



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2008-0027853  
 (43) 공개일자 2008년03월28일

(51) Int. Cl.

*C07D 401/14* (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2008-7001457
- (22) 출원일자 2008년01월18일  
 심사청구일자 없음  
 번역문제출일자 2008년01월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/027875  
 국제출원일자 2006년07월18일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/015870  
 국제공개일자 2007년02월08일
- (30) 우선권주장  
 60/701,405 2005년07월20일 미국(US)  
 60/716,214 2005년09월12일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라체 35

(72) 발명자

만리, 폴, 더블유.

스위스 체하-4144 알레사임 브룩베크 12

시에, 웬-충

미국 07922 뉴저지주 버클리 하이츠 팀버 드라이브 295

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 64 항

**(54) 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 결정 형태**

**(57) 요약**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 및 그의 염의 결정 형태가 다양한 방법으로 제조된다.

(72) 발명자

**서튼, 폴, 알렌**

미국 07054 뉴저지주 파시파니 얼빙톤 로드 34

**카르핀스키, 피오트르, 에이치.**

미국 07035 뉴저지주 링컨 파크 테라스 파크웨이  
25

**우, 래안**

미국 07058 뉴저지주 파인 브룩 레이첼 테라스  
2423

**모니에, 스테파니**

프랑스 에프-68190 래데생 르 파끄 6

**브로지오, 예르크**

스위스 체하-4051 바젤 스팔렌토르베크 20

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 A.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 약 9.2°, 13.1°, 13.9°, 16.7°, 17.9°, 18.4°, 19.8°, 24.1° 및 25.8° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 3**

제1항에 있어서, 도 1에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 4**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 B.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 약 4.3°, 6.8°, 7.2°, 13.5°, 14.5°, 17.4°, 19.6° 및 26.7° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 도 1에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 7**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드의 실질적으로 순수한 결정 형태 A.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 형태 A가 이수화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 9**

제7항에 있어서, 약 8.5°, 11.0°, 11.5°, 17.2°, 18.8°, 19.2°, 20.8°, 22.1° 및 26.0° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 10**

제7항에 있어서, 도 2에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 11**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A'.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 형태 A'가 이수화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 약 4.3° , 8.6° , 11.6° , 12.1° , 17.1° , 20.6° , 24.5° , 25.3° , 25.8° , 27.3° 및 31.6° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 도 6에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 15**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A".

**청구항 16**

제15항에 있어서, 형태 A"가 무수인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 17**

제15항에 있어서, 약 4.5° , 8.8° , 11.5° , 11.9° , 13.0° , 14.4° , 14.8° , 15.3° , 16.9° , 17.6° , 19.2° , 19.5° , 19.9° , 21.3° , 24.6° , 25.4° , 26.4° , 27.9° 및 31.5° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 18**

제15항에 있어서, 도 7에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 19**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드의 실질적으로 순수한 결정 형태 B.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 형태 B가 일수화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 약 7.2° , 9.2° , 11.4° , 12.0° , 12.3° , 14.6° , 14.8° , 15.7° , 17.6° , 19.2° , 19.5° , 20.5° , 22.0° , 23.4° , 23.9° , 25.0° , 25.5° , 25.9° 및 27.0° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 도 8에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 23**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B'.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 형태 B'가 무수인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 약 7.2°, 9.2°, 11.5°, 12.0°, 13.9°, 14.3°, 15.4°, 17.6°, 18.6°, 20.3°, 21.7°, 22.5°, 23.2°, 24.7°, 24.9°, 25.2°, 26.0°, 26.6°, 27.5°, 28.2°, 29.2° 및 30.0° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 26**

제23항에 있어서, 도 12에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 27**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태  $S_B$ .

**청구항 28**

제27항에 있어서, 형태  $S_B$ 가 디메탄올 용매화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 약 7.5°, 9.3°, 11.5°, 14.8°, 19.4°, 21.9°, 23.0°, 23.8°, 24.9°, 25.6°, 25.9°, 26.3° 및 26.7° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 도 13에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 31**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태  $S_B'$ .

**청구항 32**

제31항에 있어서, 형태  $S_B'$ 가 모노메탄올 용매화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 약 7.5°, 9.3°, 11.6°, 12.4°, 13.4°, 13.8°, 14.9°, 19.7°, 20.2°, 22.0°, 23.0°, 23.9°, 24.2°, 25.1°, 26.0°, 26.8°, 29.3° 및 30.7° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 도 14에 나타난 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 35**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 형태 C가 일수화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 37**

제35항에 있어서, 약 6.6° , 7.0° , 8.9° , 11.2° , 11.8° , 13.3° , 14.0° , 17.3° , 18.4° , 20.0° , 22.1° 및 23.0° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 38**

제35항에 있어서, 도 15에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 39**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C'.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 형태 C'가 무수인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 41**

제39항에 있어서, 약 6.7° , 6.9° , 9.1° , 11.4° , 12.0° , 13.8° , 14.2° , 24.8° 및 25.8° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 42**

제39항에 있어서, 도 18에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 43**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 S<sub>C</sub>.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 형태 S<sub>C</sub>가 메탄올 용매화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 약 6.5° , 7.3° , 9.1° , 10.8° , 12.1° , 13.0° , 14.5° , 14.9° , 18.9° , 19.4° , 24.2° , 25.0° , 25.4° , 26.2° , 27.4° 및 28.4° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 46**

제43항에 있어서, 도 19에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 47**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 결정 형태 D.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 약 5.7° , 8.4° 및 9.8° ( $2\theta^\circ$ )로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 결정 형태.

**청구항 49**

제47항에 있어서, 도 20에 나타낸 x-선 분말 회절 패턴에 나타낸 것과 같은 결정 형태.

**청구항 50**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 S<sub>E</sub>.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 형태 S<sub>E</sub>가 디메틸포름아미드 용매화물인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 약 3.4° , 4.5° , 5.1° , 5.8° , 7.2° , 9.3° , 10.1° , 12.9° , 13.3° , 13.8° , 14.8° , 15.7° , 17.4° , 19.6° , 20.8° , 21.3° , 22.5° , 24.4° , 25.5° , 26.0° , 27.4° 및 27.9° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 53**

제50항에 있어서, 도 21에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 54**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 비결정 형태.

**청구항 55**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설레이트 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 약 6.3° , 7.7° , 9.5° , 10.7° , 17.9° 및 18.9° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 도 25에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 58**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설레이트 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 약 7.3° , 17.7° , 19.0° , 20.2° 및 20.8° (2θ°)로부터 선택된 하나 이상의 최대값을 가진 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 60**

제58항에 있어서, 도 25에 나타낸 것과 같은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 실질적으로 순수한 결정 형태.

