



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0125003
(43) 공개일자 2024년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07C 215/10 (2006.01)
C07C 215/12 (2006.01) C07C 309/30 (2006.01)
C07C 59/245 (2006.01) C07C 59/255 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7024147
(22) 출원일자(국제) 2022년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/141418
(87) 국제공개번호 WO 2023/116882
국제공개일자 2023년06월29일

(30) 우선권주장
202111584574.4 2021년12월23일 중국(CN)

(71) 출원인
지양수 **헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드**
중국, 지양수 222047, 리안원강, 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤룬산 로드
상하이 헨그루이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드,
279

(72) 발명자
루 웨이동
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤드
테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웬징 로드
넘버279
쉬 구권
중국 지양수 222047 리안원강 이코노믹 앤드 테크
놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤룬산 로드 넘버7
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
제일특허법인(유)

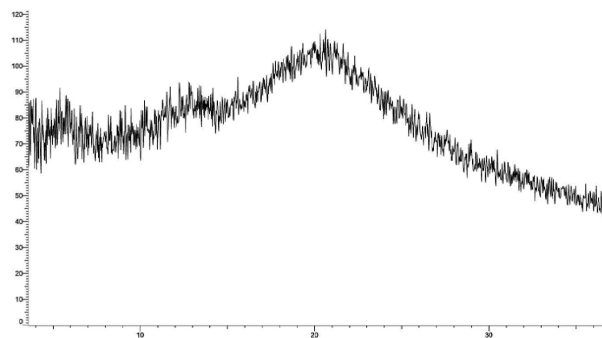
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **GLP-1 수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정 형태 및 이의 제조방법**

(57) 요약

GLP-1 수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정 형태 및 이의 제조방법을 제공한다. 구체적으로 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 결정 형태를 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)
C07C 215/10 (2013.01)
C07C 215/12 (2013.01)
C07C 309/30 (2013.01)
C07C 59/245 (2013.01)
C07C 59/255 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

양 권란

중국 지양수 222047 리안원강 이코노믹 앤드 테크
놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤룬산 로드 넘버7

샤오 치원

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤
드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웨징 로드 넘버279

두 전싱

중국 지양수 222047 리안원강 이코노믹 앤드 테크
놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤룬산 로드 넘버7

평 권

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤
드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웨징 로드 넘버279

허 평

중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤
드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웨징 로드 넘버279

명세서

청구범위

청구항 1

약학적으로 허용 가능한 염이 트로메타민염, 암모늄염, 칼륨염, 아르기닌염, 나트륨염, 메글루민염, 에탄올아민염, p-톨루엔술포산염, 주석산염, 황산염, 말산염 및 염산염에서 선택되는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 염기 분자 또는 산 분자의 화학적 비율이 1:0.5 내지 1:3이고, 바람직하게는 1:0.5, 1:1, 1:2 또는 1:3이며, 가장 바람직하게는 1:1 또는 1:2인 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 산의 염을 형성하는 단계, 또는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 염기의 염을 형성하는 단계를 포함하는 제1항 또는 제2항에 따른 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 염을 형성하는 반응에 사용되는 용매는 메탄올, 2-부탄올, 에틸 아세테이트, 1,4-다이옥세인, 메틸이소부틸케톤, 메틸 tert-부틸 에테르, 디클로로메탄, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 이소프로필 아세테이트 및 물 중 적어도 하나에서 선택되는 방법.

청구항 5

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 6.850, 9.982, 13.789, 16.148, 22.138에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.850, 9.982, 12.697, 13.789, 15.763, 16.148, 18.016, 19.016, 22.138에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 6.850, 8.051, 9.982, 12.697, 13.789, 14.704, 14.990, 15.763, 16.148, 18.016, 19.016, 20.109, 22.138, 25.712, 27.909에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 2에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 A.

청구항 6

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 8.144, 10.511, 12.290, 20.632, 21.699에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 8.144, 10.511, 12.290, 13.996, 14.665, 20.632, 21.699, 24.743에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 8.144, 10.511, 12.290, 13.996, 14.665, 15.607, 16.520, 18.883, 20.632, 21.699, 23.741, 24.743, 26.055, 27.035에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 3에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 B.

청구항 7

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 6.551, 9.269, 13.175, 16.906에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.551, 9.269, 13.175, 14.802, 15.864, 16.906, 18.776, 20.430, 25.496에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 6.551, 8.392, 9.269, 13.175, 14.802, 15.864, 16.906, 18.776, 20.430, 22.211, 22.922, 23.574, 25.496, 26.290에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 4에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 C.

청구항 8

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 5.281, 10.292, 13.322, 21.390에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 5.281, 9.912, 10.292, 10.961, 13.322, 21.390, 22.215, 23.979, 25.029, 25.846에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 5.281, 9.912, 10.292, 10.961, 11.613, 13.322, 15.351, 18.283, 19.214, 21.390, 22.215, 23.471, 23.979, 25.029, 25.846, 27.918, 30.121에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 5에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 D.

청구항 9

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 6.821, 10.035, 12.653, 13.727, 14.787에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.821, 10.035, 12.653, 13.727, 14.787, 16.081, 16.648, 18.571, 20.151, 22.204에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 6에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 E.

청구항 10

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 7.674, 10.614, 16.400, 18.645에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.777, 7.674, 10.614, 11.594, 14.408, 14.882, 16.400, 18.645에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 6.777, 7.674, 10.614, 11.594, 13.671, 14.408, 14.882, 16.400, 18.645, 20.849, 21.384, 21.731, 22.108, 24.721, 26.169, 29.192에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 7에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 F.

청구항 11

(a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민 및 용매를 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하는 제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 결정형 A, B, C, D 또는 E의 제조방법.

청구항 12

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.564, 11.515, 14.683, 19.607, 20.391에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 9.564, 11.515, 14.683, 16.058, 18.859, 19.607, 20.391, 22.592, 23.320, 25.176에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 9.564, 11.515, 14.683, 16.058, 17.033, 18.859, 19.607, 20.391, 21.064, 22.592, 23.320, 24.449, 25.176, 25.933, 27.080, 27.708에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 8에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 칼륨염의 결정형 a.

청구항 13

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 5.257, 5.806, 6.795, 10.106, 12.203, 20.693에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 9에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 나트륨염의 결정형 I.

청구항 14

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.754, 11.731, 19.730에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 5.574, 9.754, 11.731, 14.856, 16.091, 19.730, 22.670에서 특징적 피크를 가지고; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 10에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 나트륨염의 결정형 II.

청구항 15

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 5.498, 11.013, 14.626, 17.942에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 5.498, 8.901, 11.013, 14.626, 17.942, 19.454, 22.668, 25.696에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 5.498, 8.314, 8.901, 11.013, 11.891, 12.810, 14.626, 15.683, 15.931, 17.942, 18.748, 19.454, 20.393, 21.419, 22.234, 22.668, 23.391, 24.739, 25.696에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 11에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 메글루민염의 결정형 I.

청구항 16

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 16.071, 19.778에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 13.825, 15.399, 16.071, 18.231, 19.778, 21.917에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 13.825, 15.399, 16.071, 16.560, 17.066, 18.231, 19.778, 20.861, 21.917, 23.898, 26.744에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 12에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I.

청구항 17

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 12.810, 18.824, 21.890, 24.472에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 12.810, 14.448, 15.604, 18.824, 20.410, 21.890, 24.472에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 9.342, 10.132, 10.858, 11.272, 12.810, 14.448, 15.604, 18.824, 20.410, 21.890, 24.472, 27.880에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 13에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 주석산염의 결정형 I.

청구항 18

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 10.050, 14.508, 15.693, 18.924, 20.240에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 10.050, 10.818, 11.213, 12.871, 14.508, 15.693, 18.924, 20.240, 21.829, 24.396에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 9.364, 10.050, 10.818, 11.213, 12.871, 13.774, 14.508, 15.693, 17.760, 18.924, 20.240, 21.829, 24.396, 26.200, 27.936, 28.188에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 14에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 말산염의 결정형 α .

청구항 19

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.939, 14.333, 14.933, 17.523, 18.480, 20.134에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 9.939, 13.123, 13.649, 14.333, 14.933, 16.616, 17.523, 18.480, 19.378, 20.134, 20.988, 26.399, 26.970에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 9.939, 12.267, 13.123, 13.649, 14.333, 14.933, 16.616, 17.523, 18.480, 19.378, 20.134, 20.988, 22.377, 23.002, 24.477, 25.322, 26.399, 26.970, 27.609, 30.822, 33.760에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 15에 도시된 바와 같은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 염산염의 결정형 I.

청구항 20

제5항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 2θ 값의 오차 범위가 ± 0.2 인 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 따른 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제5항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 결정형, 및 임의로 선택가능한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물.

청구항 22

제5항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 결정형 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법.

청구항 23

GLP-1 수용체와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 제5항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제21항에 따른 조성물의 용도.

청구항 24

당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 제5항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제21항에 따른 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 출원일자가 2021년 12월 23일 인 중국 특허출원 2021115845744의 우선권을 주장한다. 본 출원은 상기 중국 특허출원의 전문을 인용한다.

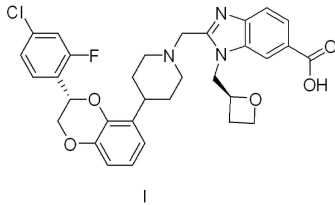
[0002] 본 개시는 의약품 분야에 속하며, GLP-1 수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염, 결정 형태 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-1)은 하부 소화관의 L-세포에서 분비되는 인크레틴 호르몬이다. GLP-1은 이의 널리 존재하는 특이적 수용체와 결합하여 상응하는 역할을 하는데, 현재 GLP-1 수용체가 뚜렷하게 존재하는 기관으로는 췌장섬세포, 위장, 폐, 뇌, 신장, 시상하부 및 심혈관계가 있으며, 간장, 지방 조직과 골격근에는 GLP-1 수용체가 존재할 수 있다. GLP-1은 β 세포에 작용해 인슐린 분비를 촉진할 뿐만 아니라 α 세포에도 작용해 글루카곤 분비를 억제한다. 일반적으로 정상 내당능 환자, 내당능 장애 환자 및 제2형 당뇨병 환자 사이의 혈청 GLP-1 수치에는 유의한 차이가 없다. 그러나 식사 후 GLP-1에 대한 β 세포의 반응에는 결함이 있는데, 특정 조건에서 GLP-1을 지속적으로 주입한 후 이러한 반응이 유의하게 향상된다. 인체 자체 GLP-1의 작용 지속 시간은 매우 짧기 때문에(정맥 주사 $t_{1/2} < 1.5$ 분), 인체 자체 GLP-1은 당뇨병의 임상 치료에 적합하지 않다.

[0004] 펩타이드계 GLP-1 수용체 작용제(예를 들어 리라글루타이드, 엑세나타이드 등)는 공복 및 식후 혈당을 감소시키고 제2형 당뇨병 환자의 혈당을 개선하는 효과가 있다. 그러나, 펩타이드계 GLP-1은 경구 생체이용률이 낮고 복용이 불편하기 때문에 경구 생체이용률이 좋은 소분자 GLP-1 수용체 작용제가 절실히 요구된다.

[0005] 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산은 신규한 GLP-1 수용체 작용제 활성이다(구조식은 다음과 같다, PCT/CN2021/115915).



[0006] 미국 식품의약국(FDA)이 승인한 새로운 분자 실체 중 절반은 약용 염이다. 염류 약물은 1939년 최초의 염 형태가 승인된 이후 지속적으로 성장해 왔다. 동시에 염 형성은 약물의 일부 바람직하지 않은 물리화학적 또는 생물학적 특성을 개선할 수 있다. 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산보다 더 나은 물리화학적 특성 또는 약학적 특성을 갖는 염을 개발하는 것은 중요한 의미가 있다.

[0008] 동시에, 임상 치료에 있어서의 고형 약물 결정형 및 이의 안정성의 중요성을 고려할 때, 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 약학적으로 허용 가능한 염의 다결정형에 대한 심층적인 연구는 산업 생산에 적합하고 생물학적 활성이 우수한 약물을 개발하는 데에도 큰 의미가 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0010] 일부 실시형태에 있어서, 여기서 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 트로메타민염, 암모늄염, 칼륨염, 아르기닌염, 나트륨염, 메글루민염, 에탄올아민염, p-톨루엔술포산염, 주석산염, 황산염, 말산염 및 염산염에서 선택된다.

[0011] 다른 일부 실시형태에 있어서, 여기서 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 염기 분자(양이온)의 화학적 비율은 1:0.5 내지 1:3이고, 1:0.5, 1:1, 1:2 또는 1:3을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에 있어서, 여기서 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 염기 분자의 화학적 비율은 1:1 또는 1:2이다.

[0013] 다른 일부 실시형태에 있어서, 여기서 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 산 분자(산기)의 화학적 비율은 1:0.5 내지 1:3이고, 1:0.5, 1:1, 1:2 또는 1:3을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에 있어서, 여기서 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 산 분자의 화학적 비율은 1:1 또는 1:2이다.

[0015] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 산의 염을 형성하는 단계를 포함하거나, 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 염기의 염을 형성하는 단계를 포함하는 전술한 약학적으로 허용 가능한 염의 제조방법을 더 제공한다.

