



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월11일
(11) 등록번호 10-2764726
(24) 등록일자 2025년02월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 263/32 (2013.01)
A61K 31/421 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7031251
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월03일
심사청구일자 2022년03월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년10월29일
- (65) 공개번호 10-2020-0139736
- (43) 공개일자 2020년12월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2019/014730
- (87) 국제공개번호 WO 2019/194211
국제공개일자 2019년10월10일
- (30) 우선권주장
JP-P-2018-072717 2018년04월04일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2007058338 A2*
WO2014034958 A1*
WO2017115780 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
오츠카 세이야쿠 가부시카가이샤
일본 도쿄도 지요다쿠 간다츠카사마치 2-9
- (72) 발명자
가나이, 나오히코
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시카가이샤 내
야스토미, 다카유키
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시카가이샤 내
히로타, 료스케
일본 5400021 오사카후 오사카시 주오쿠 오테도리 3-2-27 오츠카 세이야쿠 가부시카가이샤 내
- (74) 대리인
장수길, 이석재

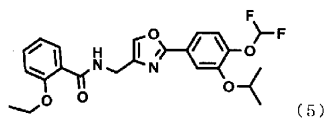
전체 청구항 수 : 총 75 항

심사관 : 김용원

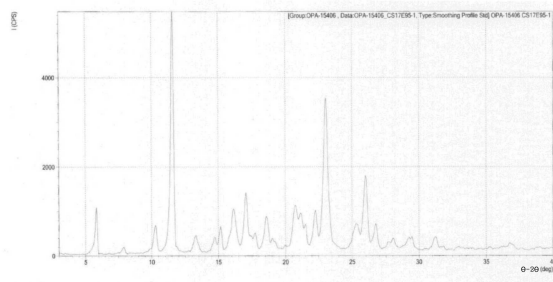
(54) 발명의 명칭 옥사졸 화합물 결정

(57) 요약

PDE4에 대해 특이적인 억제 활성을 가지며 탁월한 안정성을 나타내는 특정 옥사졸 화합물의 결정이 제공된다. 구체적으로, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정이 제공되며, 여기서 결정은 CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 9.6 \pm 0.2, 19.1 \pm 0.2, 및 21.2 \pm 0.2의 회절각 2 θ (°)에 피크를 갖는다.



대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/06 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 17/02 (2018.01)

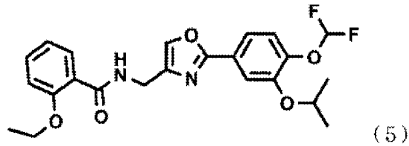
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정이며,



CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 9.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 및 21.2 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^\circ$)에 피크를 갖는 결정.

청구항 2

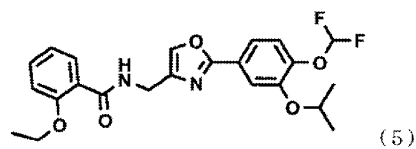
제1항에 있어서, CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 12.6 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 및 26.0 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 회절각 2θ ($^\circ$)에 1, 2 또는 3개의 피크를 추가로 갖는 결정.

청구항 3

제2항에 있어서, CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 10.4 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 및 27.6 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 회절각 2θ ($^\circ$)에 1개 이상의 피크를 추가로 갖는 결정.

청구항 4

화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정이며,



브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , 및 754 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에 적외선 흡수 밴드를 갖는 결정.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , 및 754 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에 적외선 흡수 밴드를 갖는 결정.

청구항 6

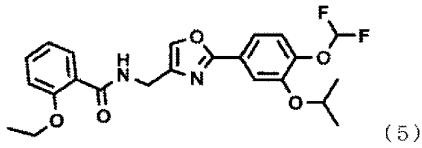
제4항에 있어서, 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 , 및 627 ± 2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 파수 (cm^{-1})에 1개 이상의 적외선 흡수 밴드를 추가로 갖는 결정.

청구항 7

제1항 내지 제4항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 75 내지 90 $^\circ\text{C}$ 의 융점을 갖는 결정.

청구항 8

화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정이며,



75 내지 90℃의 용점을 갖는 결정.

청구항 9

제5항에 있어서, 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 1601±2, 1537±2, 1302±2, 1234±2, 1107±2, 1026±2, 및 627±2로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 파수 (cm⁻¹)에 1개 이상의 적외선 흡수 밴드를 추가로 갖는 결정.

청구항 10

제5항에 있어서, 75 내지 90℃의 용점을 갖는 결정.

청구항 11

제1항 내지 제4항, 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른 결정을 포함하는, 습진 또는 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

제5항에 따른 결정을 포함하는, 습진 또는 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

제7항에 따른 결정을 포함하는, 습진 또는 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 14

제9항에 따른 결정을 포함하는, 습진 또는 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 15

제10항에 따른 결정을 포함하는, 습진 또는 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 아토피성 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 아토피성 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 아토피성 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 아토피성 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서, 아토피성 피부염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 21

제11항에 있어서, 연고인 제약 조성물.

청구항 22

제12항에 있어서, 연고인 제약 조성물.

청구항 23

제13항에 있어서, 연고인 제약 조성물.

청구항 24

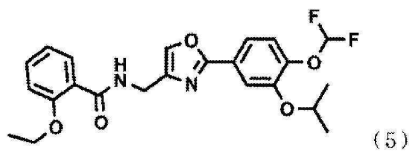
제14항에 있어서, 연고인 제약 조성물.

청구항 25

제15항에 있어서, 연고인 제약 조성물.

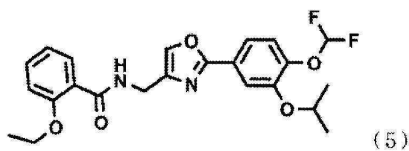
청구항 26

제1항 내지 제4항, 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른 결정을 용해시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법.



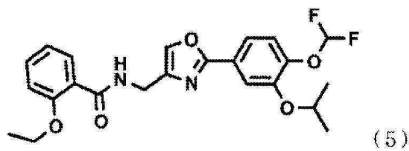
청구항 27

제5항에 따른 결정을 용해시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법.



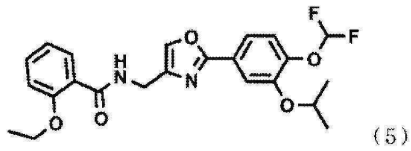
청구항 28

제7항에 따른 결정을 용해시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법.



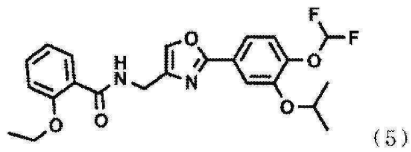
청구항 29

제9항에 따른 결정을 용해시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법.



청구항 30

제10항에 따른 결정을 용해시키는 것을 포함하는, 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제조하는 방법.



청구항 31

제26항에 있어서, 결정의 용점 이상의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 85℃ 이상 및 91℃ 이하의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 33

제26항에 있어서,

결정을 용매에 용해시키는 단계; 및

상기 용해된 결정을 함유하는 용매를 연고 베이스와 혼합하는 단계를 포함하는

제조 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 제약 조성물 중에 용해된 결정을 함유하는 용매가 연고 베이스 중에 액적의 형태로 용해 또는 분산된 것인 제조 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 용매가 실온에서 액체인 극성 화합물인 제조 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 연고 베이스가 탄화수소를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 연고 베이스가 적어도 밀랍을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 38

제34항에 있어서, 액적이 100 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 39

제26항에 있어서, 연고의 제조 방법인 제조 방법.