**청구항 61**

(a) 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 또는 그의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료적 유효량; 및

(b) 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정 형태가 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B인 제약학적 조성물.

**청구항 63**

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 또는 그의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나아제 활성의 억제에 반응하는 질병의 치료 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정 형태가 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B인 방법.

**명세서**

<1> 본 출원은 미국 임시 특허출원 60/701,405호 (2005년 7월 20일 출원) (그의 전체 개시내용이 참고문헌으로 포함된다)의 권리를 청구한다.

**기술분야**

<2> 본 발명은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 결정 형태 또는 다형체(polymorph)뿐만 아니라 그의 제조 방법, 그를 포함하는 제약학적 조성물, 및 그를 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

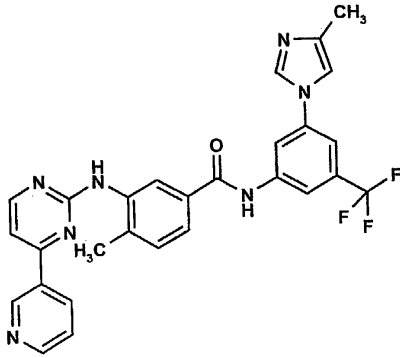
<3> 다형성(polymorphism)은 물질의 하나 이상의 결정 구조의 존재를 나타낸다. 하나 이상의 결정 변형으로 결정화되는 화학 물질의 능력은 약물의 저장 수명, 용해도, 제형 성질 및 가공 성질에 대해 뛰어난 효과를 가질 수 있다. 또한, 약물의 작용은 약물 분자의 다형성에 의해 영향을 받을 수 있다. 상이한 다형체는 신체에서 상이한 흡수율을 가질 수 있고, 이는 원하는 것에 비해 더욱 낮거나 높은 생물학적 활성을 유도한다. 대부분의 경우에, 바람직하지 못한 다형체는 심지어 독성을 나타낼 수 있다. 제조 동안에 알려지지 않은 다형체 형태의 발생은 막대한 영향을 미칠 수 있다.

<4> 다형성의 이해 및 제어는 새로운 약물을 시장에 내놓는데 결정적인 장점을 제공한다. 먼저 최초로, 약물의 제조 또는 보관 동안에 다른 다형체 형태에 의한 오염 가능성을 감소시키기 위하여 약물 생성물을 위해 가능한 다형체를 예측하는 것이 사용될 수 있다. 일부 경우에, 오염을 막는 것에 실패하면 생명을 위협하는 결과를 가질 수 있다. 제조 동안에 의도하지 않은 다형체의 결정화는, 과학자들이 새로운 결정 형태의 원인을 찾아서 보정하거나 새로운 형태를 위한 승인을 얻기 위해 다른 시험 과정을 거치는 동안에, 수 주일 또는 심지어 수 개월의 제조 비가동시간을 초래할 수 있다.

<5> 두 번째로, 일부 경우에 어떠한 결정 구조가 가능한지를 이해하면, 연구자들이 화합물의 바람직한 성질, 예컨대 용해도, 제형 성질, 가공 성질 및 저장 수명을 최대화할 수 있다. 새로운 약물의 개발에서 조기에 이러한 요인을 이해하면, 더욱 활성적이거나 더욱 안정하거나 더욱 저렴한 약물의 제조를 초래할 수도 있다.

<6> 하기 화학식의 화합물 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드:





<7>

<8> 가 예를 들어 WO 2004/005281 A1, 실시예 92에 기재되어 있다. 가치있는 약리학적 성질은 이러한 화합물에 기인하고; 따라서 이것은 예를 들어 단백질 키나아제 활성의 억제에 반응하는 질병의 치료법에서 유용한 단백질 키나아제 억제제로서 사용될 수 있다. 임상 또는 안정성 연구 동안에 하나의 다형체 형태를 사용하는 것을 실패하면, 사용되거나 연구되는 실제 투여 형태가 로트 간에 서로 필적하지 않을 수도 있기 때문에, 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 잠재적인 다형체 형태를 아는 것이 적절한 투여 형태의 개발에서 유용하다. 일단 선택되면, 다형체 형태가 재생가능하게 제조되고 개발된 투여 형태로 장 기간 동안 변화없이 유지될 수 있다는 것이 중요하다. 또한, 불순물의 존재가 바람직하지 못한 독성 효과를 일으킬 수도 있기 때문에 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드를 고 순도로 생성하기 위한 공정을 갖는 것이 바람직하다.

<9> WO 2004/005281 A1은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 대략 가능한 결정 변형에 관한 정보를 결코 제공하지 않는다. 테트라히드로푸란 및 에틸 아세테이트의 혼합물로부터 화합물이 재결정화되지만, WO 2004/005281 A1은 여기에서 사용된 특별한 재결정화가 적용되거나 또는 달성된 결정 형태를 변형시키기 위해 특정한 조건이 채택될 수 있다는 것을 표시하지 않는다. 놀랍게도, 하기 특징을 가진 상이한 결정 변형 (4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드)의 신규 다형체 형태(은, 특별하게 선택된 공정 조건, 예를 들어 용매 체계의 선택, 결정화 지속기간 등의 선택에 의해 제조될 수 있다.

<10> **발명의 요약**

<11> 본 발명은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태에 관한 것이다.

<12> 본 발명은 또한 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 및 설페이트 염의 실질적으로 순수한 결정 형태에 관한 것이다.

<13> 본 발명은 또한

<14> (a) 본 발명의 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 또는 그의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료적 유효량; 및

<15> (b) 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제

<16> 를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

<17> 본 발명은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 또는 그의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료적 유효량을 치료가 필요한 대상 체에게 투여하는 단계를 포함하는 단백질 키나아제 활성의 억제에 반응하는 질병의 치료 방법에 관한 것이다.

**발명의 상세한 설명**

<43> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 히드로클로라이드 및 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 설페이트가 다양한 결정 형태로 수득될 수 있다. 이러한

