(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0125004
(43) 공개일자 2024년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7024148
(22) 출원일자(국제) 2022년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/141407
(87) 국제공개번호 WO 2023/116879
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
202111586541.3 2021년12월23일 중국(CN)

(71) 출원인
지앙수 헨그루이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드
중국, 지앙수 222047, 리안윈강, 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존, 7 곤륜샨 로드
샹하이 헨그루이 파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국, 샹하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279
(72) 발명자
쉬 구권
중국 지앙수 222047 리안윈강 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤륜샨 로드 넘버7
루 웨이동
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웬징 로드 넘버279
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

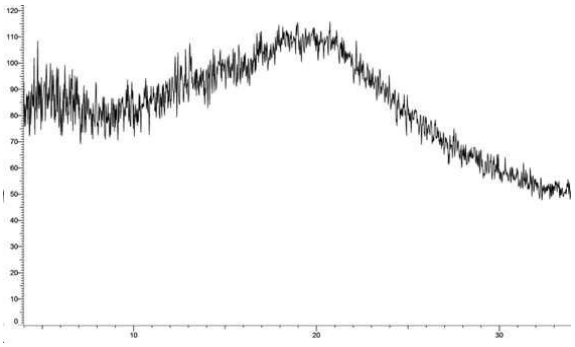
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **GLP-1 수용체 작용제의 결정 형태 및 이의 제조방법**

(57) 요 약

GLP-1 수용체 작용제의 결정 형태 및 이의 제조방법에 관한 것이며, 상기 작용제는 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-카르복실산이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 3/10 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
양 쥔란
중국 지앙수 222047 리안윈강 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤륜샨 로드 넘버7
두 전싱
중국 지앙수 222047 리안윈강 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 곤륜샨 로드 넘버7
샤오 치윈
중국 상하이 200245 민항 디스트릭트 이코노믹 앤드 테크놀로지컬 디벨롭먼트 존 웬징 로드 넘버279

명 세 서

청구범위

청구항 1

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않고, 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 1에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 비정질.

청구항 2

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.587, 10.216, 11.812, 18.204, 23.404에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 9.587, 10.216, 11.812, 12.645, 13.956, 15.488, 17.541, 18.204, 19.462, 23.404에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 7.654, 9.587, 10.216, 11.812, 12.645, 13.956, 15.488, 16.503, 17.541, 18.204, 19.462, 20.041, 20.697, 21.477, 21.812, 22.615, 23.404, 24.533, 26.618, 28.168, 29.406, 31.044에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 2에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 A.

청구항 3

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 8.135, 8.915, 11.259, 11.508, 19.024, 25.271에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 8.135, 8.915, 10.507, 11.259, 11.508, 12.223, 16.751, 19.024, 22.736, 25.271에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 8.135, 8.915, 10.507, 11.259, 11.508, 12.223, 13.632, 15.055, 16.751, 17.836, 19.024, 20.541, 22.205, 22.736, 25.271, 26.849에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 3에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B1.

청구항 4

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 18.906에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 11.679, 13.714, 18.906, 20.245, 21.895, 25.134에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 11.679, 13.714, 14.880, 16.592, 17.660, 18.906, 20.245, 21.895, 22.600, 25.134에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 4에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B2.

청구항 5

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 10.548, 11.496, 17.557, 19.135, 19.751, 25.360에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 10.548, 11.269, 11.496, 17.557, 18.103, 19.135, 19.751, 20.605, 22.767, 25.360에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 8.224, 8.976, 10.548, 11.269, 11.496, 12.264, 13.730, 14.829, 17.557, 18.103, 19.135, 19.751, 20.605, 22.767, 23.522, 24.738, 25.360, 26.556, 26.893에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 5에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B3.

청구항 6

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 10.094, 11.511, 17.378, 20.113에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 10.094, 11.511, 15.875, 17.378, 17.763, 18.573, 20.113, 22.925에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 5.470, 10.094, 11.511, 12.138, 14.975, 15.875, 17.378, 17.763, 18.573, 19.413, 20.113, 22.925, 23.881, 26.177, 28.163에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 6에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 C.

청구항 7

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 10.940, 12.216, 18.344, 19.931, 22.979에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.343, 10.940, 12.216, 17.695, 18.344, 18.973, 19.472, 19.931, 21.753, 22.979, 24.685에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 6.343, 10.940, 12.216, 12.762, 14.684, 16.167, 16.510, 17.695, 18.344, 18.973, 19.472, 19.931, 21.753, 22.979, 24.306, 24.685, 25.898에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 7에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 D.

청구항 8

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 11.591, 17.645, 19.060, 20.066, 20.667, 26.987에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 9.261, 10.735, 11.591, 13.946, 17.645, 18.291, 19.060, 20.066, 20.667, 26.987에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 8.245, 8.738, 9.261, 10.735, 11.591, 12.056, 13.946, 14.925, 16.922, 17.645, 18.291, 19.060, 20.066, 20.667, 22.474, 24.608, 26.987에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 8에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 E.

청구항 9

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.543, 19.405, 22.153에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 9.543, 11.421, 14.557, 16.175, 17.886, 19.405, 22.153, 25.821에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 9에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 F.

청구항 10

회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴이 9.096, 11.107, 17.239, 17.744에서 특징적 피크를 가지고; 바람직하게는 6.120, 9.096, 11.107, 12.302, 13.387, 17.239, 17.744, 22.984, 23.981, 25.879에서 특징적 피크를 가지고; 더 바람직하게는 6.120, 9.096, 9.519, 11.107, 12.302, 13.387, 14.833, 17.239, 17.744, 20.302, 20.905, 22.416, 22.984, 23.342, 23.981, 25.879, 28.791에서 특징적 피크를 가지며; 가장 바람직하게는 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼이 도 10에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 G.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 2θ 값의 오차 범위가 ±0.2인 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 12

방법 1:

(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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키며,

(b) 결정화시키고;

또는, 방법 2:

(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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키며,

(b) 제2 용매를 가하고, 결정화시키고;

또는, 방법 3:

(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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매와 혼합하고,

(b) 교반하고 슬러리화하는;

상기 중 어느 한 방법에서 선택되는 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G의 제조방법.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제12항에 따른 방법에 의해 제조된 결정형, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제에서 임의로 선택되는 것을 함유하는 약학 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제12항에 따른 방법에 의해 제조된 결정형을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법.

청구항 15

GLP-1 수용체와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제12항에 따른 방법에 의해 제조된 결정형 또는 제13항에 따른 조성물의 용도.

청구항 16

당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제12항에 따른 방법에 의해 제조된 결정형 또는 제13항에 따른 조성물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 출원일자가 2021년 12월 23일 인 중국 특허출원 2021115865413의 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.

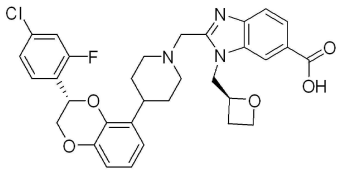
배 경 기 술

[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 β세포에 작용해 인슐린 분비를 촉진할 뿐만 아니라 α세포에도 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 β세포의 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 t1/2<1.5분), 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산은 신규한 GLP-1 수용체 작용제 활성이다(구조식은 다음과 같다, PCT/CN2021/115915).



[0006] I

[0007] 약용 활성 성분의 결정형은 종종 해당 약물의 화학적 안정성에 영향을 미치며, 상이한 결정화 조건 및 보관 조건에 따라 화합물의 결정형 구조에 변화를 가져올 수 있으며, 때로는 다른 형태의 결정형의 생성이 동반될 수도 있다. 일반적으로 비정질 의약품은 규칙적인 결정형 구조를 갖고 있지 않으며, 제품 안정성이 낮고 결정화가 보다 미세하며 여과가 어렵고 응집이 쉽고 유동성이 좋지 않은 등 다른 결함이 있는 경우가 많다. 의약품의 다결정형은 제품 보관, 생산 및 확대에 대한 요구 사항이 상이하다. 따라서, 전술한 화합물의 결정형에 대한 심층적인 연구를 수행하고, 전술한 화합물의 다양한 특성을 개선할 필요가 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시는 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 비정질을 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 비정질의 회절각 2Θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 0 내지 40° 범위 내에서 뚜렷한 특징적 피크를 갖지 않는다. 분말 X-선 회절 패턴은 도 1에 도시된 바와 같다.

[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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산과 물을 혼합하고 교반하는 단계를 포함하는 전술한 화합물의 비정질의 제조방법을 더 제공한다.

[0010] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 서술된 용매 1에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0011] 다른 한편, 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 A를 더 제공한다.

[0012] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 A의 회절각 2Θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.587, 10.216, 11.812, 18.204, 23.404에서 특징적 피크를 갖는다.