청구항 40

제27항에 있어서, 결정의 용점 이상의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 85℃ 이상 및 91℃ 이하의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 42

제27항에 있어서,
결정을 용매에 용해시키는 단계; 및
상기 용해된 결정을 함유하는 용매를 연고 베이스와 혼합하는 단계를 포함하는
제조 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 제약 조성물 중에 용해된 결정을 함유하는 용매가 연고 베이스 중에 액적의 형태로 용해 또는 분산된 것인 제조 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 용매가 실온에서 액체인 극성 화합물인 제조 방법.

청구항 45

제42항에 있어서, 연고 베이스가 탄화수소를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 46

제42항에 있어서, 연고 베이스가 적어도 밀랍을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 47

제43항에 있어서, 액적이 100 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 48

제27항에 있어서, 연고의 제조 방법인 제조 방법.

청구항 49

제28항에 있어서, 결정의 용점 이상의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 85℃ 이상 및 91℃ 이하의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 51

제28항에 있어서,
결정을 용매에 용해시키는 단계; 및
상기 용해된 결정을 함유하는 용매를 연고 베이스와 혼합하는 단계를 포함하는
제조 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제약 조성물 중에 용해된 결정을 함유하는 용매가 연고 베이스 중에 액적의 형태로 용해 또는 분산된 것인 제조 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 용매가 실온에서 액체인 극성 화합물인 제조 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 연고 베이스가 탄화수소를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 55

제51항에 있어서, 연고 베이스가 적어도 밀랍을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 액적이 100 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 57

제28항에 있어서, 연고의 제조 방법인 제조 방법.

청구항 58

제29항에 있어서, 결정의 융점 이상의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 85 $^{\circ}\text{C}$ 이상 및 91 $^{\circ}\text{C}$ 이하의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 60

제29항에 있어서,

결정을 용매에 용해시키는 단계; 및

상기 용해된 결정을 함유하는 용매를 연고 베이스와 혼합하는 단계를 포함하는

제조 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 제약 조성물 중에 용해된 결정을 함유하는 용매가 연고 베이스 중에 액적의 형태로 용해 또는 분산된 것인 제조 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 용매가 실온에서 액체인 극성 화합물인 제조 방법.

청구항 63

제60항에 있어서, 연고 베이스가 탄화수소를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 64

제60항에 있어서, 연고 베이스가 적어도 밀랍을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 액적이 100 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 66

제29항에 있어서, 연고의 제조 방법인 제조 방법.

청구항 67

제30항에 있어서, 결정의 용점 이상의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 85℃ 이상 및 91℃ 이하의 온도에서 가열함으로써 결정을 용매 중에 용해시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 69

제30항에 있어서,

결정을 용매에 용해시키는 단계; 및

상기 용해된 결정을 함유하는 용매를 연고 베이스와 혼합하는 단계를 포함하는

제조 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 제약 조성물 중에 용해된 결정을 함유하는 용매가 연고 베이스 중에 액적의 형태로 용해 또는 분산된 것인 제조 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 용매가 실온에서 액체인 극성 화합물인 제조 방법.

청구항 72

제69항에 있어서, 연고 베이스가 탄화수소를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 73

제69항에 있어서, 연고 베이스가 적어도 밀랍을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 74

제70항에 있어서, 액적이 100 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 75

제30항에 있어서, 연고의 제조 방법인 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 옥사졸 화합물의 신규 결정, 그의 제조 방법 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] PTL 1 및 2는 포스포디에스테라제 4 (PDE4)에 대해 특이적인 억제 활성을 갖는 옥사졸 화합물, 및 옥사졸 화합물의 제조 방법을 보고한다. PDE4는 염증 세포에서 우세하다. PDE4의 억제는 세포내 cAMP 수준을 상승시키고, 상승된 cAMP 수준은 TNF-α, IL-23, 또는 기타 염증성 시토카인의 발현 조절을 통해 염증성 반응을 하향조절한다. cAMP 수준의 상승은 또한 항-염증성 시토카인, 예컨대 IL-10을 증가시킨다. 따라서, 옥사졸 화합물은 항

염증제로서 사용되기에 적합한 것으로 생각된다. 예를 들어, 옥사졸 화합물은 아토피성 피부염을 포함한, 습진 또는 피부염을 감소시키거나 제거하는데 유용한 것으로 여겨진다. PTL 3은 PDE4에 대해 특이적인 억제 활성을 갖는 옥사졸 화합물을 안정적으로 함유하고, 피부에 효율적으로 흡수될 수 있는 연고를 개시한다. PTL 1 내지 3의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0003] 인용 문헌 목록
- [0004] 특허 문헌
- [0005] PTL 1: W02007/058338 (JP2009-515872A)
- [0006] PTL 2: W02014/034958 (JP2015-528433A)
- [0007] PTL 3: W02017/115780

발명의 내용

해결하려는 과제

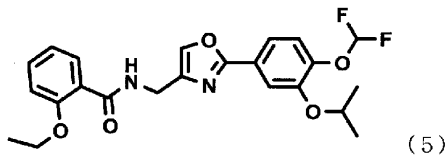
[0008] 본 발명의 목적은 PDE4에 대해 특이적인 억제 활성을 가지며, 보다 우수한 안정성을 나타내는 옥사졸 화합물 (구체적으로, 하기 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물)의 결정을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은 PDE4에 대해 억제 활성을 갖는 특정 옥사졸 화합물을 사용하여 이전에 보고되지 않았던 신규 유형의 결정을 제조하는 방법을 발견하였고, 상기 신규 유형의 결정이 탁월한 안정성을 갖는다는 것을 또한 발견하였다. 본 발명자들은 추가의 변형을 수행하여, 본 발명을 완성시켰다.

[0010] 구체적으로, 본 발명은, 예를 들어, 하기의 주제를 포함한다.

[0011] 항목 1. 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정.

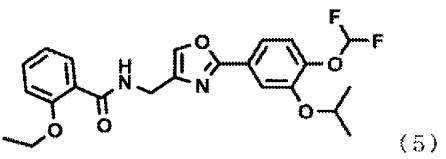


[0012] 여기서 결정은 CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 9.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 및 21.2 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^\circ$)에 피크를 갖는다.

[0014] 항목 2. 항목 1에 있어서, CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 12.6 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 및 26.0 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 회절각 2θ ($^\circ$)에 1, 2 또는 3개의 피크를 추가로 갖는 결정.

[0015] 항목 3. 항목 2에 있어서, CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 10.4 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 및 27.6 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 회절각 2θ ($^\circ$)에 1개 이상의 피크를 추가로 갖는 결정.

[0016] 항목 4. 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정.



[0017] 여기서 결정은 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , 및 754 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에 적외선 흡수 밴드를 갖는다.

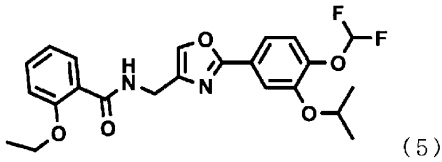
[0019] 항목 5. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트

럼에서 3380±5, 2980±5, 1651±2, 1501±2, 1258±2, 1121±2, 및 754±2의 파수 (cm⁻¹)에 적외선 흡수 밴드를 갖는 결정.

[0020] 항목 6. 항목 4 또는 5에 있어서, 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 1601±2, 1537±2, 1302±2, 1234±2, 1107±2, 1026±2, 및 627±2로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 파수 (cm⁻¹)에 1개 이상의 적외선 흡수 밴드를 추가로 갖는 결정.

