg, 수율 24%)가 백색 고체로서 수득되었다. LC-MS m/z(ESI) = 331.50 [M+1].

[0123] **중간체 3**

[0124] (S)-5-((1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(**중간체 3**)

[0125] (S)-5-((1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온



[0126]

단계 1:

[0127]

[0128]

(S)-2-(4-메톡시벤질)-5-((1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(3a)

[0129]

(S)-2-(4-메톡시벤질)-5-((1-((5-(4-메톡시벤질)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온

[0130]

중간체 2(252 mg, 0.764 mmol, 1.0 당량) 및 중간체 1(291.4 mg, 0.916 mmol, 1.1 당량)을 계량한 다음, 이를 10 mL들이 반응 플라스크에 넣고 나서, 여기에 *N,N*-디메틸포름아미드(3.0 mL)를 첨가하여 용해하였다. 이후, *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.5 mL, 3.06 mmol, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 생성물을 진공하에 농축하였으며, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:아세트산에틸 = 1:1.5)로 정제한 결과, 3a(359.8 mg, 수율 77%)가 백색 고체로서 수득되었다.

[0131]

LC-MS  $m/z$ (ESI) = 613.62 [M+1].

[0132]

단계 2:

[0133]

(S)-5-((1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온(중간체 3)

[0134]

(S)-5-((1-((4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)-4-(트리플루오로메틸)피리다진-3(2H)-온

[0135]

트리플루오로아세트산(3.4 mL) 및 트리플루오로메탄설포산(0.42 mL, 4.7 mmol, 8.0 당량)을, 3a(359.8 mg, 0.588 mmol, 1.0 당량)가 담긴 10 mL들이 반응 플라스크에 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 용액을 70°C의 오일조에서 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응 용액에 물 15 mL를 첨가하여 급랭시켰다. 수득된 용액을 아세트산에틸로 추출하였다(3×15 mL). 탄산칼륨 수용액으로 유기층의 pH 값을 8 ~ 9로 조정하였다. 유기층들을 합한 다음, 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(물:아세트니트릴 = 1:1)로 정제한 결과, 중간체 3(48 mg, 수율 22%)이 백색 고체로서 수득되었다.

[0136]

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46(s, 1H), 8.81(s, 2H), 7.90(s, 1H), 6.28(dd, 1H), 6.11(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.41(d, 2H), 4.32(t, 2H), 4.16(t, 3H), 3.55-3.45(m, 2H), 1.15(d, 3H).

[0137]

LC-MS  $m/z$ (ESI) = 373.1 [M+1].

[0138]

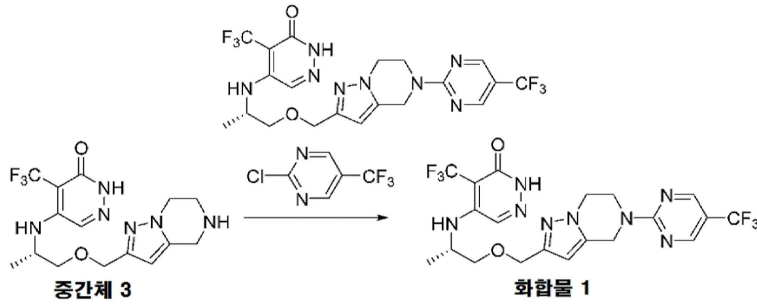
실시예 1: 화합물 ①의 제조

[0139]

(S)-4-(트리플루오로메틸)-5-((1-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)피리다진-3(2H)-온(화합물 ①)

[0140]

(S)-4-(트리플루오로메틸)-5-((1-((5-(5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)메톡시)프로판-2-일)아미노)피리다진-3(2H)-온



[0141]

[0142]

**중간체 3** (48 mg, 0.13 mmol, 1.0 당량) 및 2-클로로-5-트리플루오로메틸피리미딘 (24 mg, 0.13 mmol, 1.0 당량)을 계량하고 나서, 이를 10 mL들이 반응 플라스크에 넣은 다음, *N,N*-디메틸포름아미드 (4.0 mL)에 용해하였다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.086 mL, 0.52 mmol, 4 당량)을 혼합물에 첨가하고, 반응물을 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종료된 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(물:아세토니트릴 = 1:1)로 정제한 결과, **화합물 1** (40 mg, 수율 59%)이 백색 고체로서 수득되었다.

[0143]

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.46(s, 1H), 8.81(s, 2H), 7.90(s, 1H), 6.28(dd, 1H), 6.11(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.41(d, 2H), 4.32(t, 2H), 4.16(t, 3H), 3.55-3.45(m, 2H), 1.15(d, 3H).

[0144]

LCMS m/z = 519.40 [M+1].

[0145]

**실시예 2: 화합물 1의 결정형 A의 제조**

[0146]

방법 1:

[0147]

실온에서 교반에 의해 화합물 1 (7.8 g)을 아세토니트릴 (16 mL)에 용해하고 나서, 물 (24 mL)을 첨가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반하며 결정화를 수행하였다. 수득된 용액을 여과한 다음, 55°C에서 필터 케이크를 진공 건조한 결과, 결정형 A가 수득되었다.

[0148]

방법 2:

[0149]

질소 보호하에 미정제 화합물 1 (5.20 g)을 아세토니트릴 (16.50 g)에 첨가하고 나서, 온도를 60°C ~ 65°C로 상승시켜 0.5시간 동안 용해하였다. 여기에 물 (52.43 g) 및 *n*-프로판올 (8.40 g)을 순서대로 첨가한 후, 온도를 65 ± 5°C로 상승시켜 0.5시간 동안 용해하였다. 온도를 30 ± 5°C로 강하한 후, 11시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 16시간 동안 방치하여 결정화를 허용하였고, 온도를 25 ± 5°C로 유지하여 6시간 동안 추가로 결정화를 도모하였다. 혼합물을 여과한 다음, 물 (6.09 g)로 세척한 후, 55 ± 5°C에서 16시간 동안 건조한 결과, 결정형 A가 수득되었다.

[0150]

**X-선 분말 회절 분석:**

[0151]

실온에서 화합물 1의 결정형 A를, 흑연-단색화 Cu-Kα 방사선 (λ = 1.54)이 사용되는 X-선 회절계 (Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02°; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2θ 분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터를 표 1에 보였다.

[0152] [표 1]

결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.716	13.15137	971.810	1269.07	42.0
2	10.043	8.80085	526.529	796.125	22.8
3	10.389	8.50788	2009.58	2287.76	86.9
4	11.031	8.01415	234.582	524.733	10.1
5	11.917	7.42058	1060.73	1376.04	45.9
6	12.912	6.85086	801.864	1146.11	34.7
7	13.385	6.60991	1178.69	1532.42	51.0
8	14.054	6.29663	438.239	800.657	18.9
9	15.316	5.78038	2312.95	2684.47	100.0
10	16.636	5.32472	1950.19	2317.13	84.3
11	18.003	4.92319	613.197	957.360	26.5
12	19.442	4.56191	407.384	740.181	17.6
13	20.014	4.43280	596.936	935.388	25.8
14	20.266	4.37846	485.880	825.544	21.0
15	20.794	4.26832	980.436	1320.10	42.4
16	21.395	4.14976	114.583	450.057	5.0
17	21.669	4.09796	65.3330	397.429	2.8
18	22.546	3.94054	147.695	478.010	6.4
19	23.341	3.80810	193.412	525.366	8.4
20	23.855	3.72713	473.983	802.844	20.5
21	24.950	3.56597	137.456	460.036	5.9
22	25.729	3.45974	111.060	426.429	4.8
23	26.093	3.41236	175.423	484.866	7.6
24	26.935	3.30750	135.387	440.202	5.9
25	28.301	3.15091	172.468	469.672	7.5
26	28.671	3.11106	112.206	403.383	4.9
27	30.231	2.95397	236.105	507.981	10.2
28	32.163	2.78084	65.7828	311.226	2.8
29	32.540	2.74942	34.6202	279.562	1.5
30	33.370	2.68297	92.9555	330.622	4.0
31	35.021	2.56012	52.5080	273.920	2.3
32	37.417	2.40150	26.3253	29.153	1.1
33	39.303	2.29050	48.2425	253.239	2.1

[0153]

[0154] 화합물 ①의 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴은 도 1에 보였다.