[0013] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 A는 9.587, 10.216, 11.812, 12.645, 13.956, 15.488, 17.541, 18.204, 19.462, 23.404에서 특징적 피크를 갖는다.

[0014] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 A는 7.654, 9.587, 10.216, 11.812, 12.645, 13.956, 15.488, 16.503, 17.541, 18.204, 19.462, 20.041, 20.697, 21.477, 21.812, 22.615, 23.404, 24.533, 26.618, 28.168, 29.406, 31.044에서 특징적 피크를 갖는다.

[0015] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 A의 회절각 2Θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도

2에 도시된 바와 같다.

[0016] 본 개시는 하기 단계,

[0017] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (1)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키는 단계,

[0018] (b) 결정화시키는 단계를 포함하되, 상기 용매 (1)는 n-프로판올, 니트로메탄, 테트라하이드로푸란, 이소프로판올, 이소프로필 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에테르, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트 및 n-헥산에서 선택되는 하나 또는 복수인,

[0019] 전술한 화합물의 결정형 A의 제조방법을 더 제공한다.

[0020] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 A의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0021] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 화합물의 결정형 A의 제조방법은 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 테트라하이드로푸란과 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키며, 휘발하여 결정화시키는 단계를 포함한다.

[0022] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (1)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0023] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 서술된 제조방법은 여과, 세척 또는 건조 단계를 더 포함한다.

[0024] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B1을 더 제공한다.

[0025] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B1의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 8.135, 8.915, 11.259, 11.508, 19.024, 25.271에서 특징적 피크를 갖는다.

[0026] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B1은 8.135, 8.915, 10.507, 11.259, 11.508, 12.223, 16.751, 19.024, 22.736, 25.271에서 특징적 피크를 갖는다.

[0027] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B1은 8.135, 8.915, 10.507, 11.259, 11.508, 12.223, 13.632, 15.055, 16.751, 17.836, 19.024, 20.541, 22.205, 22.736, 25.271, 26.849에서 특징적 피크를 갖는다.

[0028] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B1의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 3에 도시된 바와 같다.

[0029] 본 개시는 하기 어느 한 방법에서 선택되는 전술한 화합물의 결정형 B1의 제조방법을 더 제공한다.

[0030] 방법 1:

[0031] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (2)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매는 이소프로판올, 이소펜탄올, 1,2-디클로로에탄, 아세톤, 이소프로필 아세테이트, 프로필렌글리콜메틸에테르, p-크실렌에서 선택되는 하나 또는 복수이며,

[0032] (b) 결정화시키고;

[0033] 또는, 방법 2:

[0034] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (3)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (3)는 테트라하이드로푸란이고,

[0035] (b) 용매 (4)를 가하여 결정화시키고, 상기 용매 (4)는 물이고;

[0036] 또는, 방법 3:

[0037] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (5)와 혼합하고, 상기 용매 (5)는 다이옥세인에서 선택되고,

[0038] (b) 교반하고 슬러리화한다.

[0039] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B1의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0040] 일부 실시형태에 있어서, 전술한 화합물의 결정형 B1의 제조방법은 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 아세톤과 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키며, 휘발하여 결정화시키는 단계를 포함한다.

[0041] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (2), (3), (4) 및 (5)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0042] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B2를 더 제공한다.

[0043] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B2의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 18.906에서 특징적 피크를 갖는다.

[0044] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B2는 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 11.679, 13.714, 18.906, 20.245, 21.895, 25.134에서 특징적 피크를 갖는다.

[0045] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B2는 8.182, 8.839, 10.401, 11.168, 11.679, 13.714, 14.880, 16.592, 17.660, 18.906, 20.245, 21.895, 22.600, 25.134에서 특징적 피크를 갖는다.

[0046] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B2의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 4에 도시된 바와 같다.

[0047] 본 개시는 하기 단계,

[0048] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (6)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (6)는 메틸이소부틸케톤에서 선택되는 단계,

[0049] (b) 결정화시키는 단계,

[0050] 를 포함하는 전술한 화합물의 결정형 B2의 제조방법을 더 제공한다.

[0051] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B2의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0052] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (6)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0053] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 B3을 더 제공한다.

[0054] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B3의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 10.548, 11.496, 17.557, 19.135, 19.751, 25.360에서 특징적 피크를 갖는다.

[0055] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B3은 10.548, 11.269, 11.496, 17.557, 18.103, 19.135,

19.751, 20.605, 22.767, 25.360에서 특징적 피크를 갖는다.

[0056] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B3은 8.224, 8.976, 10.548, 11.269, 11.496, 12.264, 13.730, 14.829, 17.557, 18.103, 19.135, 19.751, 20.605, 22.767, 23.522, 24.738, 25.360, 26.556, 26.893에서 특징적 피크를 갖는다.

[0057] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B3의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 5에 도시된 바와 같다.

[0058] 본 개시는 하기 단계,

[0059] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (7)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (7)는 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 10% 물/아세톤에서 선택되는 하나 또는 복수인 단계,

[0060] (b) 결정화시키는 단계

[0061] 를 포함하는 전술한 화합물의 결정형 B3의 제조방법을 더 제공한다.

[0062] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 B3의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0063] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (7)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0064] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 C를 더 제공한다.

[0065] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 10.094, 11.511, 17.378, 20.113에서 특징적 피크를 갖는다.

[0066] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 C는 10.094, 11.511, 15.875, 17.378, 17.763, 18.573, 20.113, 22.925에서 특징적 피크를 갖는다.

[0067] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 C는 5.470, 10.094, 11.511, 12.138, 14.975, 15.875, 17.378, 17.763, 18.573, 19.413, 20.113, 22.925, 23.881, 26.177, 28.163에서 특징적 피크를 갖는다.

[0068] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 C의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 6에 도시된 바와 같다.

[0069] 본 개시는 하기 어느 한 방법에서 선택되는 전술한 화합물의 결정형 C의 제조방법을 더 제공한다.

[0070] 방법 (1):

[0071] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (8)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (8)는 톨루엔에서 선택되고,

[0072] (b) 결정화시키고;

[0073] 또는, 방법 (2):

[0074] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (9)와 혼합하고, 상기 용매 (9)는 이소프로필 아세테이트에서 선택되고,

[0075] (b) 교반하고 슬러리화한다.

[0076] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 C의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0077] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (8) 및 (9)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0078] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 D를 더 제공한다.

[0079] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 10.940, 12.216, 18.344, 19.931, 22.979에서 특징적 피크를 갖는다.

[0080] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 D는 6.343, 10.940, 12.216, 17.695, 18.344, 18.973, 19.472, 19.931, 21.753, 22.979, 24.685에서 특징적 피크를 갖는다.

[0081] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 D는 6.343, 10.940, 12.216, 12.762, 14.684, 16.167, 16.510, 17.695, 18.344, 18.973, 19.472, 19.931, 21.753, 22.979, 24.306, 24.685, 25.898에서 특징적 피크를 갖는다.

[0082] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 D의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 7에 도시된 바와 같다.

[0083] 본 개시는 하기 어느 한 방법에서 선택되는 전술한 화합물의 결정형 D의 제조방법을 더 제공한다.

[0084] 방법 1:

[0085] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (10)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (10)는 50%메탄올/물, 50%아세토니트릴/메탄올에서 선택되고,

[0086] (b) 결정화시키고;

[0087] 또는, 방법 2:

[0088] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (11)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (11)는 테트라하이드로푸란 또는 클로로포름에서 선택되고,

[0089] (b) 용매 (12)를 가하여 결정화시키고, 상기 용매 (12)는 메탄올에서 선택되고;

[0090] 또는, 방법 3:

[0091] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (13)와 혼합하고, 상기 용매 (13)는 메탄올에서 선택되고,

[0092] (b) 교반하고 슬러리화한다.

[0093] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 D의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0094] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (11), (12) 및 (13)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0095] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 E를 더 제공한다.

[0096] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 E의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 11.591, 17.645, 19.060, 20.066, 20.667, 26.987에서 특징적 피크를 갖는다.

[0097] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 E는 9.261, 10.735, 11.591, 13.946, 17.645, 18.291, 19.060,

20.066, 20.667, 26.987에서 특징적 피크를 갖는다.

[0098] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 E는 8.245, 8.738, 9.261, 10.735, 11.591, 12.056, 13.946, 14.925, 16.922, 17.645, 18.291, 19.060, 20.066, 20.667, 22.474, 24.608, 26.987에서 특징적 피크를 갖는다.

[0099] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 E의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 8에 도시된 바와 같다.

[0100] 본 개시는 하기 어느 한 방법에서 선택되는 전술한 화합물의 결정형 E의 제조방법을 더 제공한다.