[0021] 항목 7. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 75 내지 90℃의 용점을 갖는 결정.

[0022] 항목 8. 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정.



[0023]

[0024] 여기서, 결정은 75 내지 90℃의 용점을 갖는다.

[0025] 항목 9. 항목 1 내지 8 중 어느 하나에 따른 결정을 포함하는 제약 조성물.

[0026] 항목 10. 항목 9에 있어서, 습진 또는 피부염 (바람직하게는 아토피성 피부염)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

[0027] 항목 11. 항목 9 또는 10에 있어서, 연고인 제약 조성물.

발명의 효과

[0028] PDE4에 대해 억제 활성을 갖는 특정 옥사졸 화합물의 보다 안정한 결정이 제공될 수 있다. 특히, 상기 결정은 통상적인 특정 옥사졸 화합물의 결정보다 높은 용점을 갖기 때문에, 높은 열 안정성을 가지며 유리하다.

도면의 간단한 설명

[0029] [도 1] 도 1은 CuKα 특성 X선을 사용하여 측정된 화합물 (5)의 유형 A 결정의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[도 2] 도 2는 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 화합물 (5)의 유형 A 결정의 적외선 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

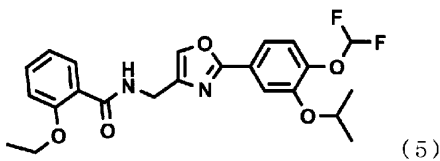
[도 3] 도 3은 CuKα 특성 X선을 사용하여 측정된 화합물 (5)의 유형 B 결정의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[도 4] 도 4는 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 화합물 (5)의 유형 B 결정의 적외선 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명의 실시양태는 하기에 상세히 설명된다.

[0031] 본 발명에서의 옥사졸 화합물의 결정은 하기 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물의 결정을 포함한다.



[0032]

[0033] 옥사졸 화합물은 PDE4에 대해 특이적인 억제 활성을 가지며, 항염증제 등으로서 효과적이다. 본 명세서에서는 화학식 (5)에 의해 나타내어지는 옥사졸 화합물이 때때로 화합물 (5)로 지칭된다. 화합물 (5)는 N-[2-(4-플루오로 메톡시-3-이소프로폭시 페닐)옥사졸-4-일메틸]-2-에톡시벤즈아미드이다.

[0034] 화합물 (5)는 공지된 방법 (예를 들어 PTL 1 내지 3 중 어느 하나에 기재된 방법)에 의해 제조될 수 있다. 그

러나, 공지된 방법에 의해 제조된 화합물 (5)의 결정 형태는 본 발명에 포함되는 화합물 (5)의 결정 형태와는 상이하다. 본 명세서에서, 전자의 결정 형태는 때때로 유형 A로 지칭되고, 후자의 결정 형태는 때때로 유형 B로 지칭된다. 구체적으로, 공지된 방법에 의해 제조된 화합물 (5)의 결정은 유형 A 결정이며, 본 발명에 포함되는 화합물 (5)의 결정은 유형 B 결정이다.

[0035] 유형 B 결정은 하기 특징 중 1개 이상을 갖는 화합물 (5)의 결정이다. 하기의 특징 (i) 내지 (iii) 중에서, 유형 B 결정은 바람직하게는 적어도 1개의 특징을 가지며, 보다 바람직하게는 적어도 2개의 특징 (즉, 특징 (i) 및 (ii), 특징 (ii) 및 (iii), 또는 특징 (iii) 및 (i))을 가지며, 보다 더 바람직하게는 3개의 특징 모두를 갖는다.

[0036] 특징 (i): 특징적인 X선 분말 회절 패턴

[0037] 유형 B 결정은 바람직하게는 CuK α 특성 X선에 의해 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 9.6 ± 0.2 , 19.1 ± 0.2 , 및 21.2 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에 피크를 갖는다. 이들 3개의 피크 중에서, 바람직하게는 19.1 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크 (때때로 피크 [12]로 지칭됨)의 강도가 가장 낮다. 바람직하게는 21.2 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크 (때때로 피크 [16]으로 지칭됨)의 강도가 가장 크다. 9.6 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크는 때때로 피크 [2]로 지칭된다.

[0038] 피크 [12] 및 피크 [16]의 강도의 비 (피크 [16]/피크 [12])는 바람직하게는 약 1.5 내지 2.5, 보다 바람직하게는 약 1.6 내지 2.4 또는 1.7 내지 2.3, 보다 더 바람직하게는 약 1.8 내지 2.2 또는 약 1.9 내지 2.1이다. 피크 [12] 및 피크 [2]의 강도의 비 (피크 [2]/피크 [12])는 바람직하게는 약 1.5 내지 1.75이다.

[0039] 상기 3개의 피크 (피크 [2], [12], 및 [16])에 더하여, 12.6 ± 0.2 , 22.8 ± 0.2 , 및 26.0 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에 1, 2 또는 3개의 피크를 갖는 것이 추가로 바람직하다. 12.6 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크는 때때로 피크 [6]으로 지칭된다. 22.8 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크는 때때로 피크 [18]로 지칭된다. 26.0 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에서의 피크는 때때로 피크 [20]으로 지칭된다.

[0040] 가장 바람직한 실시양태에서, 피크 [2], [12] 및 [16]에 더하여, 유형 B 결정은 피크 [6], [18], 및 [20] 모두를 갖는다. 이 경우에, 피크 [6], [18], 및 [20] 각각의 강도는 바람직하게는 피크 [12]의 강도보다 낮다. 또한, 피크 [20]의 강도가 피크 [6], [18], 및 [20]의 강도 중에서 가장 큰 것이 바람직하다.

[0041] 상기 4 내지 6개의 피크 (피크 [2], [12], 및 [16]의 3개의 피크; 및 피크 [6], [18], 및 [20]으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 피크)에 더하여, 10.4 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 및 27.6 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상 (2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에 1개 이상의 피크를 갖는 것이 추가로 바람직하다. 이들 1 내지 7개의 피크 각각의 강도는 바람직하게는 상기 언급된 4 내지 6개 피크 각각의 강도보다 낮다. 특히 바람직한 것은 피크 [2], [12], [16], 및 피크 [6], [18], 및 [20]; 뿐만 아니라, 10.4 ± 0.2 , 11.9 ± 0.2 , 15.0 ± 0.2 , 15.9 ± 0.2 , 19.7 ± 0.2 , 24.7 ± 0.2 , 및 27.6 ± 0.2 의 회절각 2θ ($^{\circ}$)에 피크를 갖는 유형 B 결정이다.

[0042] 특징 (ii): 특징적인 적외선 흡수 스펙트럼

[0043] 유형 B 결정은 바람직하게는 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , 및 754 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에 적외선 흡수 밴드를 갖는다. 이들 적외선 흡수 밴드 중에서, 1651 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에서의 적외선 흡수 밴드는 특히 유형 B 결정에 대해 특징적인 밴드이다. 이들 적외선 흡수 밴드는 하기에서 보다 구체적으로 설명되는 화합물 (5)에 존재하는 특징적인 관능기의 적외선 흡수로부터 유래된다. (하기 설명에서, 슬래시 "/"의 우측에 기재된 파장은 하기에 기재된 유형 A 결정의 적외선 흡수 밴드의 파장임).

