



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0091718  
(43) 공개일자 2014년07월22일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)<br/>C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)<br/>A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7014039(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2007년11월16일<br/>심사청구일자 2014년06월24일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2009-7010203<br/>원출원일자(국제) 2007년11월16일<br/>심사청구일자 2012년08월31일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년05월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2007/084893</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/064093<br/>국제공개일자 2008년05월29일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>60/866,483 2006년11월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>노파르티스 아게<br/>스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35</p> <p>(72) 발명자<br/>스토바쎄, 프랑크<br/>독일 79730 무르크 빌라딩거 스트라체 3<br/>벤치거, 마르쿠스<br/>스위스 체하-4416 부벤도르프 달린스트라체 27<br/>가라드, 슈드하카르 데비다스라오<br/>미국 02148 매사추세츠주 말덴 조나단 레인 36</p> <p>(74) 대리인<br/>위혜숙, 양영준</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

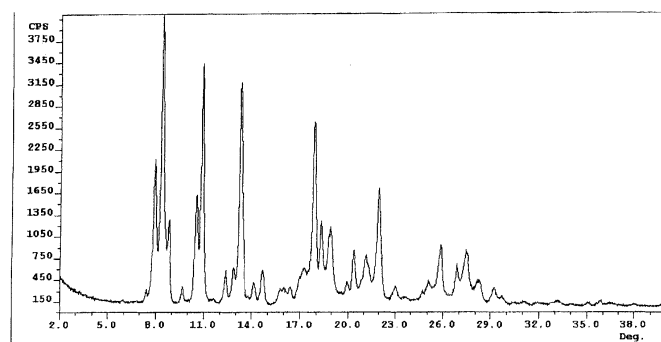
(54) 발명의 명칭 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조 [4,5-c] 퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴의 염 및 결정 형태

(57) 요약

본 발명은 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴, 그의 수화물 및 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 및 용매화물의 특정 결정질 형태, 그의 특정 제조 방법, 상기 결정질 형태를 함유하는 제약 조성물 및 진단 방법에서의, 바람직하게는 온혈 동물, 특히 인간의 치료적 처치를 위한 그의 용도, 및 진단 방법에서의 사용을 위한 또는 바람직하게는 온혈 동물, 특히 인간의 치료적 처치를 위한 제약 제제의 제조를 위한 또는 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴의 형태 A

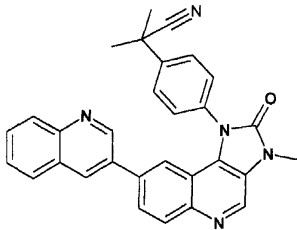


**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 A, B, C 또는 D; 화학식 I의 화합물의 일수화물의 결정질 형태 H<sub>A</sub>; 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 결정질 형태 B; 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 일수화물의 결정질 형태 H<sub>A</sub>; 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 이수화물의 결정질 형태 H<sub>B</sub>; 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디포름산 용매화물의 결정질 형태 S<sub>A</sub>; 화학식 I의 화합물의 디토실레이트 염의 결정질 형태; 화학식 I의 화합물의 디토실레이트 염의 삼수화물의 결정질 형태 H<sub>A</sub>; 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디포름산 용매화물의 일수화물의 결정질 형태 S<sub>C</sub>; 또는 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디아세트산 용매화물의 결정질 형태 S<sub>B</sub>로부터 선택된, 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물의 수화물 또는 용매화물, 화학식 I의 화합물의 염, 또는 화학식 I의 화합물의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정질 형태.

<화학식 I>



**청구항 2**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 8.4° , 7.9° 및 10.5° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 A인, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태.

**청구항 3**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 6.9° , 14.2° 및 17.7° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 B인, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태.

**청구항 4**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 14.7° , 11.4° 및 18.6° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 C인, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태.

**청구항 5**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 23.9° , 20.6° 및 22.1° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 D인, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태.

**청구항 6**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 17.6° , 18.8° 및 22.5° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 H<sub>A</sub>인, 화학식 I의 화합물의 일수화물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, X-선 회절에서 5.8° , 17.8° 및 18.7° ±0.3° 의 회절각 2θ에서 피크를 나타내는 결정질 형태 B인, 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, X-선 회절에서  $6.5^\circ$ ,  $7.8^\circ$ ,  $19.6^\circ$ ,  $23.1^\circ$  및  $26.2^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 B인, 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 일수화물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, X-선 회절에서  $6.9^\circ$ ,  $19.5^\circ$  및  $26.6^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 H<sub>9</sub>인, 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 이수화물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, X-선 회절에서  $5.8^\circ$ ,  $7.6^\circ$  및  $20.9^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 S<sub>A</sub>인, 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디포름산 용매화물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 결정질 형태인 화학식 I의 화합물의 디토실레이트 염.

**청구항 12**

제11항에 있어서, X-선 회절에서  $22.4^\circ$ ,  $21.5^\circ$  및  $25.0^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 A인, 화학식 I의 화합물의 디토실레이트 염.

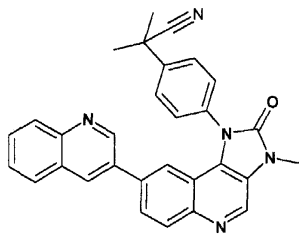
**청구항 13**

제1항에 있어서, X-선 회절에서  $4.7^\circ$ ,  $9.4^\circ$  및  $12.6^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 H<sub>1</sub>인, 화학식 I의 화합물의 디토실레이트 염의 삼수화물.

**청구항 14**

하기 화학식 I의 화합물의 무정형 모노토실레이트 염.

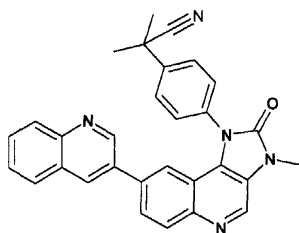
<화학식 I>



**청구항 15**

X-선 회절에서  $5.6^\circ$ ,  $20.7^\circ$  및  $22.2^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태 S<sub>C</sub>인, 하기 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디포름산 용매화물의 일수화물.

<화학식 I>



**청구항 16**

제1항에 있어서, X-선 회절에서  $5.7^\circ$ ,  $7.7^\circ$  및  $22.3^\circ \pm 0.3^\circ$  의 회절각  $2\theta$ 에서 피크를 나타내는 결정질 형태

S<sub>B</sub>인, 화학식 I의 화합물의 모노토실레이트 염의 디아세트산 용매화물.

**청구항 17**

본질적으로 순수한 형태로 존재하는, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물의 수화물 또는 용매화물, 화학식 I의 화합물의 염, 또는 화학식 I의 화합물의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태.

**청구항 18**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염, 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴 (화합물 I, 하기 참조), 그의 수화물 및 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 및 용매화물의 특정 고체 형태, 바람직하게는 결정질 또는 무정형, 특히 결정질 형태, 그의 특정 제조 방법, 상기 고체 형태를 함유하는 제약 조성물 및 진단 방법에서의, 바람직하게는 온혈 동물, 특히 인간의 치료적 처치를 위한 그의 용도, 및 진단 방법에서의 사용을 위한 또는 바람직하게는 온혈 동물, 특히 인간의 치료적 처치를 위한 제약 제제의 제조를 위한 또는 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

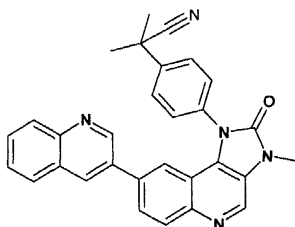
[0002] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴, 이것이 지질 키나제, 예를 들어 PI3-키나제 및/또는 PI3-키나제-관련 단백질 키나제 족 (또한 PIKK로도 불리며, DNA-PK, ATM, ATR, hSMG-1 및 mTOR을 포함함)의 구성원, 예를 들어 DNA 단백질-키나제의 활성을 억제하는 것; 그의 제법; 및 그의 용도, 특히 항종양제로서의 용도는 WO2006/122806에 기재되어 있다. 여기서 상기 화합물은 유리 형태 (예를 들어 실시예 7 참조)로 그리고 1:1의 화학양론적 양인 4-톨루엔술포산 염으로서 예시되어 있다. 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴의 합성은 또한 실시예 1로서 예시 부분에 기재되어 있다.

**발명의 내용**

[0003] 본 발명에 이르러, 놀랍게도, 특정 조건하에서, 유리한 유용성 및 특성을 갖는 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴, 그의 수화물 및 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 신규한 특정 결정질 형태 (하기 기재함)가 발견될 수 있음을 발견하였다. 상기 형태는 신규한 물성을 나타내는데, 이는 특정 제약적 성질 면에서 실질적인 차이를 가질 수 있고, 약물 및 약품 개발에서, 예를 들어 약물의 용해 및/또는 용이한 제조/정제 경로를 위해 사용할 수 있다.

[0004] 본 발명은 특히 하기 화학식 I의 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오나이트릴 (화합물 I), 화학식 I의 화합물의 수화물 또는 용매화물, 화학식 I의 화합물의 염 또는 화학식 I의 화합물의 염의 수화물 또는 용매화물의 본질적으로 순수한 결정 형태에 관한 것이다.