[0101] 방법 1:

[0102] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (14)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (14)는 아세토니트릴에서 선택되고,

[0103] (b) 결정화시키고;

[0104] 또는, 방법 2:

[0105] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (15)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (15)는 테트라하이드로푸란에서 선택되고,

[0106] (b) 용매 (16)를 가하여 결정화시키고, 상기 용매 (16)는 아세토니트릴에서 선택된다.

[0107] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 E의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0108] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (14), (15) 및 (16)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0109] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 F를 더 제공한다.

[0110] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.543, 19.405, 22.153에서 특징적 피크를 갖는다.

[0111] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 F는 9.543, 11.421, 14.557, 16.175, 17.886, 19.405, 22.153, 25.821에서 특징적 피크를 갖는다.

[0112] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 F의 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 9에 도시된 바와 같다.

[0113] 본 개시는 하기 어느 한 방법에서 선택되는 전술한 화합물의 결정형 F의 제조방법을 더 제공한다.

[0114] 방법 1:

[0115] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (17)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (17)는 디메틸설폭사이드에서 선택되고,

[0116] (b) 결정화시키고;

[0117] 또는, 방법 2:

[0118] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (18)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (18)는 디메틸설폭사이드에서 선택되고,

[0119] (b) 용매 (19)를 가하여 결정화시키고, 상기 용매 (19)는 물에서 선택된다.

[0120] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 F의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0121] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (17), (18) 및 (19)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0122] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산의 결정형 G를 더 제공한다.

[0123] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 G의 회절각 2Θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴은 9.096, 11.107, 17.239, 17.744에서 특징적 피크를 갖는다.

[0124] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 G는 6.120, 9.096, 11.107, 12.302, 13.387, 17.239, 17.744, 22.984, 23.981, 25.879에서 특징적 피크를 갖는다.

[0125] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 G는 6.120, 9.096, 9.519, 11.107, 12.302, 13.387, 14.833, 17.239, 17.744, 20.302, 20.905, 22.416, 22.984, 23.342, 23.981, 25.879, 28.791에서 특징적 피크를 갖는다.

[0126] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 G의 회절각 2Θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 스펙트럼은 도 10에 도시된 바와 같다.

[0127] 본 개시는 하기 단계,

[0128] (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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산을 용매 (20)와 혼합하고, 교반하여 용해시키거나 가열하여 용해시키고, 상기 용매 (20)는 n-프로판올에서 선택되는 단계,

[0129] (b) 결정화시키는 단계,

[0130] 를 포함하는 전술한 화합물의 결정형 G의 제조방법을 더 제공한다.

[0131] 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물의 결정형 G의 결정화 방법은 교반 결정화, 정적 결정화, 냉각 결정화, 냉각 교반 결정화 또는 휘발 결정화이다.

[0132] 일부 실시형태에 있어서, 본 개시에서 상기 용매 (20)에 사용되는 부피(μL)는 전술한 화합물 질량(mg)의 1 내지 200배일 수 있고, 비제한적인 실시형태에 있어서는 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.

[0133] 또한, 본 개시에서 전술한 결정형의 제조방법은 여과, 세척 또는 건조 중 하나 또는 복수의 단계를 더 포함한다.

[0134] 본 개시는 전술한 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 방법에 의해 제조된 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F와 G, 및 약학적으로 허용 가능한 부형제에서 임의로 선택되는 약용 보조재를 함유하는 약학 조성물을 더 제공한다.

[0135] 본 개시는 전술한 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 방법에 의해 제조된 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F와 G를 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 더 제공한다.

[0136] 본 개시는 GLP-1 수용체와 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의 전술한 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 방법에 의해 제조된 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 조성물의 용도를 더 제공한다.

[0137] 본 개시는 당뇨병을 치료 또는 예방하기 위한 약물의 제조에 있어서의 전술한 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 방법에 의해 제조된 결정형 A, B1, B2, B3, C, D, E, F 또는 G, 또는 전술한 조성물의

용도를 더 제공한다.

[0138] 본 개시에서 상기 "2θ 또는 2θ 각도"는 회절각을 나타내고, θ는 브래그각이고 단위는 ° 또는 도이며, 각 특징적 피크 2θ의 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, 0.20일 수 있다.

[0139] "중국약전" 2015년 판 4부 '9103 약물흡습성 지침'에서 흡습성 특성에 대한 설명과 흡습성 중량 증가의 정의에 따라 다음과 같이 정의한다.

[0140] 조해: 액체를 형성하기에 충분한 물을 흡수하는 것이고;

[0141] 매우 흡습성이 있음: 흡습 중량 증가가 15%보다 작지 않고;

[0142] 흡습성이 있음: 흡습 중량 증가가 15%보다 작지만 2%보다 작지 않고;

[0143] 약간의 흡습성이 있음: 흡습 중량 증가가 2%보다 작지만 0.2%보다 작지 않고;

[0144] 흡습성이 없거나 거의 없음: 흡습 중량 증가가 0.2%보다 작다.

[0145] 본 개시에서 상기 "시차 주사 열량 분석 또는 DSC"는 시료를 승온시키거나 온도를 일정하게 유지하는 과정에서 시료와 기준물질 사이의 온도차이, 열흐름의 차이를 측정하여 열 효과와 관련된 모든 물리적 변화 및 화학적 변화를 특징화하고 시료의 상 변화 정보를 얻는 것을 나타낸다.

[0146] 본 개시에서 상기 건조 온도는 일반적으로 25℃ 내지 100℃이고, 바람직하게는 40℃ 내지 70℃이며, 상압 건조할 수도 있고, 감압 건조할 수도 있으며, 압력은 <-0.08MPa이다.

[0147] 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.

[0148] 본 개시에서 상기 "슬러리화"는 용매에 대한 물질의 용해도가 낮으나 용매에 대한 불순물의 용해도가 좋은 특성을 이용하여 정제하는 방법을 나타내며, 슬러리화 정제를 통해 색을 제거하고 결정형을 변화시키거나 소량의 불순물을 제거할 수 있다.

[0149] 본 개시의 결정형의 제조방법에 사용된 출발물질은 임의의 형태의 화합물일 수 있고, 구체적인 형태는 비정질, 임의의 결정형, 수화물, 용매화물 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0150] 본 개시에서 해당 물질의 함량 등의 수치는 측정 및 계산된 데이터이므로 어느 정도의 오차가 있을 수 있다. 일반적으로 ±10%는 모두 합리적인 오차 범위 내에 속한다. 사용된 문맥에 따라 어느 정도의 오차 변화가 있으며, 상기 오차 변화는 ±10%를 초과하지 않으며 ±9%, ±8%, ±7%, ±6%, ±5%, ±4%, ±3%, ±2% 또는 ±1%일 수 있고, 바람직하게는 ±5%이다.

[0151] 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)-1*H*-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

[0152] 도 1은 실시예 1에서 제조된 화합물 A의 비정질의 XRPD 스펙트럼이다.

도 2는 실시예 3에서 제조된 화합물 A의 결정형 A의 XRPD 스펙트럼이다.

도 3은 실시예 10에서 제조된 화합물 A의 결정형 B1의 XRPD 스펙트럼이다.

도 4는 실시예 15에서 제조된 화합물 A의 결정형 B2의 XRPD 스펙트럼이다.

도 5는 실시예 16에서 제조된 화합물 A의 결정형 B3의 XRPD 스펙트럼이다.

도 6은 실시예 22에서 제조된 화합물 A의 결정형 C의 XRPD 스펙트럼이다.

도 7은 실시예 23에서 제조된 화합물 A의 결정형 D의 XRPD 스펙트럼이다.

도 8은 실시예 28에서 제조된 화합물 A의 결정형 E의 XRPD 스펙트럼이다.

도 9는 실시예 29에서 제조된 화합물 A의 결정형 F의 XRPD 스펙트럼이다.

도 10은 실시예 32에서 제조된 화합물 A의 결정형 G의 XRPD 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0153] 이하, 실시예 또는 실험예를 결합하여 본 개시내용을 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.

[0154] 본 개시의 실험에 사용된 기기에 대한 시험 조건:

[0155] 1. 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

[0156] 기기 모델: Mettler Toledo DSC 3+STARe System

[0157] 퍼지 가스: 질소 가스; 질소 가스 퍼지 속도: 50mL/min

[0158] 승온 속도: 10.0℃/min

[0159] 온도 범위: 25 내지 350℃ 또는 25 내지 300℃

[0160] 2. 분말 X-선 회절 스펙트럼(X-ray powder Diffractometer, XRPD)

[0161] 기기 모델: BRUKER D8 Discover 분말 X-선 회절계

[0162] 광선: 단색 Cu-Kα 광선(l=1.5406)

[0163] 스캐닝 모드: Θ/2Θ, 스캐닝 범위(2Θ 범위): 3 내지 50°

[0164] 전압: 40kV, 전류: 40mA

[0165] 열중량 분석기(Thermogravimetric Analysis, TGA)

[0166] 기기 모델: Mettler Toledo TGA2

[0167] 퍼지 가스: 질소 가스; 질소 가스 퍼지 속도: 50mL/min

[0168] 승온 속도: 10.0℃/min

[0169] 온도 범위: 30 내지 350℃

[0170] 4. DVS는 동적 수분 흡착이다.