- [0016] 일부 실시형태에 있어서, 염을 형성하는 반응에 사용되는 용매는 메탄올, 2-부탄올, 에틸 아세테이트, 1,4-다이옥세인, 메틸이소부틸케톤, 메틸 tert-부틸 에테르, 디클로로메탄, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드, 아세톤, 아세토니트릴, 톨루엔, 이소프로필 아세테이트 및 물 중 적어도 하나에서 선택된다.
- [0017] 다른 일부 실시형태에 있어서, 염을 형성하는 반응에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에서는 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 제조방법은 원심분리, 세척 또는 건조 단계를 더 포함한다.
- [0018] 본 개시의 한 측면은 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 무정형을 제공한다.
- [0019] 일부 실시형태에 있어서, 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 무정형의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 1에 도시된 바와 같다.
- [0020] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 A를 더 제공한다.
- [0021] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 A의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.850, 13.789, 16.148, 22.138에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0022] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 A의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.850, 9.982, 13.789, 16.148, 22.138에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0023] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 A의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.850, 9.982, 12.697, 13.789, 15.763, 16.148, 18.016, 19.016, 22.138에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0024] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 A의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.850, 8.051, 9.982, 12.697, 13.789, 14.704, 14.990, 15.763, 16.148, 18.016, 19.016, 20.109, 22.138, 25.712, 27.909에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0025] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 A의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 2에 도시된 바와 같다.
- [0026] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 B를 더 제공한다.
- [0027] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 B의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 8.144, 10.511, 12.290, 20.632, 21.699에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0028] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 B의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 8.144, 10.511, 12.290, 13.996, 14.665, 20.632, 21.699, 24.74에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0029] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 B의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 8.144, 10.511, 12.290, 13.996, 14.665, 15.607, 16.520, 18.883, 20.632, 21.699, 23.741, 24.743, 26.055, 27.035에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0030] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 B의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 3에 도시된 바와 같다.
- [0031] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 C를 더 제공한다.
- [0032] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은

6.551, 9.269, 13.175, 16.906에서 특징적 피크를 갖는다.

- [0033] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.551, 9.269, 13.175, 14.802, 15.864, 16.906, 18.776, 20.430, 25.496에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0034] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.551, 8.392, 9.269, 13.175, 14.802, 15.864, 16.906, 18.776, 20.430, 22.211, 22.922, 23.574, 25.496, 26.290에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0035] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 4에 도시된 바와 같다.
- [0036] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 D를 더 제공한다.
- [0037] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.281, 10.292, 13.322, 21.390에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0038] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.281, 9.912, 10.292, 10.961, 13.322, 21.390, 22.215, 23.979, 25.029, 25.846에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0039] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.281, 9.912, 10.292, 10.961, 11.613, 13.322, 15.351, 18.283, 19.214, 21.390, 22.215, 23.471, 23.979, 25.029, 25.846, 27.918, 30.121에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0040] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 5에 도시된 바와 같다.
- [0041] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 E를 더 제공한다.
- [0042] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 E의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.821, 10.035, 12.653, 13.727, 14.787에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0043] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 E의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.821, 10.035, 12.653, 13.727, 14.787, 16.081, 16.648, 18.571, 20.151, 22.204에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0044] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 E의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 6에 도시된 바와 같다.
- [0045] 본 개시의 또 다른 측면은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민 및 용매를 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하는 전술한 결정형 A, B, C, D 또는 E의 제조방법을 더 제공한다.
- [0046] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 결정형 A의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민 및 용매 (1)을 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하며, 상기 용매 (1)은 에탄올, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란, 이소프로판올, 메탄올 및 물 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0047] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 결정형 B의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민 및 10%물/아세톤 용매를 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0048] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 결정형 C의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미

다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 A를 에탄올, 아세톤, 이소프로필 아세테이트, 다이옥세인, 톨루엔 중 하나 또는 복수의 용매와 혼합하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.

- [0049] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 결정형 D의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민을 메탄올, 이소프로판올 중 하나 또는 복수의 용매와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0050] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 결정형 E의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산, 트로메타민 및 아세트니트릴 용매를 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0051] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 F를 더 제공한다.
- [0052] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 7.674, 10.614, 16.400, 18.645에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0053] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.777, 7.674, 10.614, 11.594, 14.408, 14.882, 16.400, 18.645에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0054] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 6.777, 7.674, 10.614, 11.594, 13.671, 14.408, 14.882, 16.400, 18.645, 20.849, 21.384, 21.731, 22.108, 24.721, 26.169, 29.192에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0055] 일부 실시형태에 있어서, 상기 트로메타민염의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 7에 도시된 바와 같다.
- [0056] 본 개시내용의 또 다른 측면은 트로메타민염의 결정형 F의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 트로메타민염의 결정형 F의 제조방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 트로메타민염의 결정형 A를 80°C/0%RH에 96시간 동안 방치하거나 167°C에서 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0057] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 칼륨염의 결정형 α 를 더 제공한다.
- [0058] 일부 실시형태에 있어서, 상기 칼륨염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.564, 11.515, 14.683, 19.607, 20.391에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0059] 일부 실시형태에 있어서, 상기 칼륨염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.564, 11.515, 14.683, 16.058, 18.859, 19.607, 20.391, 22.592, 23.320, 25.176에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0060] 일부 실시형태에 있어서, 상기 칼륨염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.564, 11.515, 14.683, 16.058, 17.033, 18.859, 19.607, 20.391, 21.064, 22.592, 23.320, 24.449, 25.176, 25.933, 27.080, 27.708에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0061] 일부 실시형태에 있어서, 상기 칼륨염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 8에 도시된 바와 같다.
- [0062] 본 개시내용은 칼륨염의 결정형 α 의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 용매 (2)를 혼합하고, 수산화칼륨 용액을 가하는 단계, (b) 슬러리화하는 단계를 포함하고, 상기 용매 (2)는 에틸 아세테이트 또는 메틸 tert-부틸 에테르 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0063] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥

세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 나트륨염의 결정형 I을 더 제공한다.

- [0064] 일부 실시형태에 있어서, 상기 나트륨염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.257, 5.806, 6.795, 10.106, 12.203, 20.693에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0065] 일부 실시형태에 있어서, 상기 나트륨염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 9에 도시된 바와 같다.
- [0066] 본 개시는 나트륨염의 결정형 I의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 용매 (3)을 혼합하고, 수산화나트륨 용액을 가하는 단계, (b) 슬러리화하는 단계를 포함하고, 상기 용매 (3)은 메탄올 또는 에틸 아세테이트 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0067] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 나트륨염의 결정형 II를 더 제공한다.
- [0068] 일부 실시형태에 있어서, 상기 나트륨염의 결정형 II의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.754, 11.731, 19.730에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0069] 일부 실시형태에 있어서, 상기 나트륨염의 결정형 II의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.574, 9.754, 11.731, 14.856, 16.091, 19.730, 22.670에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0070] 일부 실시형태에 있어서, 상기 나트륨염의 결정형 II의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 10에 도시된 바와 같다.
- [0071] 본 개시는 나트륨염의 결정형 II의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 용매 (4)를 혼합하고, 수산화나트륨 용액을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하고, 상기 용매 (4)는 아세톤 또는 아세토니트릴 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0072] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 메글루민염의 결정형 I을 더 제공한다.
- [0073] 일부 실시형태에 있어서, 상기 메글루민염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.498, 11.013, 14.626, 17.942에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0074] 일부 실시형태에 있어서, 상기 메글루민염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.498, 8.901, 11.013, 14.626, 17.942, 19.454, 22.668, 25.696에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0075] 일부 실시형태에 있어서, 상기 메글루민염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.498, 8.314, 8.901, 11.013, 11.891, 12.810, 14.626, 15.683, 15.931, 17.942, 18.748, 19.454, 20.393, 21.419, 22.234, 22.668, 23.391, 24.739, 25.696에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0076] 일부 실시형태에 있어서, 상기 메글루민염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 11에 도시된 바와 같다.
- [0077] 본 개시는 메글루민염의 결정형 I의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산을 아세토니트릴과 혼합하고, 메글루민을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0078] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 p-톨루엔술포산염의 결정형 I을 더 제공한다.

- [0079] 일부 실시형태에 있어서, 상기 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 16.071, 19.778에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0080] 일부 실시형태에 있어서, 상기 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 13.825, 15.399, 16.071, 18.231, 19.778, 21.917에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0081] 일부 실시형태에 있어서, 상기 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 5.453, 5.884, 8.063, 12.925, 13.825, 15.399, 16.071, 16.560, 17.066, 18.231, 19.778, 20.861, 21.917, 23.898, 26.744에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0082] 일부 실시형태에 있어서, 상기 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 12에 도시된 바와 같다.
- [0083] 본 개시는 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산을 아세토니트릴과 혼합하고, p-톨루엔술폰산을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0084] 본 개시의 한 측면은 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 주석산염의 무정형을 제공한다.
- [0085] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 주석산염의 결정형 I을 더 제공한다.
- [0086] 일부 실시형태에 있어서, 상기 주석산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 12.810, 18.824, 21.890, 24.472에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0087] 일부 실시형태에 있어서, 상기 주석산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 12.810, 14.448, 15.604, 18.824, 20.410, 21.890, 24.472에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0088] 일부 실시형태에 있어서, 상기 주석산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.342, 10.132, 10.858, 11.272, 12.810, 14.448, 15.604, 18.824, 20.410, 21.890, 24.472, 27.880에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0089] 일부 실시형태에 있어서, 상기 주석산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 13에 도시된 바와 같다.
- [0090] 본 개시는 주석산염의 결정형 I의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 용매 (5)를 혼합하고, L-주석산을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하고, 상기 용매 (5)는 에탄올, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0091] 본 개시의 한 측면은 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 말산염의 무정형을 제공한다.
- [0092] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 말산염의 결정형 α 를 더 제공한다.
- [0093] 일부 실시형태에 있어서, 상기 말산염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 10.050, 14.508, 15.693, 18.924, 20.240에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0094] 일부 실시형태에 있어서, 상기 말산염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은

10.050, 10.818, 11.213, 12.871, 14.508, 15.693, 18.924, 20.240, 21.829, 24.396에서 특징적 피크를 갖는다.

- [0095] 일부 실시형태에 있어서, 상기 말산염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.364, 10.050, 10.818, 11.213, 12.871, 13.774, 14.508, 15.693, 17.760, 18.924, 20.240, 21.829, 24.396, 26.200, 27.936, 28.188에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0096] 일부 실시형태에 있어서, 상기 말산염의 결정형 α 의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 14에 도시된 바와 같다.
- [0097] 본 개시는 말산염의 결정형 α 의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산과 용매 (6)을 혼합하고, 말산을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함하고, 상기 용매 (6)은 에틸 아세테이트 또는 메틸 tert-부틸 에테르 중 하나 또는 복수에서 선택된다.
- [0098] 본 개시의 한 측면은 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않는 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 염산염의 무정형을 제공한다.
- [0099] 본 개시의 또 다른 측면은 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산의 염산염의 결정형 I을 더 제공한다.
- [0100] 일부 실시형태에 있어서, 상기 염산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.939, 14.333, 14.933, 17.523, 18.480, 20.134에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0101] 일부 실시형태에 있어서, 상기 염산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.939, 13.123, 13.649, 14.333, 14.933, 16.616, 17.523, 18.480, 19.378, 20.134, 20.988, 26.399, 26.970에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0102] 일부 실시형태에 있어서, 상기 염산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.939, 12.267, 13.123, 13.649, 14.333, 14.933, 16.616, 17.523, 18.480, 19.378, 20.134, 20.988, 22.377, 23.002, 24.477, 25.322, 26.399, 26.970, 27.609, 30.822, 33.760에서 특징적 피크를 갖는다.
- [0103] 일부 실시형태에 있어서, 상기 염산염의 결정형 I의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 15에 도시된 바와 같다.
- [0104] 본 개시는 염산염의 결정형 I의 제조방법을 더 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 (a) 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산을 물과 혼합하고, 염산을 가하는 단계, (b) 결정화시키는 단계를 포함한다.
- [0105] 본 개시에서 상기 용매 (1), (2), (3), (4), (5) 및 (6)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에서는 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200 또는 임의의 두 숫자 사이의 값이다.
- [0106] 또한, 본 개시에서 전술한 결정형의 제조방법은 여과, 세척 또는 건조 중 하나 또는 복수의 단계를 더 포함한다.
- [0107] 본 개시는 전술한 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 결정형, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제에서 임의로 선택되는 약용 보조제를 함유하는 약학 조성물을 더 제공한다.
- [0108] 본 개시는 전술한 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 결정형을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 더 제공한다.
- [0109] 본 개시는 GLP-1 수용체와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의 전술한 약학적으로

허용 가능한 염 또는 이의 결정형, 또는 전술한 조성물의 용도를 더 제공한다.