[0155] TGA 및 DSC 분석:

[0156] 화합물 ①의 결정형 A를 대상으로 열무게분석(TGA) 및 시차주사열량(DSC) 분석을 각각 수행하였다. TGA 및 DSC를 Mettler 열무게분석기(Mettler TGA/DSC 3+) 및 Mettler 시차주사열량계(Mettler DSC 3)에서 각각 수집하였다. TGA 및 DSC 테스트 매개변수를 표 2에 나열하였다. 테스트 결과를 도 10과 도 11에 각각 보였다. TGA 온도 기록도는 105℃로 가열하였을 때 무게 손실율이 0.1737%임을 보였다. DSC 온도기록도는 흡열 피크의 피크값이 139.02℃임을 보였다.

[0157] [표 2]

TGA 및 DSC 테스트 매개변수

매개변수	TGA	DSC
방법	선형 온도 상승	선형 온도 상승
샘플 팬	알루미늄 팬, 개방	알루미늄 팬, 글랜드
온도 범위	실온 ~ 350 °C	25 °C ~ 300 °C
가열 속도	10 °C/분	10 °C/분
보호 가스	질소	질소

[0158]

[0159] 실시예 3: 화합물 ①의 결정형 B의 제조

[0160] 역상 정제에 의해 제조된 화합물 ①(10 g)을 n-헥산(100 mL)에 용해한 다음, 실온에서 2시간 동안 슬러리화하고 나서, 여과한 후, 수득된 고체를 55°C에서 진공 건조한 결과, 결정형 B가 수득되었다.

[0161] X-선 분말 회절 분석:

[0162] 실온에서 화합물 ①의 결정형 B를, 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02° ; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 B의 X-선 분말 회절 데이터를 표 3에 보였다.

[0163] [표 3]

결정형 B의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2 $\theta$ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.498	13.59189	689.350	1013.65	65.6
2	9.657	9.15101	523.132	857.262	49.8
3	11.176	7.91080	256.917	633.967	24.4
4	11.420	7.74228	429.831	812.442	40.9
5	12.469	7.09333	121.776	527.769	11.6
6	13.027	6.79053	399.069	821.224	38.0
7	13.326	6.63906	1051.05	1480.58	100.0
8	14.020	6.31153	153.152	596.469	14.6
9	15.016	5.89508	103.978	567.504	9.9
10	14.489	5.71637	171.491	645.671	16.3
11	15.882	5.57569	360.702	842.080	34.3
12	16.245	5.45186	289.822	776.495	27.6
13	17.444	5.07991	52.3168	547.243	5.0
14	18.654	4.75303	220.011	734.270	20.9
15	19.075	4.65889	386.326	907.044	36.8
16	19.315	4.59168	355.661	879.275	33.8
17	20.086	4.41715	280.044	809.118	26.6
18	20.669	4.29396	487.007	1016.32	46.3
19	21.229	4.18186	701.484	1227.88	66.7

[0164]

20	21.426	4.14394	883.346	1407.98	84.0
21	22.195	4.00202	686.478	1200.58	65.3
22	23.118	3.84426	511.216	1004.99	48.6
23	23.362	3.80467	537.891	1024.90	51.2
24	24.433	3.64028	150.351	600.683	14.3
25	25.086	3.54698	122.546	544.974	11.7
26	26.850	3.31785	217.435	577.303	20.7
27	27.391	3.25345	79.9943	428.410	7.6
28	27.932	3.19173	58.7867	392.904	5.6
29	28.921	3.08474	59.6694	380.069	5.7
30	29.628	3.01269	56.6703	369.640	5.4
31	31.016	2.88101	54.4981	340.968	5.2
32	31.343	2.85164	60.8633	338.310	5.8
33	33.937	2.63937	58.5601	292.580	5.6

[0165]

[0166] 화합물 ①의 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴을 도 2에 보였다.

[0167]

**실시예 4:** 화합물 ①의 결정형 C의 제조

[0168]

실온에서 화합물 ①(5.1 g)을 수집하여 IPAc(아세트산이소프로필)(5 mL)에 용해하였다. 온도를 실온으로 유지하면서 화합물 ①의 IPAc 용액을 n-헥산(120 mL)에 서서히 적가하였다. 첨가를 종료한 후, 혼합물을 60℃로 가열한 다음, 교반하여 용해하였다. 그 다음, 가열을 중지하고, 자연스럽게 실온으로 냉각한 결과, 백색의 솜털같은 고체가 침전하였다. 고체를 여과하고 나서, 55℃에서 진공하에 필터 케이크를 건조한 결과, 결정형 C가 수득되었다.

[0169]

**X-선 분말 회절 분석:**

[0170]

실온에서 화합물 ①의 결정형 C를, 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02° ; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 C의 X-선 분말 회절 데이터를 표 4에 보였다.

[0171] [표 4]

화합물 ①의 결정형 C의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.790	13.00738	240.982	612.075	33.6
2	9.917	8.91160	436.447	813.771	60.9
3	10.551	8.37750	89.9581	498.499	12.5
4	11.533	7.66644	445.866	893.380	62.2
5	12.600	7.01947	190.324	667.285	26.5
6	13.556	6.52664	363.746	855.653	50.7
7	13.793	6.41524	207.245	701.185	28.9
8	14.275	6.19954	170.742	666.783	23.8
9	15.008	5.89843	156.695	674.482	21.8
10	15.912	5.56518	106.030	660.383	14.8
11	16.452	5.38381	257.378	828.947	35.9
12	16.941	5.22940	87.1279	671.334	12.1
13	17.877	4.95765	450.838	1063.77	62.9
14	19.066	4.65110	535.650	1186.86	74.7
15	19.774	4.48627	354.795	1020.86	49.5
16	20.300	4.37101	661.429	1334.72	92.2
17	20.978	4.23124	717.225	1394.99	100.0
18	21.616	4.10788	651.879	1328.89	90.9
19	22.585	3.93369	362.113	1028.78	50.5
20	23.407	3.79745	382.646	1031.86	53.4
21	25.877	3.44032	84.2856	640.036	11.8
22	28.238	3.15774	49.6080	486.235	6.9
23	30.621	2.91726	108.816	472.516	15.2
24	30.838	2.89722	65.3740	421.254	9.1

[0172]

[0173] 화합물 ①의 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴을 도 3에 보였다.

[0174] 실시예 5: 화합물 ①의 결정형 D의 제조

[0175] 미정제 생성물을 아세트니트릴 및 물이 사용되는 역상 정제에 의해 제조한 다음, 농축하고 나서, 아세트산에틸로 추출한 후, 다시 농축하였으며, 55°C에서 진공하에 건조한 결과, 희백색 고체 화합물 ①(34 g)이 수득되었는데, 이는 XRD에 의해 결정형 D임이 확인되었다.

[0176] X-선 분말 회절 분석:

[0177] 실온에서 화합물 ①의 결정형 D를, 흑연-단색화 Cu-Kα 방사선(λ = 1.54)이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02°; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2θ 분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 D의 X-선 분말 회절 데이터를 표 5에 보였다.