[0171] Surface Measurement Systems advantage 2를 사용하여 검출하고, 25℃에서 습도는 50%-95%-0%-95%-50%RH이며, 단계는 10%이고, 판단 기준은 각 기울기 질량 변화 dM/dT가 0.002% 미만인 것이고, TMAX는 360분이며, 2회 순환을 수행한다.

[0172] 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: 디클로로메탄/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.

[0173] 6. 화합물의 구조는 핵자기공명(NMR) 또는/및 질량분석법(MS)에 의해 결정된다. NMR 이동(δ)은 10-6(ppm)의 단위로 제공된다.

[0174] NMR은 Bruker AVANCE NEO 500M을 사용하여 측정하고, 측정 용매는 중수소화 디메틸설폭사이드(DMSO-d6), 중수소화 클로로포름(CDCl3), 중수소화 메탄올(CD3OD)이고, 내부 표준은 테트라메틸실란(TMS)이다.

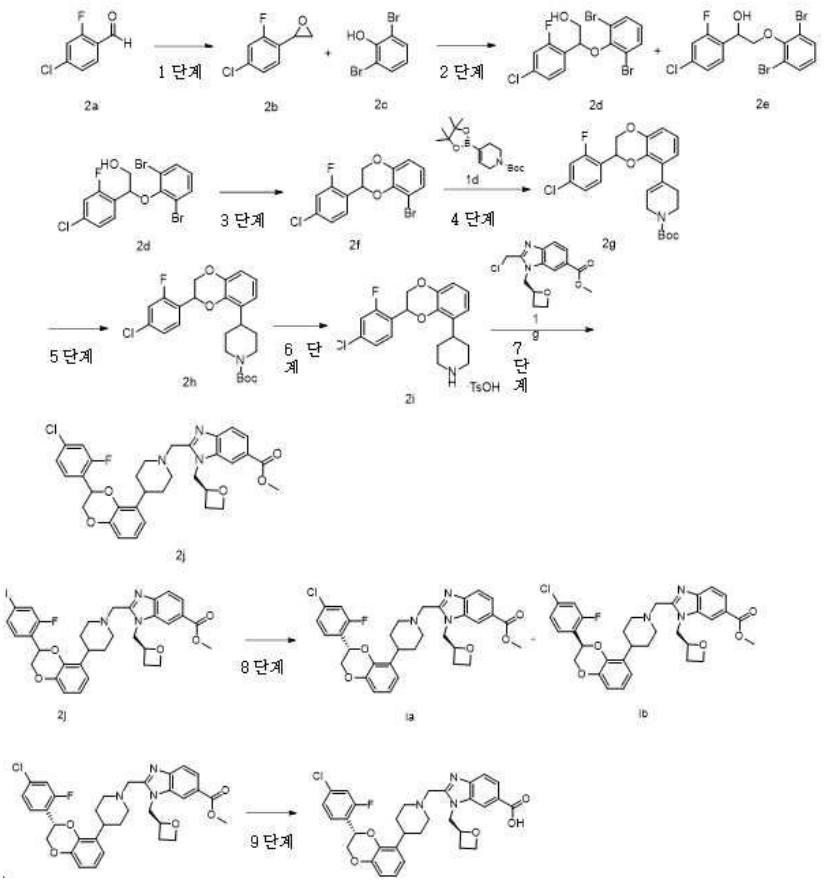
[0175] MS 측정은 Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS 액체 크로마토그래피-질량 분석기(제조업체:

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).

[0176] 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., Chembee Chemicals 등 회사로부터 구입할 수 있다.

[0177] 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.

[0178] **실시예 1:**

[0179] 

[0180] 1단계

[0181] 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)옥시란 **2b**

[0182] 칼륨 tert-부톡사이드(1.70g, 15.14mmol, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.)를 테트라하이드로푸란(30mL)에 가하고, 빙욕 하에 아이오딘화트리메틸설포늄(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.

[0183] ^{1}H 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).

[0184] 2단계

[0185] 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,6-디브로모페녹시)에탄올 **2d**

[0186] 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(2,6-디브로모페녹시)에탄올 **2e**

[0187] 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℃에서 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.

[0188] **2d** MS m/z (ESI):422.9 [M-1].

[0189] **2d** ^{1}H NMR (500 MHz, 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).

[0190] **2e** ^{1}H NMR (500 MHz, 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).

[0191] 3단계

[0192] 8-브로모-2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥세인 **2f**

[0193] 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.

[0194] MS m/z (ESI): 343.1 [M-1].

[0195] ^{1}H 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).

[0196] 4단계

[0197] tert-부틸 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥세인-5-일)

[0198] -5,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트 **2g**

[0199] 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℃에서 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.

[0200] MS m/z (ESI):390.1 [M-55].

[0201] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

[0202] 5단계

[0203] tert-부틸 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트 **2h**

[0204] 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.

[0205] MS m/z (ESI):392.1[M-55].

[0206] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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).

[0207] 6단계

[0208] 4-(3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,3-디하이드로벤조[*b*][1,4]다이옥세인-5-일)피페리딘-p-톨루엔술폰산염 **2i**

[0209] 화합물 **2h**(178mg, 0.40mmol)를 에틸 아세테이트(5mL)에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 일수화물(189mg, 0.99mmol)을 가하고, 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고 감압 농축한 후 조질의 표제 생성물 **2i**(206mg)를 수득하고, 생성물을 정제 없이 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.

[0210] MS m/z (ESI): 348.1 [M+1].

[0211] 7단계

[0212] 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-일메틸)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실레이트 **2j**

[0213] 화합물 **1g**(175mg, 0.59mmol), **2i**(206mg, 0.59mmol)를 아세토니트릴(10mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(410mg, 2.97mmol)을 가하고, 60℃에서 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.

[0214] MS m/z (ESI):606.2 [M+1].

[0215] 8단계

[0216] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실레이트 **Ia**

[0217] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실레이트 **Ib**

[0218] 화합물 **2j**(830mg, 1.37mmol)를 분취용 카이랄 크로마토그래피로 분리(분리 조건: CHIRALPAK IG 250×20mm, 5μm(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.

[0219] 단일 배치 화합물(보다 짧은 머무름 시간 **Ia**): MS m/z(ESI): 606.0 [M+1], 카이랄 HPLC 분석: 머무름 시간 13.653분.

[0220] 단일 배치 화합물(보다 긴 머무름 시간 **Ib**): MS m/z(ESI): 606.0 [M+1], 카이랄 HPLC 분석: 머무름 시간 16.422분.

[0221] 9단계

[0222] 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)-1*H*-벤조[*d*]이미다졸-6-카르복실산(화합물 A)

[0223] **Ia**(415mg, 0.68mmol)를 아세토니트릴과 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, 5μm; 이동상 1: 물(10mmol/L 의 탄산수소암모늄 함유); 이동상 2: 아세토니트릴; 15분 구배: 30% 내지 50%, 유속: 30mL/min)로 정제하여 표제 화합물 A(310mg, 수율: 76.46%)를 수득하였다.

[0224] MS m/z (ESI): 592.2 [M+1].

[0225] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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).

[0226] 시험예 1. GLP-1 수용체의 작용 활성 평가

[0227] 1. 시험 목적

[0228] 본 실험의 목적은 GLP-1 수용체에 대한 화합물 분자의 작용 활성을 시험하고 EC_{50} 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 측정한 형광 신호는 GLP-1 수용체에 작용하는 화합물의 활성을 반영하였다.

[0229] 2. 실험방법

[0230] 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 생존 세포 밀도를 2.5×10^5 세포/mL로 조정하고, 96웰 세포 배양 플레이트(Corning, #3903)에 90μl/웰로 가하였다. 배양 플레이트를 인큐베이터에서 16시간 동안 배양하였다(37℃, 5% CO_2).

[0231] DMSO로 화합물을 용해시키고 초기 농도가 20mM인 스톡 용액으로 조제하였다. 소분자 화합물의 시작 농도는 0.2mM이고, 10개 포인트로 3배 희석하며 11번째 포인트는 DMSO였다. 또 다른 96웰 플레이트를 취하여 각 웰에 95μl의 세포 배양액(DME/F-12+10%FBS)을 가한 다음, 각 웰에 5μl의 상이한 농도의 시험할 시료를 가하고 균일하게 혼합하고, 이어서 세포 배양 플레이트에 10μl/웰의 상이한 농도의 시험할 시료를 가하고, 각 시료에 대해 중복 웰을 사용하였다. 배양 플레이트를 인큐베이터에서 6시간 동안 배양하였다(37℃, 5% CO_2). 96웰 세포 배양 플레이트를 꺼내고 100μl의 ONE-Glo™ 시약을 각 웰에 가하고 실온에서 10분 동안 배양하였다. 마이크로플레이트 리더(EnVision 2105, PE)를 사용하여 화학발광을 측정하였다.