- [0110] 본 개시는 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의 전술한 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 결정형, 또는 전술한 조성물의 용도를 더 제공한다
- [0111] 본 개시에서 상기 “ 2θ 또는 2θ 각도”는 회절각을 나타내고, θ 는 브래그각이고 단위는 $^{\circ}$ 또는 도이며, 각 특징적 피크 2θ 의 오차 범위는 ± 0.2 (소수점 이하 1자리를 초과하는 숫자가 반올림 후의 경우를 포함)이며, $-0.20, -0.19, -0.18, -0.17, -0.16, -0.15, -0.14, -0.13, -0.12, -0.11, -0.10, -0.09, -0.08, -0.07, -0.06, -0.05, -0.04, -0.03, -0.02, -0.01, 0.00, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20$ 일 수 있다.
- [0112] “중국약전” 2015년 판 4부 ‘9103 약물흡습성 지침’에서 흡습성 특성에 대한 설명과 흡습성 증량 증가의 정의에 따라 다음과 같이 정의한다.
- [0113] 조해: 액체를 형성하기에 충분한 물을 흡수하는 것이고;
- [0114] 매우 흡습성이 있음: 흡습 증량 증가가 15%보다 작지 않고;
- [0115] 흡습성이 있음: 흡습 증량 증가가 15%보다 작지만 2%보다 작지 않고;
- [0116] 약간의 흡습성이 있음: 흡습 증량 증가가 2%보다 작지만 0.2%보다 작지 않고;
- [0117] 흡습성이 없거나 거의 없음: 흡습 증량 증가가 0.2%보다 작다.
- [0118] 본 개시에서 상기 “시차 주사 열량 분석 또는 DSC”는 시료를 승온시키거나 온도를 일정하게 유지하는 과정에서 시료와 기준물질 사이의 온도차이와 열흐름의 차이를 측정하여 열 효과와 관련된 모든 물리적 변화 및 화학적 변화를 특징화하고 시료의 상 변화 정보를 얻는 것을 나타낸다.
- [0119] 본 개시에서 상기 건조 온도는 일반적으로 25°C 내지 100°C 이고, 바람직하게는 40°C 내지 70°C 이며, 상압 건조할 수도 있고, 감압 건조할 수도 있으며, 압력은 $<-0.08\text{MPa}$ 이다.
- [0120] 본 개시에서 상기 “부형제”는 미국 식품의약국(FDA)에서 인간 또는 가축에 사용할 수 있는 것으로 승인한 보조제, 담체, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미증가제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정제, 등장화제 또는 유화제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0121] 본 개시에 사용된 “슬러리화”는 용매에 대한 물질의 용해도가 낮으나 용매에 대한 불순물의 용해도가 좋은 특성을 이용하여 정제하는 방법을 지칭하며, 슬러리화 정제를 통해 색을 제거하고 결정형을 변화시키거나 소량의 불순물을 제거할 수 있다.
- [0122] 본 개시의 결정형의 제조방법에 사용된 출발물질은 임의의 형태의 화합물일 수 있고, 구체적인 형태는 무정형, 임의의 결정형, 수화물, 용매화물 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0123] 본 개시에서 해당 물질의 함량 등의 수치는 측정 및 계산된 데이터이므로 어느 정도의 오차가 있을 수 있다. 일반적으로 $\pm 10\%$ 는 모두 합리적인 오차 범위 내에 속한다. 사용된 문맥에 따라 어느 정도의 오차 변화가 있으며, 상기 오차 변화는 $\pm 10\%$ 를 초과하지 않으며 $\pm 9\%, \pm 8\%, \pm 7\%, \pm 6\%, \pm 5\%, \pm 4\%, \pm 3\%, \pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 일 수 있고, 바람직하게는 $\pm 5\%$ 이다.
- [0124] 본 개시의 화합물 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산(이하 통칭하여 화합물 A라고 함)은 PCT/CN2021/115915의 방법을 참조하여 제조된 것이며, 본문에서 관련 내용을 인용하여 설명한다.

도면의 간단한 설명

- [0125] 도 1은 트로메타민염의 무정형의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 2는 트로메타민염의 결정형 A의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 3은 트로메타민염의 결정형 B의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 4는 트로메타민염의 결정형 C의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 5는 트로메타민염의 결정형 D의 XRPD 스펙트럼이다.

- 도 6은 트로메타민염의 결정형 E의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 7은 트로메타민염의 결정형 F의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 8은 칼륨염의 결정형 α의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 9는 나트륨염의 결정형 I의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 10은 나트륨염의 결정형 II의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 11은 메글루민염의 결정형 I의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 12는 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 13은 주석산염의 결정형 I의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 14는 말산염의 결정형 α의 XRPD 스펙트럼이다.
- 도 15는 염산염의 결정형 I의 XRPD 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0126] 이하, 실시예 또는 실험예를 결합하여 본 개시를 더욱 상세하게 설명할 것이며, 본 개시의 실시예 또는 실험예는 단지 본 개시의 기술적 해결수단을 설명하기 위해 사용된 것일 뿐, 본 개시의 본질과 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0127] 본 개시에 사용된 시약은 시판되는 것이다.
- [0128] 본 개시의 실험에 사용된 기기에 대한 시험 조건:
- [0129] 1. 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC)
- [0130] 기기 모델: Mettler Toledo DSC 3+STARe System
- [0131] 퍼지 가스: 질소 가스; 질소 가스 퍼지 속도: 50mL/min
- [0132] 승온 속도: 10.0°C/min
- [0133] 온도 범위: 25 내지 350°C 또는 25 내지 300°C
- [0134] 2. 분말 X-선 회절 스펙트럼(X-ray powder Diffractometer, XRPD)
- [0135] 기기 모델: BRUKER D8 Discover 분말 X-선 회절계
- [0136] 광선: 단색 Cu-Kα 광선(λ=1.5406)
- [0137] 스캐닝 모드: $\theta/2\theta$, 스캐닝 범위(2θ 범위): 3 내지 50°
- [0138] 전압: 40kV, 전류: 40mA
- [0139] 3. 열중량 분석기(Thermogravimetric Analysis, TGA)
- [0140] 기기 모델: Mettler Toledo TGA2
- [0141] 퍼지 가스: 질소 가스; 질소 가스 퍼지 속도: 50mL/min
- [0142] 승온 속도: 10.0°C/min
- [0143] 온도 범위: 30 내지 350°C
- [0144] 4. DVS는 동적 수분 흡착이다.
- [0145] Surface Measurement Systems advantage 2를 사용하여 검출하고, 25°C에서 습도는 50%-95%-0%-95%-50%RH이며, 단계는 10%이고, 판단 기준은 각 기울기 질량 변화 dM/dT 가 0.002% 미만인 것이고, TMAX는 360분이며, 2회 순환을 수행한다.
- [0146] 5. 실시예에서의 반응 진행의 모니터링은 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 수행되고, 반응에 사용된 전개용매, 화합물 정제에 사용된 컬럼 크로마토그래피의 용리액계 및 박층 크로마토그래피의 전개용매계에는 A: 디클로로

메탄/메탄올계, B: n-헥산/에틸 아세테이트계가 포함된다. 박층 크로마토그래피 실리카겔 플레이트는 Yantai Huanghai HSGF254 또는 Qingdao GF254 실리카겔 플레이트를 사용하고, 박층 크로마토그래피(TLC)에 사용되는 실리카겔 플레이트의 규격은 0.15mm 내지 0.2mm이며, 박층 크로마토그래피 분리 및 정제 제품의 규격은 0.4mm 내지 0.5mm이다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 Yantai Huanghai 실리카겔의 200 내지 300 메쉬 실리카겔을 담체로 사용한다.

[0147] 6. 화합물의 구조는 핵자기공명(NMR) 또는/및 질량분석법(MS)에 의해 결정된다. NMR 이동(δ)은 10-6(ppm)의 단위로 제공된다.

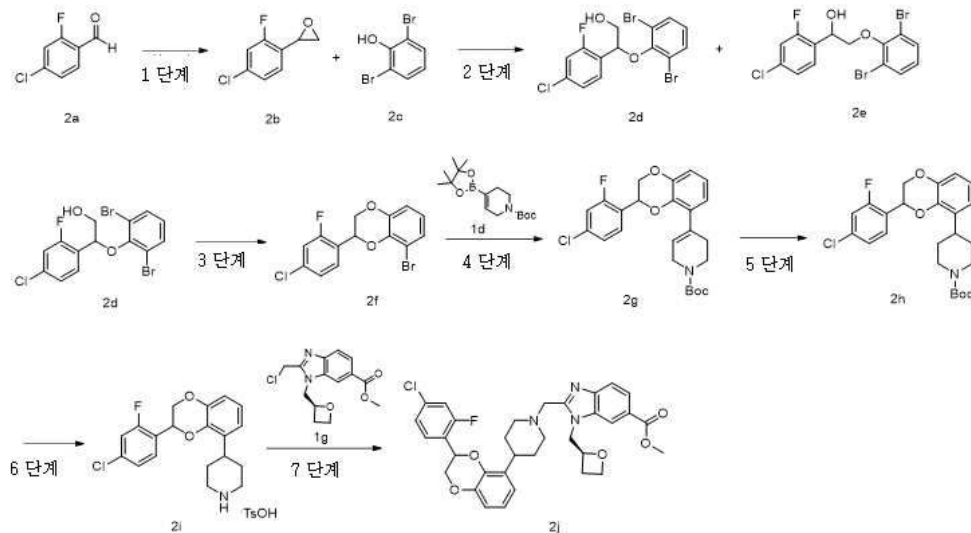
[0148] NMR은 Bruker AVANCE NEO 500M을 사용하여 측정하고, 측정 용매는 중수소화 디메틸설폭사이드(DMSO-d6), 중수소화 클로로포름(CDC13), 중수소화 메탄올(CD3OD)이고, 내부 표준은 테트라메틸실란(TMS)이다.

[0149] MS 측정은 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 액체 크로마토그래피-질량 분석기(제조업체: Agilent; MS 모델: 6110/6120 Quadrupole MS)를 사용하였다. waters ACQuity UPLC-QD/SQD(제조업체: waters, MS 모델: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector). THERMO Ultimate 3000-Q Exactive(제조업체: THERMO, MS 모델: THERMO Q Exactive)

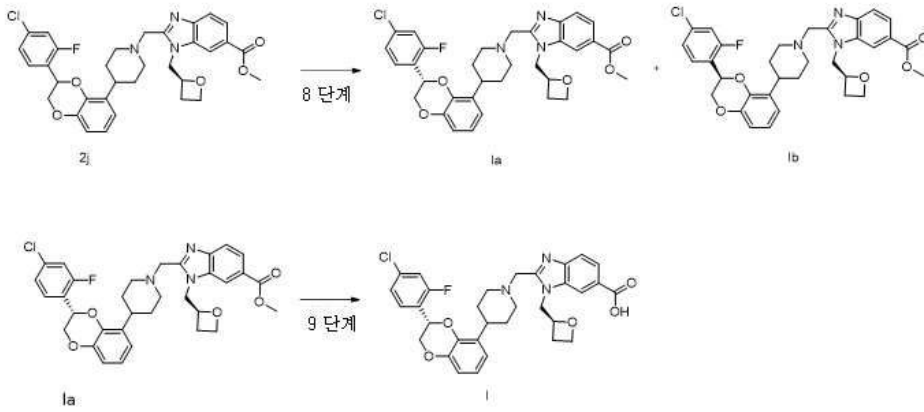
[0150] 7. 본 개시의 공지된 출발물질은 당업계에 공지된 방법을 사용하거나 이에 따라 합성할 수 있고, 또한 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Darui Fine Chemicals 등 회사로부터 구입할 수 있다.

[0151] 8. HPLC는 Agilent 1260DAD 고성능 액체 크로마토그래피(ACE Excel C18 150×4.6mm 크로마토그래피 컬럼) 및 Thermo Dionex Ultimate 3000 고압 액체 크로마토그래피(Waters Xbridge C18 150×4.6mm 크로마토그래피 컬럼)를 사용하여 측정하였다.

[0152] 실시예 1: 화합물 A의 제조 및 활성 시험



[0153]



[0154]

[0155]

1단계

[0156]

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)옥시란 **2b**

[0157]

칼륨 *tert*-부톡사이드(1.70g, 15.14mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.)를 테트라하이드로푸란(30mL)에 가하고, 빙욕 하에 아이오딘화트리메틸실포늄(3.09g, 15.14mmol, Adamas Reagent Co., Ltd.)을 가하고 5분 동안 교반하였다. 4-클로로-2-플루오로벤즈알데히드 **2a**(2.0g, 12.61mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.)를 가하고 여과하고 에틸 아세테이트(80mL)로 희석하며, 포화 염화암모늄 수용액(30mL×2)으로 세척하고, 포화 식염수(30mL×2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압 농축하여 용매를 제거하며, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2b**(650mg, 수율: 29.9%)를 수득하였다.

[0158]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05-7.13 (m, 3H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.17(dd, 1H), 3.75(dd, 1H).

[0159]

2단계

[0160]

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,6-디브로모페녹시)에탄올 **2d**

[0161]

1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,6-디브로모페녹시)에탄올 **2e**

[0162]

화합물 **2b**(520mg, 3.01mmol), 2,6-디브로모페놀 **2c**(759mg, 3.01mmol, TCI (Shanghai) Development Co., Ltd.)를 혼합한 후, 나트륨메톡사이드(16mg, 0.30mmol, Adamas Reagent Co., Ltd.)를 가하고, 130°C에서 2시간 동안 교반하였다. 온도를 낮춘 후, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2d**(210mg, 수율: 16.4%) 및 화합물 **2e**(140mg, 수율: 10.9%)를 수득하였다.

[0163]

2d MS m/z (ESI):422.9 [M-1].

[0164]

2d ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (t, 1H), 7.63(d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.02 (t, 1H), 3.98-4.03 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H).

[0165]

2e ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64(d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.82-6.01 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H).

[0166]

3단계

[0167]

8-브로모-2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인 **2f**

[0168]

화합물 **2d**(595mg, 1.40mmol)를 무수 톨루엔(8mL)에 용해시키고, (S)-1,1'-비-2-나프톨(159mg, 0.55mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.), 아이오딘화구리(52mg, 0.27mmol, Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), 탄산세슘(912mg, 2.80mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.)을 순차적으로 가하고, 가열하여 환류하고, 18시간 동안 교반하였다. 온도를 낮추고, 감압 농축하여 용매를 제거하고, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2f**(380mg, 수율: 78.9%)를 수득하였다.

[0169]

MS m/z (ESI): 343.1 [M-1].