[0178] [표 5]

화합물 ①의 결정형 D의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이(%)
1	5.000	17.65804	519.142	1003.63	8.0
2	6.646	13.28987	4520.01	4959.97	69.7
3	8.920	9.90524	93.4109	523.481	1.4
4	9.869	8.95507	1167.24	1625.83	18.0
5	10.255	8.61898	91.6051	568.602	1.4
6	11.340	7.79661	493.671	996.433	7.5
7	11.859	7.45634	197.196	718.727	3.0
8	12.638	6.99866	838.576	1397.22	12.9
9	13.175	6.71478	6488.71	7073.40	100.0
10	13.489	6.55875	1700.32	2297.59	26.2
11	14.165	6.24744	232.638	850.237	3.6
12	14.870	5.95264	173.095	802.156	2.7
13	15.555	5.69212	124.800	786.784	1.9
14	16.042	5.52047	719.118	1408.06	11.1
15	16.450	5.38455	1549.64	2257.51	23.9
16	17.328	5.11347	217.791	976.556	3.4
17	17.583	5.03982	373.357	1146.94	5.8
18	18.185	4.87447	608.362	1415.79	9.4
19	18.808	4.71429	172.619	1009.21	2.7
20	19.225	4.61299	451.149	1302.89	7.0
21	19.562	4.53428	672.101	1533.55	10.4
22	19.807	4.47870	807.190	1674.26	12.4
23	20.371	4.35599	435.293	1310.74	6.7

[0179]

24	20.950	4.23689	1394.77	2272.20	21.5
25	21.585	4.11377	2212.26	3084.13	34.1
26	22.369	3.97131	2183.42	3037.26	33.6
27	23.036	3.85775	1727.18	2555.99	26.6
28	23.281	3.81777	1704.69	2522.09	26.3
29	24.141	3.68368	495.404	1263.16	7.6
30	24.850	3.58013	228.252	940.918	3.5
31	25.392	3.50495	353.338	1022.41	5.4
32	25.764	3.45514	65.8463	709.413	1.0
33	26.519	3.35844	272.556	888.475	4.2
34	27.005	3.29910	326.830	918.919	5.0
35	27.668	3.22150	116.565	668.482	1.8
36	27.969	3.18771	127.278	658.180	2.0
37	29.121	3.06404	76.2929	542.059	1.2
38	29.613	3.01420	785.567	1255.31	12.1
39	30.115	2.96513	209.518	678.315	3.2
40	30.956	2.88641	153.699	609.577	2.4
41	31.490	2.83869	46.8668	487.194	0.7
42	32.570	2.74701	151.866	582.158	2.3
43	32.798	2.72839	145.395	574.945	2.2
44	34.247	2.61623	89.3799	497.906	1.4
45	35.528	2.52478	60.3312	422.563	0.9
46	36.148	2.48290	69.1802	407.510	1.1

[0180]

[0181] 화합물 ①의 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴을 도 4에 보였다.

[0182] 실시예 6: 화합물 ①의 결정형 E의 제조

[0183] 실온에서 화합물 ①(2.0 g)을 반응 플라스크에 첨가한 다음, 여기에 아세트산에틸(4 mL)을 첨가하였고, 60°C에

서 이를 교반하여 용해한 후, 내부 온도를 60℃로 유지하면서 여기에 n-헥산(6 mL)을 첨가한 다음, 2시간 동안 계속 교반하였다. 다량의 백색 침전이 출현하였는데, 이 침전을 여과하였고, 이때 수득된 필터 케이크를 55℃에서 진공 건조한 결과, 결정형 E가 수득되었다.

[0184] X-선 분말 회절 분석:

[0185] 실온에서 화합물 ①의 결정형 E를, 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02° ; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 E의 X-선 분말 회절 데이터를 표 6에 보였다.

[0186] [표 6]

결정형 E의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2 $\theta$ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이(%)
1	4.955	17.81808	415.303	855.689	9.0
2	6.106	14.46322	399.812	809.667	8.7
3	8.129	10.86709	833.962	1255.08	18.1
4	9.489	9.31289	228.693	673.241	5.0
5	11.118	7.95215	726.088	1237.08	15.8
6	11.360	7.78299	683.785	1202.96	14.8
7	11.749	7.52585	1224.73	1754.96	26.6
8	12.065	7.32992	196.946	734.201	4.3
9	12.700	6.96472	209.517	755.726	4.6
10	13.482	6.56243	758.947	1306.64	16.5
11	14.730	6.00908	1663.98	2226.96	36.1
12	15.256	5.80300	434.647	1016.00	9.4
13	16.369	5.41099	385.387	989.908	8.4
14	17.354	5.10589	59.0790	696.464	1.3
15	18.227	4.86327	2414.96	3108.97	52.4
16	19.073	4.64955	127.661	864.010	2.8
17	19.362	4.58077	277.403	1025.40	6.0
18	19.954	4.44616	4604.65	5372.02	100.0
19	20.712	4.28512	1378.69	2162.03	29.9
20	21.092	4.20870	735.185	1522.82	16.0
21	21.400	4.14887	388.856	1178.13	8.4
22	22.449	3.95736	2349.36	3131.99	51.0
23	22.813	3.89491	535.644	1311.53	11.6

[0187]

24	23.659	3.75754	163.549	924.723	3.6
25	24.399	3.64526	762.480	1512.85	16.6
26	24.560	3.62170	839.335	1586.09	18.2
27	25.253	3.52388	285.987	1012.15	6.2
28	25.923	3.43427	698.967	1397.34	15.2
29	26.429	3.36963	586.940	1259.20	12.7
30	27.060	3.29250	464.489	1098.02	10.1
31	27.446	3.24712	553.589	1160.08	12.0
32	28.020	3.18183	144.118	705.553	3.1
33	29.708	3.00480	206.550	709.041	4.5
34	30.131	2.96360	155.774	648.686	3.4
35	30.694	2.91049	81.5822	562.943	1.8
36	31.368	2.84944	139.165	607.243	3.0
37	32.127	2.78389	208.190	651.976	4.5
38	32.906	2.71973	162.042	570.552	3.5
39	33.368	2.68308	187.943	570.564	4.1
40	35.142	2.55164	43.6476	394.460	0.9
41	35.935	2.49708	60.9710	422.245	1.3
42	37.809	2.37754	80.3217	443.244	1.7
43	38.353	2.34507	42.9184	395.392	0.9

[0188]

[0189] 화합물 ①의 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴을 도 5에 보였다.

[0190] **실시예 7:** 화합물 ①의 결정형 F의 제조

[0191] 화합물 ①(500 mg)을 계량한 다음, 50 mL들이 반응 플라스크에 넣은 후, 여기에 *n*-프로판올 2 mL를 첨가하고 나서, 가열 환류 및 용해한 다음, 여기에 *n*-헥산 2 mL를 점적한 후, 용액이 다시 투명해질 때까지 대기하였다가, 이후 30분 동안 실온으로 냉각하여 결정화를 진행한 다음, 여과하였고, 필터 케이크를 55°C에서 9시간 동안 진공 건조한 결과, 결정형 F(420 mg)가 수득되었다.

[0192] **X-선 분말 회절 분석:**

[0193] 실온에서 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 화합물 ①의 결정형 F를 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02°; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 F의 X-선 분말 회절 데이터를 표 7에 보였다.

[0194] [표 7]

결정형 F의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.717	13.14950	3128.30	3478.01	88.3
2	9.812	9.00713	614.584	965.350	17.3
3	10.067	8.77952	147.069	503.389	4.2
4	10.502	8.41646	83.6918	447.243	2.4
5	10.702	8.25988	52.5999	418.514	1.5
6	11.426	7.73829	793.138	1162.62	22.4
7	12.501	7.07521	574.498	964.319	16.2
8	13.484	6.56131	3543.02	3968.31	100.0
9	14.199	6.23273	245.355	687.348	6.9
10	14.915	5.93491	369.779	820.827	10.4
11	15.144	5.84569	183.155	635.476	5.2
12	15.749	5.62234	91.3901	552.380	2.6
13	16.374	5.40911	459.916	934.800	13.0
14	16.884	5.24706	640.597	1122.48	18.1
15	17.828	4.97113	656.939	1141.51	18.5
16	18.975	4.67311	978.922	1479.24	27.6
17	19.703	4.50211	343.527	856.725	9.7
18	20.241	4.38366	1291.08	1808.70	36.4
19	20.902	4.24646	1377.77	1894.89	38.9
20	21.593	4.11226	960.803	1470.41	27.1
21	22.506	3.94745	629.907	1118.61	17.8
22	22.918	3.87736	367.060	842.238	10.4
23	23.412	3.79658	428.937	884.530	12.1
24	23.735	3.74575	305.117	745.973	8.6
25	24.019	3.70199	273.549	700.096	7.7
26	24.337	3.65445	96.6887	505.857	2.7

[0195]

27	25.595	3.47753	164.786	514.024	4.7
28	25.779	3.45321	266.436	606.681	7.5
29	26.218	3.39635	86.3708	403.021	2.4
30	27.245	3.27056	67.5274	361.092	1.9
31	28.185	3.16363	32.2744	316.254	0.9
32	28.388	3.14140	89.8839	375.507	2.5
33	28.786	3.09893	161.028	448.067	4.5
34	30.510	2.92757	109.478	375.259	3.1
35	30.713	2.90868	116.520	376.868	3.3
36	32.016	2.79326	58.0219	273.413	1.6
37	33.537	2.66997	66.1289	280.026	1.9
38	33.778	2.65144	78.3998	294.551	2.2
39	35.164	2.55008	68.2875	280.462	1.9

[0196]

[0197] 화합물 ①의 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴을 도 6에 보였다.