"결정 형태(들)" (또는 "결정 변형(들)" 또는 "다형체 형태(들)" 또는 "다형체(들)", 이러한 용어들은 서로 바뀌어 사용될 수 있다)는 열역학적 안정성, 물리적 매개변수, x-선 구조 및 제조 방법에 대해 서로 상이하다. 다형성은 전통적으로 하나 이상의 뚜렷한 결정 중 (동일한 화학 구조를 갖지만 상이한 물리화학적 성질을 가짐)으로 결정화되는 화합물의 능력을 가리키지만, 용어 의사다형성(pseudopolymorphism)은 전형적으로 용매화물 및 수화물 결정 형태에 적용된다. 그러나, 본 발명의 목적을 위하여, 진정한 다형체 양쪽 모두뿐만 아니라 의사다형체, 즉 수화물 및 용매화물 형태가 "결정 형태"의 범위에 포함된다. 또한, "비결정성"이란 불규칙적인 고체 상태를 가리킨다. 특정한 결정 형태의 상이한 샘플은 동일한 주요 XRPD 피크를 공유하지만, 작은 피크에 대해서 분말 패턴에서의 변동이 존재할 수 있음을 주목해야 한다. 또한, XRPD 최대 값 (°)에 관해 용어 "약"은 일반적으로 주어진 값의 0.3°, 더욱 바람직하게는 0.2°, 가장 바람직하게는 0.1° 이내에 있음을 의미하고; 대안적으로, 용어 "약"은 (모든 명세서에서) 당 업자에 의해 간주될 때 평균의 허용된 표준 오차 이내에 있음을 의미한다. 여기에서 사용된 것과 같이 용어 "단리된" 및/또는 "실질적으로 순수한"은 결정성 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 또는 그의 염의 50% 이상이 여기에 기재된 형태의 하나로 존재하고, 바람직하게는 여기에 기재된 결정 형태의 하나의 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 가장 바람직하게는 적어도 90%가 존재함을 의미한다.

<44> 본 발명의 첫 번째 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 A에 관한 것이다. 유리 염기의 형태 A는 약간의 흡습성이고 (80% r.h. 이하의 25°C에서 2% 미만의 최대 물 흡수), 완충 수용액에서 다소 낮은 용해도, 즉 pH 6.8에서 2 mg/L 내지 pH 1.0에서 200 mg/L 초과를 가지며; 흡습성 거동이 가역적이다. 열중량측정 분석(TGA) 및 시차 주사 열량법(DSC)에 의하여 형태 A의 기본 열 성질을 연구하였으며 다음과 같다:

**표 1**

<45>	유리 염기 형태 A의 열 성질	
	용점 (개시)	~232°C
	분해 온도	>300°C
	건조시의 손실률	<0.10% (RT - 200°C)

<46> 유리 염기 형태 A의 x-선 분말 회절 패턴은 약 9.2°, 13.1°, 13.9°, 16.7°, 17.9°, 18.4°, 19.8°, 24.1° 및 25.8° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 용어 "약"은 이것을 위해 기재된 최대값 및 본 발명에 기재된 모든 다른 형태에 적용된다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 1의 XRPD에 의해 특징화되는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 A에 관한 것이다.

<47> 본 발명의 두 번째 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 B에 관한 것이다. 유리 염기의 형태 B는 흡습성이 아니고 (80% r.h. 이하의 25°C에서 0.2% 미만의 최대 물 흡수), 완충 수용액 중에서 다소 낮은 용해도, 즉 pH 6.8에서 0.2 mg/L, pH 2.8에서 2.8 mg/L 및 pH 1.0에서 839 mg/L를 가지며; 흡습성 거동은 가역적이다. 형태 B의 기본 열 성질은 열중량측정 분석 및 시차 주사 열량법에 의해 연구되고 다음과 같다:

**표 2**

<48>	유리 염기 형태 B의 열 성질	
	용점 (개시)	~245°C
	분해 온도	> 300°C
	건조시의 손실률	<0.12% (RT - 200°C)

<49> 유리 염기 형태 B의 x-선 분말 회절 패턴은, 약 4.3°, 6.8°, 7.2°, 13.5°, 14.5°, 17.4°, 19.6° 및 26.7° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 1의 XRPD에 의해 특징화되는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈

아미드 유리 염기의 실질적으로 순수한 결정 형태 B에 관한 것이다.

<50> 또한, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 다양한 단리된 염 형태는 다형성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 다시 말해서 다양한 결정 형태로 결정화되는 경향이 있다. 예를 들어, 각각의 히드로클로라이드 및 설페이트 염은 여러 개의 뚜렷한 결정 형태를 나타낸다. 여기에서 사용된 것과 같이, "염"이란 유기 산 또는 염기 약물과 제약학적으로 허용가능한 광물 또는 유기 산 또는 염기의 반응에 의해 제조된 화합물을 가리키고; 적절한 제약학적으로 허용가능한 미네랄 또는 유기 산 또는 염기는 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts, P.H. Stahl 및 C.G.Wermuth (eds.), VHCA, Zurich, pp.334-345 (2002)]에서 표 1 내지 8에 기재된 것과 같다. 본 출원과 동시에 출원된 동시-계류 중인 미국 특허출원 60/701,406 (대리인 서류 번호 4-34385)는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드가 각각 만들어질 수 있는 염 및 방법을 설명하고 있다. 그 출원의 개시내용은 여기에서 그 전체가 참고문헌으로 포함된다. 히드로클로라이드 염을 위한 형태 A, A', A'', B, B', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', C, C', S<sub>C</sub>, D 및 S<sub>E</sub>는 각각 도 2, 6 내지 8, 12 내지 15, 및 18 내지 21에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 설페이트 염을 위한 형태 A 및 B는 도 25에 나타낸 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태에 관한 것이다.

<51> 히드로클로라이드 염의 형태 A는 비교적 불량한 결정성을 가진 이수화물이다. 메탄올 증기의 존재하에서, 형태 A는 형태 B로 전환된다 (하기 기재됨). 형태 A의 DSC 스캔은, 형태 A의 탈수 (전형적으로 77°C 이상)가 복잡하고; 약 210°C에서 최종 흡열 반응이 DSC, TGA 및 XRPD에 나타낸 것과 같이 용융에 상응함을 나타낸다. 다양한 온도에서 XRPD는 약 105 내지 135°C에서 중간 형태를 나타내며 (이하 기재된 형태 A'), 이것은 상응하는 일수화물 형태이고, 약 135°C로부터 무수 형태 (하기 기재된 형태 A'')가 얻어지며; 약 205°C까지 가열한 후에 형태 A''는 약 30 분 동안 약 40°C에서 유지할 때 그 형태를 보유한다.

<52> 히드로클로라이드 염의 형태 A에 대한 x-선 분말 회절 패턴은, 약 8.5°, 11.0°, 11.5°, 17.2°, 18.8°, 19.2°, 20.8°, 22.1° 및 26.0° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 2의 XRPD에 의해 특징화된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A에 관한 것이다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A의 FT-IR 스펙트럼을 도 3에 나타낸다. 주요 IR 띠는 대략 3342, 2925, 2854, 1682, 1619, 1541, 1448, 1421, 1399, 1378, 1316, 1299, 1255, 1226, 1159, 1147, 1099, 1089, 930, 868, 798, 749, 708 및 693 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A는 상기 나타낸 IR 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-IR 스펙트럼을 특징으로 한다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A의 FT-RAMAN 스펙트럼은 도 4에 나타낸 것과 같다. 주요 RAMAN 띠는 대략 3059, 2933, 1684, 1617, 1594, 1562, 1493, 1452, 1423, 1401, 1384, 1300, 1260, 1115, 1039, 1023, 997, 970, 807, 684, 627, 407, 318, 258, 227, 117 및 86 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A는 상기 기재된 RAMAN 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-RAMAN 스펙트럼을 특징으로 한다. 히드로클로라이드 염의 형태 A를 위한 열중량측정법 및 시차 열 분석(TG-DTA) 곡선을 도 5에 나타낸다.