- [0170] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (dd, 1H), 7.54(t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H).
- [0171] 4단계
- [0172] tert-부틸 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 **2g**
- [0173] 화합물 **2f**(354mg, 1.03mmol), 화합물 **1d**(350mg, 1.13mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.)를 24mL의 1,4-다이옥세인 및 물(V/V = 5:1)의 혼합 용액에 용해시키고, 탄산나트륨(218mg, 2.06mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(119mg, 1.03mmol)을 가하고, 질소 가스의 보호 하에 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고 여과하고 감압 농축하여 용매를 제거하고, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2g**(410mg, 수율: 89.2%)를 수득하였다.
- [0174] MS m/z (ESI):390.1 [M-55].
- [0175] ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 5.32-5.46 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.43-3.69 (m, 2H), 2.40-2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
- [0176] 5단계
- [0177] tert-부틸 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 **2h**
- [0178] 화합물 **2g**(220mg, 0.49mmol)를 에틸 아세테이트(10mL) 및 1,2-디클로로벤젠(0.5mL, TCI (Shanghai) Development Co., Ltd.)에 용해시키고, 10% 팔라듐 탄소(50mg, 0.47mmol)를 가하고, 실온에서 하나의 대기압 수소 가스 하에 1시간 동안 수소화하고 여과하고, 감압 농축하여 용매를 제거하고, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2h**(178mg, 수율: 80.5%)를 수득하였다.
- [0179] MS m/z (ESI):392.1[M-55].
- [0180] ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.76-6.81(m, 2H), 5.35-5.45(m, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.09-4.33 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 2.67-2.90 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).
- [0181] 6단계
- [0182] 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-p-톨루엔술포산염 **2i**
- [0183] 화합물 **2h**(178mg, 0.40mmol)를 에틸 아세테이트(5mL)에 용해시키고, p-톨루엔술포산 일수화물(189mg, 0.99mmol)을 가하고, 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고 감압 농축한 후 조질의 표제 생성물 **2i**(206mg)를 수득하고, 생성물을 정제 없이 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.
- [0184] MS m/z (ESI): 348.1 [M+1].
- [0185] 7단계
- [0186] 메틸 2-((4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 **2j**
- [0187] 화합물 **1g**(175mg, 0.59mmol), **2i**(206mg, 0.59mmol)를 아세트니트릴(10mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(410mg, 2.97mmol)을 가하고, 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여과하고 감압 농축하여 용매를 제거하고, 용리액계 B를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 정제하여 표제 화합물 **2j**(207mg, 수율: 57.7%)를 수득하였다.
- [0188] MS m/z (ESI):606.2 [M+1].
- [0189] 8단계

- [0190] 메틸
2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 **Ia**
- [0191] 메틸
2-((4-((R)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실레이트 **Ib**
- [0192] 화합물 **2j** (830mg, 1.37mmol)를 분취용 카이랄 크로마토그래피로 분리(분리 조건: CHIRALPAK IG 250×20mm, 5 μm(가드 컬럼 포함); 이동상: 헥산/EtOH(0.1%DEA)=70/30(V/V), 유속: 20mL/min)하고, 해당 성분을 수집하고 감압 농축하여 표제 생성물(415mg, 340mg)을 수득하였다.
- [0193] 단일 배치 화합물(보다 짧은 머무름 시간 **Ia**): MS m/z(ESI): 606.0 [M+1], 카이랄 HPLC 분석: 머무름 시간 13.653분.
- [0194] 단일 배치 화합물(보다 긴 머무름 시간 **Ib**): MS m/z(ESI): 606.0 [M+1], 카이랄 HPLC 분석: 머무름 시간 16.422분.
- [0195] 9단계
- [0196] 2-((4-((S)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-일)메틸)-1-(((S)-옥세탄-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카르복실산 **I**
- [0197] **Ia**(415mg, 0.68mmol)를 아세트니트릴과 물의 혼합 용매(V:V = 6:1) 36mL에 용해시키고, 수산화리튬일수화물(145mg, 3.46mmol)을 가하고, 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 구연산 수용액(1M)으로 pH를 5 내지 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(30mL×3)로 추출하고 유기상을 감압 농축한 후 고성능 액체 크로마토그래피(Gilson281, 크로마토그래피 컬럼: Boston Phlex C18 150×30mm, 5 μm; 이동상 1: 물(10mmol/L 의 탄산수소암모늄 함유); 이동상 2: 아세트니트릴; 15분 구배: 30% 내지 50%, 유속: 30mL/min)로 정제하여 표제 생성물 **A**(310mg, 수율: 76.46%)를 수득하였다.
- [0198] MS m/z (ESI): 592.2 [M+1].
- [0199] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42-12.97 (brs, 1H), 8.20-8.28(m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 5.40-7.49 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 4.72-4.84 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 1H).
- [0200] 시험예 1. GLP-1 수용체 작용 활성 평가
- [0201] 1. 시험 목적
- [0202] 본 실험의 목적은 GLP-1 수용체에 대한 화합물 분자의 작용 활성을 시험하고 EC₅₀ 크기에 따라 분자의 체외 활성을 평가하는 것이다. 본 실험은 ONE-Glo™ 루시페라아제 분석 시스템(ONE-Glo™ Luciferase Assay System, Promega, E6110)을 사용하고, 화합물 분자의 작용으로 GLP-1R 하류 신호 전달 경로가 활성화되어 cAMP 수준이 증가되고, cAMP와 CRE의 결합으로 CRE 하류에서 루시페라아제 유전자의 전사 발현이 시작될 수 있고 루시페라아제와 이의 기질 간의 반응으로 형광을 방출할 수 있으며, ONE-Glo™ 시약으로 측정된 형광 신호는 GLP-1 수용체에 작용하는 화합물의 활성을 반영하였다.
- [0203] 2. 실험방법
- [0204] CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 수용체가 안정적으로 형질감염된 세포주(GLP-1 수용체 플라스미드의 자가 구축; CRE-luc 플라스미드 Promega E8471)를 구축하였다. CHO-K1/CRE-luc/GLP-1 수용체 세포를 소화시키고 원심분리 후 재현탁하며, 단일 세포 현탁액을 균일하게 혼합하고, 세포 배양액(DME/F-12+10%FBS)으로 세포 밀도를 2.5×10⁵ 세포/mL로 조정하고, 96웰 세포 배양 플레이트(Corning, #3903)에 90 μl/웰로 가하였다. 배양 플레이트를 인큐베이터에서 16시간 동안 배양하였다(37℃, 5% CO₂).
- [0205] DMSO로 화합물을 용해하고 초기 농도가 20mM인 스톱 용액으로 조제하였다. 소분자 화합물의 시작 농도는 0.2mM

이고, 10개 포인트로 3배 희석하며 11번째 포인트는 DMSO였다. 또 다른 96웰 플레이트를 취하여 각 웰에 95 μ l의 세포 배양액(DME/F-12+10%FBS)을 가한 다음, 각 웰에 5 μ l의 상이한 농도의 시험할 시료를 가하고 균일하게 혼합하고, 이어서 세포 배양 플레이트에 10 μ l/웰의 상이한 농도의 시험할 시료를 가하고, 각 시료에 대해 중복 웰을 사용하였다. 배양 플레이트를 인큐베이터에서 6시간 동안 배양하였다(37°C, 5% CO₂). 96웰 세포 배양 플레이트를 꺼내고 100 μ l의 ONE-Glo™ 시약을 각 웰에 가하고 실온에서 10분 동안 배양하였다. 마이크로플레이트 리더(EnVision 2105, PE)를 사용하여 화학발광을 측정하였다.

[0206] 3. 데이터 분석

[0207] Microsoft Excel, Graphpad Prism 5를 사용하여 데이터를 처리 및 분석하였다. 화합물의 EC₅₀ 값을 획득하였고, 결과는 표 1에 나타내었다.

표 1

| 화합물 | EC ₅₀ (nM) | E _{max} % |
|-----|-----------------------|--------------------|
| A | 0.74 | 103.02 |

[0208]

[0209] **실시예 2: 화합물 A의 트로메타민염의 무정형**

[0210] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 물을 가하고 교반하며, 3.38mg의 트로메타민을 가하고, 50°C 내지 5°C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 획득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 무정형이고, XRPD 스펙트럼은 도 1에 도시된 바와 같다.

[0211] **실시예 3: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 제조**

[0212] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ l의 에탄올을 가하고 교반하며, 2.23mg의 트로메타민 고체를 가하고 교반하고, 원심분리하고 건조시켜 고체를 획득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 2에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 2에 나타낸 바와 같으며, 이를 트로메타민염의 결정형 A로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 163.02°C, 174.83°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 190°C에서 중량 손실은 2.38%였다.

표 2

| 피크 번호 | 2 θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|----------------------|----------|--------|
| 1 | 6.850 | 12.89457 | 100 |
| 2 | 8.051 | 10.97333 | 4.1 |
| 3 | 9.982 | 8.85433 | 9.7 |
| 4 | 12.697 | 6.96639 | 7.6 |
| 5 | 13.789 | 6.41715 | 27.4 |
| 6 | 14.704 | 6.01968 | 2.6 |
| 7 | 14.990 | 5.90531 | 2.9 |
| 8 | 15.763 | 5.61761 | 9.1 |
| 9 | 16.148 | 5.48451 | 12.8 |
| 10 | 18.016 | 4.91975 | 6.9 |
| 11 | 19.016 | 4.66326 | 6.9 |
| 12 | 20.109 | 4.41207 | 3.2 |
| 13 | 22.138 | 4.01217 | 13.9 |
| 14 | 23.868 | 3.72507 | 3.8 |
| 15 | 25.712 | 3.46204 | 4.6 |
| 16 | 27.909 | 3.19426 | 5.7 |
| 17 | 28.988 | 3.07781 | 3.5 |
| 18 | 31.535 | 2.83478 | 4.2 |
| 19 | 35.145 | 2.55140 | 2.7 |

[0213]

[0214] 실시예 4: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 제조

[0215] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ l의 에틸 아세테이트를 가하고 교반하며, 2.23mg의 트로메타민 고체를 가하고 교반하고, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 A였다.

[0216] 실시예 5: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 제조

[0217] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ l의 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)를 가하고 교반하며, 2.23mg의 트로메타민 고체를 가하고 교반하고, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 A였다.

[0218] 실시예 6: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 제조

[0219] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 테트라하이드로푸란/메틸 tert-부틸 에테르(THF:MTBE=1:2)의 혼합 용액 200 μ l를 가하고 교반하며, 2.23mg의 트로메타민 고체를 가하고 교반하고, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 A였다.

[0220] 실시예 7: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 제조

[0221] 150mg의 화합물 A를 칭량하고 3mL의 무수 에탄올을 가하고, 75 $^{\circ}$ C로 가열하고, 트로메타민(33.7mg, 5mL의 무수 에탄올에 용해시킴)의 현탁액을 적가하고, 투명할 때까지 용해시키고, 소량의 결정형 A의 종결정(실시예 3의 방법을 참조하여 제조)을 가하고, 교반하고 결정화시키고, 실온으로 온도를 낮추고 교반하며, 여과하고 건조시켰다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 A였다.

[0222] 실시예 8: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 B의 제조

[0223] 15mg의 화합물 A를 칭량하고 0.4mL의 10%물-아세톤을 가하고 교반하며, 3.38mg의 트로메타민을 가하고 투명한 때까지 용해시키고, 4 $^{\circ}$ C에 방치하고 교반하여 석출시키며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-

선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 3에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 3에 나타낸 바와 같으며, 이를 트로메타민염의 결정형 B로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 128.76℃, 160.93℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 140℃에서 중량 손실은 3.39%였다.

표 3

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|--------------|----------|--------|
| 1 | 8.144 | 10.84814 | 100 |
| 2 | 10.511 | 8.40946 | 9.2 |
| 3 | 12.290 | 7.19601 | 46.5 |
| 4 | 13.996 | 6.32238 | 7.9 |
| 5 | 14.665 | 6.03564 | 6.4 |
| 6 | 15.607 | 5.67317 | 4.9 |
| 7 | 16.520 | 5.36188 | 4.2 |
| 8 | 18.883 | 4.69583 | 3.9 |
| 9 | 20.632 | 4.30140 | 21.9 |
| 10 | 21.699 | 4.09225 | 20.7 |
| 11 | 23.741 | 3.74475 | 2.6 |
| 12 | 24.743 | 3.59538 | 5.5 |
| 13 | 26.055 | 3.41725 | 5.4 |
| 14 | 27.035 | 3.29553 | 1.4 |

[0224]

[0225]

실시예 9: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 C의 제조

[0226]

화합물의 트로메타민염의 결정형 A의 시료 50mg을 칭량하여 1mL의 메틸 tert-부틸 에테르에 넣고, 현탁액을 실온에서 72시간 동안 교반하며 여과하고 케이크를 수집하고, 진공 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 4에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 4에 나타낸 바와 같으며, 이를 트로메타민염의 결정형 C로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 158.9℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150℃에서 중량 손실은 5.50%였다.

표 4

| 피크 번호 | 2θ 값 [° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|---------------|----------|--------|
| 1 | 6.551 | 13.48213 | 100.0 |
| 2 | 8.392 | 10.52791 | 12.1 |
| 3 | 9.269 | 9.53396 | 53.4 |
| 4 | 13.175 | 6.71450 | 58.2 |
| 5 | 14.802 | 5.98007 | 27.8 |
| 6 | 15.864 | 5.58188 | 20.8 |
| 7 | 16.906 | 5.24026 | 42.6 |
| 8 | 18.776 | 4.72233 | 39.7 |
| 9 | 20.430 | 4.34365 | 38.0 |
| 10 | 22.211 | 3.99915 | 12.8 |
| 11 | 22.922 | 3.87669 | 16.0 |
| 12 | 23.574 | 3.77095 | 10.6 |
| 13 | 25.496 | 3.49088 | 19.9 |
| 14 | 26.290 | 3.38714 | 9.9 |
| 15 | 26.770 | 3.32756 | 5.9 |
| 16 | 28.208 | 3.16109 | 4.7 |
| 17 | 29.846 | 2.99124 | 7.1 |
| 18 | 31.404 | 2.84630 | 5.2 |

[0227]

[0228]

실시예 10: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 C의 제조

[0229]

화합물 A의 트로메타민염의 결정형 A의 시료 50mg을 칭량하여 1mL의 톨루엔을 가하고, 현탁액을 실온에서 72시간 동안 교반하며 여과하고 케이크를 수집하고, 진공 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 C였다.