[0232] 3. 데이터 분석

[0233] Microsoft Excel, Graphpad Prism 5를 사용하여 데이터를 처리 및 분석하였다. 화합물의 EC_{50} 값을 수득하였다.

표 1

화합물	EC_{50}(nM)	Emax%
A	0.74	103.02

[0234]

[0235] **실시예 2: 화합물 A의 비정질의 제조**

[0236] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 물을 가하여 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 회절각 2θ 각도로 표시되는 분말 X-선 회절 패턴에는 뚜렷한 특징적 피크가 없고, XRPD 스펙트럼은 도 1에 도시된 바와 같으며, 해당 생성물은 비정질이었다.

[0237] **실시예 3: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0238] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 n-프로판올을 가하여 60℃에서 시료를 투명할 때까지 용해시키고, 온도를 낮춘 후 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 2에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 2에 나타낸 바와 같으며, 이를 결정형 A로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 197.60℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150℃에서 중량 손실은 0.35%였다.

표 2

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	7.654	11.54175	24.6
2	9.587	9.21773	76.5
3	10.216	8.65141	64.3
4	11.812	7.48602	85.1
5	12.645	6.99499	53.0
6	13.956	6.34043	59.5
7	15.488	5.71666	32.9
8	16.503	5.36732	14.0
9	17.541	5.05178	34.1
10	18.204	4.86926	100.0
11	19.462	4.55749	48.1
12	20.041	4.42700	31.4
13	20.697	4.28805	20.9
14	21.477	4.13410	25.3
15	21.812	4.07140	12.3
16	22.615	3.92861	5.6
17	23.404	3.79792	70.4
18	24.533	3.62571	12.0
19	26.618	3.34613	18.0
20	28.168	3.16549	14.2
21	29.406	3.03493	20.6
22	31.044	2.87844	6.1

[0239]

[0240] **실시예 4: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0241] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 THF를 가하며, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 석출이 없으며, 시료를 실온에서 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0242] **실시예 5: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0243] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 니트로메탄을 가하며 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0244] **실시예 6: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0245] 2g의 화합물 A를 칭량하고, 50mL의 n-프로판올을 가하고 65℃에서 교반하여 투명할 때까지 용해시키고, 가열을 정지한 후 천천히 35℃로 온도를 낮추고 5mg의 종결정을 가하여 교반하고, 교반한 후 고체가 석출되며, 계속하여 교반한 후 2 내지 8℃로 옮겨 밤새 교반하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0246] **실시예 7: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0247] 30mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 이소프로판올에 분산시키고, 용액은 백색의 혼탁액이고, 실온에서 3일 동안 슬러리화하고 여과하며 케이크를 수집하고 진공 건조시켰으며, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0248] **실시예 8: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0249] 17g의 화합물 A의 조질의 생성물을 칭량하고, 180mL의 에틸 아세테이트에 가하며, 80℃로 승온시키고 교반하며, 교반 과정에서 점차적으로 고체가 석출되며, 천천히 90mL의 n-헥산을 적가하고, 적가가 완료된 후, 80℃에서 30분 동안 교반하고, 실온으로 자연 냉각시킨 후 빙욕 하에 30분 동안 교반하고 여과하며, 케이크를 수집하고 진공 건조시켰으며, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0250] **실시예 9: 화합물 A의 결정형 A의 제조**

[0251] 30mg의 화합물 A를 칭량하고, 0.3mL의 이소프로필 아세테이트에 분산시키고, 용액은 백색의 혼탁액이고, 실온에서 3일 동안 슬러리화하고 여과하며 케이크를 수집하고 진공 건조시켰으며, 상기 생성물은 결정형 A였다.

[0252] **실시예 10: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0253] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 아세톤을 가하여, 50℃에서 시료를 투명할 때까지 용해시키고, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮추며 휘발하여 결정화시켰다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 3에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 3에 나타낸 바와 같으며, 이를 결정형 B1로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 129.48℃, 140.82℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 160℃에서 중량 손실은 4.62%였다.

표 3

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	8.135	10.85958	46.1
2	8.915	9.91088	40.9
3	10.507	8.41313	36.5
4	11.259	7.85263	77.1
5	11.508	7.68352	64.5
6	12.223	7.23554	32.1
7	13.632	6.49039	23.5
8	15.055	5.88013	2.5
9	16.751	5.28822	30.1
10	17.836	4.96907	29.1
11	19.024	4.66137	100.0
12	19.914	4.45498	18.2
13	20.541	4.32025	27.5
14	22.205	4.00029	23.2
15	22.736	3.90802	31.4
16	23.519	3.77967	11.9
17	24.110	3.68831	15.3
18	24.608	3.61480	13.2
19	25.271	3.52141	46.1
20	26.849	3.31790	26.9
21	31.479	2.83969	12.7
22	33.974	2.63663	7.4

[0254]

[0255] **실시예 11: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0256] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 이소프로판올을 가하며, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0257] **실시예 12: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0258] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 이소펜탄올을 가하며, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0259] **실시예 13: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0260] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 150μL의 THF를 가하며, 투명할 때까지 용해시키고, 물을 600μL까지 가한 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0261] **실시예 14: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0262] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 1,2-디클로로에탄을 가하며, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0263] **실시예 15: 화합물 A의 결정형 B2의 제조**

[0264] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 메틸이소부틸케톤을 가하며, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 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 결정형 B2로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 137.59℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 160℃에서 중량 손실은 9.27%였다.

표 4

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	8.182	10.79687	26.8
2	8.839	9.99636	23.1
3	10.401	8.49870	27.6
4	11.168	7.91604	38.0
5	11.679	7.57135	19.1
6	13.714	6.45179	21.9
7	14.880	5.94899	11.8
8	16.592	5.33854	16.1
9	17.660	5.01800	5.4
10	18.906	4.69018	100.0
11	20.245	4.38291	28.4
12	21.895	4.05608	22.0
13	22.600	3.93119	18.2
14	23.175	3.83491	2.6
15	23.950	3.71262	8.6
16	25.134	3.54026	23.6
17	26.025	3.42103	0.7
18	28.783	3.09926	1.0

[0265]

[0266] **실시예 16: 화합물 A의 결정형 B3의 제조**

[0267] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 에틸 아세테이트를 가하고, 투명할 때까지 용해시키고, 교반한 후 석출시키며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 5에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 5에 나타낸 바와 같으며, 이를 결정형 B3으로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 114.84℃, 146.66℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 160℃에서 중량 손실은 2.08%였다.

표 5

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	8.224	10.74250	31.6
2	8.976	9.84452	36.5
3	10.548	8.38013	87.2
4	11.269	7.84568	86.8
5	11.496	7.69111	100.0
6	12.264	7.21142	27.2
7	13.730	6.44439	20.7
8	14.829	5.96916	26.0
9	16.669	5.31414	10.2
10	17.557	5.04732	61.0
11	18.103	4.89643	42.7
12	19.135	4.63460	87.9
13	19.751	4.49135	72.0
14	20.605	4.30700	71.5
15	21.347	4.15897	11.9
16	22.246	3.99299	13.2
17	22.767	3.90268	47.3
18	23.522	3.77909	29.9
19	24.738	3.59607	35.0
20	25.360	3.50931	50.4
21	26.556	3.35389	36.2
22	26.893	3.31261	26.8
23	28.101	3.17286	14.7

[0268]

[0269] **실시예 17: 화합물 A의 결정형 B3의 제조**

[0270] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 디클로로메탄을 가하여 투명할 때까지 용해시키고, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B3이었다.

[0271] **실시예 18: 화합물 A의 결정형 B3의 제조**

[0272] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 10%물/아세톤 용액을 가하여 투명할 때까지 용해시키고, 온도를 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B3이었다.

[0273] **실시예 19: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0274] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 이소프로필 아세테이트를 가하고, 투명할 때까지 용해시키고, 교반한 후 석출시키며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0275] **실시예 20: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0276] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 프로필렌글리콜메틸에테르를 가하여 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0277] **실시예 21: 화합물 A의 결정형 B1의 제조**

[0278] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 100μL의 p-크실렌을 가하여 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 B1이었다.

[0279] **실시예 22: 화합물 A의 결정형 C의 제조**

[0280] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 톨루엔을 가하여 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 C이고, XRPD 스펙트럼은 도 6에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 6에 나타낸 바와 같다.