[0198] TGA 및 DSC 분석:

[0199] 화합물 ①의 결정형 A의 테스트 조건을 적용하여, 화합물 ①의 결정형 F를 대상으로 열무게분석(TGA) 및 시차주사열량법(DSC)을 각각 수행하였다. 테스트 결과를 도 12 및 도 13에 각각 보였다. TGA 온도기록도는, 105℃로 가열될 때 0.697%의 중량 증가를 보였다. DSC 온도기록도는, 126.78℃의 흡열 피크 값을 보였다.

[0200] 실시예 8: 화합물 ①의 결정형 G의 제조

[0201] 화합물 ①(500 mg)을 50 mL들이 반응 플라스크에 넣은 후, 여기에 에탄올 2 mL를 첨가하였다. 온도를 상승시켜

환류하였고, 용액이 용해된 다음, 여기에 n-헵탄 2 mL를 적가하였다. 용액이 다시 투명해진 후, 온도를 실온으로 강하한 다음, 60분 동안 교반하여 결정화를 도모하였다. 수득된 혼합물을 여과하고 나서, 55℃에서 9시간 동안 필터 케이크를 진공 건조한 결과, 백색 고체(화합물 ①의 결정형 G) 350 mg이 수득되었다.

[0202] X-선 분말 회절 분석:

[0203] 실온에서 화합물 ①의 결정형 G를, 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02° ; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 G의 X-선 분말 회절 데이터를 표 8에 보였다.

[0204] [표 8]

결정형 G의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2 $\theta$ 각도 (°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.743	13.09752	6955.11	7322.73	82.2
2	7.172	12.31633	82.3872	446.157	1.0
3	9.661	9.14789	136.255	498.600	1.6
4	9.830	8.99057	255.518	620.828	3.0
5	10.118	8.73530	323.729	692.594	3.8
6	10.720	8.24635	35.2406	405.507	0.4
7	11.448	7.72310	515.082	882.288	6.1
8	12.516	7.06650	373.446	766.037	4.4
9	12.710	6.95923	118.354	520.537	1.4
10	13.503	6.55222	8465.96	8898.57	100.0
11	13.896	6.36788	34.613	767.047	3.8
12	14.201	6.23178	142.963	590.628	1.7
13	14.982	5.90848	311.094	769.301	3.7
14	15.178	5.83256	250.982	710.953	3.0
15	15.783	5.61032	79.2374	548.014	0.9
16	16.396	5.40189	533.422	1014.76	6.3
17	16.901	5.24166	1609.14	2094.47	19.0
18	17.415	5.08821	141.271	624.747	1.7
19	17.865	4.96091	654.078	1131.04	7.7
20	18.996	4.66802	932.146	1429.40	11.0
21	19.343	4.58523	158.053	667.076	1.9
22	19.700	4.50276	269.561	787.911	3.2
23	20.260	4.37974	1422.16	1949.31	16.8
24	20.920	4.24287	1392.94	1921.41	16.5
25	21.604	4.11003	908.939	1428.39	10.7
26	22.513	3.94610	563.624	1054.78	6.7
27	22.929	3.87555	329.614	801.638	3.9
28	23.469	3.78752	365.940	807.245	4.3

[0205]

29	23.744	3.74428	552.245	975.390	6.5
30	24.033	3.70000	398.621	800.892	4.7
31	24.363	3.65049	141.439	517.452	1.7
32	25.268	3.52185	34.3551	362.195	0.4
33	25.606	3.47611	232.235	550.635	2.7
34	25.810	3.44913	353.200	664.663	4.2
35	26.260	3.39102	74.0289	366.854	0.9
36	26.786	3.32556	48.9860	330.568	0.6
37	27.236	3.27167	115.839	390.882	1.4
38	28.138	3.16879	50.7672	314.451	0.6
39	28.379	3.14240	98.6973	365.283	1.2
40	28.815	3.09582	237.517	506.029	2.8
41	29.306	3.04505	89.0091	354.544	1.1
42	30.484	2.93010	144.463	395.649	1.7
43	30.797	2.90101	157.270	403.538	1.9
44	31.976	2.79668	55.1173	267.886	0.7
45	33.531	2.67044	97.0757	309.549	1.1
46	33.798	2.64991	133.231	347.962	1.6
47	34.175	2.62158	45.8969	261.080	0.5
48	34.538	2.59482	41.8055	254.377	0.5
49	35.167	2.54988	89.8113	290.856	1.1
50	38.912	2.31261	77.4143	247.923	0.9

[0206]

[0207] 화합물 ①의 결정형 G의 X-선 분말 회절 패턴을 도 7에 보였다.

[0208] 실시예 9: 화합물 ①의 결정형 H의 제조

[0209] 화합물 ①의 미정제 생성물(2.2 kg)을 반응기에 넣고, 실온에서 여기에 아세토니트릴(4.1 kg)을 첨가하여 교반함으로써 이를 용해한 후, 여기에 물(7.8 kg)을 첨가하여 20시간 동안 교반함으로써 결정화를 도모하였고, 여기에 아세토니트릴/H<sub>2</sub>O 혼합 용매(혼합 용매 비: 아세토니트릴 4.1 kg + H<sub>2</sub>O 7.8 kg) 5 L를 첨가하였으며, 교반을 1시간 동안 계속 진행한 다음, 혼합물을 원심분리하였고, 필터 케이크를 55℃에서 진공 건조한 결과, 화합물 ①의 결정형 H(1.54 kg)가 수득되었다.

[0210] X-선 분말 회절 분석:

[0211] 실온에서 화합물 ①의 결정형 H를, 흑연-단색화 Cu-K $\alpha$  방사선( $\lambda = 1.54$ )이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02° ; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2 $\theta$  분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 H의 X-선 분말 회절 데이터를 표 9에 보였다.

[0212] [표 9]

결정형 H의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	6.514	13.55902	1011.66	1482.87	43.8
2	10.074	8.77369	983.689	1536.17	42.6
3	10.684	8.27358	1269.58	1849.10	55.0
4	11.433	7.73331	104.602	710.730	4.5
5	12.366	7.15226	1535.62	2164.81	66.5
6	13.115	6.74502	1276.52	1916.16	55.3
7	14.359	6.16368	1267.70	1926.79	54.9
8	15.617	5.66979	2309.33	2989.38	100.0
9	16.909	5.23937	1560.43	2240.84	67.6
10	18.305	4.84280	425.604	1138.42	18.4
11	19.147	4.63155	197.987	962.156	8.6
12	19.839	4.47162	1100.22	1899.72	47.6
13	20.092	4.41594	1662.30	2473.18	72.0
14	20.687	4.29017	1403.38	2237.82	60.8
15	22.919	3.87716	1348.88	2231.12	58.4
16	24.006	3.70402	388.325	1270.67	16.8
17	25.749	3.45714	414.621	1265.44	18.0
18	27.318	3.26200	340.101	1129.15	14.7
19	27.741	3.21324	214.440	981.435	9.3
20	29.177	3.05821	194.893	872.631	8.4
21	29.802	2.99552	365.341	1002.94	15.8
22	32.803	2.72799	72.8044	583.628	3.2

[0213]

[0214] 화합물 ①의 결정형 H의 X-선 분말 회절 패턴을 도 8에 보였다.

[0215] TGA 및 DSC 분석:

[0216] 화합물 ①의 결정형 A의 테스트 조건을 적용하여, 화합물 ①의 결정형 H를 대상으로 열무게분석(TGA) 및 시차주사열량법(DSC)을 각각 수행하였다. 테스트 결과를 도 14 및 도 15에 각각 보였다. TGA 온도기록도는, 101.42°C로 가열될 때 0.6674%의 중량 감소를 보였으며; DSC 온도기록도는, 130.05°C의 흡열 피크 값을 보였다.