[0230]

실시예 11: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 D의 제조

[0231]

15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 메탄올을 가하고 교반하며, 3.38mg의 트로메타민을 가하고, 50°C 내지 5°C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고, 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 5에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 5에 나타난 바와 같으며, 이를 트로메타민염의 결정형 D로 정의하였다.

표 5

| 피크 번호 | 2θ 값 [° 또는 도] | d[A] | 상대 강도% |
|-------|---------------|----------|--------|
| 1 | 5.281 | 16.72183 | 54.0 |
| 2 | 9.912 | 8.91689 | 35.8 |
| 3 | 10.292 | 8.58779 | 60.4 |
| 4 | 10.961 | 8.06570 | 29.8 |
| 5 | 11.613 | 7.61366 | 17.0 |
| 6 | 13.322 | 6.64067 | 100.0 |
| 7 | 15.351 | 5.76743 | 17.7 |
| 8 | 17.586 | 5.03916 | 7.6 |
| 9 | 18.283 | 4.84857 | 17.7 |
| 10 | 19.214 | 4.61564 | 18.0 |
| 11 | 19.890 | 4.46030 | 5.8 |
| 12 | 21.390 | 4.15078 | 58.6 |
| 13 | 22.215 | 3.99846 | 32.3 |
| 14 | 23.471 | 3.78721 | 8.4 |
| 15 | 23.979 | 3.70818 | 28.7 |
| 16 | 25.029 | 3.55493 | 21.1 |
| 17 | 25.846 | 3.44438 | 24.3 |
| 18 | 26.741 | 3.33110 | 7.4 |
| 19 | 27.232 | 3.27207 | 6.6 |
| 20 | 27.918 | 3.19320 | 11.2 |
| 21 | 29.536 | 3.02186 | 5.9 |
| 22 | 30.121 | 2.96451 | 13.0 |
| 23 | 30.550 | 2.92385 | 7.1 |
| 24 | 32.240 | 2.77436 | 0.7 |

[0232]

[0233]

실시예 12: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 D의 제조

[0234]

1.5g의 화합물 A를 칭량하여 18mL의 이소프로판올에 넣고, 75°C로 가열하고, 트로메타민 수용액(308mg, 0.77mL의 물에 용해시킴)을 적가하고, 6mL의 이소프로판올, 12mL의 메탄올을 가하고, 75°C에서 반시간 동안 교반하고, 고체를 석출시키며, 온도를 천천히 낮추고, 실온에서 16시간 동안 교반하며, 빙욕 하에 반시간 동안 교반하고 여과하고, 케이크 코어를 수집하고 건조시켜 고체를 수집하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 트로메타민염의 결정형 D였다.

[0235]

실시예 13: 화합물 A의 트로메타민염의 결정형 E의 제조

[0236]

60mg의 화합물 A를 칭량하고 1ml의 아세토니트릴을 가하고, 15.7mg의 트로메타민 고체를 가하고, 교반하여 결정화시키고, 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 6에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 6에 나타낸 바와 같으며, 이를 트로메타민염의 결정형 E로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 127.83°C, 160.76°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 190°C에서 중량 손실은 2.13%였다.

표 6

| 피크 번호 | 2 θ 값 [° 또는 도] | d [Å] | 상대 강도 % |
|-------|-----------------------|----------|---------|
| 1 | 6.821 | 12.94824 | 100.0 |
| 2 | 10.035 | 8.80744 | 12.2 |
| 3 | 12.653 | 6.99062 | 12.2 |
| 4 | 13.727 | 6.44565 | 24.0 |
| 5 | 14.787 | 5.98596 | 13.1 |
| 6 | 16.081 | 5.50705 | 11.2 |
| 7 | 16.648 | 5.32081 | 11.5 |
| 8 | 18.571 | 4.77389 | 9.9 |
| 9 | 19.451 | 4.56002 | 7.0 |
| 10 | 20.151 | 4.40308 | 11.1 |
| 11 | 20.736 | 4.28024 | 4.0 |
| 12 | 22.204 | 4.00035 | 10.8 |
| 13 | 25.386 | 3.50570 | 1.9 |
| 14 | 27.774 | 3.20945 | 5.8 |
| 15 | 29.941 | 2.98196 | 4.7 |

[0237]

표 7

| 피크 번호 | 2 θ 값 [° 또는 도] | d [Å] | 상대 강도 % |
|-------|-----------------------|----------|---------|
| 1 | 6.777 | 13.03260 | 15.1 |
| 2 | 7.674 | 11.51123 | 100.0 |
| 3 | 10.614 | 8.32815 | 27.1 |
| 4 | 11.594 | 7.62626 | 13.1 |
| 5 | 13.671 | 6.47190 | 5.5 |
| 6 | 14.408 | 6.14261 | 9.7 |
| 7 | 14.882 | 5.94792 | 18.4 |
| 8 | 16.400 | 5.40078 | 38.0 |
| 9 | 18.645 | 4.75531 | 69.7 |
| 10 | 20.849 | 4.25720 | 8.1 |
| 11 | 21.384 | 4.15185 | 7.6 |
| 12 | 21.731 | 4.08646 | 8.9 |
| 13 | 22.108 | 4.01748 | 8.0 |
| 14 | 23.021 | 3.86018 | 1.7 |
| 15 | 24.721 | 3.59845 | 7.3 |
| 16 | 26.169 | 3.40251 | 7.7 |
| 17 | 29.192 | 3.05676 | 7.9 |

[0238]

[0239]

실시예 15: 화합물 A의 아민염의 무정형의 제조

[0240]

15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 아세톤을 가하고 교반하며, 28 μ L의 2M의 암모니아 수용액을 가하고, 50 $^{\circ}$ C 내지 5 $^{\circ}$ C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고, 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 아민염의 무정형이었다.

[0241] 실시예 16: 화합물 A의 칼륨염의 무정형의 제조

[0242] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 테트라하이드로푸란/tert-부틸 디메틸 에테르(THF:MTBE=1:2)의 혼합 용액 200 μ L를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M 수산화칼륨 수용액을 가하고, 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 칼륨염의 무정형이었다.

[0243] 실시예 17: 화합물 A의 칼륨염의 결정형 α 의 제조

[0244] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 에틸 아세테이트를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M 수산화칼륨 수용액을 가하고, 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 칼륨염의 결정형 α 이고, XRPD 스펙트럼은 도 8에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 8에 나타낸 바와 같다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 87.46 $^{\circ}$ C, 159.28 $^{\circ}$ C, 230.06 $^{\circ}$ C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150 $^{\circ}$ C에서 중량 손실은 5.17%였다.

표 8

| 피크 번호 | 2 θ 값 [° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도 % |
|-------|-----------------------|---------|---------|
| 1 | 9.564 | 9.23983 | 100.0 |
| 2 | 11.515 | 7.67827 | 65.3 |
| 3 | 14.683 | 6.02808 | 36.4 |
| 4 | 16.058 | 5.51498 | 26.4 |
| 5 | 17.033 | 5.20130 | 14.1 |
| 6 | 17.945 | 4.93920 | 4.7 |
| 7 | 18.859 | 4.70181 | 17.9 |
| 8 | 19.607 | 4.52406 | 59.2 |
| 9 | 20.391 | 4.35171 | 40.2 |
| 10 | 21.064 | 4.21428 | 11.3 |
| 11 | 22.592 | 3.93261 | 28.9 |
| 12 | 23.320 | 3.81134 | 16.1 |
| 13 | 24.449 | 3.63787 | 12.9 |
| 14 | 25.176 | 3.53444 | 19.8 |
| 15 | 25.933 | 3.43297 | 13.6 |
| 16 | 27.080 | 3.29008 | 12.7 |
| 17 | 27.708 | 3.21692 | 13.3 |

[0245]

[0246] 실시예 18: 화합물 A의 칼륨염의 결정형 α 의 제조

[0247] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 메틸 tert-부틸 에테르를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M 수산화칼륨 수용액을 가하고, 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 칼륨염의 결정형 α 였다.

[0248] 실시예 19: 화합물 A의 아르기닌염의 무정형의 제조

[0249] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 메탄올을 가하고 교반하며, 9.72mg의 아르기닌을 가하고, 50 $^{\circ}$ C 내지 5 $^{\circ}$ C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고, 상정액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 아르기닌염의 무정형이었다.

[0250] 실시예 20: 화합물 A의 나트륨염의 무정형의 제조

[0251] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 메틸 tert-부틸 에테르를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M 수산화칼륨 수용액을 가하고, 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말

X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 나트륨염의 무정형이었다.

[0252] 실시예 21: 화합물 A의 나트륨염의 결정형 I의 제조

[0253] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3ml의 메탄올을 가하고, 28 μL의 2M 암모니아 수용액을 가하고, 교반하여 용해시키고, 50°C 내지 5°C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 9에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 9에 나타난 바와 같으며, 이를 나트륨염의 결정형 I로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 77.63°C, 157.96°C, 181.45°C, 232.77°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150°C에서 중량 손실은 3.05%였다.

표 9

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|--------------|----------|--------|
| 1 | 5.257 | 16.79552 | 100.0 |
| 2 | 5.806 | 15.20931 | 94.7 |
| 3 | 6.795 | 12.99734 | 57.6 |
| 4 | 10.106 | 8.74583 | 63.2 |
| 5 | 12.203 | 7.24689 | 54.3 |
| 6 | 20.693 | 4.28891 | 59.0 |

[0254]

[0255] 실시예 22: 화합물 A의 나트륨염의 결정형 I의 제조

[0256] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μL의 에틸 아세테이트를 가하고, 이어서 9.3 μL의 2M 수산화칼륨 수용액을 가하고, 투명하게 용해되지 않았으며, 실온에서 밤새 교반하고, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 나트륨염의 결정형 I였다.

[0257] 실시예 23: 화합물 A의 나트륨염의 결정형 II의 제조

[0258] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3ml의 아세톤을 가하고, 28 μL의 2M 수산화나트륨 수용액을 가하고, 교반하여 용해시키고, 50°C 내지 5°C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 10에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 10에 나타난 바와 같으며, 이를 나트륨염의 결정형 II로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 118.67°C, 235.34°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150°C에서 중량 손실은 2.85%였다.

표 10

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|--------------|----------|--------|
| 1 | 5.574 | 15.84162 | 65.2 |
| 2 | 9.754 | 9.06033 | 100.0 |
| 3 | 11.731 | 7.53794 | 85.6 |
| 4 | 14.858 | 5.95832 | 12.4 |
| 5 | 16.091 | 5.50357 | 12.0 |
| 6 | 19.730 | 4.49609 | 82.6 |
| 7 | 22.670 | 3.91923 | 5.7 |

[0259]

[0260] 실시예 24: 화합물 A의 나트륨염의 결정형 II의 제조

[0261] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3ml의 아세토니트릴을 가하고, 교반한 후 용해되지 않으면 14 μL의 2M 수산화나트륨 수용액을 가하고 용해시키고, 50°C 내지 5°C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 나트륨염의 결정형 II였다.

[0262] 실시예 25: 화합물 A의 메글루민염의 무정형의 제조

[0263] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 메탄올을 가하고 교반하며, 11.0mg의 메글루민을 가하고, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며 원심분리하고, 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 메글루민염의 무정형이었다.

[0264] 실시예 26: 화합물 A의 메글루민염의 결정형 I의 제조

[0265] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 아세토니트릴을 가하고 교반하며, 5.5mg의 메글루민을 가하고, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며 원심분리하고, 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 11에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 11에 나타난 바와 같으며, 이를 메글루민염의 결정형 I로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 60.00℃, 104.48℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 110℃에서 중량 손실은 0.18%였다.

표 11

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[A] | 상대 강도% |
|-------|--------------|----------|--------|
| 1 | 5.498 | 16.06202 | 100.0 |
| 2 | 8.314 | 10.62603 | 6.1 |
| 3 | 8.901 | 9.92698 | 11.4 |
| 4 | 11.013 | 8.02776 | 23.2 |
| 5 | 11.891 | 7.43643 | 6.3 |
| 6 | 12.810 | 6.90505 | 7.4 |
| 7 | 14.626 | 6.05172 | 22.3 |
| 8 | 15.683 | 5.64601 | 6.7 |
| 9 | 15.931 | 5.55878 | 9.0 |
| 10 | 17.942 | 4.93981 | 20.1 |
| 11 | 18.748 | 4.72941 | 4.5 |
| 12 | 19.454 | 4.55917 | 12.9 |
| 13 | 20.393 | 4.35126 | 9.6 |
| 14 | 21.419 | 4.14519 | 8.3 |
| 15 | 22.234 | 3.99506 | 7.5 |
| 16 | 22.668 | 3.91953 | 13.7 |
| 17 | 23.391 | 3.79994 | 8.0 |
| 18 | 23.936 | 3.71469 | 2.8 |
| 19 | 24.739 | 3.59590 | 7.5 |
| 20 | 25.696 | 3.46406 | 11.9 |
| 21 | 26.682 | 3.33824 | 4.7 |
| 22 | 33.209 | 2.69554 | 7.0 |

[0266]

[0267] 실시예 27: 화합물 A의 에탄올아민염의 무정형의 제조

[0268] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 메탄올을 가하고 교반하며, 28 μL의 2M의 에탄올아민 수용액을 가하고, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며 원심분리하고, 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 에탄올아민염의 무정형이었다.