표 6

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	5.470	16.14310	20.3
2	10.094	8.75591	49.5
3	11.511	7.68097	100.0
4	12.138	7.28566	27.3
5	14.975	5.91126	21.5
6	15.875	5.57795	37.7
7	17.378	5.09893	47.4
8	17.763	4.98926	30.1
9	18.573	4.77354	34.6
10	19.413	4.56869	27.7
11	20.113	4.41124	63.2
12	22.925	3.87615	31.7
13	23.881	3.72306	26.7
14	24.293	3.63152	10.2
15	26.177	3.40158	17.5
16	28.163	3.16606	17.7
17	28.717	3.10617	10.5
18	32.762	2.73133	3.2

[0281]

[0282] **실시예 23: 화합물 A의 결정형 D의 제조**

[0283] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 메탄올을 가하여 실온에서 슬러리화하고 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 7에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 7에 나타낸 바와 같으며, 이를 결정형 D로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 190.72℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 220℃에서 중량 손실은 1.88%였다.

표 7

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	6.343	13.92358	26.2
2	10.940	8.08076	100.0
3	12.216	7.23929	81.2
4	12.762	6.93106	11.3
5	14.108	6.27234	6.0
6	14.684	6.02784	13.4
7	16.167	5.47814	16.7
8	16.510	5.36508	10.3
9	17.695	5.00836	22.9
10	18.344	4.83242	98.7
11	18.973	4.67364	28.7
12	19.472	4.55500	25.7
13	19.931	4.45122	40.8
14	21.753	4.08237	34.6
15	22.979	3.86716	39.2
16	23.464	3.78836	9.8
17	24.025	3.70110	6.7
18	24.306	3.65900	11.2
19	24.685	3.60363	30.0
20	25.898	3.43751	16.3
21	26.582	3.35059	3.4
22	27.237	3.27149	8.5
23	29.077	3.06854	0.7
24	30.824	2.89855	3.3
25	33.069	2.70669	5.0

[0284]

[0285] **실시예 24: 화합물 A의 결정형 D의 제조**

[0286] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 메탄올:물=1:1인 혼합 용액 500μL를 가하여 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 D였다.

[0287] **실시예 25: 화합물 A의 결정형 D의 제조**

[0288] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 150μL의 THF를 가하여 용해시키고, 메탄올을 800μL까지 가한 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 D였다.

[0289] **실시예 26: 화합물 A의 결정형 D의 제조**

[0290] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 아세토니트릴:메탄올=1:1인 혼합 용액 500μL를 가하여 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 D였다.

[0291] **실시예 27: 화합물 A의 결정형 D의 제조**

[0292] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 50μL의 클로로포름을 가하여 용해시키고, 메탄올을 800μL까지 가한 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 D였다.

[0293] **실시예 28: 화합물 A의 결정형 E의 제조**

[0294] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 500μL의 아세토니트릴 혼합 용액을 가하여 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 8에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 8에 나타낸 바와 같다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 118.74℃, 125.07℃이고, 이를 결정형 E로 정의하였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 170℃에서 중량 손실은 3.50%였다.

표 8

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	8.245	10.71477	11.5
2	8.738	10.11147	9.0
3	9.261	9.54200	15.3
4	10.735	8.23484	24.4
5	11.591	7.62824	32.8
6	12.056	7.33507	8.6
7	13.946	6.34511	12.0
8	14.925	5.93114	8.6
9	15.615	5.67044	1.8
10	16.486	5.37267	5.6
11	16.922	5.23533	9.3
12	17.645	5.02222	36.7
13	18.291	4.84642	16.8
14	19.060	4.65253	54.3
15	20.066	4.42151	100.0
16	20.667	4.29429	32.2
17	21.340	4.16027	1.6
18	22.474	3.95301	12.2
19	23.550	3.77474	6.6
20	24.608	3.61480	9.2
21	25.620	3.47417	7.9
22	26.987	3.30126	37.7
23	28.167	3.16563	7.4

[0295]

[0296] **실시예 29: 화합물 A의 결정형 E의 제조**

[0297] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 150μL의 THF를 가하여 용해시키고, 아세토니트릴을 800μL까지 가한 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 E였다.

[0298] **실시예 30: 화합물 A의 결정형 F의 제조**

[0299] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 50μL의 DMSO를 가하여 용해시키고, 물을 800μL까지 가한 후 고체가 석출되며, 원심분리하고 건조시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 F이고, XRPD 스펙트럼은 도 9에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 9에 나타낸 바와 같다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 111.89℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150℃에서 중량 손실은 3.16%였다.

표 9

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	9.543	9.26054	72.3
2	11.421	7.74124	41.9
3	14.557	6.08008	21.1
4	16.175	5.47532	23.6
5	17.886	4.95510	5.4
6	19.405	4.57054	100.0
7	22.153	4.00940	63.3
8	25.821	3.44759	36.3

[0300]

[0301] **실시예 31: 화합물 A의 결정형 F의 제조**

[0302] 10mg의 화합물 A를 칭량하고 50μL의 DMSO를 가하며, 50℃ 내지 5℃ 사이에서 순환하여 온도를 높이고 낮춘 후 석출이 없으며, 시료를 실온에서 휘발시켜 고체를 수득하였다. 분말 X-선 회절 검출 결과, 상기 생성물은 결정형 F였다.

[0303] **실시예 32: 화합물 A의 결정형 G의 제조**

[0304] 2g의 화합물 A를 칭량하고 50μL의 n-프로판올을 가하며, 65℃에서 교반하여 투명할 때까지 용해시키고, 천천히 5℃로 온도를 낮추고 밤새 교반하며, 원심분리하고, 고체를 60℃에서 1시간 동안 진공 건조시켰다. 분말 X-선 회절 검출 결과, XRPD 스펙트럼은 도 10에 도시된 바와 같고, 이의 특징적 피크의 위치는 표 10에 나타낸 바와 같으며, 이를 결정형 G로 정의하였다. DSC 스펙트럼에 따르면 흡열 피크의 피크 값은 115.06℃, 200.24℃였다. TGA 스펙트럼에 따르면 30 내지 150℃에서 중량 손실은 7.35%였다.

표 10

피크 번호	2θ 값[° 또는 도]	d[Å]	상대 강도%
1	6.120	14.43058	23.4
2	7.360	12.00113	4.7
3	9.096	9.71391	56.6
4	9.519	9.28328	21.6
5	11.107	7.95964	47.9
6	12.302	7.18895	28.9
7	13.387	6.60877	28.9
8	14.833	5.96761	21.8
9	17.239	5.13982	100.0
10	17.744	4.99446	79.9
11	18.958	4.67741	9.0
12	19.627	4.51939	3.3
13	20.302	4.37059	15.0
14	20.905	4.24600	11.2
15	22.416	3.96309	22.0
16	22.984	3.86631	27.0
17	23.342	3.80789	14.7
18	23.981	3.70780	31.5
19	24.814	3.58524	4.5
20	25.104	3.54450	5.5
21	25.879	3.44008	24.3
22	28.791	3.09833	12.2
23	29.663	3.00926	2.1
24	30.304	2.94708	8.5

[0305]

[0306] **시험예 2: 화합물A의 결정형의 흡습성 연구**

[0307] Surface Measurement Systems intrinsic DVS를 사용하고, 25℃에서 고찰 습도 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 11

시험물질	0.0%RH 내지 80.0%RH	결정형
화합물 A의 결정형 A	0.65%	변화 없음
화합물 A의 결정형 D	1.95%	변화 없음

[0308]

[0309] **시험예 3: 화합물A의 결정형의 안정성 연구**

[0310] 화합물의 결정형 A 시료를 개방된 곳에 편평하게 놓고, 광 조사(4500Lux), 고온(40℃, 60℃), 고습(RH 75%, RH 92.5%)의 조건에서의 시료 안정성을 각각 고찰하고, 샘플링 고찰 기간은 30일이었다.

표 12: 결정형 A의 안정성 데이터

조건	시간(일)	순도%	결정형
시작	0	98.7	A
광 조사(4500 Lux)	5	98.7	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A
40℃	5	98.8	A
	10	98.8	A
	30	98.8	A
60℃	5	98.8	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A
75% RH	5	98.7	A
	10	98.7	A
	30	98.7	A
92.5% RH	5	98.8	A
	10	98.7	A
	30	98.8	A

[0311]

표 13: 결정형 D의 안정성 데이터

조건	시간(일)	순도%	결정형
시작	0	98.5	D
광 조사(4500 Lux)	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.6	D
40℃	5	98.4	D
	10	98.5	D
	30	98.5	D
60℃	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.6	D
75% RH	5	98.5	D
	10	98.6	D
	30	98.5	D
92.5% RH	5	98.6	D
	10	98.6	D
	30	98.5	D

[0312]

[0313] 실험 결과에 따르면 화합물A의 결정형 A 및 결정형 D는 우수한 물리적, 화학적 안정성을 갖는 것으로 나타났다.