[0217] 실시예 10: 화합물 ①의 결정형 I의 제조

[0218] 화합물 ①의 미정제 생성물(60 g)을 반응 플라스크에 넣고, 실온에서 여기에 아세토니트릴(120 mL)을 첨가하여 교반함으로써 이를 용해한 후, 여기에 물(180 mL)을 첨가하여 3시간 동안 교반함으로써 결정화를 도모하였고, 여기에 아세토니트릴(120 mL)/H<sub>2</sub>O(180 mL) 혼합 용매를 첨가하였으며, 2시간 동안 계속 결정화를 진행한 다음, 혼합물을 여과하였으며, 그 다음 필터 케이크를 55°C에서 진공 건조한 결과, 결정형 I(40.5 g)가 수득되었다.

[0219] X-선 분말 회절 분석:

[0220] 실온에서 화합물 ①의 결정형 I를, 흑연-단색화 Cu-Kα 방사선(λ = 1.54)이 사용되는 X-선 회절계(Bruker D8 advance)로 특성규명하였다. 방법 매개변수는 이하와 같았다: 전류 전압: -40 mA, 40 Kv; 단계간 간격: 0.02°; 주사 속도: 0.2 sec/단계; 주사 범위: 3° ~ 40° 2θ 분말 회절 패턴이 수득되었으며, 데이터를 분석하였다. 결정형 I의 X-선 분말 회절 데이터를 표 10에 보였다.

[0221] [표 10]

결정형 I의 X-선 분말 회절 데이터

피크 번호	2θ 각도(°)	면간 거리	피크 높이	피크 절반 폭	상대적 피크 높이 (%)
1	4.968	17.77162	5143.76	5677.95	100.0
2	8.863	9.96933	1558.15	1990.41	30.3
3	9.895	8.93159	881.271	1345.81	17.1
4	10.224	8.64522	698.937	1172.59	13.6
5	10.603	8.33713	369.419	851.065	7.2
6	11.841	7.46761	743.075	1268.43	14.4
7	12.739	6.94315	1465.12	2047.07	28.5
8	13.167	6.71847	951.656	1555.22	18.5
9	13.896	6.36772	1375.98	2008.41	26.8
10	14.234	6.21740	462.608	1105.01	9.0
11	14.676	6.03106	258.453	910.675	5.0
12	14.848	5.96148	1281.30	1936.34	24.9
13	15.229	5.81334	271.102	930.408	5.3
14	16.177	5.47466	409.307	1067.35	8.0

[0222]

15	16.530	5.35868	72.2338	725.471	1.4
16	17.349	5.10734	402.953	1071.72	7.8
17	17.743	4.99490	297.555	991.060	5.8
18	18.203	4.86965	600.703	1320.78	11.7
19	18.840	4.70643	1578.88	2330.26	30.7
20	19.179	4.62391	2500.06	3265.01	48.6
21	19.770	4.48708	3800.51	4583.86	73.9
22	20.232	4.38571	229.055	1022.22	4.5
23	20.491	4.33074	526.429	1323.35	10.2
24	20.853	4.25646	450.554	1250.58	8.8
25	21.155	4.19632	1706.83	2507.56	33.2
26	21.752	4.08240	3723.80	4520.86	72.4
27	22.082	4.02218	357.542	1149.69	7.0
28	22.465	3.95450	664.408	1448.28	12.9
29	22.985	3.86627	74.0109	843.106	1.4
30	23.629	3.76230	811.018	1559.92	15.8
31	24.053	3.69693	1461.42	2192.77	28.4
32	24.647	3.60918	258.445	959.496	5.0
33	24.920	3.57023	618.695	1303.58	12.0
34	25.703	3.46317	874.631	1505.34	17.0
35	26.437	3.36873	108.589	690.804	2.1
36	26.870	3.31539	533.222	1090.61	10.4
37	27.188	3.27726	198.957	735.228	4.8
38	27.741	3.21318	123.212	626.480	2.4
39	27.958	3.18878	245.526	735.228	4.8
40	28.280	3.15316	51.8301	519.700	1.0
41	28.615	3.11708	53.9955	497.147	1.0
42	28.905	3.08647	109.477	539.861	2.1
43	29.128	3.06327	389.472	817.329	7.6
44	29.525	3.02301	197.330	618.389	3.8
45	29.904	2.98553	431.934	843.724	8.4
46	20.546	2.92423	183.047	572.947	3.6

[0223]

[0224] 화합물 ①의 결정형 I의 X-선 분말 회절 패턴을 도 9에 보였다

[0225] 생물학적 구현예

[0226] 1. 생체내 약동학적 연구

[0227] 적당량의 화합물을 계량하고 나서, 계량된 화합물과 5% DMSO + 30% HP-β를 사용하여 1 mg/mL의 현탁액을 제조

하였다. ICR 수컷 마우스를 밤새도록 금식시킨 후, 마우스에 위관영양법으로 투여하고 나서, 상이한 시점(0분, 5 분, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간)에 경정맥총으로부터 채혈하였다. EDTA-K2로 항응고처리를 수행한 후, 혈장을 원심분리로 분리하고 나서, 혈장중 원형 약물의 농도를 LC/MS/MS에 의해 확정하였다.

[0228] 결과는, 화합물 ①의 결정형 A, 결정형 B, 결정형 C, 결정형 D, 결정형 E, 결정형 F, 결정형 G, 결정형 H 및 결정형 I 모두 우수한 약동학적 특성을 가짐을 보여준다.

[0229] **2. 안정성 연구**

[0230] 2.1 영향 요인 테스트

[0231] 2.1.1. 조명 테스트

[0232] 적당량의 화합물을 계량한 다음, 이를 적합한 백색 투명 개방 용기(예컨대 계량 보틀 또는 페트리 접시)에 넣은 후, 이 용기를 4,500 lx ± 500 lx 조도의 조명 약물 안정성 테스트 챔버에 넣었다. 챔버에 넣은 후 5일차, 10 일차 및 30일차에 테스트를 위해 샘플을 취하였다.

[0233] 2.1.2 고온 테스트

[0234] 적당량의 화합물을 계량한 다음, 이를 적합한 개방 용기(예컨대 계량 보틀 또는 배양 접시)에 넣은 후, 이 용기를 전기 가열 공기 건조 오븐(60℃)에 넣었다. 오븐에 넣은 후 5일차, 10일차 및 30일차에 테스트를 위해 샘플을 취하였다.

[0235] 2.1.3 고습도 테스트

[0236] 적당량의 화합물을 계량한 다음, 이를 적합한 개방 용기(예컨대 계량 보틀 또는 페트리 접시)에 넣은 후, 이 용기를 온도 25℃ ± 2℃, 그리고 상대 습도 각각 92.5% 및 72.5%인 KNO<sub>3</sub> 포화 용액 데시케이터에 넣었다. 데시케 이터에 넣은 후 5일차, 10일차 및 30일차에 테스트를 위해 샘플을 취하였다.

[0237] 2.2 가속화 테스트

[0238] 적절량의 화합물을 내부 포장(제약용 저밀도 폴리에틸렌 필름, 백) 및 외부 포장(폴리에스테르/알루미늄/폴리에틸렌 제약용 복합체 필름, 백)으로 포장한 다음, 화합물을 온도 40℃ ± 2℃ 및 상대 습도 75% ± 5%에서 테스트하였다.

[0239] 2.3 중간체 조건

[0240] 적절량의 화합물을 내부 포장(제약용 저밀도 폴리에틸렌 필름, 백) 및 외부 포장(폴리에스테르/알루미늄/폴리에틸렌 제약용 복합체 필름, 백)으로 포장한 다음, 화합물을 온도 30℃ ± 2℃ 및 상대 습도 65% ± 5%에서 테스트하였다.