[0269] 실시예 28: 화합물 A의 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I의 제조

[0270] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 아세토니트릴을 가하고, 교반한 후 용해되지 않으면 9.61mg의 p-톨루엔술폰산을 가하고 용해시키고, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 12에 도시된 바와 같고,

이의 특징적 피크의 위치는 표 12에 나타낸 바와 같으며, 이를 p-톨루엔술폰산염의 결정형 I로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 191.14°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150°C에서 중량 손실은 0.93%였다.

표 12

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|--------------|----------|--------|
| 1 | 5.453 | 16.19243 | 97.8 |
| 2 | 5.884 | 15.00779 | 66.0 |
| 3 | 8.063 | 10.95652 | 67.8 |
| 4 | 12.925 | 6.84366 | 61.8 |
| 5 | 13.825 | 6.40024 | 41.8 |
| 6 | 15.399 | 5.74960 | 45.5 |
| 7 | 16.071 | 5.51041 | 59.5 |
| 8 | 16.560 | 5.34900 | 39.4 |
| 9 | 17.066 | 5.19150 | 25.2 |
| 10 | 18.231 | 4.86231 | 47.5 |
| 11 | 19.778 | 4.48533 | 100.0 |
| 12 | 20.861 | 4.25472 | 33.0 |
| 13 | 21.917 | 4.05212 | 54.6 |
| 14 | 23.898 | 3.72055 | 31.2 |
| 15 | 24.467 | 3.63525 | 12.8 |
| 16 | 26.744 | 3.33064 | 36.5 |
| 17 | 28.136 | 3.16898 | 22.4 |

[0271]

[0272]

실시예 29: 화합물 A의 주석산염의 결정형 I의 제조

[0273]

10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μL의 에탄올을 가하고, 투명하게 용해되지 않았으며, 이어서 9.3 μL의 2M L-주석산 수용액을 가하고 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 13에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 13에 나타낸 바와 같으며, 이를 주석산염의 결정형 I로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 115.94°C, 138.28°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 110°C에서 중량 손실은 2.60%였다.

표 13

| 피크 번호 | 2θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|--------------|---------|--------|
| 1 | 9.342 | 9.45908 | 12.3 |
| 2 | 10.132 | 8.72312 | 12.8 |
| 3 | 10.858 | 8.14155 | 13.7 |
| 4 | 11.272 | 7.84361 | 15.1 |
| 5 | 12.810 | 6.90483 | 44.8 |
| 6 | 14.448 | 6.12567 | 29.5 |
| 7 | 15.604 | 5.67430 | 28.0 |
| 8 | 18.824 | 4.71037 | 100.0 |
| 9 | 20.410 | 4.34785 | 29.1 |
| 10 | 21.890 | 4.05711 | 36.9 |
| 11 | 24.472 | 3.63456 | 39.4 |
| 12 | 27.880 | 3.19747 | 15.9 |

[0274]

[0275]

실시예 30: 화합물 A의 주석산염의 결정형 I의 제조

- [0276] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 에틸 아세테이트를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M L-주석산 수용액을 가하고 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 주석산염의 결정형 I이었다.
- [0277] **실시예 31: 화합물 A의 주석산염의 결정형 I의 제조**
- [0278] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 메틸 tert-부틸 에테르를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M L-주석산 수용액을 가하고 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 주석산염의 결정형 I이었다.
- [0279] **실시예 32: 화합물 A의 황산염의 무정형의 제조**
- [0280] 15mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 아세토니트릴을 가하고 교반하며, 28 μ L의 2M 황산을 가하고, 50 $^{\circ}$ C 내지 5 $^{\circ}$ C 사이에서 0.8K/min로 온도를 높이고 낮추는 것을 3회 순환하며 원심분리하고, 상청액을 천천히 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없으며, 상기 생성물은 황산염의 무정형이었다.
- [0281] **실시예 33: 화합물 A의 말산염의 결정형 α 의 제조**
- [0282] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 에틸 아세테이트를 가하고, 투명하게 용해되지 않았으며, 이어서 9.3 μ L의 2M L-말산 수용액을 가하고 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 14에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 15에 나타난 바와 같으며, 이를 말산염의 결정형 α 로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 56.15 $^{\circ}$ C, 98.97 $^{\circ}$ C, 126.97 $^{\circ}$ C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 130 $^{\circ}$ C에서 중량 손실은 1.75%였다.

표 14

| 피크 번호 | 2 θ 값[$^{\circ}$ 또는 도] | d[\AA] | 상대 강도% |
|-------|--------------------------------|-------------------|--------|
| 1 | 9.364 | 9.43652 | 10.9 |
| 2 | 10.050 | 8.79438 | 48.7 |
| 3 | 10.818 | 8.17138 | 36.2 |
| 4 | 11.213 | 7.88494 | 38.3 |
| 5 | 12.871 | 6.87232 | 27.2 |
| 6 | 13.774 | 6.42394 | 17.4 |
| 7 | 14.508 | 6.10037 | 46.1 |
| 8 | 15.693 | 5.84245 | 46.3 |
| 9 | 17.760 | 4.99004 | 11.9 |
| 10 | 18.924 | 4.68576 | 100.0 |
| 11 | 20.240 | 4.38383 | 53.9 |
| 12 | 21.829 | 4.06820 | 39.9 |
| 13 | 24.396 | 3.64574 | 18.5 |
| 14 | 25.100 | 3.54504 | 4.8 |
| 15 | 26.200 | 3.39860 | 12.3 |
| 16 | 27.936 | 3.19122 | 12.1 |
| 17 | 28.188 | 3.16326 | 10.4 |
| 18 | 30.508 | 2.92776 | 4.8 |
| 19 | 30.983 | 2.88400 | 5.6 |

- [0283]
- [0284] **실시예 34: 화합물 A의 말산염의 결정형 α 의 제조**
- [0285] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 200 μ L의 MTBE를 가하고, 이어서 9.3 μ L의 2M L-말산 수용액을 가하고 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 말산염의 결정형 α 였다.
- [0286] **실시예 35: 화합물 A의 염산염의 결정형 I의 제조**

[0287] 100mg의 화합물 A를 칭량하고 1545 μ l의 0.12M의 염산 수용액을 가하고, 현탁액을 실온에서 밤새 교반하며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 15에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 15에 나타낸 바와 같으며, 이를 염산염의 결정형 I로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 163.16°C였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 170°C에서 중량 손실은 2.50%였다.

표 15

| 피크 번호 | 2 θ 값[° 또는 도] | d[Å] | 상대 강도% |
|-------|----------------------|---------|--------|
| 1 | 9.939 | 8.89213 | 72.0 |
| 2 | 12.267 | 7.20959 | 16.9 |
| 3 | 13.123 | 6.74112 | 32.2 |
| 4 | 13.649 | 6.48262 | 33.9 |
| 5 | 14.333 | 6.17479 | 74.2 |
| 6 | 14.933 | 5.92798 | 93.6 |
| 7 | 16.616 | 5.33109 | 30.7 |
| 8 | 17.523 | 5.05706 | 90.9 |
| 9 | 18.480 | 4.79725 | 100.0 |
| 10 | 19.378 | 4.57689 | 39.7 |
| 11 | 20.134 | 4.40665 | 60.8 |
| 12 | 20.988 | 4.22925 | 34.1 |
| 13 | 22.377 | 3.96978 | 24.6 |
| 14 | 23.002 | 3.86339 | 30.5 |
| 15 | 24.477 | 3.63378 | 29.8 |
| 16 | 25.322 | 3.51441 | 30.5 |
| 17 | 26.399 | 3.37349 | 58.0 |
| 18 | 26.970 | 3.30335 | 47.7 |
| 19 | 27.609 | 3.22828 | 17.3 |
| 20 | 30.822 | 2.89865 | 23.3 |
| 21 | 32.119 | 2.78450 | 6.4 |
| 22 | 33.760 | 2.65286 | 17.7 |
| 23 | 25.541 | 2.52388 | 7.1 |

[0288]

[0289] **시험예 2: 화합물 A의 염의 결정형의 흡습성 연구**

[0290] Surface Measurement Systems intrinsic DVS를 사용하고, 25°C에서 습도 고찰 범위는 0% 내지 95%이며, 단계는 10%이고, 판단 기준은 각 기울기 질량 변화 dM/dT가 0.002% 미만인 것이고, TMAX는 360분이며, 2회 순환을 수행하였다.

표 16

| 시험물질 | 0.0%RH 내지 80.0%RH | 결정형 |
|-------------------|-------------------|-------|
| 트로메타민염의 결정형 A | 5.02% | 변화 없음 |
| 트로메타민염의 결정형 D | 2.45% | 변화 없음 |
| 트로메타민염의 결정형 E | 7.27% | 변화 없음 |
| 주석산염의 결정형 I | 1.44% | 변화 없음 |
| 말산염의 결정형 α | 2.45% | 변화 없음 |

[0291]

[0292] **시험예 3: 화합물 A의 염의 결정형의 안정성 연구**

[0293] 화합물 A의 염 형태의 시료를 개방된 곳에 편평하게 놓고, 광 조사(4500Lux), 고온(40°C, 60°C), 고습(RH 75%),

RH 92.5%)의 조건에서의 시료 안정성을 각각 고찰하고, 샘플링 고찰 기간은 30일이었다.

표 17. 트로메타민염의 결정형 A의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|------------------|
| 시작 | 0 | 99.5 | 트로메타민염의 결정형 A |
| 광 조사(4500 Lux) | 7 | 98.9 | 변화 없음 |
| | 14 | 97.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 90.8 | 변화 없음 |
| 40°C | 7 | 96.1 | 변화 없음 |
| | 14 | 91.7 | 변화 없음 |
| | 30 | 87.4 | 변화 없음 |
| 60°C | 7 | 93.5 | 변화 없음 |
| | 14 | 88.6 | 변화 없음 |
| 75% RH | 7 | 99.4 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.4 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.3 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 7 | 99.3 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.0 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.6 | 변화 없음 |

[0294]

표 18. 트로메타민염의 결정형 D의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|------------------|
| 시작 | 0 | 99.7 | 트로메타민염의 결정형 D |
| 광 조사(4500 Lux) | 7 | 99.6 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.6 | 변화 없음 |
| 40°C | 7 | 99.5 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.3 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.3 | 변화 없음 |
| 60°C | 7 | 99.4 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.1 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.0 | 변화 없음 |
| 75% RH | 7 | 99.7 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.6 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 7 | 99.5 | 변화 없음 |
| | 14 | 99.4 | 변화 없음 |
| | 30 | 99.0 | 변화 없음 |

[0295]

표 19. 트로메타민염의 결정형 E의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|---------------|
| 시작 | 0 | 98.3 | 트로메타민염의 결정형 E |
| 광 조사(4500 Lux) | 7 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 14 | 97.9 | 변화 없음 |
| | 30 | 95.5 | 변화 없음 |
| 40°C | 7 | 96.0 | 변화 없음 |
| | 14 | 93.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 85.0 | 변화 없음 |
| 60°C | 7 | 94.8 | 변화 없음 |
| | 30 | 81.8 | 무정형 |
| 75% RH | 7 | 98.3 | 변화 없음 |
| | 14 | 98.4 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.3 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 7 | 98.2 | 변화 없음 |
| | 14 | 98.2 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.1 | 무정형 |

[0296]

표 20. 염산염의 결정형 I의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|------------|
| 시작 | 0 | 98.0 | 염산염의 결정형 I |
| 광 조사(4500 Lux) | 5 | 97.9 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.0 | 변화 없음 |
| 40°C | 5 | 98.0 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 30 | 97.8 | 변화 없음 |
| 60°C | 5 | 97.6 | 변화 없음 |
| | 10 | 97.7 | 변화 없음 |
| | 30 | 97.7 | 변화 없음 |
| 75% RH | 5 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.0 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.1 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 5 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 10 | 97.4 | 변화 없음 |
| | 30 | 96.9 | 변화 없음 |

[0297]

표 21. 말산염의 결정형 α의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|------------|
| 시작 | 0 | 99.0 | 말산염의 결정형 α |
| 광 조사(4500 Lux) | 5 | 98.9 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.8 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.7 | 변화 없음 |
| 40°C | 5 | 98.7 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 97.2 | 변화 없음 |
| 60°C | 5 | 97.9 | 변화 없음 |
| | 10 | 97.7 | 변화 없음 |
| | 30 | 97.2 | 변화 없음 |
| 75% RH | 5 | 98.9 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.9 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.7 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 5 | 99.0 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.9 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.8 | 변화 없음 |

[0298]

표 22. 주석산염의 결정형 I의 안정성 데이터

| 조건 | 시간(일) | 순도% | 결정형 |
|----------------|-------|------|-------------|
| 시작 | 0 | 98.8 | 주석산염의 결정형 I |
| 광 조사(4500 Lux) | 5 | 98.7 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.3 | 변화 없음 |
| 40°C | 5 | 98.4 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 30 | 97.6 | 변화 없음 |
| 60°C | 5 | 97.9 | 변화 없음 |
| | 10 | 97.2 | 변화 없음 |
| | 30 | 96.4 | 변화 없음 |
| 75% RH | 5 | 98.6 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.4 | 변화 없음 |
| 92.5% RH | 5 | 98.7 | 변화 없음 |
| | 10 | 98.6 | 변화 없음 |
| | 30 | 98.3 | 변화 없음 |

[0299]

[0300]

결론: 트로메타민염의 결정형 D, 염산염의 결정형 I, 말산염의 결정형 α 및 주석산염의 결정형 I은 30일 동안 영향 요인의 조건 하에 놓았을 때 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 나타냈으며, 트로메타민염의 결정형 A는 안정적인 물리적 특성을 가지고, 트로메타민염의 결정형 E는 고온 및 고습 조건에서 물리적 안정성이 약간 낮고, 트로메타민염의 결정형 A 및 결정형 E는 고온 조건에서 화학적 안정성이 약간 낮지만 모두 후기 성약성의 기본 안정성 요구 사항을 충족할 수 있었다.