[0005] <화학식 I>



[0006]

- [0007] 용어 "본질적으로 순수한"은 본 발명의 문맥상 특히 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정의 90 중량% 이상, 바람직하게는 95 중량% 이상, 가장 바람직하게는 99 중량% 이상이 본 발명에 따른 특정된 결정 형태로 존재함을 의미한다고 이해된다.
- [0008] 본 발명에 따른 용어 "고체 형태"는 결정질 형태 및 무정형을 포함한다. 바람직한 고체 형태는 결정질 형태이다.
- [0009] 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정 형태가 도면 중 하나에 본질적으로 개괄된 바와 같은 X-선 회절 도식을 나타낸다는 점을 기재한 것과 관련하여, 용어 "본질적으로"는 적어도 상기 도면에 도시된 도식의 주요 선이, 즉, 도식에서 가장 강한 선과 비교했을 때 20% 초과, 특히 30% 초과와 상대 선 강도를 갖는 선이 존재해야 함을 의미한다.
- [0010] 한 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정 형태는 도면 중 하나에 본질적으로 개괄된 바와 같은 X-선 회절 도식을 나타낸다.
- [0011] 실시예에 기재된 바와 같이 수득가능한 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 및 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태가 특히 매우 바람직하다.
- [0012] 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 상이한 결정 형태들에 접근하는 것의 장점 중 하나는 별개의(distinct) 결정 형태는 결정화시에 별개의 불순물을 혼입하기가 쉽고, 즉, 결정 형태 AA에 혼입된 불순물이 반드시 결정 형태 BB 또는 결정 형태 CC에도 혼입되는 것은 아니라는 사실이다. 다시 말하면, 동일한 물질의 별개의 결정 형태를 연속적으로 제조하는 것은 최종 수득 물질의 순도를 증가시킨다. 또한, 별개의 결정 형태는 상이한 물성, 예를 들어 용점, 흡습성, 용해도, 유동성 또는 열역학적 안정성을 나타내며, 따라서, 별개의 결정 형태는 특정 용도 또는 특정 측면 (예를 들어 약물 제조 과정에서 또는 정제, 캡슐제, 연고 또는 용액제와 같은 별개의 투여 형태에서 중간체로서의 사용)에 대한 가장 적합한 형태의 선택을 가능하게 한다.
- [0013] 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태는 가치있는 약리학적 성질을 가지며, 예를 들어 PI3 키나제 효소의 활성화에 의해 매개되는 질병, 예를 들어 증식성, 염증성 또는 알레르기성 질병 또는 이식과 관련되어 통상적으로 발생하는 장애의 치료에 사용할 수 있다.
- [0014] 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체, 무정형 또는 결정질 형태, 바람직하게는 결정질 형태는 바람직하게는 양성 또는 악성 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방 또는 위의 암종, 위종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 다발 골수종 또는 위장암, 특히 결장 암종 또는 직장결장 선종 또는 두경부 종양, 표피 과다증식, 건선, 전립선 비대, 신생물, 상피 특성의 신생물, 림프종, 유선(mammary) 암종 또는 백혈병으로부터 선택된 증식성 질환의 치료에 사용할 수 있다. 기타 질환으로는, 코우덴(Cowden) 증후군, 레미트-두크로스(Lhermitte-Duclos)병 및 바나얀-조나나(Bannayan-Zonana) 증후군 또는 PI3K/PKB 경로가 이상 활성화된 질환이 포함된다.
- [0015] 본 발명은 특히, 본원에 언급된 상기 질환 중 하나의 치료에서의 또는 그의 치료용 약제의 제조에서의 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 A에 관한 것이다.
- [0016] 또한, 본 발명은 관련 질환에 유효한 양, 특히 항증식성 효능을 갖는 양의 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 이러한 치료가 필요한 온혈 동물에게 투여하는, 상기 질환을 앓는 온혈 동물의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 또는 동물의 몸을 치료하는 데에, 특히 증식성 질환, 예를 들어 양성 또는 악성 종양, 뇌, 신장, 간, 부신, 방광, 유방 또는 위의 암종, 위종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질 또는 갑상선의 암종, 육종, 교모세포종, 다발 골수종 또는 위장암, 특히 결장 암종 또는 직장결장 선종 또는 두경부 종양, 표피 과다증식, 건선, 전립선 비대, 신생물, 상피 특성의 신생물, 림프종, 유선 암종 또는 백혈병의 치료를 위해 사용하기 위한 제약 조성물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.
- [0017] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 사용하여 안정한 제약 투여형을 제조할 수 있다. 따라서, 본 발명

은 또한 소정량, 특히 본원에 언급된 질환 중 하나의 예방 또는 치료를 위한 치료 유효량의 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태 및 국소, 장관, 예를 들어 경구 또는 직장, 또는 장관의 투여에 적합하고 무기물 또는 유기물 및 고체 또는 액체일 수 있는 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 제제에 관한 것이다.

- [0018] 원한다면 추가의 약리학적 활성 물질을 함유할 수 있는 본 발명의 제약 제제는 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조되며, 활성 물질(들) 약 1% 내지 100%, 특히 약 1% 내지 약 20%를 함유한다.
- [0019] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0020] 용어 "제약 조성물"은 활성 성분(들), 담체를 구성하는 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 임의의 2종 이상의 성분의 배합, 착화 또는 응집으로부터, 또는 1종 이상의 성분의 해리로부터, 또는 1종 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 기인하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 활성 성분, 추가 활성 성분(들) 및 제약상 허용되는 부형제를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.
- [0021] 용어 "부형제"는 활성 성분이 아닌 제약 생성물의 구성성분, 예컨대 충전제, 희석제 및 담체를 의미한다. 제약 조성물의 제조에 유용한 부형제는 바람직하게는 일반적으로 안전하고, 무독성이고, 생물학적으로나 또는 달리 꺼려지지 않고, 수의학적 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도를 위해 허용된다. 명세서 및 청구항에서 사용되는 "제약상 허용되는 부형제"는 1종 이상의 이러한 부형제를 포함한다.
- [0022] "치료 유효량"은 질환의 치료 또는 예방을 위해 투여시 질환의 치료 또는 예방을 수행하는 데 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도, 및 치료될 환자의 연령, 체중 등에 의존하여 다양할 것이다.
- [0023] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 결정이 형성되는 정확한 조건은 이제 실험적으로 결정될 수 있으며, 실시예 3 내지 17에 기재된 바와 같은 결정화 조건을 비롯하여 수많은 방법들이 실시예에 적합하다.
- [0024] 결정화-유도 조건은 보통 적절한 결정화-유도 용매, 예를 들어 t-부틸메틸에테르 (TBME), 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 물 또는 그의 혼합물의 사용을 포함한다. 편리하게는, 무정형 화합물은 보통 10°C 이상의 온도에서 용매에 용해된다. 용액은 용매 중에 화합물, 및 그의 용매화물, 예를 들어 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트, 또는 포르미에이트의 무정형 중 어느 하나 이상을 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서, 용액으로부터의 전환에 의해 결정이 형성될 수 있으며, 약 0°C 내지 용매의 비등점의 온도에서 결정화가 발생할 수 있다. 용해 및 결정화는 다양한 통상적인 방법으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 무정형 화합물을 승온에서 용이하게 가용성이지만 보다 낮은 온도에서는 단지 난용성인 용매 또는 용매의 혼합물에 용해시킬 수 있다. 승온에서의 용해 후 냉각시키면, 그 동안 원하는 결정이 용액으로부터 결정화된다. 냉각 및 재가열 단계는 수회, 예를 들어 1회 이상, 2회 이상, 3회 이상, 5회 이상 수행할 수 있다. 냉각 및 재가열 온도는 예를 들어 5°C 이상, 10°C 이상 또는 15°C 이상이다. 냉각/가열 주기의 낮은 온도는 예를 들어 15°C 미만, 10°C 미만, 5°C 미만 또는 0°C 미만일 수 있는 반면, 높은 온도는 예를 들어 15°C 이상, 20°C 이상, 25°C 이상 또는 30°C 이상일 수 있다.
- [0025] 화합물이 용이하게 가용성 (바람직하게는 30°C에서 1 중량% 이상의 양으로 용해됨)인 양용매(good solvent) 및 화합물이 보다 난용성 (바람직하게는 30°C에서 약 0.01 중량% 이하의 양으로 용해됨)인 빈용매(poor solvent)를 포함하는 혼합 용매를 또한 사용할 수 있지만, 단 선택된 용매 혼합물을 사용하였을 때 통상 약 0°C 이상의 감온에서 상기 혼합물로부터의 결정화가 가능해야 한다.
- [0026] 다르게는, 상이한 용매 중에서의 결정의 용해도 차이를 이용할 수도 있다. 예를 들어, 무정형 화합물을 화합물이 매우 가용성인 양용매 (예컨대 약 30°C에서 1 중량% 이상의 양으로 가용성인 용매)에 용해시킬 수 있고, 그 후, 용액을 화합물이 보다 난용성인 빈용매 (예컨대 약 30°C에서 약 0.01 중량% 이하의 양으로 가용성인 용매)와 혼합할 수 있다. 이에 따라, 양용매 중 화합물의 용액을, 통상 약 0°C 초과 온도 유지하면서 빈용매에 첨가하거나, 또는 빈용매를 양용매 중 화합물의 용액에 첨가 (마찬가지로, 통상 약 0°C 초과 온도 유지

함)할 수 있다. 양용매의 예로는 저급 알콜, 예를 들어 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올, 포름산, 아세트산 또는 아세톤이 포함될 수 있다. 빈용매의 예는 예를 들어 물이다. 바람직하게는, 결정화는 약 0°C 내지 약 40°C 범위의 온도에서 수행된다.