[0241] 2.4 장기간 테스트

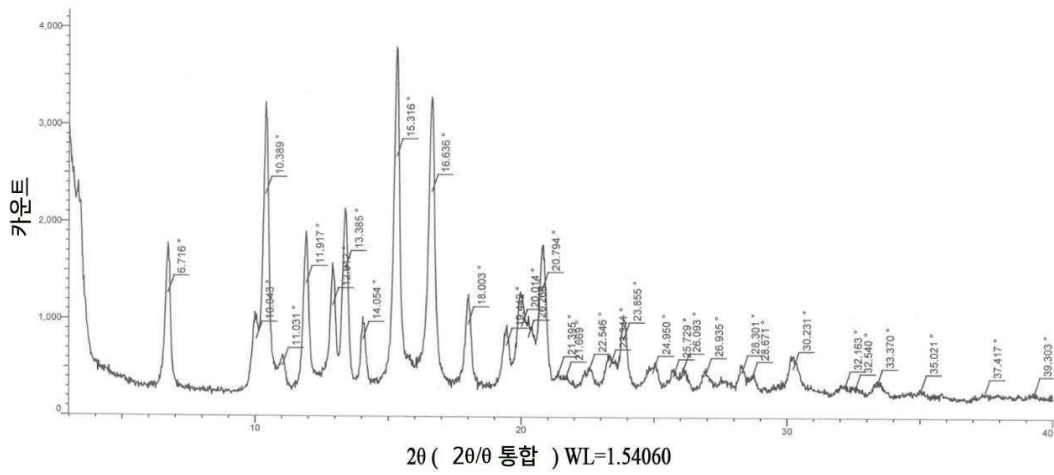
[0242] 적절량의 화합물을 내부 포장(제약용 저밀도 폴리에틸렌 필름, 백) 및 외부 포장(폴리에스테르/알루미늄/폴리에틸렌 제약용 복합체 필름, 백)으로 포장한 다음, 화합물을 온도 25℃ ± 2℃ 및 상대 습도 60% ± 5%에서 테스트하였다.

[0243] 결과는, 화합물 ①의 결정형 A, 결정형 B, 결정형 C, 결정형 D, 결정형 E, 결정형 F, 결정형 G, 결정형 H 및 결정형 I 모두 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 가짐을 보여준다.

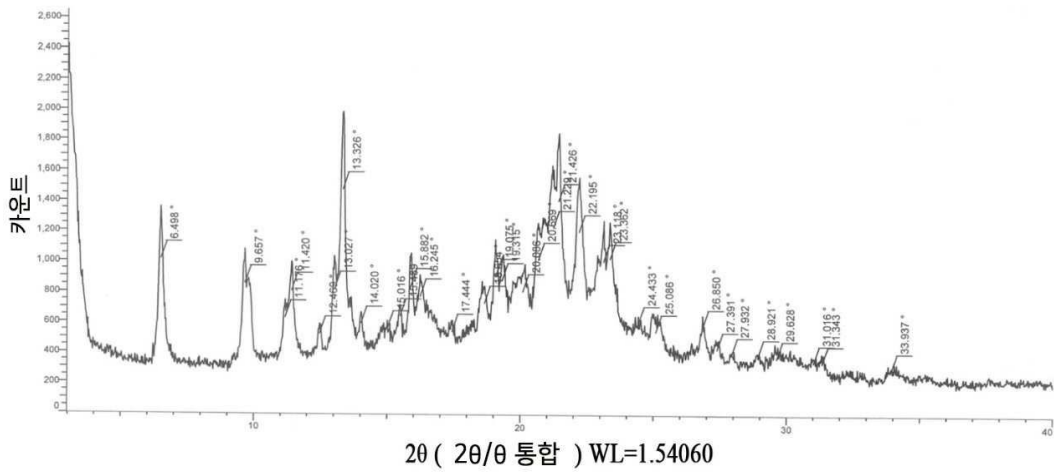
[0244] 본 발명의 명세서는 특정 구현예를 상세히 기재하고 있다. 당 업자들은 상기 구현예가 예시적이며 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다는 점을 인식해야 할 것이다. 당 업자들에 있어 본 발명의 원리를 벗어나지 않으면서 본 발명에 여러 가지 개선 및 수정이 이루어지는 경우, 이러한 개선 및 수정으로 얻어진 기술적 해결책 또한 본 발명의 청구 범위의 보호 범위에 속한다.