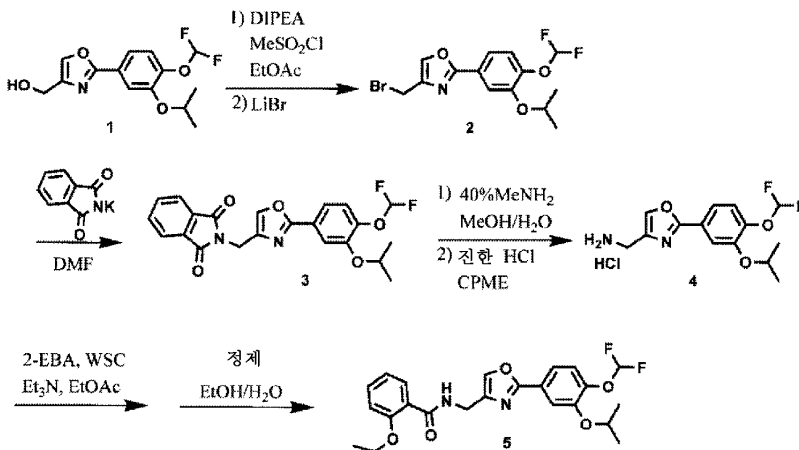
[0044] 3380 (cm^{-1}): 2급 아미드 N-H 신축 진동

[0045] 2980 (cm^{-1}): $-\text{CH}_2$ 신축 진동

[0046] $1651/1643$ (cm^{-1}): 아미드 C=O 신축 진동

[0047] $1501/1503$ (cm^{-1}): 방향족 C=C 신축 진동

- [0048] 1258/1261, 1121/1119 (cm⁻¹): -CF₂ 신축 진동
- [0049] 754/758 (cm⁻¹): 벤젠 C-H 면외 변각 진동
- [0050] 이러한 특징적인 적외선 흡수 밴드에 더하여, 유형 B 결정은 바람직하게는 1601±2, 1537±2, 1302±2, 1234±2, 1107±2, 1026±2, 및 627±2로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 (2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의) 파수 (cm⁻¹)에 1개 이상의 적외선 흡수 밴드를 갖는다.
- [0051] 적외선 흡수 스펙트럼에서, 1개 이상의 (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13개의) 적외선 흡수 밴드의 파수 (cm⁻¹)의 오차는 ±4, ±3, ±2, 또는 ±1일 수 있다.
- [0052] 특징 (iii): 특징적인 용점
- [0053] 유형 B 결정의 용점은 바람직하게는 75 내지 90℃이다. 이 범위의 하한은 76℃, 77℃, 78℃, 79℃, 또는 80℃일 수 있다. 이 범위의 상한은 89℃, 88℃, 87℃, 86℃, 85℃, 또는 84℃일 수 있다. 용점은 바람직하게는 77 내지 88℃, 보다 바람직하게는 78 내지 86℃, 보다 더 바람직하게는 79 내지 85℃, 특히 바람직하게는 80 내지 84℃이다.
- [0054] 용점은 일본 약전, 제17판, 섹션 2.60의 방법 1에 따라 측정된 값이다.
- [0055] 유형 B 결정은, 유형 A 결정을 실온보다 높은 온도에서 장기간 동안 정치함으로써 제조할 수 있다. 보다 구체적으로, 유형 B 결정은 유형 A 결정을 바람직하게는 40 내지 60℃, 보다 바람직하게는 45 내지 55℃, 보다 더 바람직하게는 48 내지 52℃에서, 바람직하게는 3개월 이상, 보다 바람직하게는 4개월 이상, 또는 5개월 이상 동안 정치함으로써 제조할 수 있다. 정치 기간의 상한은 유형 B 결정이 얻어지는 한 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 약 6 또는 7개월이다. 유형 A 결정은 바람직하게는 밀봉된 용기 또는 치밀하게 밀봉된 용기에 정치된다. 또한, 유형 A 결정은 바람직하게는 광에 의해 영향받지 않는 상태 (특히, 광-차폐 상태; 보다 구체적으로, 광-차단 호박색 병) 하에 정치된다.
- [0056] 유형 A 결정은 상기된 바와 같은 공지된 방법에 의해, 예를 들어 PTL 1 내지 3 중 어느 하나에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다. 특별한 제한은 없지만, 유형 A 결정은 PTL 3에 기재된 반응식에 따라 화합물 (5)를 제조하고, 화합물 (5)의 결정을 침전시킴으로써 제조할 수 있다. 생성된 침전 결정을 건조시킨 다음, 유형 A 결정으로서 사용할 수 있다. 건조된 유형 A 결정은, 장기간 동안 실온보다 높은 온도에서 정치시켜 유형 B 결정의 제조에 사용하기 위한 유형 A 결정으로서 특히 바람직하다.



- [0057]
- [0058] *DIPEA: 디이소프로필에틸아민, CPME: 시클로펜틸 메틸 에테르,
- [0059] DMF: N,N-디메틸포름아미드, 2-EBA: 2-에톡시벤조산,
- [0060] WSC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드
- [0061] 유형 A 결정의 X선 분말 회절 패턴, 적외선 흡수 스펙트럼 및 용점은 하기에 기재된다. 유형 A 결정은 특히 CuK α 특성 X선을 사용하여 측정된 X선 분말 회절 패턴에서 5.8±0.2, 11.6±0.2, 17.1±0.2, 23.1±0.2, 및 26.1±0.2의 회절각 2 θ (°)에 특징적인 피크를 갖는다. 유형 A 결정은 추가로 10.2±0.2, 13.2±0.2, 16.1

± 0.2 , 18.5 ± 0.2 , 22.2 ± 0.2 , 및 26.7 ± 0.2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 회절각 2θ ($^\circ$)에 1개 이상의 피크를 가질 수 있다. 유형 A 결정은 특히 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해 측정된 적외선 흡수 스펙트럼에서 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1643 ± 2 , 1503 ± 2 , 1261 ± 2 , 1119 ± 2 , 및 758 ± 2 의 파수 (cm^{-1})에 적외선 흡수 밴드를 갖는다. 유형 A 결정은 추가로 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1296 ± 2 , 1229 ± 2 , 1047 ± 2 , 939 ± 2 , 및 617 ± 2 로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 파수 (cm^{-1})에 1개 이상의 적외선 흡수 밴드를 가질 수 있다. 유형 A 결정의 용점 (일본 약전, 제17판, 섹션 2.60의 방법 1에 따라 측정됨)은 약 56 내지 60°C 이다.