[0314] **시험예 4: 장기/가속 안정성**

[0315] 화합물A의 결정형의 시료를 알루미늄 호일백에 밀봉하여 각각 25℃/60%RH 및 40℃/75%RH의 조건에 배치하여 안정성을 고찰하였으며, 결과는 다음과 같다.

표 14

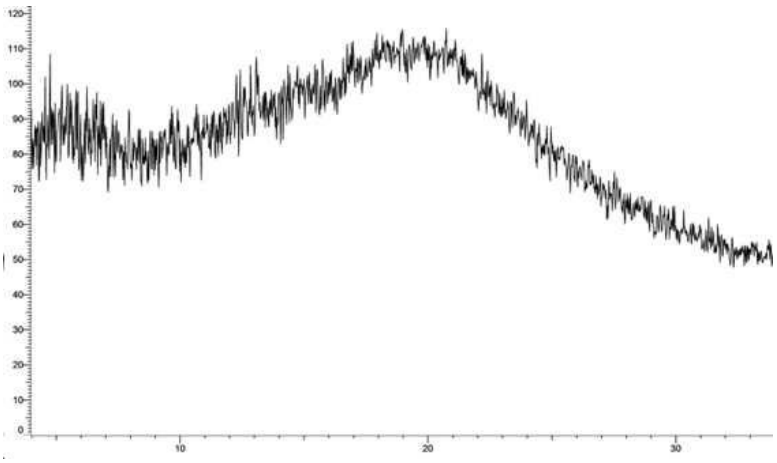
시료	배치 조건	순도%				결정형
		시작	1 개월	3 개월	6 개월	/
결정형 A	25℃/60%RH	99.5	99.5	99.5	99.5	변화 없음
	40℃/75%RH		99.5	99.5	99.5	변화 없음
	배치 조건	순도%				결정형
		시작	1 개월	2 개월	3 개월	/
결정형 D	25℃/60%RH	98.5	98.6	98.6	98.5	변화 없음
	40℃/75%RH		98.6	98.4	98.3	변화 없음

[0316]

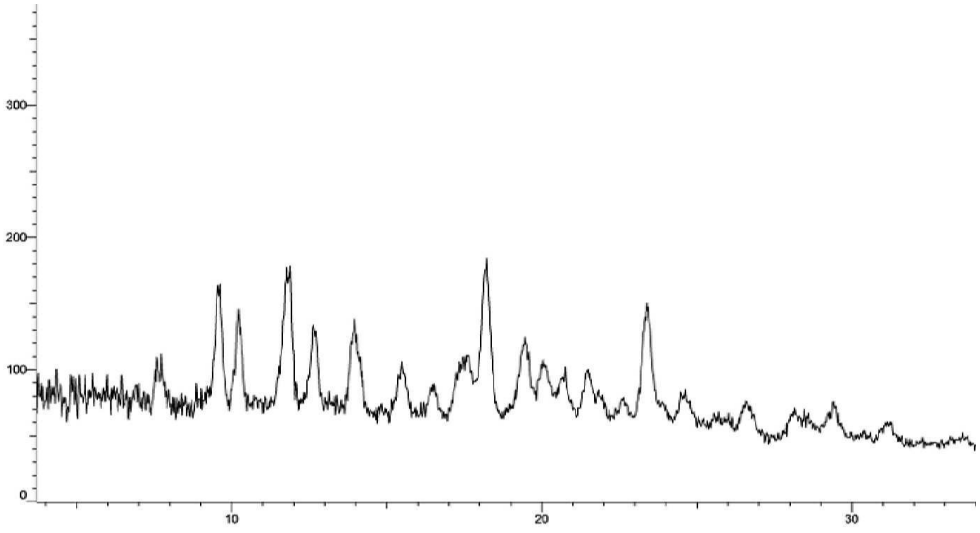
[0317] 실험 결과에 따르면 화합물A의 결정형 A를 6개월 동안 장기 가속 조건에 놓았을 때 물리적 및 화학적 안정성이 우수한 것으로 나타났다. 결정형 D를 3개월 동안 장기 가속 조건에 놓았을 때 물리적 및 화학적 안정성이 우수한 것으로 나타났다.