도면

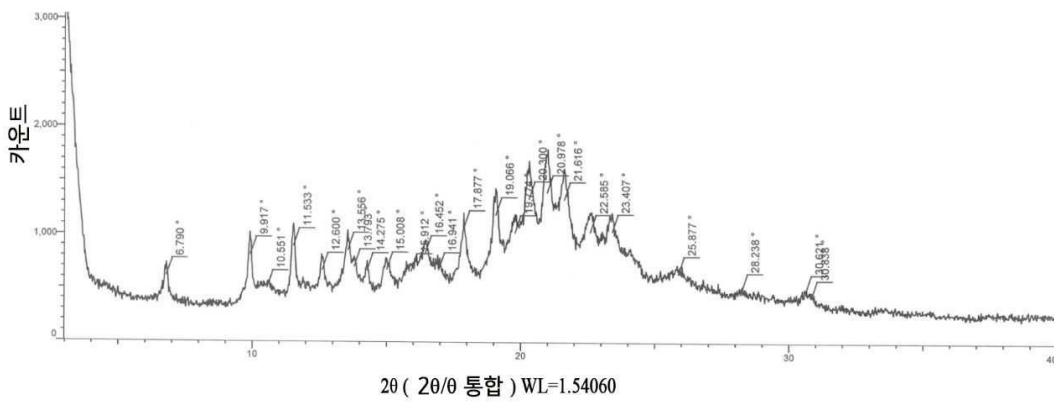
도면1



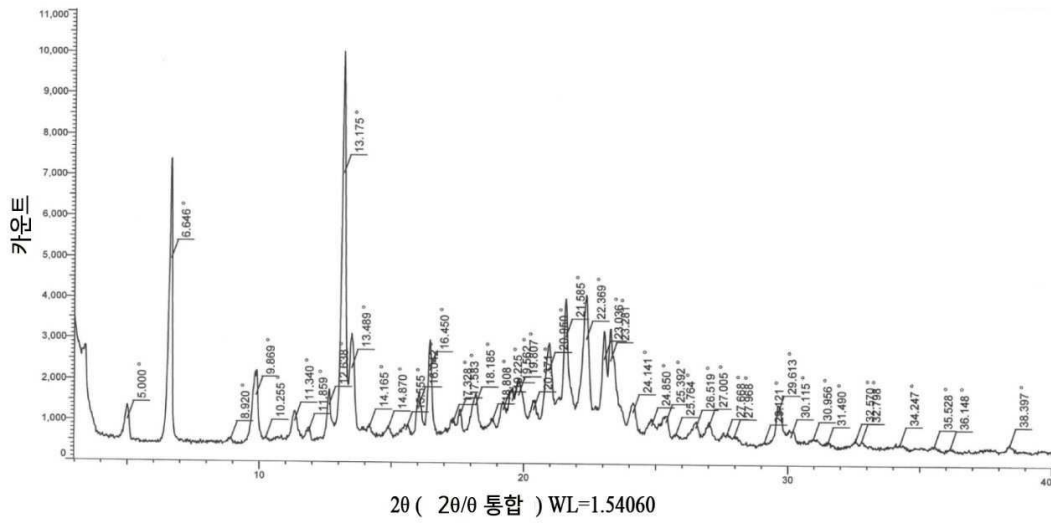
도면2



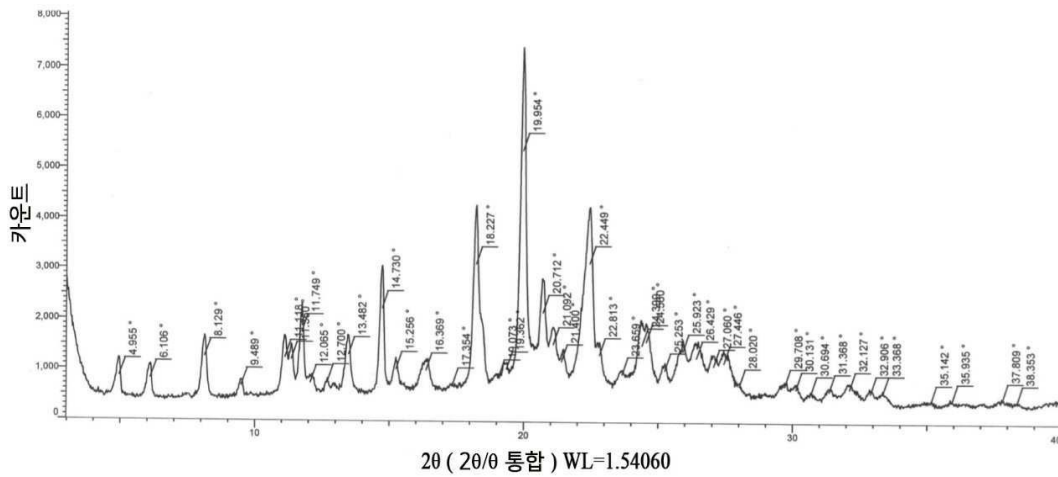
도면3



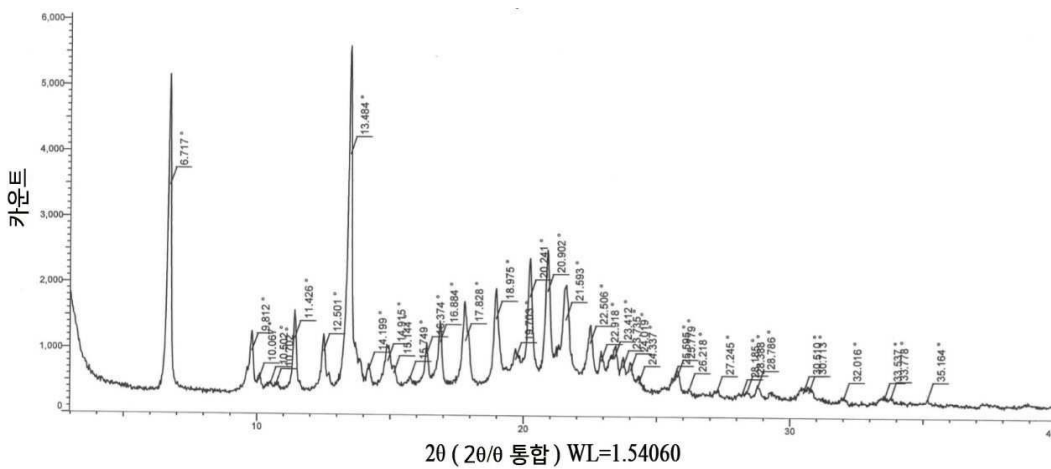
도면4



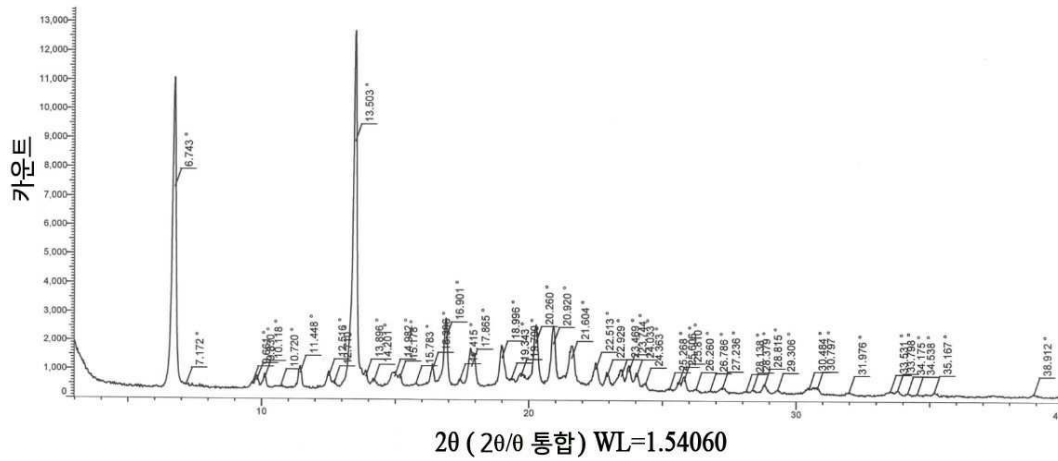
도면5



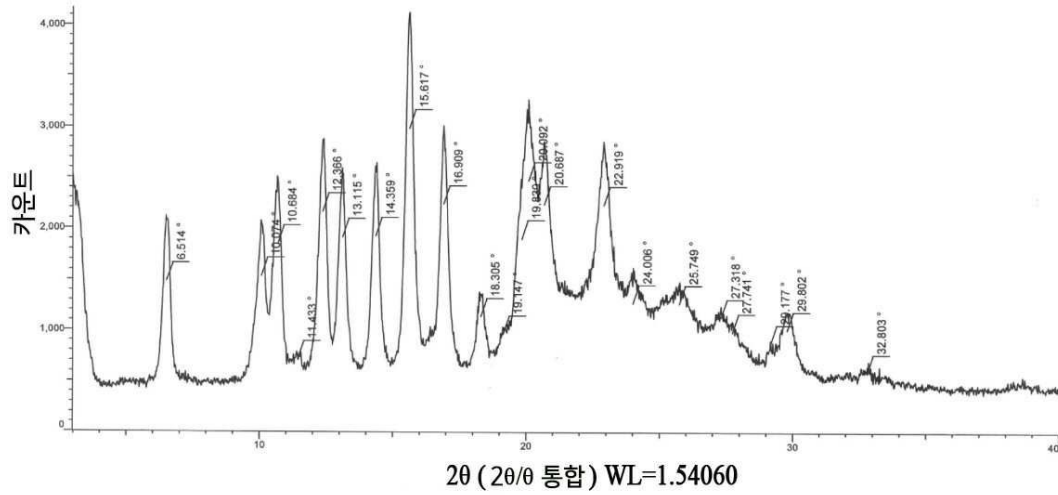
도면6