- [0062] 본 발명은 또한 유형 B 결정을 함유하는 제약 조성물을 포함한다. 제약 조성물은, 예를 들어, 제약상 허용되는 담체 및 유형 B 결정을 함유한다. 이러한 담체는 특별히 제한되지 않고, 공지된 담체가 사용될 수 있다. 제약 조성물은 때때로 본 발명의 제약 조성물로 지칭된다.
- [0063] 본 발명의 제약 조성물은 습진 및 피부염의 감소 또는 제거에 특히 효과적이고, 특히 아토피성 피부염의 감소 또는 제거에 효과적이다. 본 발명의 제약 조성물은 이들 질환의 예방제 및/또는 치료제로서 사용될 수 있다.
- [0064] 본 발명의 제약 조성물의 형태는 특별히 제한되지 않는다. 그 예로는 피부에 대해 외부적으로 적용되는 작용제, 경구 제제, 주사 등이 포함된다. 이들 중에서, 피부에 대해 외부적으로 적용되는 작용제가 바람직하고, 연고가 특히 바람직하다. 연고에서, 유형 B 결정 (I)은 베이스 성분내 용해되어 있고, 베이스 성분은 화합물 (5)를 용해시키기 위한 용매 (II) 및 연고 베이스 (III)를 포함하는 것이 바람직하다.
- [0065] 용해된 유형 B 결정 (I)을 함유하는 용매 (II)가 연고 베이스 (III) 중에 용해되거나 또는 액적의 형태로 분산되어 있는 연고가 보다 바람직하다.
- [0066] 유형 B 결정 (I)은 가열에 의해 용매 (II) 중에 용해될 수 있다. 유형 B 결정 (I)은 바람직하게는 유형 B 결정의 용점보다 높은 온도에서의 가열에 의해 용해된다. 예를 들어, 가열 및 용해는 75°C 이상, 76°C 이상, 77°C 이상, 78°C 이상, 79°C 이상, 80°C 이상, 81°C 이상, 82°C 이상, 83°C 이상, 84°C 이상, 85°C 이상, 86°C 이상, 87°C 이상, 88°C 이상, 89°C 이상, 또는 90°C 이상에서 수행될 수 있다. 화합물 (5)의 효과가 달성되는 한, 가열 온도의 상한은 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 온도는 100°C 이하, 99°C 이하, 98°C 이하, 97°C 이하, 96°C 이하, 95°C 이하, 94°C 이하, 93°C 이하, 92°C 이하, 또는 91°C 이하이다.
- [0067] 특별한 제한이 없지만, 유형 B 결정 (I)은 연고 100 중량부 당 바람직하게는 0.01 내지 10 중량부, 보다 바람직하게는 0.05 내지 7.5 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.1 내지 5 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0068] 상기 언급된 바와 같이, 유형 B 결정 (I)은 바람직하게는 용매 (II) 중에 용해된다. 용매는 바람직하게는 실온에서 액체인 극성 화합물이다. 용매의 구체적인 예는 에틸렌 카르보네이트, 프로필렌 카르보네이트, 벤질 알콜, 트리아세틴, 디에틸 세바케이트, 디이소프로필 세바케이트, 디에틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트, 이소스테아르산, 올리브 오일, 헥실도데칸올, 데실 올레에이트, 이소스테아릴 알콜, 및 이소프로필 미리스테이트를 포함한다. 에틸렌 카르보네이트, 프로필렌 카르보네이트, 벤질 알콜 및 트리아세틴이 보다 바람직하고, 프로필렌 카르보네이트 및 트리아세틴이 보다 더 바람직하다. 이들 중에서, 프로필렌 카르보네이트가 바람직하다. 이들 용매는 단독으로, 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다. 특히, 에틸렌 카르보네이트 또는 프로필렌 카르보네이트 단독, 또는 에틸렌 카르보네이트 또는 프로필렌 카르보네이트와 벤질 알콜 및/또는 트리아세틴의 조합을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0069] 용매 (II)는 유형 B 결정 (I)의 중량부 당 바람직하게는 2 중량부 초과, 보다 바람직하게는 2.1 중량부 이상, 보다 더 바람직하게는 2.2 중량부 이상의 양으로 연고 중에 존재한다. 본 발명의 효과가 얻어지는 한, 용매 (II)의 양의 상한은 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 상한은 바람직하게는 30 중량부 이하, 보다 바람직하게는 20 중량부 이하, 보다 바람직하게는 15 중량부 이하이다.
- [0070] 용매 (II)는 연고 100 중량부 당 바람직하게는 0.1 내지 50 중량부, 보다 바람직하게는 0.2 내지 25 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 20 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0071] 용매 중 유형 B 결정의 용액은 바람직하게는 연고 베이스 (III) 중에 용해되거나 또는 액적의 형태로 분산되고, 보다 바람직하게는 연고 베이스 (III)에 액적의 형태로 분산된다.
- [0072] 연고 제조에 사용되는 공지된 연고 베이스가 연고 베이스 (III)로서 사용될 수 있다. 연고 베이스의 예는 탄화수소를 포함하고, 보다 구체적인 예는 그리스(grease) 베이스, 특히 천연 왁스, 석유 왁스, 및 기타 탄화수소를 포함한다. 천연 왁스의 예는 밀랍 (예를 들어, 무표백 밀랍, 비-화학적 표백 밀랍, 및 화학적 표백 밀랍) 및

카르나우바 왁스를 포함한다. 석유 왁스의 예는 파라핀 및 미세결정질 왁스를 포함한다. 다른 탄화수소의 예는 액체 파라핀 및 페트롤라툼 (예를 들어, 백색 페트롤라툼 및 황색 페트롤라툼)을 포함한다. 이들 연고 베이스는 단독으로, 또는 2종 이상의 조합으로 사용될 수 있다.

- [0073] 연고 베이스 (III)는 유형 B 결정 (I)의 중량부 당 바람직하게는 5 내지 5000 중량부, 보다 바람직하게는 10 내지 2500 중량부, 보다 더 바람직하게는 20 내지 1000 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0074] 연고 베이스 (III)는 연고 100 중량부 당 바람직하게는 50 내지 99 중량부, 보다 바람직하게는 70 내지 98 중량부, 보다 더 바람직하게는 80 내지 97 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0075] 연고 베이스 (III)는 바람직하게는 적어도 밀랍을 포함한다. 사용하기 위한 밀랍은 바람직하게는, 예를 들어 비-화학적 표백된 밀랍 (예를 들어, 비-화학적 표백 밀랍), 및 표백되지 않은 밀랍 (무표백 밀랍)을 포함한, 화학적으로 표백되지 않은 밀랍이다.
- [0076] 밀랍은 유형 B 결정 (I)의 중량부 당 바람직하게는 0.05 내지 50 중량부, 보다 바람직하게는 0.1 내지 40 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.2 내지 35 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0077] 밀랍은 연고 100 중량부 당 바람직하게는 0.1 내지 10 중량부, 보다 바람직하게는 0.2 내지 9 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.4 내지 8 중량부, 보다 더 바람직하게는 0.5 내지 7.5 중량부, 특히 바람직하게는 1 내지 5 중량부의 양으로 연고 중에 존재한다.
- [0078] 다른 연고 베이스가 밀랍과 조합되는 경우, 조합은 특별히 제한되지 않는다. 그러나, 예를 들어, 조합은 바람직하게는 밀랍, 및 페트롤라툼 (바람직하게는 백색 페트롤라툼), 액체 파라핀 및 파라핀으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1개의 구성원을 포함한다.
- [0079] 연고 베이스 이외에, 연고는 연고에 사용하기 위한 다른 첨가제 (특히, 제약 첨가제), 예컨대 아로마 성분, 착색제, 보존제, 고급 알켄 산 (예를 들어, 올레산)을 포함한 흡수 촉진제, 또는 다른 피부 질환의 치료에 효과적인 의약을 포함할 수 있다.
- [0080] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 연고는 바람직하게는, 유형 B 결정 (I)이 용해된 용매 (II)가 연고 베이스 (III) 중에 용해되거나 또는 액적의 형태로 분산되어 있는 연고이다. 이러한 연고의 제조 방법의 예는 성분 (II) 중의 성분 (I)의 용액을 제조하고, 용액을 교반 하에 성분 (III)과 혼합하는 것을 포함하는 방법을 포함한다. 교반 하에 혼합하는 것은, 예를 들어 호모믹서, 패들 혼합기, 또는 이들 혼합기의 조합으로 수행될 수 있다.
- [0081] 다중 유형의 연고 베이스 (성분 (III))를 사용하는 경우에는, 다중 연고 베이스를 미리 혼합하는 것이 바람직하다. 다중 유형의 연고 베이스를 함유하는 성분 (III)의 제제화에서, 연고 베이스를 가열 하에 혼합하여 밀랍과 같은 고체를 용융시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, 밀랍 및 다른 연고 베이스가 조합되어 사용되는 경우, 밀랍 및 다른 연고 베이스는 바람직하게는 미리, 바람직하게는 가열 하에 혼합된다.
- [0082] 성분 (I)이 용해되어 있는 성분 (II)가 성분 (III) 중에 액적의 형태로 분산되어 있는 연고의 경우, 편광 현미경으로 관찰된 액적의 입자 크기는 100 μm 이하, 바람직하게는 약 40 μm 이하, 보다 바람직하게는 약 25 μm 이하, 보다 더 바람직하게는 약 20 μm 이하이다. 특히, 바람직하게는 100 μm 초과와 입자 크기를 갖는 액적, 보다 바람직하게는 40 μm 초과와 입자 크기를 갖는 액적, 보다 더 바람직하게는 25 μm 초과와 입자 크기를 갖는 액적, 보다 더 바람직하게는 20 μm 초과와 입자 크기를 갖는 액적은 존재하지 않는다. 액적의 원하는 평균 입자 크기는 용액을 성분 (III)과 교반할 때의 교반 속도를 조정함으로써 달성된다.
- [0083] 본 명세서에서, 용어 "포함하는"은 "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에 기재된 요소들의 모든 조합을 포함한다.
- [0084] 본 발명의 실시양태에서 설명되는 특징 (특성, 구조, 기능 등)은 본 발명에 포함된 주제를 특정하는데 있어서 임의의 방식으로 조합될 수 있다. 구체적으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 조합가능한 특징의 다양한 조합을 포함하는 모든 주제를 포괄한다.
- [0085] [실시예]
- [0086] 본 발명을 하기에 보다 상세히 기재한다. 그러나, 본 발명은 하기 실시예에 한정되지 않는다. 하기 반응식에서, 화합물이 숫자에 의해 나타내어지는 경우, 화합물은 "화합물 (숫자)"로 지칭될 수 있다. 예를 들어 "3"으로서 표시된 화합물은 "화합물 (3)"으로 지칭될 수 있다. 또한, 하기 반응식에서, "5"로 표시된 화합물은 상기