<53> 히드로클로라이드 염의 형태 A에 관련된 추가의 결정 형태는 형태 A' 및 형태 A''를 포함하고, 이것은 각각 형태 A의 일수화물 및 형태 A의 무수 형태를 나타낸다. 형태 A'는 실온 조건 하에서 수 분 내에 형태 A로 전환된다. 히드로클로라이드 염의 형태 A' (일수화물)에 대한 x-선 분말 회절 패턴은 약 4.3°, 8.6°, 11.6°, 12.1°, 17.1°, 20.6°, 24.5°, 25.3°, 25.8°, 27.3° 및 31.6° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 6의 XRPD에 의해 특징화된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리

플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A'에 관한 것이다. 히드로클로라이드 염의 형태 A" (무수)에 대한 x-선 분말 회절 패턴은 약 4.5°, 8.8°, 11.5°, 11.9°, 13.0°, 14.4°, 14.8°, 15.3°, 16.9°, 17.6°, 19.2°, 19.5°, 19.9°, 21.3°, 24.6°, 25.4°, 26.4°, 27.9° 및 31.5° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 7의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A"에 관련된다.

<54> 히드로클로라이드 염의 결정 형태 B는 3.1%의 이론적 수분 함량을 가진 일수화물이고, 히드로클로라이드 염의 형태 A에 비해 뛰어난 결정성 및 물리적 안정성을 나타낸다. 에탄올의 존재 하에서, 형태 B가 형태 A로 전환된다. 형태 B의 DSC 스캔은 탈수에 상응하는 약 100°C 내지 120°C에서 첫 번째 흡열, 다시 말해서 무수 결정 형태 B'으로의 전이를 나타내고; DSC는 용융에 상응하는 약 190°C에서의 두 번째 흡열을 나타낸다. 다양한 온도에서 XRPD는 약 145°C 내지 195°C에서 무수 형태 B'를 나타내고; 약 195°C에서 용융 후에, 약 40°C에서 약 30분 동안 유지시키면 형태 B'가 비결정성으로 된다. 형태 B'가 실온 조건 하에서 수 분 내에 형태 B로 전환된다.

<55> 히드로클로라이드 염의 형태 B를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 7.2°, 9.2°, 11.4°, 12.0°, 12.3°, 14.6°, 14.8°, 15.7°, 17.6°, 19.2°, 19.5°, 20.5°, 22.0°, 23.4°, 23.9°, 25.0°, 25.5°, 25.9°, 27.0° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 8의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B에 관한 것이다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B의 FT-IR 스펙트럼은 도 9에 나타난 것과 같다. 주요 IR 띠는 대략 3211, 3058, 2925, 2854, 1676, 1614, 1587, 1454, 1411, 1378, 1343, 1304, 1279, 1263, 1230, 1197, 1181, 1120, 1089, 1046, 1033, 1005, 905, 892, 874, 801, 755, 706 및 695 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B는 상기 나타난 IR 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 IR 띠를 가진 FT-IR 스펙트럼을 특징으로 한다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B의 FT-RAMAN 스펙트럼은 도 10에 나타난 것과 같다. 주요 RAMAN 띠는 대략 3078, 3026, 2975, 2930, 1672, 1610, 1602, 1593, 1541, 1476, 1451, 1400, 1385, 1332, 1303, 1263, 1251, 1210, 1089, 1046, 1033, 851, 802, 755, 660, 483, 456, 395, 355, 317, 217, 243, 198, 160, 148 및 114 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B는 상기 나타난 RAMAN 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 RAMAN 띠를 갖는 FT-RAMAN 스펙트럼을 특징으로 한다. 히드로클로라이드 염의 형태 B를 위한 열중량측정법 및 시차 열 분석(TG-DTA) 곡선은 도 11에 나타난다.

<56> 히드로클로라이드 염의 형태 B' (무수)를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 7.2°, 9.2°, 11.5°, 12.0°, 13.9°, 14.3°, 15.4°, 17.6°, 18.6°, 20.3°, 21.7°, 22.5°, 23.2°, 24.7°, 24.9°, 25.2°, 26.0°, 26.6°, 27.5°, 28.2°, 29.2° 및 30.0° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 12의 XRPD에 의해 특징화되는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B'에 관한 것이다. 수분에 노출될 때, 무수 형태 B'가 일수화물로 다시 전환된다. 일반적으로, 형태 B는 낮은 수분 함량 (<5%)을 가진 용매 중에서 선호되고, 형태 A는 높은 수분 함량을 가진 용매 중에서 선호된다. 메탄올로부터 히드로클로라이드의 형태 B가 생성될 수 있지만; 이것은 메탄올 용매화물로서 먼저 결정화되고 (이하 기재된 형태 S<sub>b</sub>) 이어서 공기에 노출될 때 일수화물 형태 B로 빨리 전환되는 것으로 나타난다. 그러나, 메탄올 용매화물은 진공 건조된다면 형태 B로 전환되지 않고; 형태 B로의 전환을 위해 통풍 건조가 충분하다.

<57> 본 발명의 추가의 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일

-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B에 상응하는 디메탄올 용매화물인, 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>B</sub>에 관한 것이다; 이러한 형태는 주변 조건, 즉 주변 수분으로부터 보호될 때에만 단리될 수 있고, 이것은 형태 B 일수화물 히드로클로라이드 염으로의 전환을 유발한다. 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>B</sub>를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 대략 7.5°, 9.3°, 11.5°, 14.8°, 19.4°, 21.9°, 23.0°, 23.8°, 24.9°, 25.6°, 25.9°, 26.3° 및 26.7° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 13의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 S<sub>B</sub>에 관한 것이다. 다른 관련된 결정 형태는 형태 B에 상응하는 모노-메탄올 용매화물인 것으로 생각되는 형태 S<sub>B</sub>'이다. 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>B</sub>'를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 7.5°, 9.3°, 11.6°, 12.4°, 13.4°, 13.8°, 14.9°, 19.7°, 20.2°, 22.0°, 23.0°, 23.9°, 24.2°, 25.1°, 26.0°, 26.8°, 29.3° 및 30.7° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 14의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 S<sub>B</sub>'에 관한 것이다.