[0027] 본 발명의 방법에 대한 다른 실시양태에서는, 고체 무정형 화합물을 통상 약 0°C 이상의 온도에서 화합물이 불완전하게 용해되는 용매 (바람직하게는, 상기 온도에서 단지 난용성인 용매)에 현탁시킨다. 고체 입자가 분산되어 용매에 불완전하게 용해된 상태로 남아 있는 현탁액이 생성된다. 바람직하게는, 고체를 진동에 의해 (예를 들어, 진탕 또는 교반에 의해) 현탁 상태로 유지시킨다. 출발 물질이 결정으로 변환되도록 하기 위해, 상기 현탁액을 통상 약 0°C 이상의 온도에서 유지시킨다. 적합한 용매에 현탁된 무정형 고체 화합물은 용매화물, 예를 들어 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 아세테이트 또는 포르미에이트일 수 있다. 무정형 분말은 용매를 건조시킴으로써 유도할 수 있다.

[0028] 결정질 물질의 "시드"를 용액에 첨가하여 결정화를 유도하는 것이 바람직하다.

[0029] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따라, 화학식 I, 그의 수화물 또는 용매화물, 그의 염 및 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 결정질 형태는 높은 결정화도를 갖는다. 본원에서는, 결정 형태가 약 0.5% (w/w) 이하 (예컨대, 약 0.1% (w/w) 이하)의 다른 형태를 함유할 때, 이 결정 형태를 "높은 결정화도"를 갖거나 "결정학적으로 순수한" 것이라고 정의한다. 따라서, 예를 들어 "결정학적으로 순수한 형태 AA"는 약 0.5% (w/w) 이하, 예컨대 약 0.1% (w/w) 이하의 형태 BB 및/또는 또다른 결정질 형태를 함유한다. 무정형의 문맥과 관련하여, "결정학적으로 순수한" 형태는 약 5% 미만의 무정형 또는 검출 한도 미만의 양 (즉, 검출가능한 양 없음)의 무정형을 함유한다.

**도면의 간단한 설명**

[0030] 하기 논의된 X-선 도식에서, 회절각 2θ를 수평축 (x-축)에 플로팅하고, 강도 (계수값)를 수직축 (y-축)에 플로팅하였다.

**도 1** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 A

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 8.4°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 7.9° 및 10.5°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 7.9°, 8.4°, 10.5°, 10.9°, 13.3°, 17.9°, 22.0°의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사능 공급원이 있는 신타그(Scintag) 기구로 측정하였다; 단계 0.020°, 범위 2.00-40.00 (°), 일정한 스캔 속도 0.50°/분 (모든 2θ 값±0.3).

**도 2** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 B

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 6.9°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 14.2° 및 17.7°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 6.9°, 8.7°, 10.1°, 14.2°, 17.7°, 20.5°, 21.1°의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사능 공급원이 있는 신타그 기구로 측정하였다; 단계 0.020°, 범위 2.00-40.00 (°), 일정한 스캔 속도 0.50°/분 (모든 2θ 값±0.3).

**도 3** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 C의 모든 X-선 분말 패턴

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 14.7°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 11.4° 및 18.6°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 6.6°, 11.4°, 14.7°, 15.6°, 18.3°, 18.6°, 19.8°, 22.7°, 24.5°의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2θ 값±0.3).

**도 4** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 D

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 23.9°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 20.6° 및 22.1°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 8.5°,

19.9°, 20.2°, 20.6°, 22.1°, 23.9°, 26.1°, 27.2° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 Cu K 알파1 방사능 공급원이 있는 스토에 스타디 피 콤비(STOE Stadi P Combi) 기구로 측정하였다; 슬릿 4 mm/2 mm; 캡톤 호일 사이의 전달; 모노크롬.: 곡선의 게르마늄 (111), 방사능 1.54060 Å, 발전기: 50 kV, 30 mA, 검출기: 직선 PSD/이동/고정된 오메가; 범위 1: 2θ (시작, 종료, 단계) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 s/단계 (모든 2θ 값±0.3).

**도 5** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 일수화물의 형태 H<sub>A</sub>

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 17.6° 의 회절각 2θ에서 관찰된다. 18.8° 및 22.5° 에서 10% 초과인 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.6°, 6.9°, 8.5°, 9.2°, 13.8°, 17.6°, 18.8°, 22.5°, 24.0° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 반사 형상에서 브루커(Bruker) D8 디스커버(Discover) GADDS로 측정하였다 (모든 2θ 값±0.3).

**도 6** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 A

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 5.7° 의 회절각 2θ에서 관찰된다. 5.4° 및 17.2° 에서 10% 초과인 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.4°, 5.7°, 16.4°, 17.2°, 18.3°, 19.0°, 22.0°, 23.1°, 23.4°, 27.5° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사능 공급원이 있는 신타크 기구로 측정하였다; 단계 0.020°, 범위 2.00-40.00 (°), 일정한 스캔 속도 0.50° /분 (모든 2θ 값±0.3).

**도 7** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 B

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 5.8° 의 회절각 2θ에서 관찰된다. 17.8° 및 18.7° 에서 10% 초과인 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.8°, 16.4°, 17.2°, 17.8°, 18.4°, 18.7°, 22.1°, 22.7°, 23.7° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다. X-선 분말 데이터는 Cu K 알파1 방사능 공급원이 있는 스토에 스타디 피 콤비 기구로 측정하였다; 슬릿 4 mm/2 mm; 캡톤 호일 사이의 전달; 모노크롬.: 곡선의 게르마늄 (111), 방사능 1.54060 Å, 발전기: 50 kV, 30 mA, 검출기: 직선 PSD/이동/고정된 오메가; 범위 1: 2θ (시작, 종료, 단계) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 s/단계 (모든 2θ 값±0.3).

**도 8** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 일수화물의 형태 H<sub>A</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 모노토실레이트 일수화물의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간군	P2 <sub>1</sub> /c
a, Å	9.790(3)
b, Å	12.431(3)
c, Å	27.209(8)
α, β, γ	90, 92.560(16), 90
V, Å <sup>3</sup>	3308.0(16)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.325
Z	4

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 6.5° 의 회절각 2θ에서 관찰된다. 7.8°, 19.6°, 23.1° 및 26.2° 에서 50% 초과인 상대 강도를 갖는 4개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 6.5°, 7.8°, 9.0°, 11.4°, 14.9°, 19.3°, 19.6°, 23.1°, 26.2° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2θ 값±0.3).

**도 9** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오

니트릴 모노토실레이트 이수화물의 형태 H<sub>B</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 모노토실레이트 이수화물의 결정학적 데이터:

결정계	삼사정계
공간 군	P-1
a, Å	7.1921(2)
b, Å	13.8439(3)
c, Å	17.5657(4)
$\alpha, \beta, \gamma$	111.203(1), 90.980(1), 96.388(1)
V, Å <sup>3</sup>	1617.33(7)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.318
Z	2

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 6.9°의 회절각 2 $\theta$ 에서 관찰된다. 19.5° 및 26.6°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 6.9°, 10.2°, 13.4°, 13.8°, 16.4°, 16.9°, 19.5°, 21.1°, 26.6°의 회절각 2 $\theta$ 에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2 $\theta$  값±0.3).

**도 10** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디포름산 용매화물의 형태 S<sub>A</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 모노토실레이트 포름산 용매화물의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간 군	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	9.4104(3)
b, Å	12.5101(5)
c, Å	30.3995(11)
$\alpha, \beta, \gamma$	90, 92.183(2), 90
V, Å <sup>3</sup>	3576.2(2)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.547
Z	4

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 5.8°의 회절각 2 $\theta$ 에서 관찰된다. 7.6° 및 20.9°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.8°, 7.9°, 11.7°, 13.1°, 13.6°, 14.5°, 17.3°, 20.9°, 22.6°, 24.5°의 회절각 2 $\theta$ 에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2 $\theta$  값±0.3).

**도 11** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 디토실레이트의 형태 A

화합물 I 디토실레이트의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간 군	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	10.3246(2)
b, Å	12.0935(3)
c, Å	31.5031(7)
$\alpha, \beta, \gamma$	90, 99.416(1), 90
V, Å <sup>3</sup>	3880.50(15)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.159
Z	4

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 22.4°의 회절각 2 $\theta$ 에서 관찰된다. 21.5° 및 25.0°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.6°, 7.7°, 15.8°, 16.8°, 18.6°, 19.1°, 21.5°, 22.4°, 25.0°의 회절각 2 $\theta$ 에서의 회절 피크를 특징으로 한다

(모든 2θ 값±0.3). X-선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사능 공급원이 있는 브루커 D8 어드밴스 기구로 측정하였다; 단계 0.017°, 지속 기간 0.3 s., 범위 2.00-40.00 (°), 가변 발산 슬릿 12 mm, 반테크(VANTEC) PSD 검출기 (모든 2θ 값±0.3).