기재된 화합물 (5)와 동일하다.

- [0087] 옥사졸 화합물 (유형 A 결정)의 합성
- [0088] 화합물 (5) (백색 분말)를 PTL 1 (WO2007/058338)의 실시예 352에 개시된 방법에 따라 제조하였다.
- [0089] 화합물 (5)의 데이터
- [0090] N-({2-[4-(디플루오로메톡시)-3-이소프로폭시페닐]옥사졸-4-일}메틸)-2-에톡시벤즈아미드: 백색 분말.
- [0091] ¹H NMR (400 MHz, CDC13): δ = 8.56 (br s, 1H, NH), 8.23 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.66 (s, 1H, ArH), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.58 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H, ArH), 7.44-7.39 (m, 1H, ArH), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.08-7.04 (m, 1H, ArH), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.61 (t, J = 75.2 Hz, 1H, CHF₂), 4.68 (sept, J = 6.0 Hz, 1H, CH), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.17 (q, J = 6.93, 2H, CH₂), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 6H, 2CH₃).
- [0092] CuKα 특성 X선을 사용하여, 수득된 화합물 (5)의 백색 분말의 X선 분말 회절 패턴을 측정하였다. 보다 구체적으로는, 하기 조건 하에서 측정을 수행하였다.
- [0093] 측정 장치 - XRD-6000 (시마즈 코퍼레이션(Shimadzu Corporation))
- [0094] 작동 조건 - 전압: 35.0 kV, 전류: 20.0 mA, 샘플링 피치: 0.0200°
- [0095] 도 1 및 표 1은 측정 결과를 나타낸다.
- [0096] 표 1

# 가장 강한 3개의 피크							
번호	피크 번호	2θ (deg)	d (Å)	I/I1	FWHM (deg)	강도 (카운트)	적분 강도 (카운트)
1	4	11.5469	7.65742	100	0.2406	869	11021
2	19	23.0346	3.85799	63	0.3511	544	11211
3	21	25.9597	3.42952	30	0.3355	262	4458

# 피크 데이터 목록							
번호	피크 번호	2θ (deg)	d (Å)	I/I1	FWHM (deg)	강도 (카운트)	적분 강도 (카운트)
1	5.8157	15.18438	19	0.1860	169	1999	
2	10.2509	8.62243	11	0.2728	93	1422	
3	11.1800	7.90788	9	0.1714	77	1471	
4	11.5469	7.65742	100	0.2406	869	11021	
5	13.2725	6.66548	7	0.3450	59	1156	
6	14.7100	6.01718	6	0.2600	49	759	
7	15.1487	5.84390	10	0.2254	85	1002	
8	15.8200	5.59740	6	0.2400	48	679	
9	16.1346	5.48896	16	0.3827	139	2601	
10	17.0431	5.19836	23	0.2738	199	3292	
11	17.4200	5.08673	4	0.0000	39	0	
12	17.7200	5.00128	6	0.2450	53	899	
13	18.5686	4.77458	13	0.3293	116	2029	
14	19.0800	4.64775	4	0.3600	35	612	
15	20.7400	4.27935	17	0.4300	144	2826	
16	21.1400	4.19927	13	0.4134	115	2014	
17	21.4800	4.13356	9	0.2216	74	844	
18	22.2421	3.99362	14	0.3008	124	2136	
19	23.0346	3.85799	63	0.3511	544	11211	
20	25.2853	3.51945	10	0.5627	85	2603	
21	25.9597	3.42952	30	0.3355	262	4458	
22	26.5000	3.36081	4	0.2240	35	412	
23	26.7020	3.33585	10	0.3040	90	1212	
24	27.6400	3.22473	3	0.2000	26	351	
25	28.0070	3.18331	4	0.2740	39	598	
26	29.2200	3.05386	5	0.4480	41	855	
27	29.4600	3.02952	5	0.1658	46	405	
28	31.1971	2.86468	5	0.3408	46	1047	

- [0097]
- [0098] 브로민화칼륨 디스크 방법에 의해, 수득된 화합물 (5)의 백색 분말의 적외선 흡수 스펙트럼을 측정하였다. 보다 구체적으로는, 하기 조건 하에서 측정을 수행하였다.
- [0099] 측정 장치 - IR 프레스티지(Prestige)-21 (시마즈 코퍼레이션)
- [0100] 작동 조건 - 적산 횟수: 16, 해상도: 4 cm⁻¹