<58> 히드로클로라이드 염의 형태 C는 다른 일수화물이다. 메탄올 증기의 존재 하에서, 형태 C가 형태 B로 전환된다. 형태 C의 DSC 스캔은, 약 100 내지 120°C에서 탈수에 상응하는 첫 번째 흡열, 다시 말해서 무수 결정 형태 C'로의 전이를 나타내며; DSC는 용융에 상응하는 약 180°C에서 두 번째 흡열을 나타낸다. 다양한 온도에서 XRPD는 약 155°C 내지 195°C에서 무수 형태 C'를 나타내고; 약 195°C에서 용융 후에 형태 C'는 약 40°C에서 약 30분간 유지시킬 때 비결정성이 된다.

<59> 히드로클로라이드 염의 형태 C를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 6.6°, 7.0°, 8.9°, 11.2°, 11.8°, 13.3°, 14.0°, 17.3°, 18.4°, 20.0°, 22.1° 및 23.0° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 15의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C에 관한 것이다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C의 FT-IR 스펙트럼은 도 16에 나타낸 것과 같다. 주요 IR 띠는 대략 3332, 2925, 2854, 1670, 1615, 1588, 1556, 1455, 1414, 1312, 1293, 1260, 1234, 1179, 1126, 1087, 1087, 1050, 1032, 886, 797, 758 및 696 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C는 상기 기재된 IR 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-IR 스펙트럼을 특징으로 한다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C의 FT-RAMAN 스펙트럼은 도 17에 나타낸 것과 같다. 주요 RAMAN 띠는 대략 3075, 2932, 1670, 1610, 1592, 1494, 1452, 1398, 1383, 1309, 1294, 1259, 1210, 1087, 1047, 1033, 1022, 852, 799, 639, 271, 244, 162, 100 및 85 cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C는 상기 기재된 RAMAN 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-RAMAN 스펙트럼을 특징으로 한다.

<60> 형태 C의 탈수는 무수 결정 형태 C'를 유도한다. 형태 C'는 실온 조건에서 수 분 내에 형태 B 및 C의 혼합물로 전환된다. 히드로클로라이드 염의 형태 C'에 대한 x-선 분말 회절 패턴은, 약 6.7°, 6.9°, 9.1°, 11.4°, 12.0°, 13.8°, 14.2°, 24.8° 및 25.8° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 18의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 C'에 관한 것이다.

- <61> 본 발명의 추가의 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C에 상응하는 메탄올 용매화물인, 히드로클로라이드 염의 형태 Sc에 관한 것이다. 형태 C는 메탄올 용매화물 (형태 Sc)로서 먼저 결정화되고, 이어서 공기에 노출될 때 일수화물 형태 C로 빨리 전환된다. 그러나, 메탄올 용매화물은 진공 건조된다면 형태 C로 전환되지 않고; 통풍 건조가 형태 C로의 전환을 위해 충분하다. 히드로클로라이드 염의 형태 Sc를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 6.5°, 7.3°, 9.1°, 10.8°, 12.1°, 13.0°, 14.5°, 14.9°, 18.9°, 19.4°, 24.2°, 25.0°, 25.4°, 26.2°, 27.4° 및 28.4° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 19의 XRPD에 의해 특징화된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 Sc에 관한 것이다.
- <62> 히드로클로라이드 염의 다른 결정 형태는 형태 D이다. 결정 형태 D는 지금까지 히드로클로라이드 염의 형태 B와의 혼합물로 수득되어 왔다. 히드로클로라이드 염의 형태 D에 대한 x-선 분말 회절 패턴은 약 5.7°, 8.4° 및 9.8° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타내고; XRPD는 형태 D와 혼합된 형태 B의 존재에 기인하여 상기 나타난 형태 B의 최대값을 공유한다. 본 발명의 바람직한 구현양태는 도 20에 나타난 것과 같은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 결정 형태 D에 관한 것이다. 더욱 바람직한 구현양태는 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 D를 포함한다.
- <63> 히드로클로라이드 염의 또 다른 결정 형태는 형태 S<sub>E</sub>이고, 이것은 히드로클로라이드 염의 디메틸포름아미드 용매화물이다. 히드로클로라이드 염의 형태 C 또는 비결정 형태를 예를 들어 25°C에서 디메틸포름아미드 증기로 처리함으로써 형태 S<sub>E</sub>가 수득될 수 있다. 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>E</sub>를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 3.4°, 4.5°, 5.1°, 5.8°, 7.2°, 9.3°, 10.1°, 12.9°, 13.3°, 13.8°, 14.8°, 15.7°, 17.4°, 19.6°, 20.8°, 21.3°, 22.5°, 24.4°, 25.5°, 26.0°, 27.4° 및 27.9° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 21의 XRPD에 의해 특징화되는 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 S<sub>E</sub>에 관한 것이다.
- <64> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 상기 기재된 모든 결정 형태 (즉, 다형체, 의사다형체)에 추가로, 히드로클로라이드 염이 또한 비결정 형태로 존재한다. 비결정 형태는 다양한 상대 습도에서 보관 후에 형태 A 히드로클로라이드 염으로 자발적으로 전환된다. 메탄올 증기의 존재하에서, 비결정 형태가 형태 B로 전환된다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 무수 형태의 XRPD 대표예를 도 22에 나타낸다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 비결정 형태의 FR-IR 스펙트럼을 도 23에 나타낸다. 주요 IR 띠는 대략 1671, 1615, 1556, 1479, 1447, 1416, 1379, 1354, 1308, 1263, 1225, 1173, 1130, 1025, 1090, 802, 753, 707 및 695cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 비결정 형태는, 상기 나타난 IR 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-IR 스펙트럼을 특징으로 한다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 비결정 형태의 FT-RAMAN 스펙트럼은 도 24에 나타낸다. 주요 RAMAN 띠는 대략 3059, 2931, 1672, 1614, 1591, 1485, 1445, 1400, 1383, 1298, 1261, 1206, 1091, 1041, 1024, 999, 969, 807, 755, 710, 614, 315 및 109cm<sup>-1</sup>이다. 본 발명의 바람직한 구현양태에서, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 실질적으로 순수한 비결정 형태는 상기 기재된 RAMAN 띠의 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 전부를 가진 FT-RAMAN 스펙트럼에 의해 특징화된다.