**도 12** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 디토실레이트 삼수화물의 형태 H<sub>A</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 디토실레이트 삼수화물의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간 군	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	9.120(3)
b, Å	12.646(4)
c, Å	37.827(12)
α, β, γ	90, 95.565(16), 90
V, Å <sup>3</sup>	4342(2)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.328
Z	4

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 4.7°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 9.4° 및 12.6°에서 10% 초과 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 4.7°, 7.4°, 8.4°, 9.4°, 12.6°, 13.7°, 14.7°, 18.3°, 20.8°, 24.1°의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2θ 값±0.3).

**도 13** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형

X-선 분말 데이터는 Cu K 알파 방사능 공급원이 있는 브루커 D8 어드밴스 기구로 측정하였다; 단계 0.017°, 지속 기간 0.3 s., 범위 2.00-40.00 (°), 가변 발산 슬릿 12 mm, 반테크 PSD 검출기 (모든 2θ 값±0.3).

**도 14** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형의 라만 스펙트럼

샘플의 라만 스펙트럼을 1064 nm 레이저 여기 공급원이 있는 분산형 라만 분광계 (브루커 RFS 100)로 측정하였다. 스펙트럼에서의 유의한 밴드를 파수의 역 (cm<sup>-1</sup>)으로 표현하였다.

**도 15** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형의 FT-IR 스펙트럼

푸리에 변환(Fourier Transform) 적외선 현미경 (브루커 벡텍스 70)을 사용하여 샘플에 대한 적외선 흡수 스펙트럼을 획득하였다. 스펙트럼에서의 유의한 밴드를 파수의 역 (cm<sup>-1</sup>)으로 표현하였다.

**도 16** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디포름산 용매화물 일수화물의 형태 S<sub>C</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 모노토실레이트 포름산 용매화물 일수화물의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간 군	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	9.304(3)
b, Å	12.421(4)
c, Å	31.500(10)
α, β, γ	90, 91.571(18), 90
V, Å <sup>3</sup>	3639(2)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.372
Z	4

X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 5.6°의 회절각 2θ에서 관찰된다. 20.7° 및

22.2° 에서 10% 초과인 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.6°, 7.6°, 12.9°, 13.3°, 14.3°, 20.7°, 22.2°, 24.5°, 25.2°, 26.2°, 29.3° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2θ 값±0.3).

**도 17** 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디아세트산 용매화물의 형태 S<sub>B</sub>의 모의 X-선 분말 패턴 (상응하는 단일 결정 구조로부터 계산함)

화합물 I 모노토실레이트 아세트산 용매화물의 결정학적 데이터:

결정계	단사정계
공간군	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	9.590(2)
b, Å	12.372(3)
c, Å	31.220(8)
α, β, γ	90, 91.487(11), 90
V, Å <sup>3</sup>	3702.9(15)
D 계산치, g cm <sup>-3</sup>	1.367
Z	4

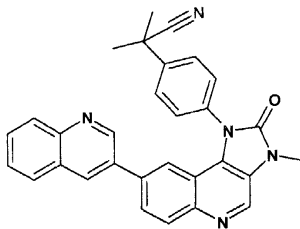
X-선 회절 도식에서 가장 강한 선은 100%의 상대 강도를 갖는 5.7° 의 회절각 2θ에서 관찰된다. 7.7° 및 22.3° 에서 10% 초과인 상대 강도를 갖는 2개의 추가 선이 관찰되었다. 보다 넓게는, 상기 형태는 5.7°, 7.7°, 12.7°, 13.4°, 14.3°, 14.6°, 20.1°, 20.5°, 20.7°, 22.3°, 23.7°, 24.0°, 24.2°, 24.9°, 26.0° 의 회절각 2θ에서의 회절 피크를 특징으로 한다 (모든 2θ 값±0.3).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0031] 하기 실시예는 본 발명을 예시하며, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 온도는 섭씨 온도 (°C)로 기재한다.

**실시예 1**

[0033] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴



[0034]

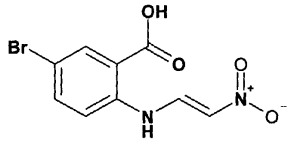
[0035] 적합한 실험실용 유리 반응기에 N,N-디메틸포름아미드 445 ml 중 출발 2[4-(8-브로모-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]2-메틸-프로피오니트릴 45.0 g과 비스트리페닐포스핀 팔라듐 디클로라이드 2.25 g을 넣었다. 상기 혼합물을 95°C로 가열한 후, DMF 225 ml, H<sub>2</sub>O 300 ml 및 KHCO<sub>3</sub> 60 g의 혼합물 중 3-퀴놀린 보론산 22.2 g의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 95°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 1080 ml H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 생성물 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]프로피오니트릴이 침전되었다. 혼합물을 1.5시간 이내에 0 내지 5°C로 냉각시켰다. 상기 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 조 생성물을 여과하고, 300 ml H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 상기 생성물을 60°C에서 18시간 동안 진공중에 건조하여 조 생성물을 수득하였다.

[0036] 상기 조 생성물 40 g을 60°C에서 200 ml 포름산 중에 용해시켰다. 활성탄 8 g 및 스모펙스(Smopex) 234를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하고, 활성탄을 여과하고, 잔류물을 80 ml 포름산으로 세척한 후, 175 ml 포름산을 진공중에 증류시켰다. 이어서, 320 ml 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 정제된 생성물이 반응 혼합물로부터 침전되었다. 혼합물을 1시간 이내에 0 내지 5°C로 냉각시킨 후, 상기 온도에서 2시간 교반하고, 최종적으로 여과하고, 80 ml 냉 메탄올로 세척하였다. 상기 재결정화 절차를 다시 반복하였다. 최종적으로, 2회 재결정화된 물질을 60°C에서 진공중에 건조시켜, 정제된 2-메틸-2-[4-(3-메틸

-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]프로피오니트릴을 수득하였다.

[0037] **실시예 1a**

[0038] **5-브로모-2-(2-니트로-비닐아미노)-벤조산**



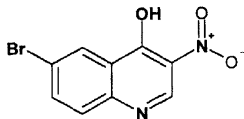
[0039]

[0040] H<sub>2</sub>O-HCl (37%) (10:1) 중 2-아미노-5-브로모-벤조산 (플루카(Fluka), 스위스 부흐스 소재) 25 g (16 mmol)의 현탁액을 8시간 동안 교반한 후, 여과하였다 (용액 A). 니트로메탄 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 8.17 g (255 mmol)을 얼음 35 g 및 NaOH 15.3 g (382 mmol)의 빙조 냉각된 혼합물에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 1시간 동안 0°C에서 및 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 용액을 0°C에서 얼음 28 g 및 HCl (37%) 42 ml에 첨가하였다 (용액 B). 용액 A 및 B를 합하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 황색 침전물을 여과해 내고, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 40°C에서 진공중에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0041] ES-MS: 287, 289 (M + H)<sup>+</sup>, Br 패턴; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.7-14.6/br s (1H), 12.94/d (1H), 8.07/d (1H), 8.03/dd (1H), 7.83/dd (1H), 7.71/d (1H), 6.76/d (1H).

[0042] **실시예 1b**

[0043] **6-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-올**



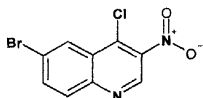
[0044]

[0045] 아세트산 무수물 129 ml (152 mmol) 중의 5-브로모-2-(2-니트로-비닐아미노)-벤조산 (실시예 1a) 29 g (101 mmol) 및 아세트산칼륨 11.9 g (121 mmol)을 1.5시간 동안 120°C에서 교반하였다. 침전물을 여과해 내고, 여액이 무색일 때까지 아세트산으로 세척한 후, H<sub>2</sub>O로 세척하고, 진공중에 건조하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0046] ES-MS: 269, 271 (M + H)<sup>+</sup>, Br 패턴; 분석용 HPLC: t<sub>ret</sub> = 2.70분 (Grad 1).

[0047] **실시예 1c**

[0048] **6-브로모-4-클로로-3-니트로-퀴놀린**



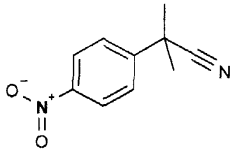
[0049]

[0049] POCl<sub>3</sub> 150 ml (1.63 mol) 중의 6-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-올 (실시예 1b) 20 g (74.3 mmol)을 45분 동안 120°C에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙수에 서서히 부었다. 침전물을 여과해 내고, 빙냉수로 세척하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 유기상을 차가운 염수로 세척하고, 수상을 따라내었다. MgSO<sub>4</sub>상에서 건조시킨 후, 유기 용매를 증발 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0050] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.20/s (1H), 8.54/d (1H), 8.04/d (1H), 7.96/dd (1H); 분석용 HPLC: t<sub>ret</sub> = 4.32 분 (Grad 1).