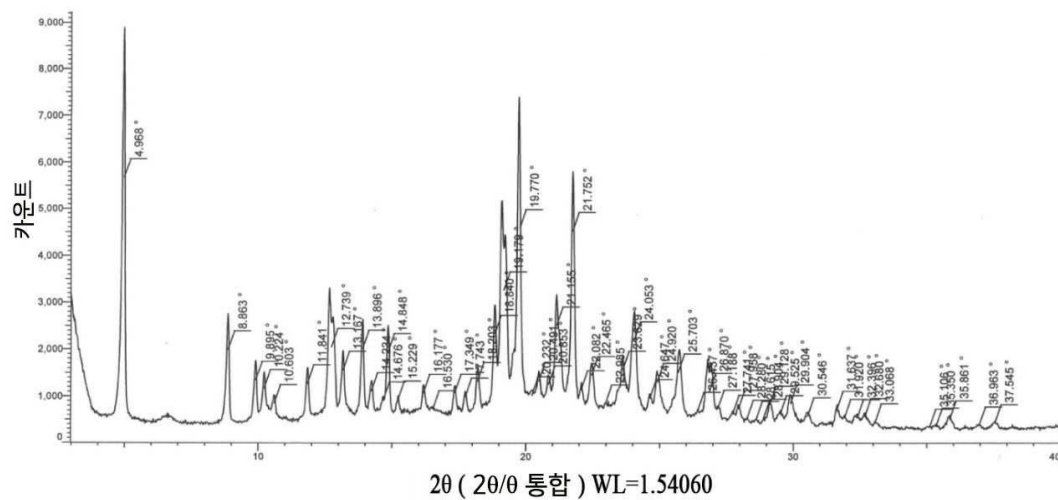
도면7



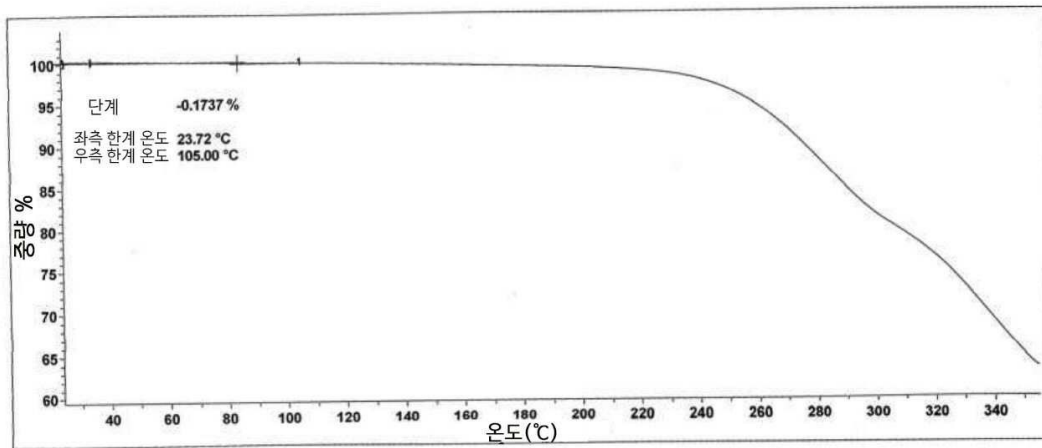
도면8



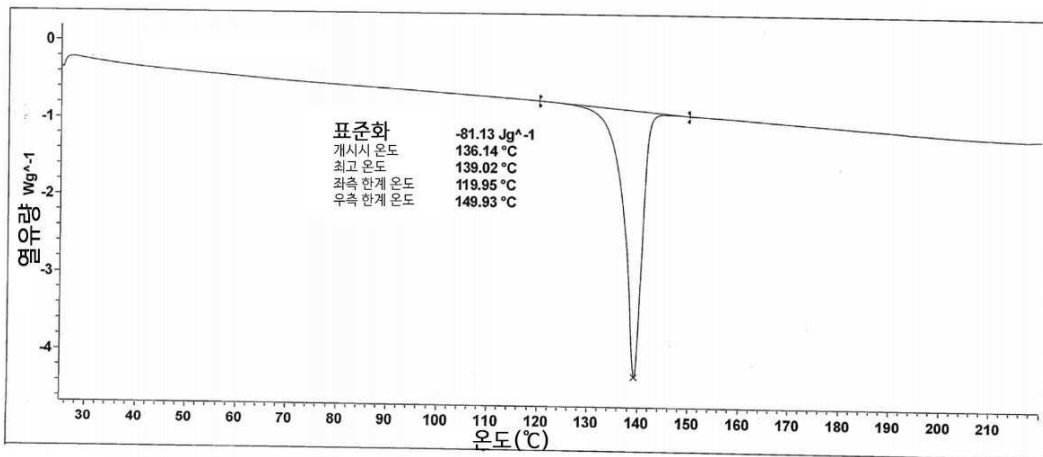
도면9



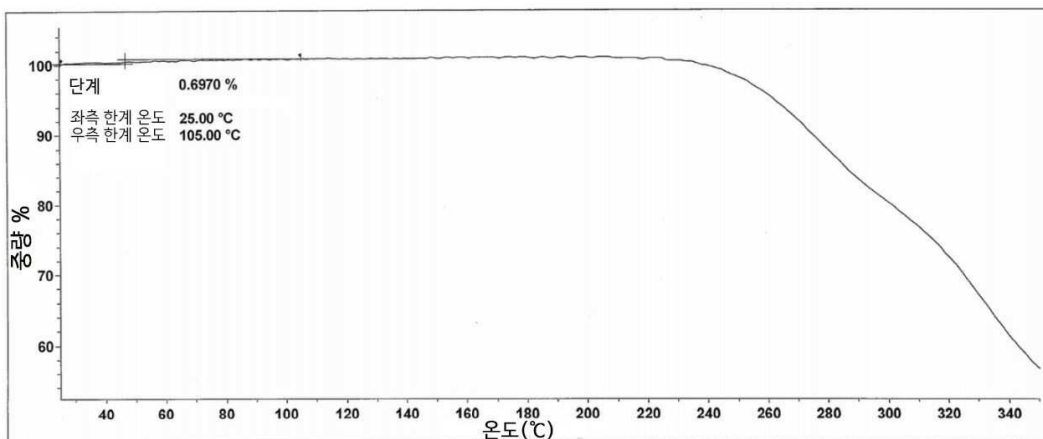
도면10



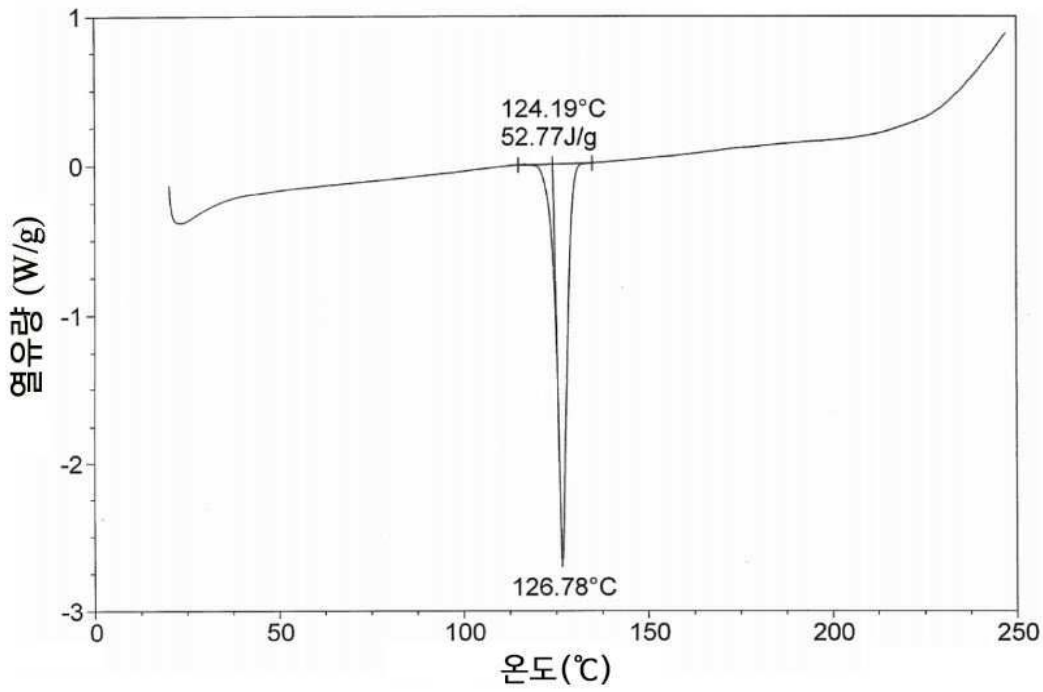
도면11



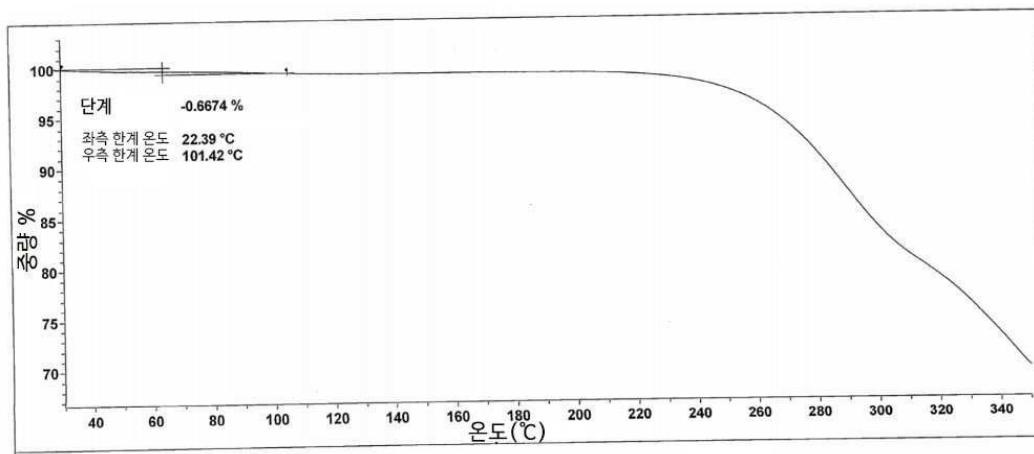
도면12



도면13



도면14



도면15