- <65> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 형태 A가 본 발명의 다른 구현양태이다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 형태 A에 대한 x-선 분말 회절 패턴은 약 6.3°, 7.7°, 9.5°, 10.7°, 17.9° 및 18.9° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 25의 XRPD에 의해 특징화되는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 A에 관한 것이다.
- <66> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 형태 B는 본 발명의 다른 구현양태이다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 형태 B를 위한 x-선 분말 회절 패턴은 약 7.3°, 17.7°, 19.0°, 20.2° 및 20.8° (2θ°)로부터 선택된 적어도 하나, 더욱 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개, 가장 바람직하게는 모든 최대값을 나타낸다. 본 발명의 특히 바람직한 구현양태는 도 25의 XRPD에 의해 특징화되는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 실질적으로 순수한 결정 형태 B에 관한 것이다.
- <67> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 상기 기재된 결정 형태에 추가로, 설페이트 염이 비결정 형태로 존재한다. 본 발명의 바람직한 구현양태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 실질적으로 순수한 비결정 형태를 포함한다.
- <68> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 각각의 유리 염기의 결정 형태 (형태 A 및 B), 히드로클로라이드 염 (형태 A, A', A'', B, B', S<sub>B</sub>, S<sub>B</sub>', C, C', S<sub>C</sub>, D 및 S<sub>D</sub>) 및 설페이트 염 (형태 A 및 B)을 달성하기 위하여 다양한 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 상기 기재된 바와 같고, 하기 제시된 실시예에 기재되어 있으며, 실온에서의 결정화, 고 포화 용액으로부터의 결정화 및 용매의 첨가에 의한 침전을 포함한다.
- <69> 본 발명의 다른 구현양태는
- <70> (a) 본 발명의 구현양태의 하나에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기 또는 그의 염의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료적 유효량; 및
- <71> (b) 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.
- <72> 바람직한 구현양태에서, 실질적으로 순수한 결정 형태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B이다. 바람직하게는, 조성물에 존재하는 결정 형태의 50% 이상, 더욱 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 80% 이상, 가장 바람직하게는 적어도 90%가 선택된 형태 중의 하나이다.
- <73> "치료적 유효량"은, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 단백질 키나아제 활성의 억제에 의해 악화된 질병 상태의 효과적인 치료를 위해 충분한 결정 형태의 양을 의미한다. 치료적으로 유효한 본 발명의 화합물의 양은, 질병 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체의 신분, 등과 같은 요인에 의존하여 변하지만, 이 양은 당업자에 의해 일반적으로 결정될 수도 있다.
- <74> 하나 이상의 제약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제는 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있고, 원하는 투여 방식에 의해 결정될 것이다. 적절한 투여 방식의 예는 경구, 비내, 비경구, 국소, 경피 및 직장을 포함한다. 본 발명의 제약학적 조성물은 당업자에게 적절한 것으로 인식될 수 있는 제약학적 형태를 취할 수 있다. 적절한 제약학적 형태는 고체, 반고체, 액체 또는 동결건조된 제형, 예컨대 정제, 분말, 캡슐, 좌약, 현탁액, 리포솜 및 에어로졸을 포함한다.
- <75> 본 발명의 또 다른 구현양태는 본 발명의 구현양태의 하나에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 실질적으로 순수한 결정 형태의 치료

적 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 단백질 키나아제 활성의 억제에 반응하는 질병의 치료 방법에 관한 것이다. 바람직한 구현양태에서, 실질적으로 순수한 결정 형태는 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B이다. 바람직하게는, 투여된 결정 형태의 50% 초과, 더욱 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 더 바람직하게는 적어도 80%, 가장 바람직하게는 적어도 90%가 본 발명의 형태의 하나이다. 상기 나타난 것과 같이, 일례의 투여 방식은 경구, 비내, 비경구, 국소, 경피 및 직장을 포함한다. 결정 형태의 투여는 본 발명의 제약학적 조성물의 투여에 의해 또는 다른 효과적인 수단을 통해 달성될 수도 있다.

<76> 본 발명의 특정한 구현양태들은 이제 하기 실시예를 참조하여 증명될 것이다. 이러한 실시예들은 단지 본 발명을 예증하기 위해 개시된 것이고 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

<77> **실시예 1**

<78> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 B 약 100 mg을, 2 mL의 7개 상이한 용매들 (메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 에틸 아세테이트, 아세톤, 테트라히드로푸란 및 아세토니트릴)과 함께 실온에서 적어도 48시간 동안 평형화하였다. 형태 전이가 발생하지 않았다.

<79> **실시예 2**

<80> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B 약 50 mg을, 1 mL의 상기 기재된 용매와 함께 25°C ± 0.5°C (표 3) 및 50°C ± 0.5°C (표 4)에서 수 욕에서 적어도 20 시간 동안 평형화하였다. 이어서, 용액을 여과하고 공기 중에서 10분 동안 건조시켰다. 이어서, 고체 부분을 XRPD에 의해 조사하였다. 차이가 관찰된다면, 추가의 조사를 수행하였다 (DSC, TGA, 적외선(IR), 주사 전자 현미경 (SEM)). 진공에서 용매의 증발 후에 중량측정법에 의하여 용매 중에서 대략적인 용해도를 결정하였다.

**표 3**

<81>

25°C에서 용매와의 평형화		
용매	용해도 (mg/g)	형태
아세톤	0.2	B
아세토니트릴	0.3	B
에탄올 (96%)	3.9	B
에틸 아세테이트	0.3	B
메탄올	16.3	B
프로판-2-올	1.5	B
톨루엔	1.3	B
테트라히드로푸란	5.8	B
테트라히드로푸란-물 1:1	12.2	A
아세토니트릴-물 1:1	10.3	A
물	0.2	B

**표 4**

<82>

50°C에서 용매와의 평형화		
용매	용해도 (mg/g)	형태
아세톤	1.0	B
아세토니트릴	2.1	B
에탄올 (96%)	22.4	B
에탄올	26.5	B
에틸 아세테이트	3.0	B
프로판-2-올	4.8	B



톨루엔	5.6	B
에탄올-물 1:1	17.2	B
메탄올	>27.5	용매화물 (습윤 케이크로서, B로 건조됨)
DMSO	>27.5	-(너무 가용성)

<83> **실시예 3**

<84> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A 및 B의 혼합물을 다양한 용매 중에서 평형화하였다.

**표 5**

<85>

A-B 혼합물의 평형화		
용매	형태	주해
에탄올 (95%)	B	72시간 후
메탄올 2% 물	B	40℃에서 24시간
메탄올 0.25% 물	B/?	40℃에서 2시간, 형태 A로부터의 피크 없음 - 유리 염기 다형체일 수도 있다.
메탄올 2% 물	B	5℃에서 40시간
메탄올 0.25% 물	B	5℃에서 40시간
메탄올 10% 물	A/B	12시간 후에 A가 상당히 풍부함
메탄올 2% 물	B	40℃에서 24시간부터 여액이 급속히 증발함.
테트라히드로푸란 15% 물	A	
? = 과다 피크 (새로운 형태인지 유리 염기인지 불확실함)		

<86> **실시예 4**

<87> 실시예 2로부터의 잔류물 (4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염)을 실온에서 증발 시에 그의 결정 형태에 대해 시험할 수 있다. 결과를 하기 표 6에 나타낸다.