[0051] **실시예 1d**

[0052] 2-메틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피오니트릴

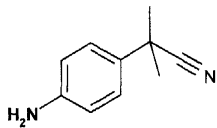


[0053]

[0054]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  125 mL 중의 (4-니트로-페닐)-아세토니트릴 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 15 g (92.5 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 1.64 mg (5.09 mmol) 및 요오도메탄 43.3 g (305 mmol)에 물 125 ml 중의 NaOH 10 g (250 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 유기층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 디에틸에테르에 용해시키고, 30분 동안 흑탄으로 처리하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 진공중에 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. 분석용 HPLC:  $t_{\text{ret}} = 3.60$ 분 (Grad 1).

[0055] **실시예 1e**

[0056] (2-(4-아미노-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴

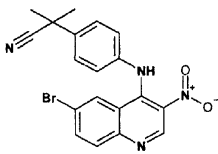


[0057]

[0058] 2-메틸-2-(4-니트로-페닐)-프로피오니트릴 (실시예 1d) 16 g (84.1 mmol) 및 라니-Ni 4.16 g을  $\text{H}_2$  1.1 bar 하에서 12시간 동안 실온에서 THF-MeOH (1:1) 160 ml 중에서 진탕시켰다. 반응을 완료한 후, 촉매를 여과해 내고, 여액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔상 플래쉬 크로마토그래피 (헥산-EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득하였다. ES-MS: 161 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; 분석용 HPLC:  $t_{\text{ret}} = 2.13$ 분 (Grad 1).

[0059] **실시예 1f**

[0060] 2-[4-(6-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-일아미노)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴

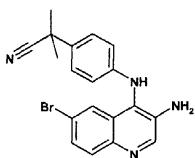


[0061]

[0062] 6-브로모-4-클로로-3-니트로-퀴놀린 (실시예 1c) 18 g (62.6 mmol) 및 (2-(4-아미노-페닐)-2-메틸-프로피오니트릴 (실시예 1e) 11 g (68.9 mmol)을 아세트산 350 ml에 용해시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후, 물을 첨가하고, 황색 침전물을 여과해 내고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하였다. 고체를 EtOAc-THF (1:1)에 용해시키고, 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 상에서 건조시켰다. 유기상을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다. ES-MS: 411, 413 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>, Br 패턴; 분석용 HPLC:  $t_{\text{ret}} = 3.69$ 분 (Grad 1).

[0063] **실시예 1g**

[0064] 2-[4-(3-아미노-6-브로모-퀴놀린-4-일아미노)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴



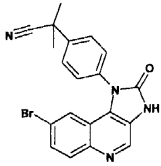
[0065]

[0066] 2-[4-(6-브로모-3-니트로-퀴놀린-4-일아미노)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴 (실시예 1e) 24 g (58.4 mmol)을  $\text{H}_2$

1.1 bar하에 라니-Ni 8.35 g의 존재하에 1시간 동안 MeOH-THF (1:1) 300 ml 중에서 진탕하였다. 반응을 완료한 후, 촉매를 여과해 내고, 여액을 증발 건조시켜 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다. ES-MS: 381, 383 (M + H)<sup>+</sup>, Br 패턴; 분석용 HPLC: t<sub>ret</sub>= 3.21분 (Grad 1).

[0067] **실시예 1h**

[0068] **2-[4-(8-브로모-2-옥소-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴**

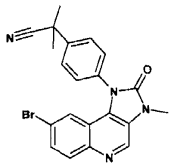


[0069]

[0070] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 120 ml 중 2-[4-(3-아미노-6-브로모-퀴놀린-4-일아미노)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴 (실시예 1g) 5 g (13.1 mmol) 및 트리에틸아민 1.59 g (15.7 mmol)의 용액을 0℃에서 빙조를 이용하여 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 80 ml 중 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 2.85 g (14.4 mmol)의 용액에 40분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 상기 온도에서 교반한 후, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>로 켄칭하고, 5분 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 증발시켜 조 표제 화합물을 갈색빛의 고체로서 수득하였다. ES-MS: 407, 409 (M + H)<sup>+</sup>, Br 패턴; 분석용 HPLC: t<sub>ret</sub>= 3.05분 (Grad 1).

[0071] **실시예 1i**

[0072] **2-[4-(8-브로모-3-메틸-2-옥소-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴**



[0073]

[0074] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 170 ml 중 2-[4-(8-브로모-2-옥소-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-2-메틸-프로피오니트릴 (실시예 1h) 3.45 g (8.47 mmol), 요오도메탄 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 1.8 g (12.7 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (플루카, 스위스 부흐스 소재) 273 mg (0.847 mmol)의 용액에 H<sub>2</sub>O 85 ml 중 NaOH (플루카, 스위스 부흐스 소재) 508 mg (12.7 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O 5 ml 중의 요오도메탄 900 mg (6.35 mmol) 및 NaOH 254 mg (6.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1일 동안 실온에서 교반하였다. 이 시간 후, 반응물을 H<sub>2</sub>O로 켄칭하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 진공중에 증발시켜 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다. ES-MS: 421, 423 (M + H)<sup>+</sup>, Br 패턴; 분석용 HPLC: t<sub>ret</sub>= 3.15분 (Grad 1).

[0075] **실시예 2**

[0076] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]프로피오니트릴 p-톨루엔술포네이트 염**

[0077] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]프로피오니트릴 26.5 g을 55 ml 포름산과 함께 유리 반응기에 넣었다. 상기 혼합물을 60℃로 가열하여 맑은 용액을 수득하였다. 상기 용액을 맑은 상태로 여과하고, 36 ml 포름산으로 세척하였다. 이어서, 잔류 용액의 부피가 55 ml일 때까지 포름산을 증류해 내었다. 이어서, 228 ml 아세톤 중 p-톨루엔술포산 11.3 g의 용액을 50℃에서 첨가한 후, 822 ml 아세톤을 30분 이내에 더 첨가하였다. 반응 혼합물로부터 염이 침전되었다. 혼합물을 2시간 이내에 0℃로 냉각시키고, 상기 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 여과하고, 84 ml 아세톤으로 세척하였다. 생성물을 60℃에서 진공중에 18시간 동안 건조하여 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]프로피오니트릴 p-톨루엔술포네이트 염 (결정질 형태 A) 29.8 g (82.4 %)을

수득하였다.

[0078] 본 발명의 결정질 형태는 하기 실시예 (예시적이며 본 발명의 범위를 제한하지 않음)에 따라 합성된다.

[0079] **실시예 3:**

[0080] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 A의 제조**

[0081] 화합물 I의 형태 A는 하기 방법으로 제조할 수 있다: 유리 염기 241 g을 50℃에서 2.4 l 아세트산에 용해시켰다. 용액을 맑은 상태로 여과하고, 250 ml 아세트산으로 세척한 후, 50℃에서 물 7.2 l를 첨가하였다. 유리 염기가 침전되기 시작하였다. 혼합물을 1시간 이내에 25℃로 냉각시킨 후, 여과하고, 10 l H<sub>2</sub>O로 세척하였다. 이어서, 유리 염기를 50℃에서 밤새 진공중에 건조하여 유리 염기 204 g을 수득하였다.

[0082] **실시예 4:**

[0083] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 B의 제조**

[0084] 유리 염기 (화합물 I) 0.47 g을 포름산 2 ml와 함께 반응기에 넣었다. 혼합물을 60℃로 가열하여 맑은 용액을 수득하였다. 이어서, 메탄올 5.2 ml를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 2시간 동안 가열하였다. 화합물 I이 침전되기 시작하였다 (포름산은 상기 조건하에서 상응하는 메틸에스테르로 에스테르화됨). 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 추가의 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, 2 ml 메탄올로 세척하고, 60℃에서 17시간 동안 진공중에 건조하여 화합물 I의 형태 B를 수득하였다.

[0085] **실시예 5:**

[0086] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 C의 제조**

[0087] 화합물 I은 상이한 용매 중에서의 평형 후 그의 다형체 형태로 변화되었다 (25℃에서 24시간 평형 시간 동안 (교반과 함께) 대략 20 mg 샘플 및 0.5 ml 용매를 이용한 슬러리 실험). 메탄올, 메탄올/물, DMF, 에탄올, 에틸아세테이트 및 THF 중에서, 신규한 형태 C를 관찰할 수 있었다.

[0088] 화합물 I (0.94 g)을 14 ml 에탄올에 첨가하고, 62℃로 가열하였다. 이어서, 포름산 3 ml를 첨가하여 맑은 용액을 수득하였다. 혼합물을 2시간 동안 62℃에서 교반하니, 유리 염기가 침전되기 시작하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, 여과해 내었다. 이어서, 필터 케이크를 5 ml 빙냉 에탄올로 세척한 후, 60℃에서 밤새 진공중에 건조하여 화합물 I의 형태 C를 수득하였다.

[0089] 다르게는, 화합물 I을 60℃에서 포름산에 용해시키고, 맑은 상태로 여과한 후, 메탄올을 첨가하였다. 2시간 동안 65℃에서 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염을 여과하고, 빙냉 메탄올로 세척하여 화합물 I의 형태 C를 수득하였다.

[0090] **실시예 6:**

[0091] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 D의 제조**

[0092] 화합물 I은 상이한 용매 중에서의 평형 후 그의 다형체 형태로 변화되었다 (25℃에서 24시간 평형 시간 동안 (교반과 함께) 대략 20 mg 샘플 및 0.5 ml 용매를 이용한 슬러리 실험). 용매인 이소프로판올 중에서, 신규한 형태 D를 관찰할 수 있었다.