[0301]

시험예 4: 화합물 A의 염의 결정형의 장기/가속 안정성

[0302]

염 형태의 시료를 알루미늄 호일백에 밀봉하여 각각 25°C/60%RH 및 40°C/75%RH의 조건에 배치하여 안정성을 고

찰한 결과는 다음과 같다.

표 23

| | 배치 조건 | 순도% | | | | 결정형 |
|---------------|-------------|------|------|------|------|-------|
| | | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | |
| 트로메타민염의 결정형 A | 25 °C/60%RH | 99.8 | 99.7 | 99.8 | 99.8 | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 99.6 | 99.6 | 99.6 | 변화 없음 |
| | 배치 조건 | 순도% | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 |
| 트로메타민염의 결정형 D | 25 °C/60%RH | 99.7 | 99.7 | / | 99.7 | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 99.5 | / | 99.1 | 변화 없음 |
| | 배치 조건 | 순도% | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 |
| 트로메타민염의 결정형 E | 25 °C/60%RH | 98.3 | 98.2 | 98.3 | 98.1 | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 97.7 | 97.7 | 97.2 | 변화 없음 |
| | 배치 조건 | 순도% | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 |
| 염산염의 결정형 I | 25 °C/60%RH | 98.0 | 98.1 | 97.9 | / | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 97.8 | 97.8 | / | 변화 없음 |

[0303]

| | 배치 조건 | 순도% | | | | 결정형 |
|-------------|-------------|------|------|------|------|-------|
| | | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 | |
| 말산염의 결정형 α | 25 °C/60%RH | 99.0 | 98.8 | / | 98.7 | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 98.3 | / | 97.1 | 변화 없음 |
| | 배치 조건 | 순도% | 시작 | 1 개월 | 2 개월 | 3 개월 |
| 주석산염의 결정형 I | 25 °C/60%RH | 98.8 | 98.4 | / | 98.2 | 변화 없음 |
| | 40 °C/75%RH | | 97.4 | / | 96.4 | 변화 없음 |

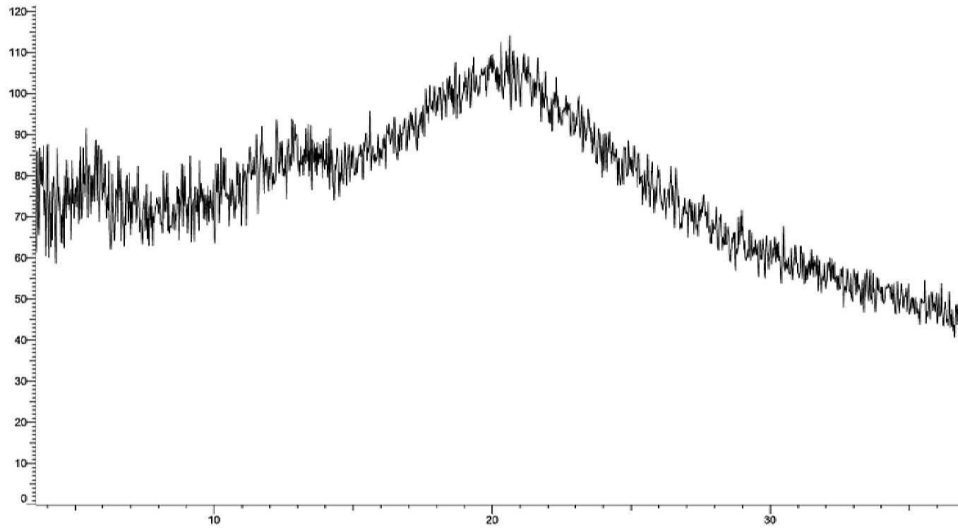
[0304]

[0305]

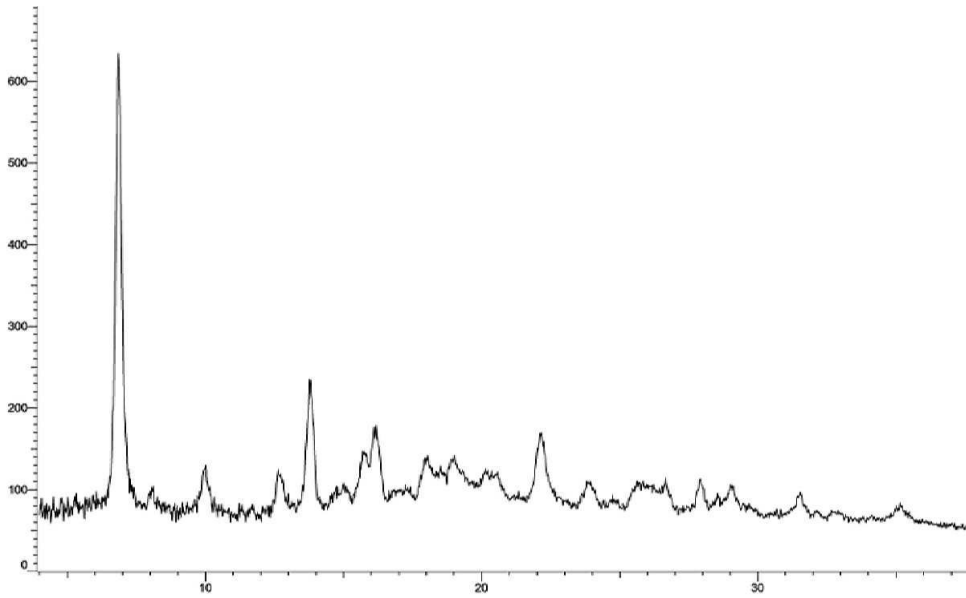
결론: 장기/가속 안정성 실험에 따르면 트로메타민염의 결정형 A, 결정형 D 및 염산염의 결정형 I은 장기 가속 조건에서 우수한 물리화학적 안정성을 가지며, 트로메타민염의 결정형 E 및 주석산염의 결정형 I은 장기 조건에서 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 가지는 것으로 나타났다.