**표 6**

<88>

실온에서의 증발	
용매	형태
아세톤	비결정성
아세토니트릴	비결정성
에탄올 (96%)	A & B
에틸 아세테이트	B
메탄올	B
프로판-2-올	B
톨루엔	B
테트라히드로푸란	비결정성
테트라히드로푸란-물 (50:50)	A
아세토니트릴-물 (50:50)	A
에탄올-물 (50:50)	A
메탄올-물 (50:50)	A

<89> **실시예 5**

<90> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B의 대략 300mg을 60℃에서 최소량의 용매에 용해시켰다. 잔류 결정이 눈

에 보이지 않아야 한다. 이어서, 빙 욕에서 용액에 냉각하고 교반하였다. 침전물을 필터 위에 수집하고 건조시키고 XRPD에 의해 조사하였다.

표 7

<91>

열 포화 용액으로부터의 결정화			
용매	T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> (°C)	형태	주해
메탄올-물 (15%)	50-10	B	수화로 인하여 피크의 변위
메탄올	40-5	B	
메탄올-물 (2%)	40-10	B	순간 냉각
테트라히드로푸란	50-10	결과없음	
테트라히드로푸란	50-10	결과없음	1% 물
에탄올	50-10	결과없음	결정화 없음
에탄올	50-10	A & B	2% 물 및 B 종자 첨가 후
에탄올 (95%)	50-10	A	
에탄올 (숙신산)	50-10	A	100% 에탄올 사용
에탄올 (말론산)	50-10	B	100% 에탄올 사용
에소프로필 알콜	50-10	A	불량한 결정성
테트라히드로푸란-물 (15%)	50-10	A	
테트라히드로푸란-물 (15%)	50-10	A	B 종자

<92> **실시예 6**

<93> 2개의 상이한 용매 조합을 시험하였다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B를, 용해도가 높은 매질에 용해시키고, 염이 고 불용성인 용매를 첨가하였다. 침전물을 필터 위에서 수집하고 건조시키고 XRPD에 의해 조사하였다.

표 8

<94>

용매의 첨가에 의한 침전		
용매	첨가된 용매	형태
테트라히드로푸란-물	에틸 아세테이트	A
메탄올-물	아세토니트릴	A

<95> **실시예 7**

<96> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B 300mg을 수압 프레스로 10톤에서 5분 동안 압축하였다 (정체의 직경 = 13 mm). 실온에서 5분 동안 압축 후에 결정 변형의 변화가 존재하지 않았다 (XRPD에 의하여). 그러나, XRPD 피크는 훨씬 더 넓고 이것은 적은 결정성을 나타낸다.

<97> **실시예 8**

<98> 고체가 충분히 습윤될 때까지, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B에 입상화 용매를 적가하였다. 각각의 첨가 사이에 물질을 와류시켰다. 이어서 진공 하에서 물질을 2% 미만으로 건조시키고 XRPD 또는 DSC에 의해 형태 및 결정화도에 대해 평가하였다.

**표 9**

<99>

입상화 용매	XRPD 결과
물	변화없음
에탄올	변화없음

<100> **실시예 9**

<101> 비결정성 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드를 아세토니트릴 중에서 결정화하여 히드로클로라이드 염의 형태 A 및 유리 염기의 형태 A의 혼합물을 형성하였다. 비결정성 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 히드로클로라이드를 이소프로판올 중에서 결정화하여 히드로클로라이드 염의 형태 A와 소량의 유리 염기의 형태 A의 혼합물을 형성하였다.

<102> **실시예 10**

<103> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 A 약 50 내지 60mg을 0.75mL의 기재된 용매에 현탁시켰다. 화학양론적 양의 염산을 현탁액에 첨가하고, 이것은 첨가 후에 덜 점성이 되었다. 주위 온도에서 약 5 시간 동안 혼합물을 교반하였다. 고체 (염)을 여과에 의해 수집하고 XRPD 및 NMR에 의해 분석하였다.

**표 10**

<104>

용매	결과	
	결정성*	<sup>1</sup> H-NMR
메탄올	양호; 형태 B	용매 피크 없음
에탄올	양호; 형태 A&B	용매 피크 없음
2-프로판올	양호; 형태 A	용매 피크 없음
아세톤	우수; 형태 A	실행되지 않음
에틸 아세테이트	양호; 형태 A&B	실행되지 않음
테트라히드로푸란	우수; 형태 A	실행되지 않음
아세토니트릴	우수; 형태 A&B	실행되지 않음
* 우수 = 주요 피크가 좁고 그들의 강도가 70카운트 이상일 때 양호 = 주요 피크가 좁고 그들의 강도가 30 내지 70카운트 이내에 있을 때		

<105> **실시예 11**

<106> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 A 약 50 내지 60mg을 0.75 mL의 기재된 용매에 현탁시켰다. 화학양론적 양의 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 현탁액에 첨가하였으며, 이것은 첨가 후 덜 점성이 되었다. 혼합물을 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반하였다. 고체 (염)을 여과에 의해 수집하고 XRPD 및 일부 경우에 NMR에 의해 분석하였다.

**표 11**

<107>

용매	결과	
	결정성*	<sup>1</sup> H-NMR
메탄올	양호; 형태 A&B	용매 피크 없음
에탄올	양호; 형태 B	용매 피크 없음
2-프로판올	불량	실행되지 않음
아세톤	불량	실행되지 않음
에틸 아세테이트	불량	실행되지 않음
테트라히드로푸란	불량	실행되지 않음
아세토니트릴	불량	실행되지 않음

\* 양호 = 주요 피크가 좁고 그들의 강도가 30 내지 70카운트 이내에 있을 때  
 불량 = 주요 피크가 넓고 그들의 강도가 30카운트 미만에 있을 때

<108> **실시예 12**

<109> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 B 약 300 내지 310 mg을 9 mL의 2-프로판올에 현탁하였다. 화학양론적 양의 HCl을 현탁액에 첨가하였다. 첨가 후에, 슬러리가 황색이 되고 이어서 회백색이 되었다. 혼합물을 주위 온도에서 약 5시간 동안 교반하였다. 4시간 유지시킨 후에, 슬러리가 페이스트와 유사해지고, 쏟아 붓거나 여과하기 어려웠다. 고체를 여과에 의해 수집하고, XRPD 및 NMR에 의해 분석하였다. XRPD는 양호한 결정성 및 히드로클로라이드 염의 형태 A를 나타내었으며, 반면 <sup>1</sup>H-NMR은 변화된 시프트를 나타내고 용매 피크를 나타내지 않았다.