[0093] **실시예 7:**

[0094] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 일수화물의 형태 H<sub>1</sub>의 제조**

[0095] 결정화 후 실온에서 DMF 용액으로부터 서서히 용매를 증발시킴으로써 상기 화합물을 수득하였다.

[0096] **실시예 8:**

[0097] **2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴**

**모노토실레이트의 형태 A의 제조**

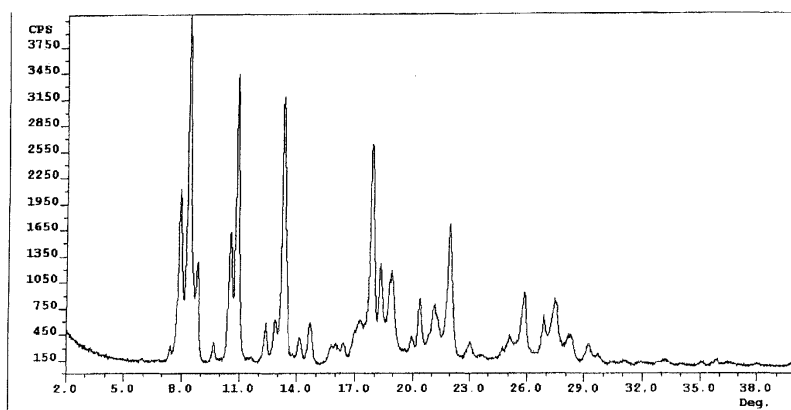
- [0098] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 (화합물 I의 화합물)을 56℃에서 포름산에 용해시키고, 생성된 용액을 맑은 상태로 여과하였다. 이어서, 여액을 농축하고, 아세톤 중 p-톨루엔술포산 (1.05 당량)의 용액을 30분 이내에 첨가하였다. 첨가 부피의 25% 및 50%를 첨가한 후, 혼합물을 시딩하여 결정화를 개시하였다. 추가량의 아세톤을 첨가하고, 현탁액을 0℃로 냉각하였다. 결정화된 생성물 (화합물 I 모노토실레이트의 형태 A)을 원심분리로 수집하고, 60℃에서 진공중에 건조시켰다.
- [0099] **실시예 9:**
- [0100] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 B의 제조
- [0101] 실시예 8에 따라 제조된 형태 A가 다른 결정질 형태 (형태 B로도 명명됨)로 상변환하는 것을 70℃ 초과 온도에서 관찰할 수 있었다 (이는 또한 상응하는 DSC에서 검출할 수 있음). 변환은 DSC 실험에 의해 밝혀진 바와 같이 가역적이었다. 형태 A 및 형태 B는 서로바뀌는(enantiotropic) 관계이었다.
- [0102] **실시예 10:**
- [0103] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 일수화물의 형태 H<sub>A</sub>의 제조
- [0104] 에탄올/아세톤 (1:1) 중 화합물 I 디토실레이트의 포화 용액을 25℃에서 저속 용매 증발 실험에 사용할 수 있었다. 화합물 I 모노토실레이트 일수화물의 단일 결정 (형태 H<sub>A</sub>)의 형성이 관찰되었고, 상기 단일 결정 구조를 계산할 수 있었다.
- [0105] **실시예 11:**
- [0106] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 이수화물의 형태 H<sub>B</sub>의 제조
- [0107] 25℃에서 (3일간의 시간 후) 물 중 화합물 I 디토실레이트의 평형 실험에 의해, 단일 결정의 형성을 관찰하였다. 결정 구조를 결정할 수 있었고, 화합물 I 모노토실레이트 이수화물 (형태 H<sub>B</sub>)인 것으로 계산되었다.
- [0108] **실시예 12:**
- [0109] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디포름산 용매화물의 형태 S<sub>A</sub>의 제조
- [0110] 화합물 I 모노토실레이트 디포름산 용매화물의 단일 결정 구조를 X-선 회절로 결정하였다 (결정변체 S<sub>A</sub>). 50℃에서 아세톤/포름산 (1:1 (v/v)) 용매 혼합물 중 화합물 I 모노토실레이트의 평형에 의해, 실온으로 냉각한 후에 적합한 단일 결정을 수득하였다. 상기 염의 화학양론은 1:1.7 (화합물 I p-톨루엔술포네이트 염/포름산)인 것으로 결정될 수 있었다. 화학양론은 1:1.7인 것으로 계산되었지만, 하나의 용매화물 분자가 무질서하기 때문에 1:2의 화학양론이 가능한 것으로 보인다. 포름산이 구조를 이탈할 가능성이 있기 때문에, 1:2 미만의 화학양론적 비율이 관찰되었다.
- [0111] **실시예 13:**
- [0112] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 디토실레이트의 형태 A의 제조
- [0113] 포름산 중 화합물 I의 용액을 p-톨루엔 술포산 (1.25 당량)의 아세톤 용액으로 처리했을 때, 모노토실레이트 염을 여과해 낸 후 모액으로부터의 결정화로 인한 제2 수확물로서 화합물 I의 디토실레이트 염이 단리될 수 있었다.
- [0114] 화합물 I 디토실레이트 염은 0.4% (140℃ 이하)의 건조시 초기 손실값을 가졌다. DSC 데이터는 대략 93 J/g의 용융 엔탈피와 함께 대략 262℃에서 용융을 나타내었다.

- [0115] **실시예 14:**
- [0116] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 디토실레이트 삼수화물의 형태 H<sub>A</sub>의 제조
- [0117] 디클로르메탄/메탄올 (1:1 (v/v)) 혼합물 중 화합물 I 디토실레이트 염의 포화 용액으로부터, 화합물 I 디토실레이트 삼수화물 형태 (결정변체 H<sub>A</sub>)가 관찰될 수 있었으며, 단일 결정이 발견되었다.
- [0118] **실시예 15:**
- [0119] 무정형 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 제조
- [0120] 화합물 I 모노토실레이트의 분무 건조에 의해 무정형 물질이 생산되었다. 대략 128℃에서 DSC에 의해 유리 전이 온도 T<sub>g</sub>가 관찰되었다. 대략 175℃에서의 재결정화 후, 상기 물질은 대략 65 J/g의 용융 엔탈피와 함께 대략 279℃에서 용융되었다.
- [0121] **실시예 16:**
- [0122] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디포름산 용매화물 일수화물의 형태 S<sub>C</sub>의 제조
- [0123] 화합물 I 모노토실레이트 디포름산 용매화물 일수화물의 단일 결정 구조를 X-선 회절로 결정하였다 (결정변체 S<sub>C</sub>). 50℃에서 메틸이소부틸케톤/포름산 (1:1 (v/v)) 용매 혼합물 중 화합물 I 모노토실레이트의 평형에 의해, 실온으로 냉각한 후에 적합한 단일 결정을 수득하였다.
- [0124] **실시예 17:**
- [0125] 2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트 디아세트산 용매화물의 형태 S<sub>B</sub>의 제조
- [0126] 화합물 I 모노토실레이트 디아세트산 용매화물의 단일 결정 구조를 X-선 회절로 결정하였다 (결정변체 S<sub>C</sub>). 50℃에서 메틸이소부틸케톤/아세트산 (1:1 (v/v)) 용매 혼합물 중 화합물 I 모노토실레이트의 평형에 의해, 실온으로 냉각한 후에 적합한 단일 결정을 수득하였다.