- [0101] 도 2는 측정 결과를 나타낸다.
- [0102] 수득된 화합물 (5)의 백색 분말의 융점은 일본 약전, 제17판, 섹션 2.60의 방법 1에 따라 측정하였다.
- [0103] 보다 구체적으로는, 하기 조건 하에서 측정을 수행하였다.
- [0104] 측정 장치 - M-565 (부치(BUCHI))
- [0105] 작동 조건 - 화합물 (5)의 백색 분말을 건조 모세관에 넣어, 2.5 내지 3.5 mm 두께의 층을 형성하였다. 배스 유체를 48℃로 점차적으로 가열하고, 백색 분말을 넣은 모세관을 삽입하였다. 후속적으로, 온도를 분당 약 3℃의 속도로 증가시키고, 온도가 53℃에 도달했을 때, 온도를 분당 약 1℃의 속도로 증가시키고; 이어서 샘플을 관찰하였다.
- [0106] 측정 결과, 화합물 (5)의 백색 분말 (유형 A 결정)의 융점이 약 56 내지 60℃임을 확인하였다.
- [0107] 이와 같이 수득된 유형 A 결정을 시드 결정으로서 사용하여, PTL 2 (W02014/034958)에 개시된 방법 (특히, 실시예 1 (1-10): 화합물 1) 및 PTL 3 (W02017/115780)에 개시된 방법 (특히, 제조 실시예 4 (화합물 (11)))에 따라 제조된 화합물 (5)의 결정들은 둘 다 상기와 동일한 특성을 또한 가졌고, 따라서 유형 A 결정인 것으로 간주되었다.
- [0108] 유형 B 결정 제조 1
- [0109] 유형 A 결정 (12 g)을 호박색 유리병에 넣었다. 유리병을 밀봉하고, 인큐베이터 (50±2℃)에서 3개월 동안 보관하였다. 저장 후 수집된 분말 (결정)의 X선 분말 회절 패턴 및 적외선 흡수 스펙트럼을 상기와 같이 측정하였다. 도 3 및 표 2는 X선 분말 회절 패턴을 나타내고, 도 4는 적외선 흡수 스펙트럼을 나타낸다. 융점은 또한 상기 방법에 있어서 "48℃"를 "72℃"로 변경하고 "53℃"를 "77℃"로 변경한 것을 제외하고는 마찬가지로 하여 측정하였다. 융점은 약 80 내지 84℃인 것으로 밝혀졌다.

[0110] 표 2

# 가장 강한 3개의 피크							
번호	피크 번호	2θ (deg)	d (Å)	I/I1	FWHM (deg)	강도 (카운트)	적분 강도 (카운트)
1	16	21.1479	4.19772	100	0.2253	876	9915
2	2	9.5562	9.24764	82	0.2303	717	8537
3	12	19.0600	4.65258	50	0.2757	437	5663

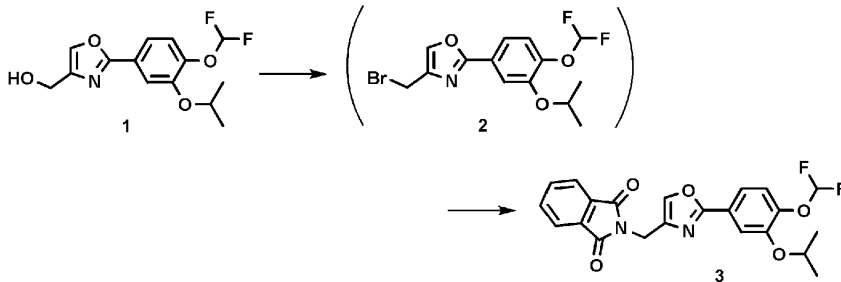
# 피크 데이터 목록							
번호	피크 번호	2θ (deg)	d (Å)	I/I1	FWHM (deg)	강도 (카운트)	적분 강도 (카운트)
1	9.1600	9.64672	6	0.2200	54	1412	
2	9.5562	9.24764	82	0.2303	717	8537	
3	10.3752	8.51941	11	0.2162	99	1244	
4	11.5800	7.63560	3	0.2934	28	456	
5	11.8351	7.47159	11	0.1837	97	881	
6	12.5573	7.04346	22	0.2259	194	2554	
7	14.9711	5.91282	9	0.2178	83	1024	
8	15.6200	5.66862	5	0.2134	42	500	
9	15.8818	5.57576	12	0.2487	109	1469	
10	17.5600	5.04649	4	0.2500	37	688	
11	18.5400	4.78189	4	0.2600	34	765	
12	19.0600	4.65258	50	0.2757	437	5663	
13	19.3000	4.59526	26	0.1952	224	2180	
14	19.6942	4.50416	14	0.2776	127	1874	
15	20.8600	4.25500	25	0.2542	216	3633	
16	21.1479	4.19772	100	0.2253	876	9915	
17	22.3600	3.97283	11	0.2734	94	1318	
18	22.7003	3.91404	24	0.2776	206	3116	
19	24.6375	3.61050	7	0.3250	63	1121	
20	25.9103	3.43595	36	0.2628	312	4427	
21	26.2200	3.39607	17	0.2284	148	1807	
22	27.5105	3.23962	6	0.2510	52	807	
23	28.4600	3.13366	3	0.2400	30	413	
24	29.2200	3.05386	3	0.2200	30	288	
25	29.4183	3.03372	4	0.2367	38	463	
26	31.6000	2.82907	3	0.3000	27	628	
27	31.8200	2.81001	3	0.3466	30	466	
28	34.1400	2.62418	4	0.5200	36	818	
29	34.3200	2.61082	4	0.1534	37	255	

- [0111]
- [0112] 이들 결과는 저장 후 수집된 결정의 X선 분말 회절 패턴, 적외선 흡수 스펙트럼 및 융점이 유형 A 결정과 모두 상이한 것으로 나타났다. 이 결정을 "유형 B 결정"으로 명명하였다.

[0113] 상기 기재된 바와 같이, 유형 B 결정은 유형 A 결정의 용점보다 높은 용점을 갖는다. 이러한 사실로 유형 B 결정이 보다 우수한 열 안정성을 갖는다는 것을 확인하였다. 이러한 분석 전에, 유형 A 결정보다 더 탁월한 안정성을 갖는 결정을 찾기 위해 다양한 용매를 사용하여 재결정화 방법을 수행하였지만; 상이한 결정 유형을 발견할 수 없었다. 그러나 놀랍게도, 유형 A 결정을 실온보다 높은 온도에서 장기간 동안 정지시키는 것에 의해 보다 높은 안정성 (특히, 열 안정성)을 갖는 유형 B 결정을 제조할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

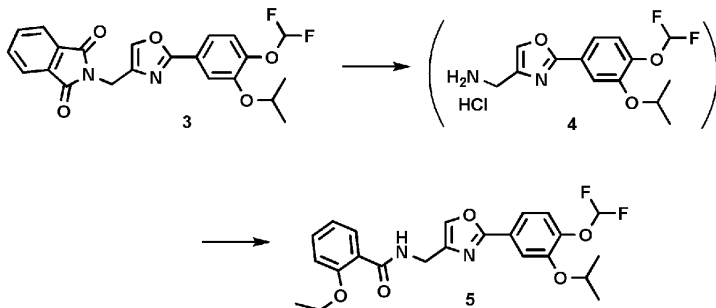
[0114] 유형 B 결정 제조 2

[0115] 수득된 유형 B 결정을 시드 결정으로서 사용하여 유형 B 결정을 더 제조하기 위해 분석을 수행하였다. 보다 구체적으로, 유형 B 결정을 하기와 같이, PTL 3 (WO2017/115780)에 개시된 방법에 따라 제조하였다.