도면

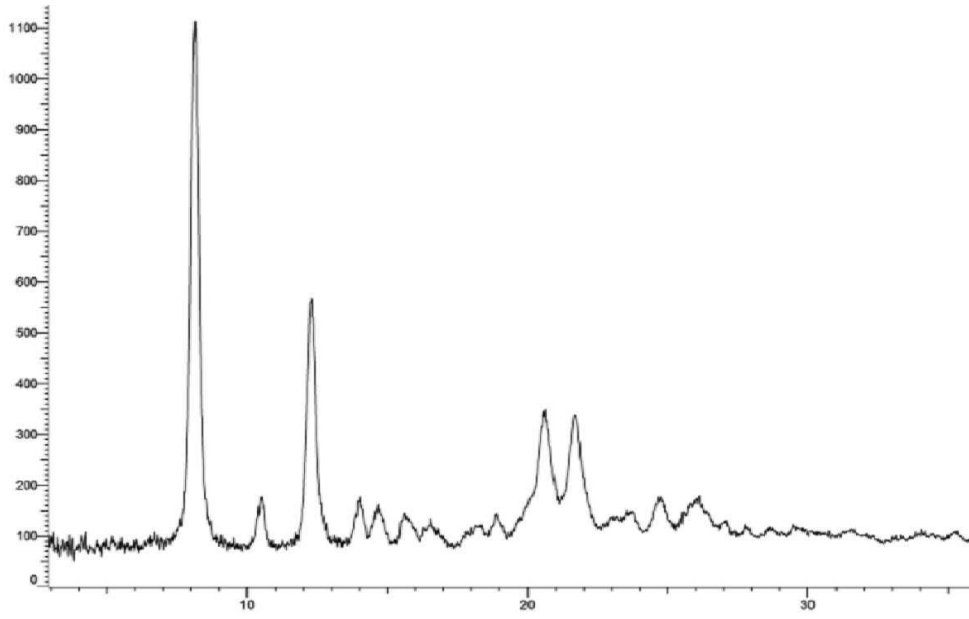
도면1



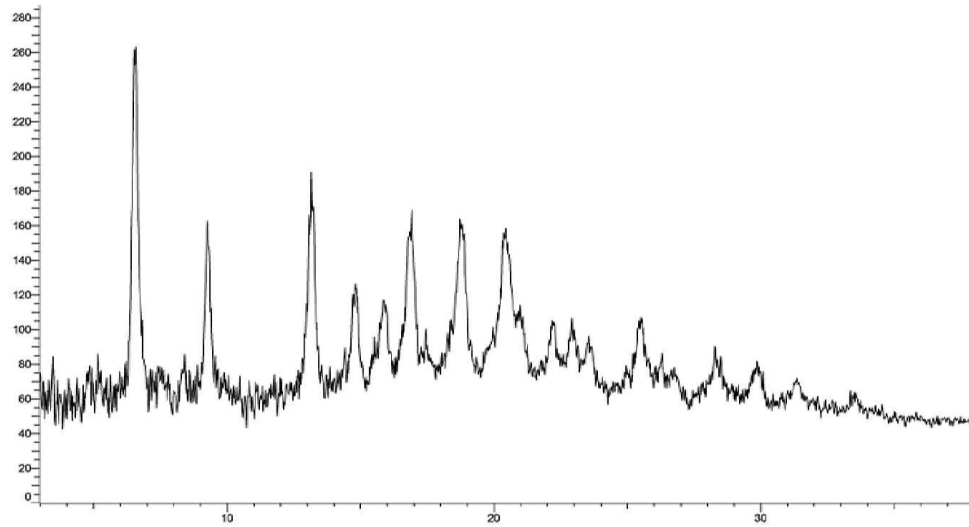
도면2



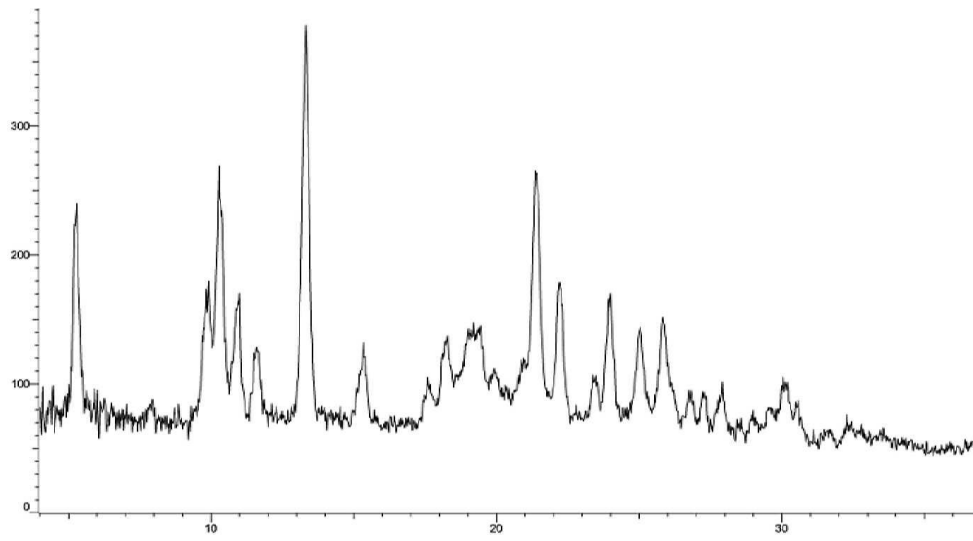
도면3



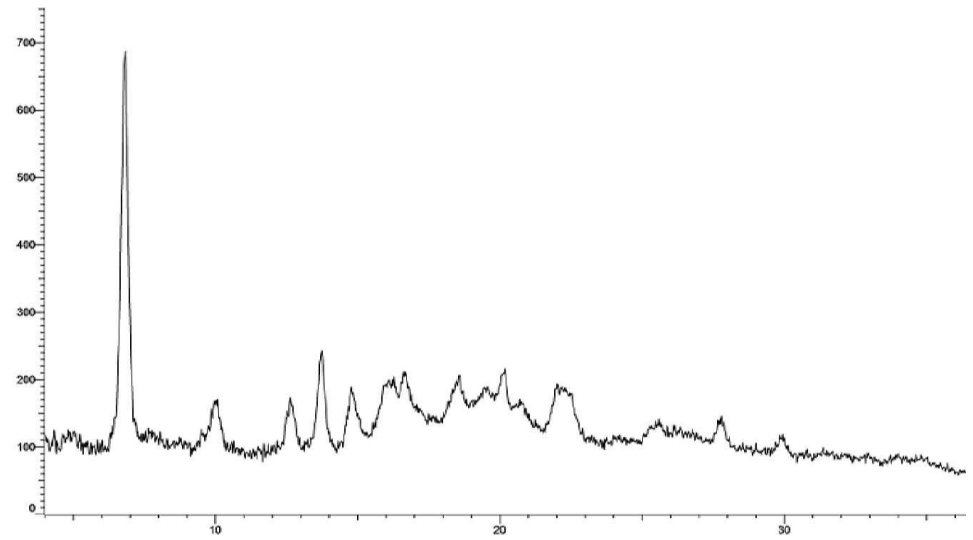
도면4



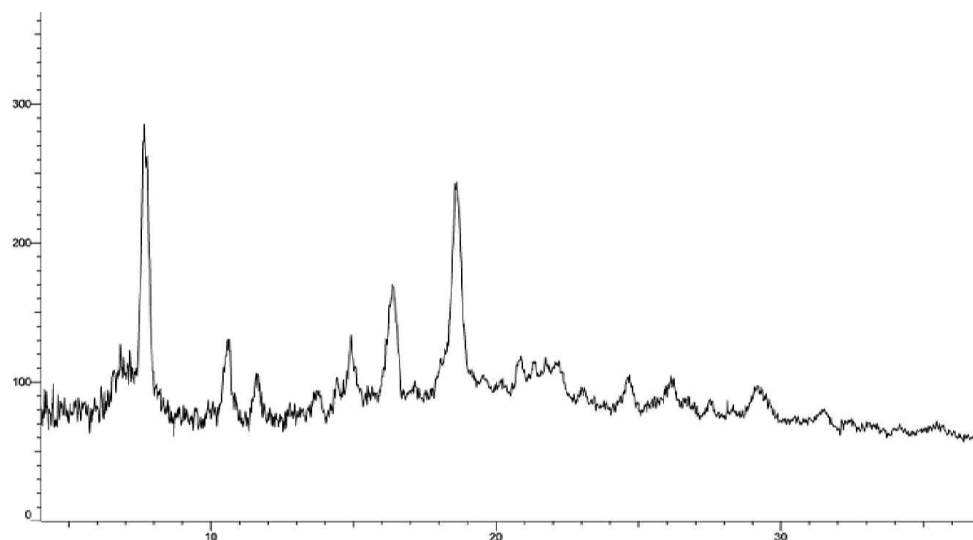
도면5



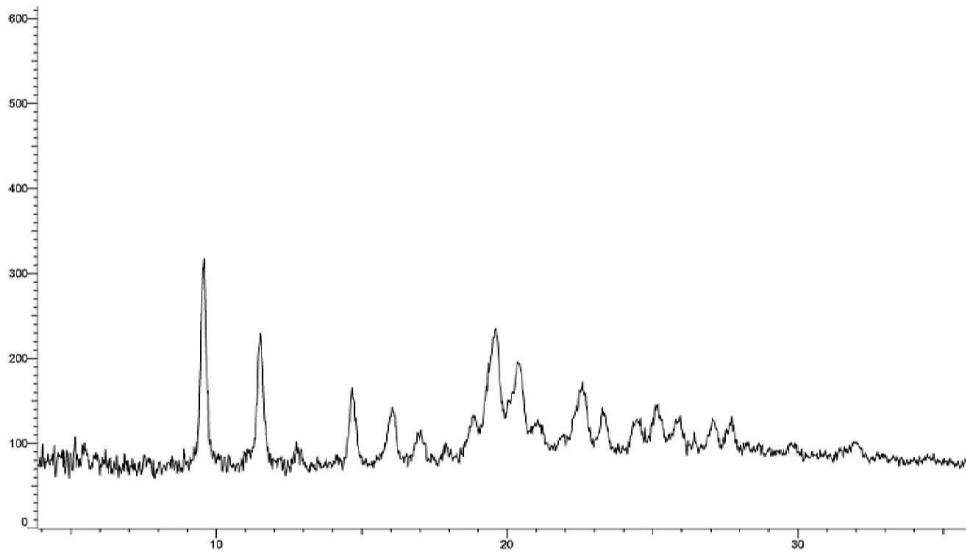
도면6



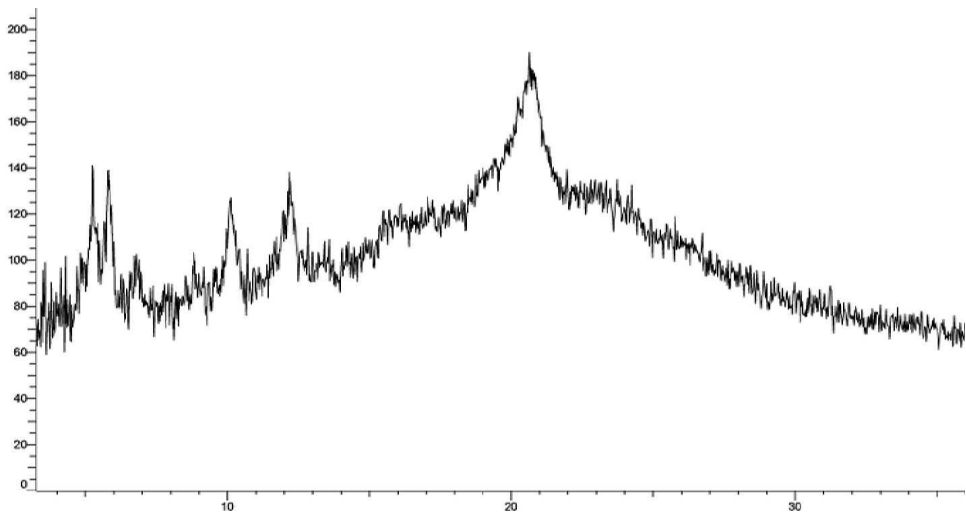
도면7



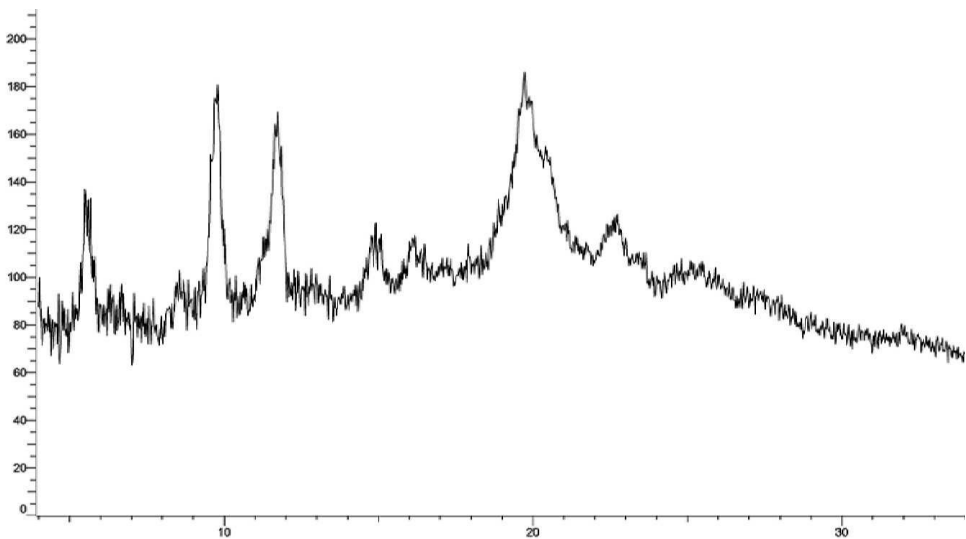
도면8



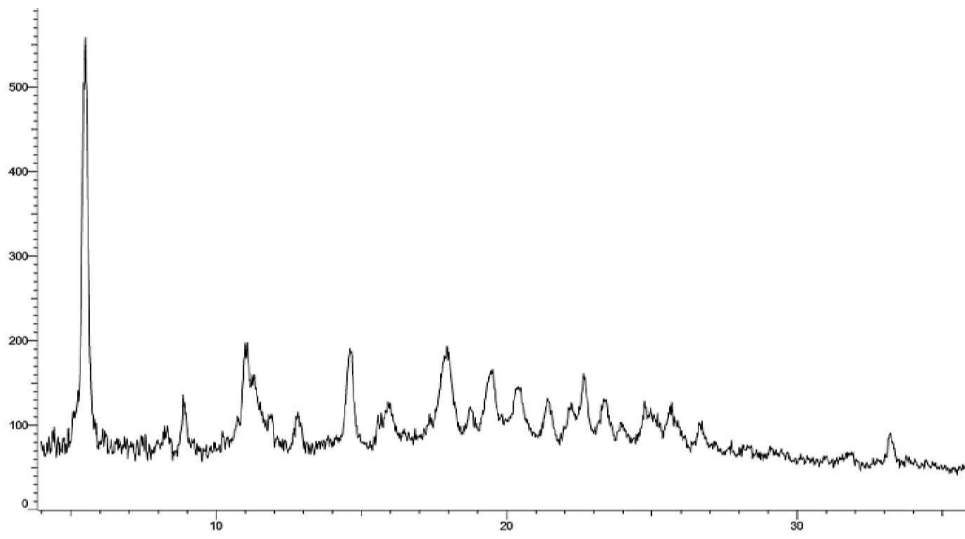
도면9



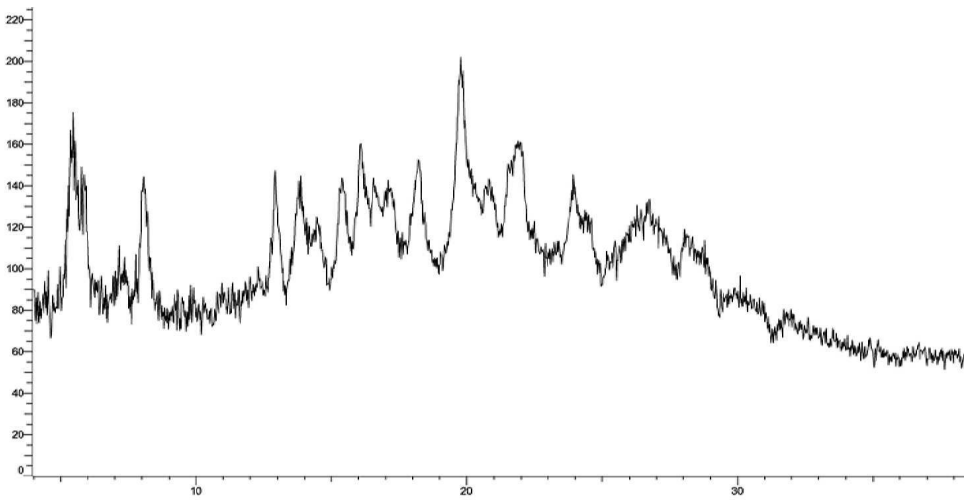
도면10



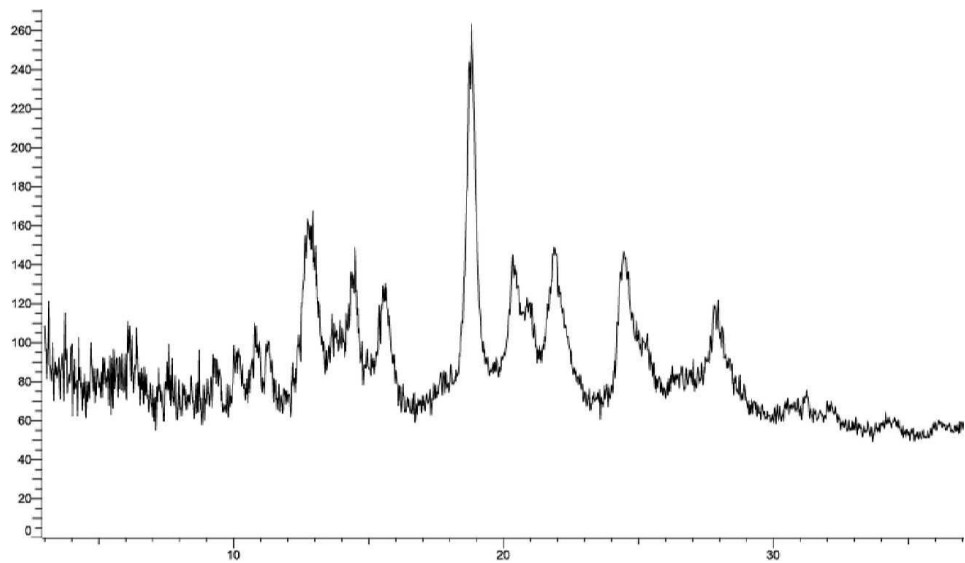
도면11



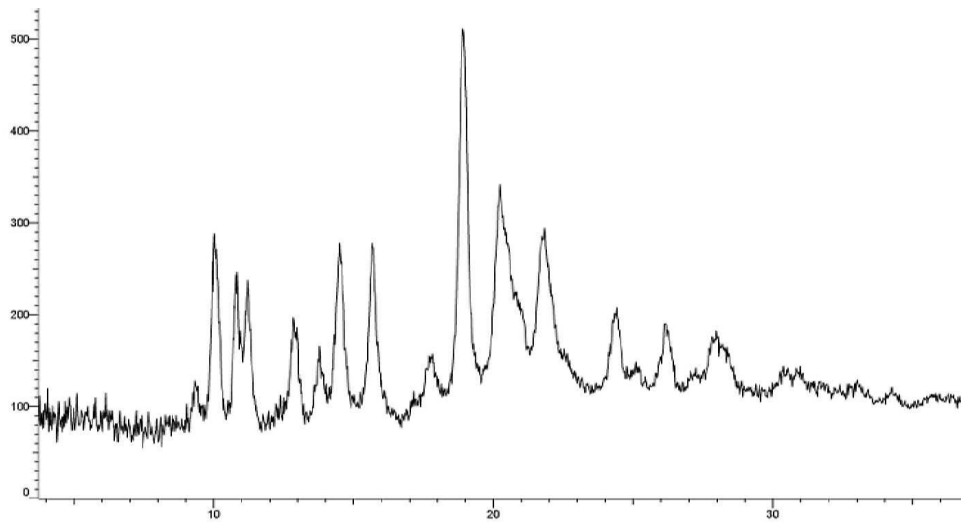
도면12



도면13



도면14



도면15