**도면**

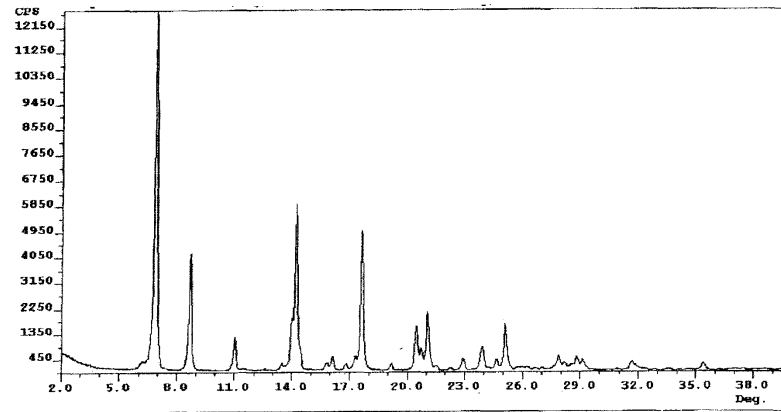
**도면1**

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 A



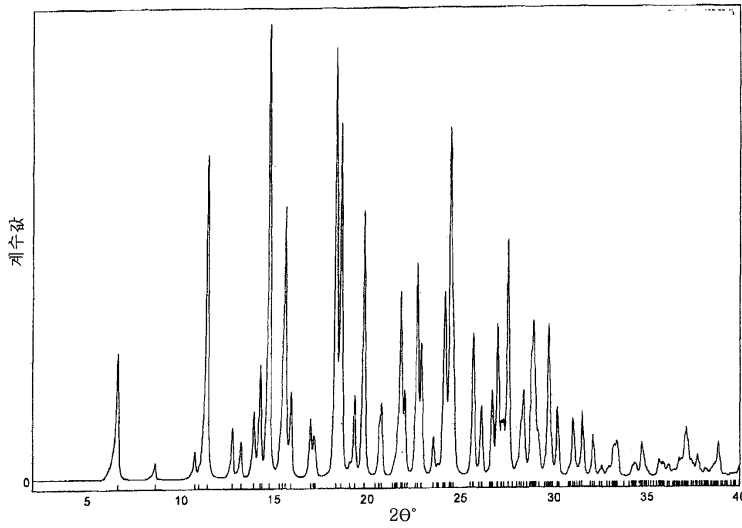
도면2

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 B



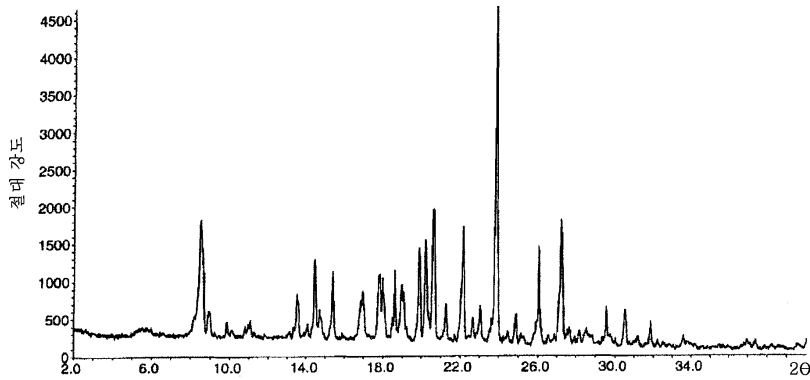
도면3

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 C



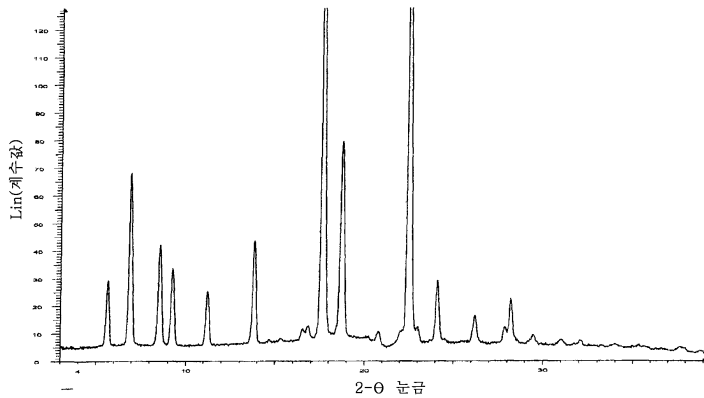
도면4

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴의 형태 D



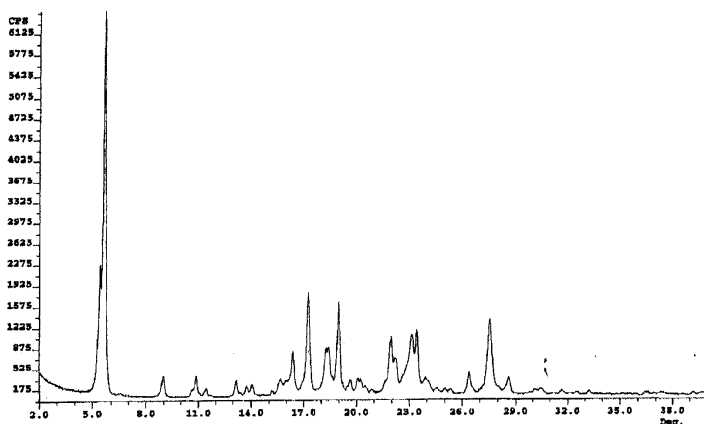
도면5

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 일수화물의 형태 H<sub>A</sub>



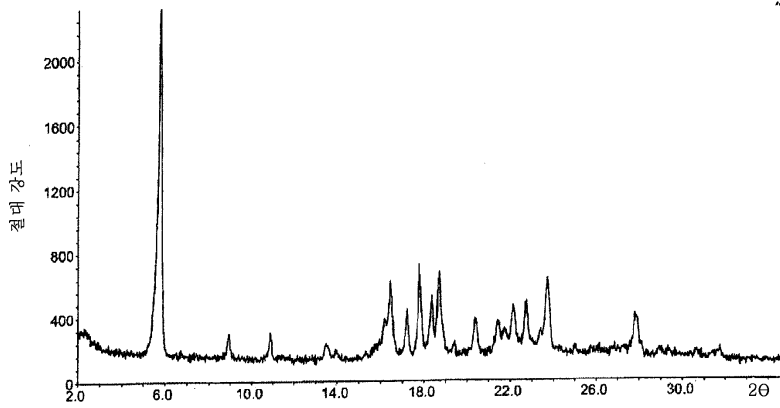
도면6

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 A



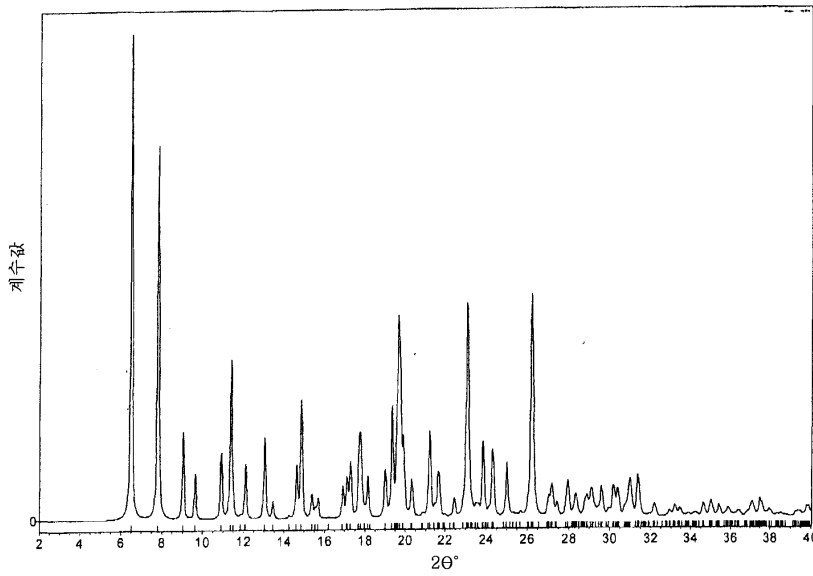
도면7

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
 이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 형태 B



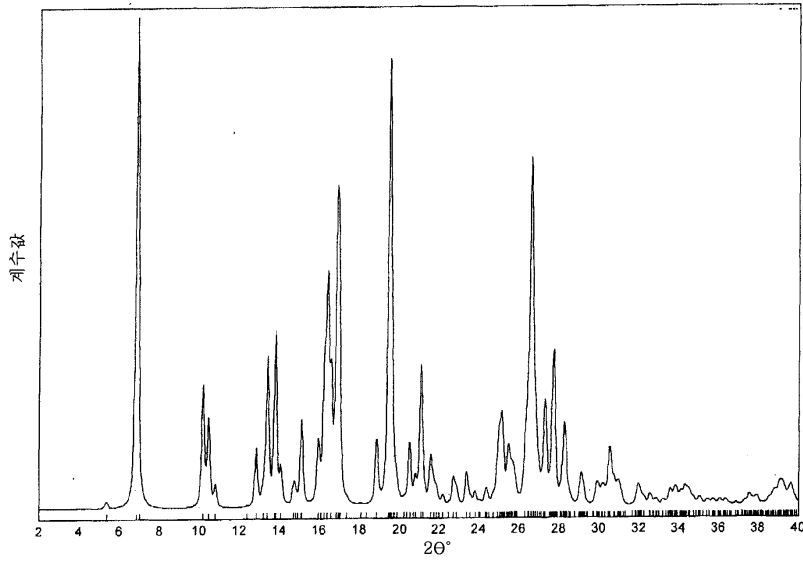
도면8

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
 이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-  
 프로피오니트릴 모노토실레이트 일수화물의 형태 HA



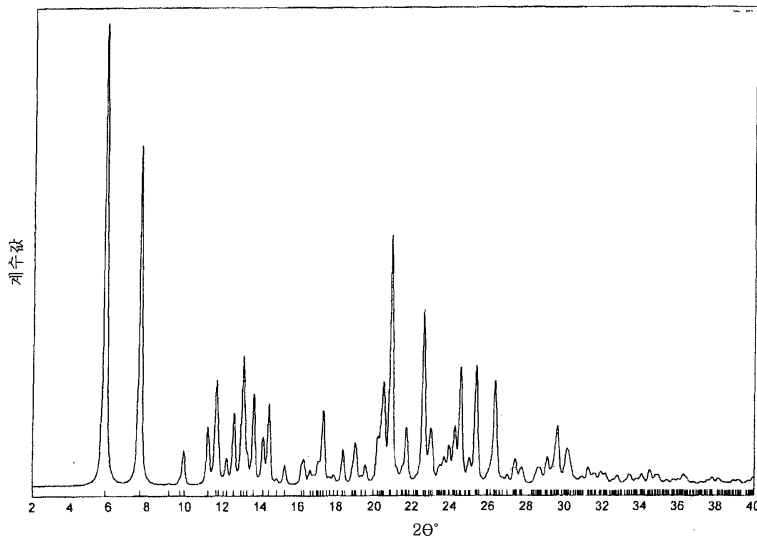
도면9

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오닐 모노토실레이트 이수화물의 형태 H<sub>B</sub>