[0116]

[0117] 화합물 (1) 20.00 g (66.8 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 17.28 g (134 mmol)을 에틸 아세테이트 300 mL에 첨가하고, 혼합물을 냉각시켰다. 11.48 g (100 mmol)의 메탄술포닐 클로라이드를 붓고, 10 내지 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 17.41 g (200 mmol)의 브로민화리튬을 첨가하고, 혼합물을 20 내지 35°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 100 mL를 반응 용액에 첨가하고, 혼합물을 분리한 후, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 에틸 아세테이트 300 mL를 농축된 잔류물에 첨가하여 잔류물을 용해시키고, 용액을 감압 하에 다시 농축시켰다. 200 mL의 N,N-디메틸포름아미드 및 17.33 g (93.6 mmol)의 칼륨 프탈이미드를 농축된 잔류물에 첨가하고, 75 내지 85°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 200 mL의 물을 반응 용액에 첨가하여 결정을 침전시켰다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고 80°C에서 건조시켜 27.20 g (수율: 95.01%)의 화합물 (3)을 수득하였다.



[0118]

[0119] 20.00 g (46.7 mmol)의 화합물 (3), 40 mL의 40% 메틸아민 수용액, 40 mL의 메탄올, 및 100 mL의 물을 혼합하고, 30분 동안 환류 하에 반응시켰다. 200 mL의 시클로펜틸 메틸 에테르 (CPME) 및 20 mL의 25% 수산화나트륨 수용액을 반응 용액에 첨가하고, 온도를 65 내지 75°C로 조정하여 분리하였다. 물 100 mL 및 염화나트륨 20.00 g의 혼합물을 유기 층에 첨가하고, 온도를 다시 65 내지 75°C로 조정하여 분리하였다. 진한 염산 5 mL를 유기 층에 첨가하여 결정을 침전시켰다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하여, 화합물 (4) 27.58 g을 습윤 결정으로서 수득하였다.

[0120] 화합물 (4)의 습윤 결정 (46.7 mmol)을 120 mL의 에틸 아세테이트 및 7.1 mL (51.4 mmol)의 트리에틸아민과 혼합하고, 20 내지 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 10.09 g (60.7 mmol)의 2-에톡시벤조산 및 11.63 g (60.7 mmol)의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드록로라이드 (WSC)를 반응 용액에 첨가하고, 20 내지 30°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 물 60 mL 및 진한 염산 6 mL를 반응 용액에 첨가하고, 온도를 40 내지 50°C로 조정하여 분리하였다. 60 mL의 물 및 6 mL의 25% 수산화나트륨 수용액을 유기 층에 첨가하고, 온도를 다시 40 내지 50°C로 조정하였다. 혼합물을 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축시켰다. 50 mL의 에탄올, 20 mL의 물, 6 mL의 25% 수산화나트륨 수용액, 및 0.6 g의 활성탄을 농축된 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 환류시켰다. 활성탄을 여과에 의해 제거하고, 여과물을 에탄올 12 mL로 세척하였다. 여과물을 냉각시키고,

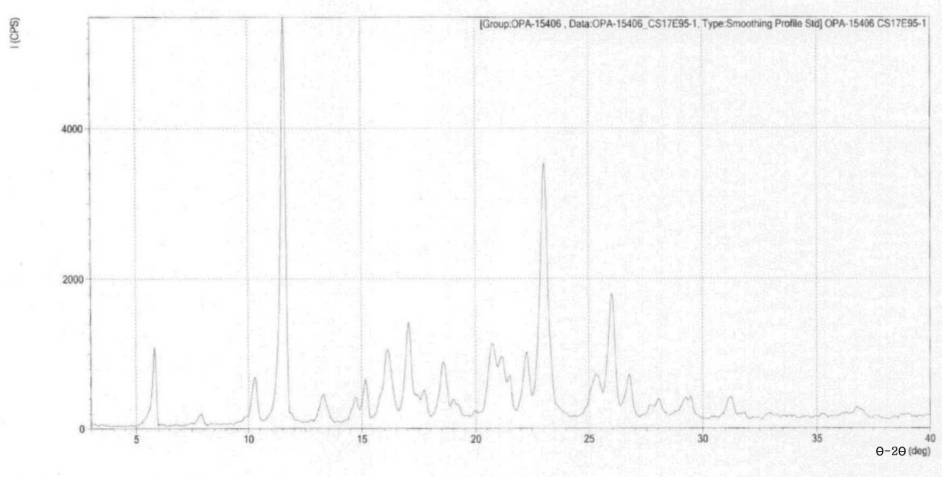
유형 B 결정 (시드 결정) 10 mg을 첨가하여 결정을 침전시켰다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 60°C에서 건조시켜, 18.38 g (88.18%)의 화합물 (5)를 수득하였다.

[0121]

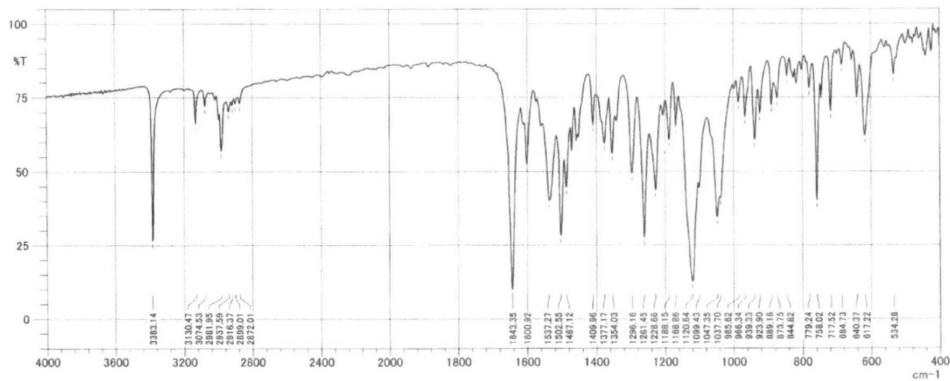
수득된 결정의 X선 분말 회절 패턴, 적외선 흡수 스펙트럼 및 용점을 상기와 같이 측정하였다. 결과는 유형 B 결정의 상기 결과와 동일하였다. 이로부터, 유형 A 결정을 사용하여 유형 B 결정을 제조할 필요 없이, 유형 B 결정을 시드 결정으로 사용함으로써 유형 B 결정을 직접 합성할 수 있다는 것을 확인하였다.

도면

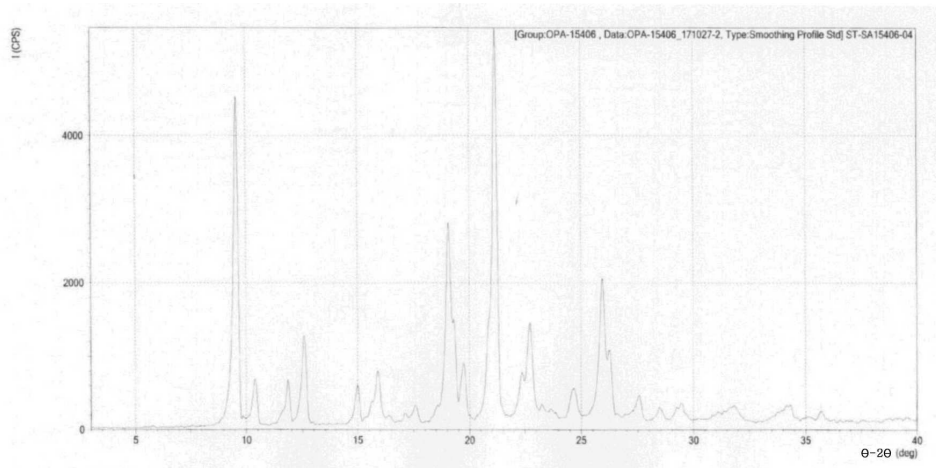
도면1



도면2



도면3



도면4