도면

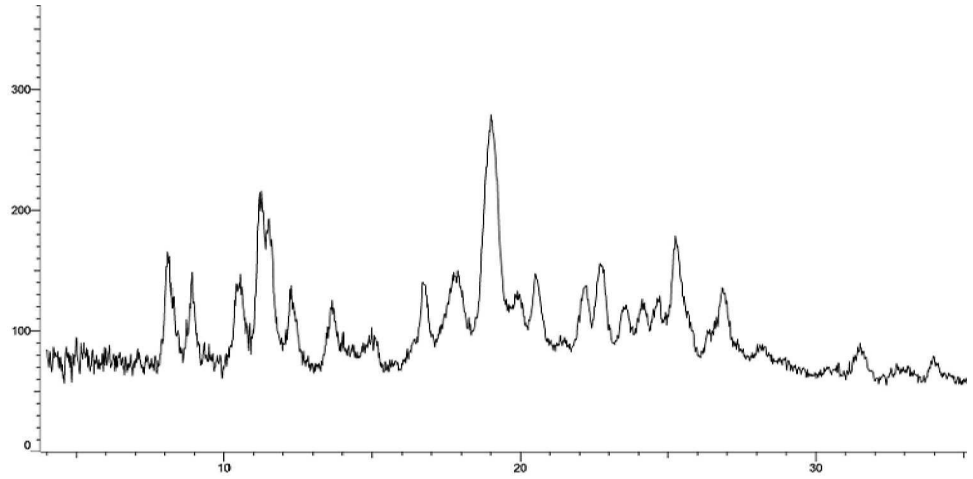
도면1



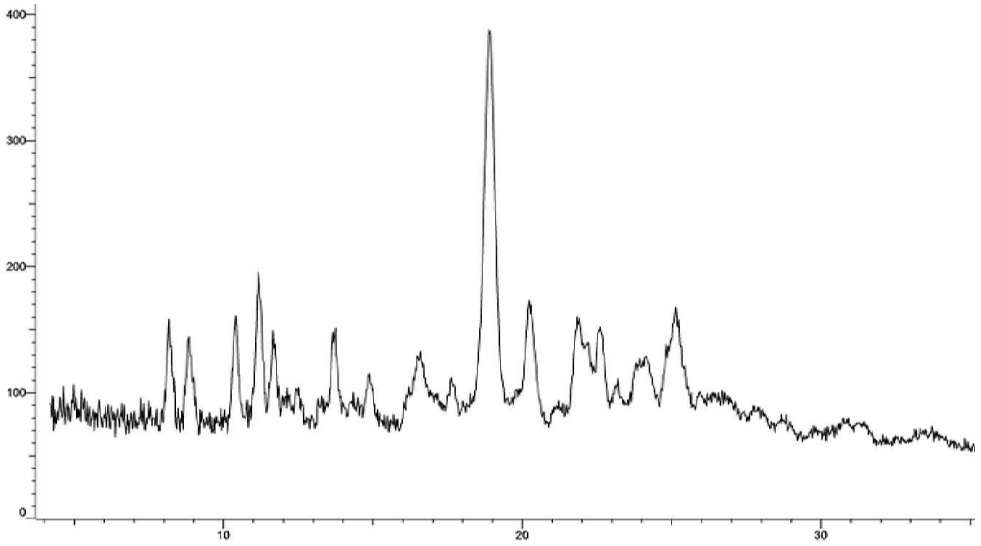
도면2



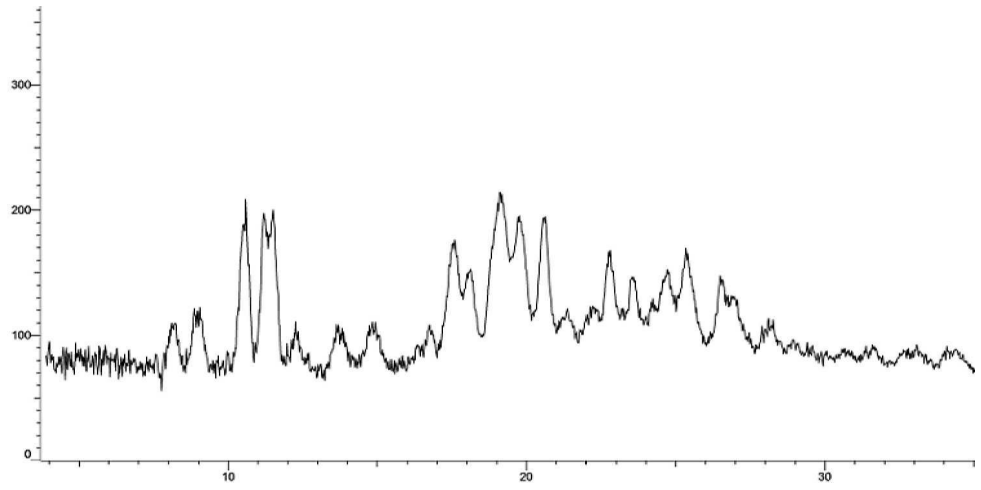
도면3


300
200
100
0
10
20
30

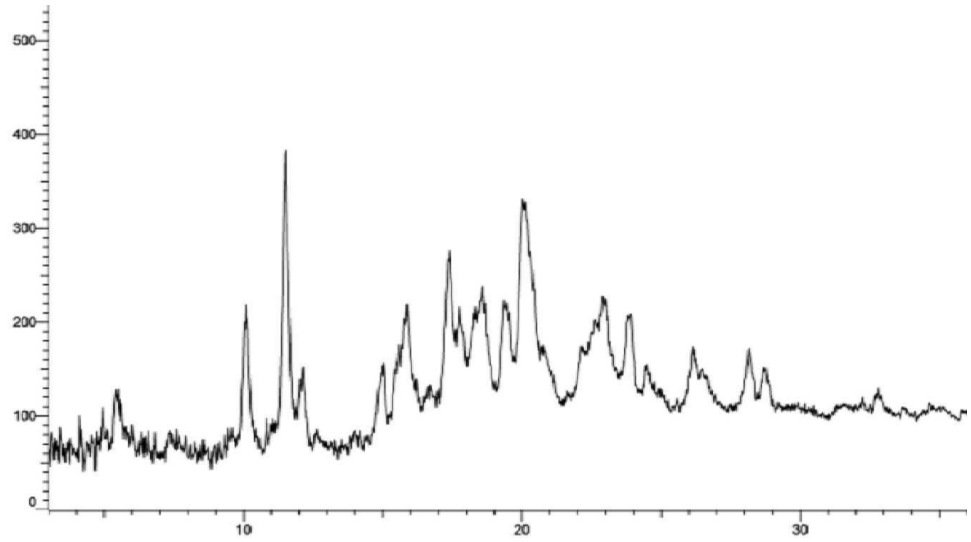
도면4


400
300
200
100
0
10
20
30

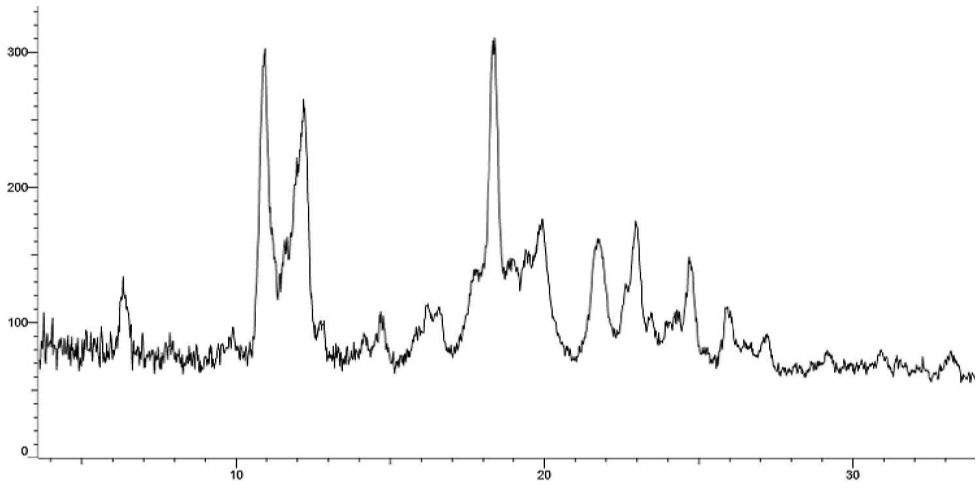
도면5


300
200
100
0
10
20
30

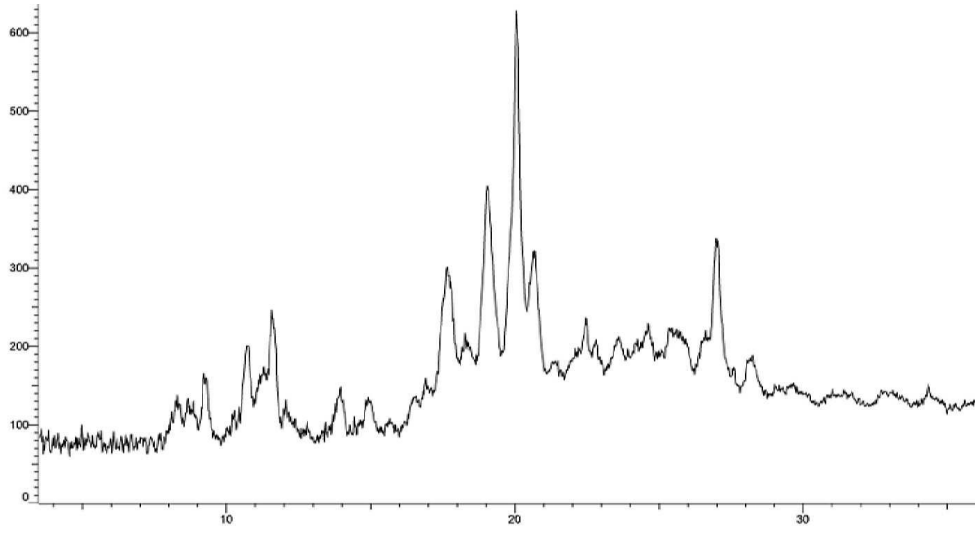
도면6


500
400
300
200
100
0
10
20
30

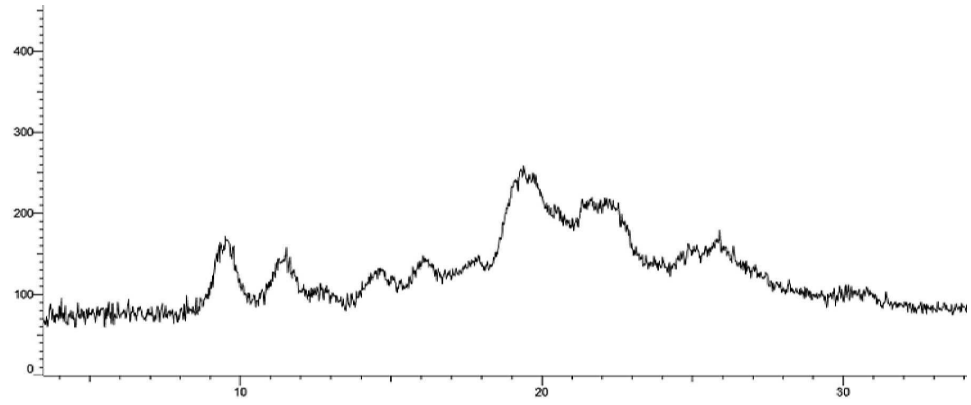
도면7


300
200
100
0
10
20
30

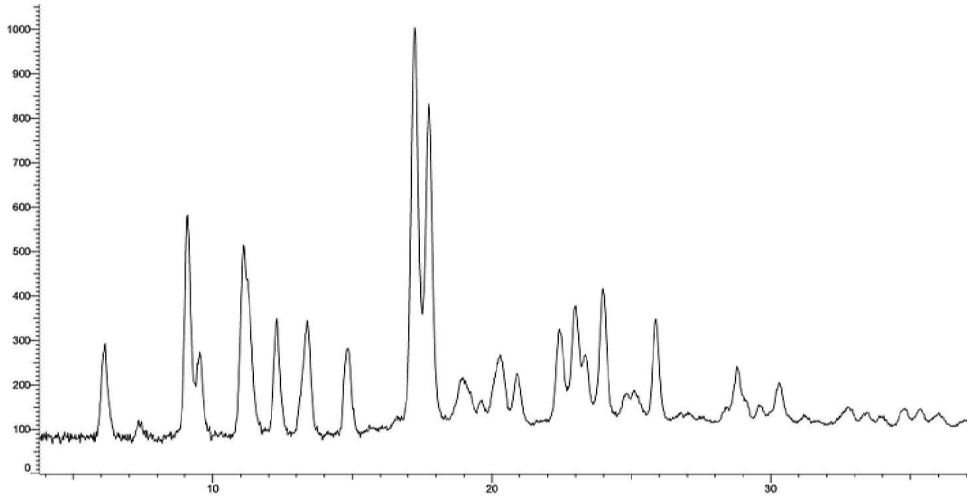
도면8


600
500
400
300
200
100
0
10
20
30

도면9


400
300
200
100
0
10
20
30

도면10


1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
10
20
30