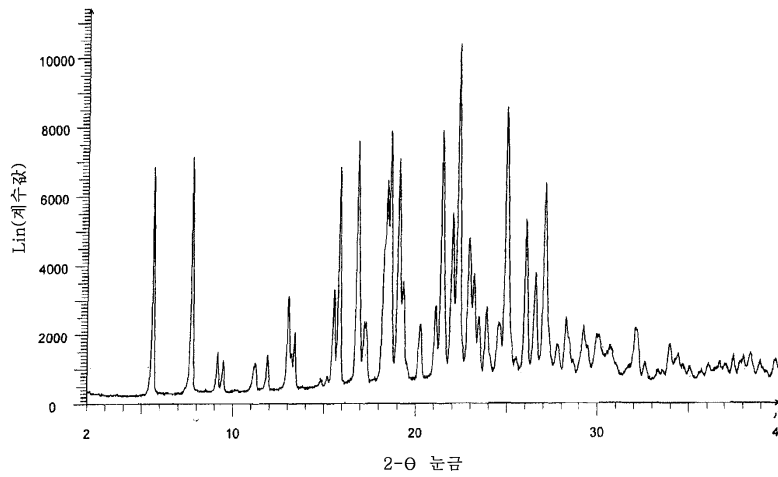
도면10

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오닐 모노토실레이트 디포름산 용매화물의 형태 S<sub>A</sub>



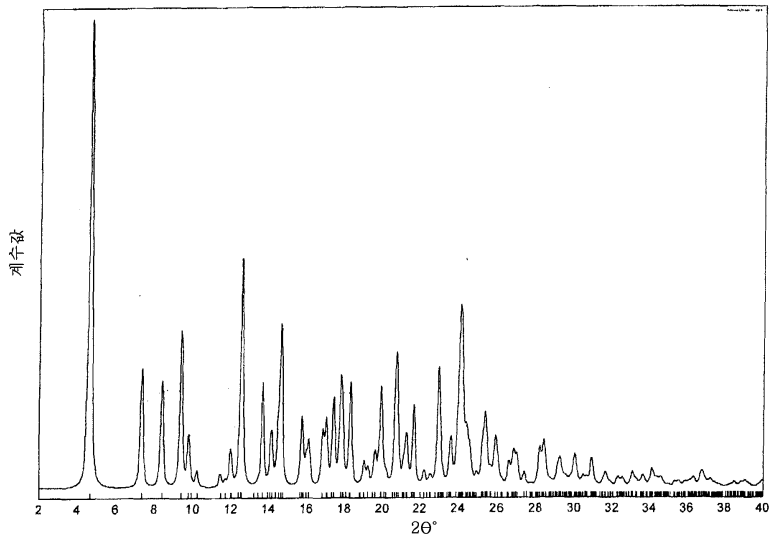
도면11

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
 이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 디토실레이트의 형태 A



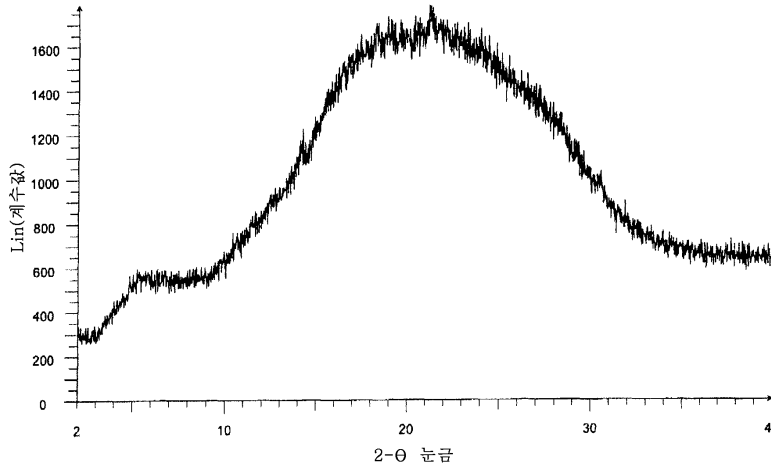
도면12

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
 이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-  
 프로피오니트릴 디토실레이트 삼수화물의 형태 H<sub>A</sub>



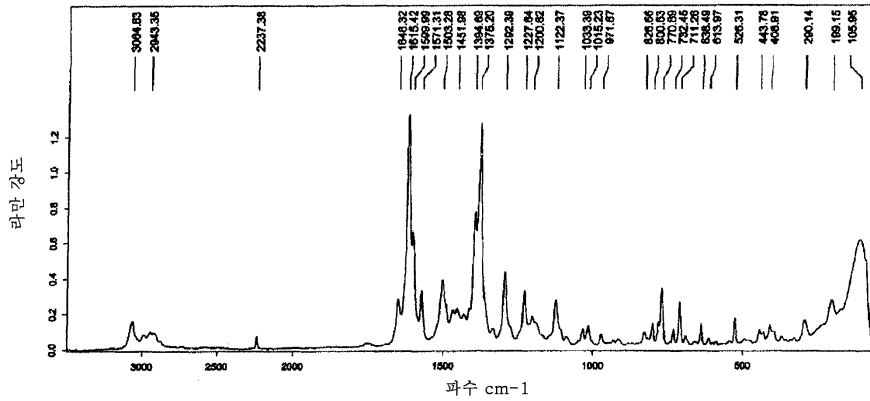
도면13

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형



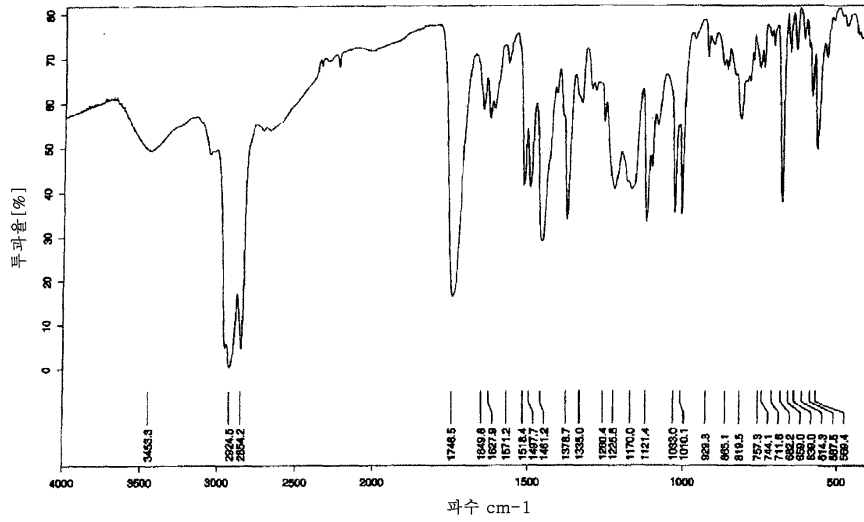
도면14

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형의 라만 스펙트럼



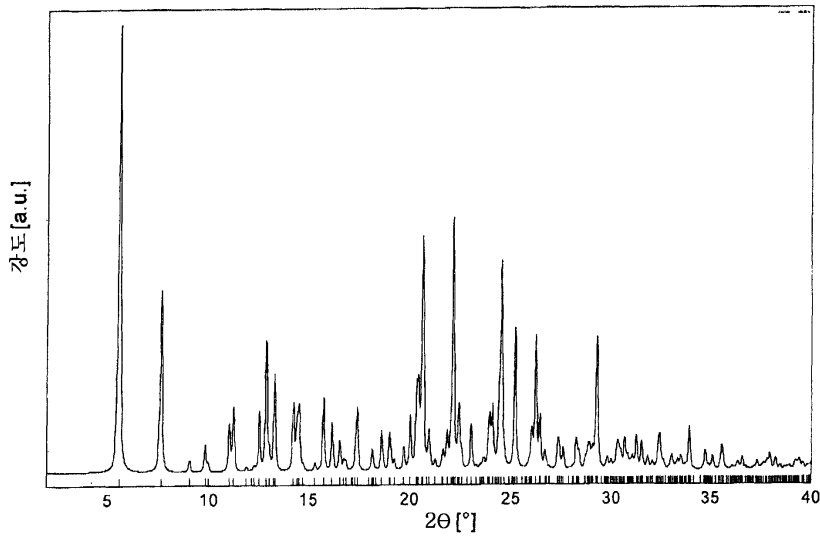
도면15

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]  
-프로피오니트릴 모노토실레이트의 무정형의 FT-IR 스펙트럼



도면16

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]  
-프로피오니트릴 모노토실레이트 디포름산 용매화물 일수화물의 형태 Sc



도면17

2-메틸-2-[4-(3-메틸-2-옥소-8-퀴놀린-3-일-2,3-디히드로-  
이미다조[4,5-c]퀴놀린-1-일)-페닐]-  
프로피오닐 모노토실레이트 디아세트산 용매화물의 형태 S<sub>B</sub>