<110> **실시예 13**

<111> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 B 약 300 mg을 30 mL의 메탄올에 현탁하였다. 현탁액을 64°C의 환류 온도로 가열하였으며; 슬러리가 환류 하에서 투명해졌다. 메탄올 중에 용해된 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>의 화학양론적 양을 현탁액에 첨가하였다. 용액을 환류 하에 5시간 동안에 교반하였고, 주위 온도로 냉각하고; 유지한 후에 고체가 침전되었다. 여과에 의해 고체를 수집하였으며 XRPD에 의해 분석하였다. XRPD는 설페이트 염의 형태 B를 나타내었다.

<112> **실시예 14**

<113> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 B 약 100 mg을 15 mL의 메탄올에 현탁하였다. 화학양론적 양의 기재된 산을 현탁액에 첨가하였다. 용액을 50°C에서 약 5시간 동안 교반하고, 주위 온도로 냉각하였다. 고체 (염)을 수집하고 XRPD 및 NMR에 의해 분석하였다.

**표 12**

산	주해	결과	
		결정성	<sup>1</sup> H-NMR
HCl	가열하는 동안에 슬러리가 투명해지고 그렇게 유지되었다. 일부 용매를 증발시키기 위해 느린 N <sub>2</sub> 유동이 사용되었다.	양호; 형태 B	시프트 변화됨; 용매 피크 없음
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	가열 후에 슬러리가 투명해졌다. 냉각 동안에 이것은 슬러리가 되었다.	양호; 형태 A&B	시프트 변화됨; <2% 메탄올

<115> **실시예 15**

<116> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 B 약 100 mg을 15 mL의 메탄올에 현탁하였다. 기재된 산의 기재된 양을 현탁액에 첨가하였다. 용액을 약 5 시간 동안 주위 온도 (HCl)에서 또는 50°C (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)에서 교반하였다. 느린 N<sub>2</sub> 유동을 사용하여 용매를 건조상태로 증발시킴으로써 고체 (염)을 수득하고, XRPD 및 NMR에 의해 분석하였다.

**표 13**

산	주해	결과	
		결정성	<sup>1</sup> H-NMR
1 당량 HCl	가열 동안에 슬러리가 투명해지고 그렇게 유지되었다.	양호; HCl 염의 형태 B	시프트 변화됨; 용매 피크 없음
0.5 당량 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	가열 동안에 슬러리가 투명해지고 그렇게 유지되었다.	양호; 설페이트 염의 형태 A & 유리 염기 형태 B	시프트 변화됨; 작은 용매 피크

1당량 H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	산 첨가 후에 슬러리가 투명해지고 그렇게 유지되었다.	양호; 설페이트 염의 형태 A	시프트 변화됨; 용매 피크 없음
------------------------------------	-------------------------------	------------------	-------------------

<118> **실시예 16**

<119> 기계적 교반기, 온도계, 가열/냉각 능력, 및 첨가 깔때기가 장착된 1 L, 4-목, 둥근-바닥 플라스크에 연속적으로 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기 (10 g), 메탄올 (250 mL) 및 37% 염산 (1.85 g)을 질소 피어지 하에 연속하여 넣었다. 혼합물을 42°C 내지 50°C로 가열하고 추가로 15분 동안 교반하였다. 약 40°C 이상의 회분 온도를 유지하면서, 폴리프로필렌 패드를 통해 얻어진 용액을 여과하였다. 투명한 용액을 질소 대기 하에서 기계적 교반기, 온도계 및 가열/냉각 능력을 가진 다른 1L, 4-목, 둥근-바닥 플라스크로 옮겼다. 회분을 교반하고 30분에 걸쳐 30°C로 냉각하였다. 종자 (20 mg)를 이 온도에서 첨가하고, 45분에 걸쳐 회분을 23°C로 냉각하였다. 농후한 백색 현탁액을 수득하기 위하여 회분을 추가로 3시간동안 교반하였다. 현탁액을 1.5시간에 걸쳐 -10°C로 냉각하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 냉 (-10°C) 메탄올 (20 mL)로 행구었다. 고체를 50 내지 55°C /10 내지 20토르에서 8 내지 16시간 동안 건조하여, 백색 고체로서 4-목, 둥근-바닥 플라스크에 연속적으로 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 모노히드로클로라이드 일수화물 염 형태 B (9.8 g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 10.9 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); X-선 회절 패턴: 2θ = 7.4°, 9.4°, 11.6°, 12.1°, 15.8°, 19.3°, 19.6°, 22.1°, 24.1°, 25.7°에서 최대값을 나타냄.

<120>

<121> **실시예 17**

<122> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 A 및 형태 B의 각각 약 100 mg을, 25 °C에서 수욕에서 1일 동안, 2 mL의 13개 상이한 용매 (아세톤, 아세토니트릴, 디에틸에테르, 순수 에탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올, 프로판-2-올, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 물, 테트라히드로푸란/물 (1:1), 에탄올/물 (1:1) 및 메탄올/물 (1:1)와 평형화하였다. 이어서, 용액을 여과하고 공기 중에서 10분 동안 건조시켰다. 고체 부분을 XRPD에 의해 조사하였다. 물에서 형태 B의 한가지 시도를 제외하고는 형태 전이가 일어나지 않았다; 하나의 경우에서 유리 염기 형태 A 및 B의 혼합물이 얻어지지만 그 결과는 재생될 수 없다.

<123> 또한, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기의 형태 A 및 형태 B의 혼합물 약 100mg을, 25°C에서 수 욕에서 1일 동안 2mL의 상이한 7개 용매 (순수 에탄올, 메탄올, 테트라히드로푸란, 물, 테트라히드로푸란/물 (1:1), 에탄올/물 (1:1) 및 메탄올/물 (1:1)와 평형화하였다. 이어서, 용액을 여과하고 공기 중에서 10분 동안 건조하였다. 고체 부분을 XRPD에 의해 조사하였다. 형태 전이가 발생하지 않았다.

<124> **실시예 18**

<125> 25°C에서 포화 용액으로부터 형태 A, 형태 B 및 형태 A와 형태 B 유리 염기의 혼합물 각각에 대한 용해도를 결정하였다. 결과를 하기 표 14에 기재한다.

**표 14**

용매	형태 A (mg/mL)	형태 B (mg/mL)	형태 A/형태 B (1:1) (mg/mL)
물	0.00	0.00	0.00
테트라히드로푸란/물 (1:1)	1.78	1.95	1.93
에탄올/물 (1:1)	0.06	0.07	0.07
메탄올/물 (1:1)	0.01	0.01	0.01

<127> 알 수 있듯이, 유리 염기의 형태 A는 상이한 용매 혼합물에서 유리 염기의 형태 B에 비하여 25°C에서 낮은 용해

도를 가졌다. 용해도가 너무 낮아서 물에서의 적절한 비교를 수행하기 곤란하였다.

**<128> 실시예 19**

**<129>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 12g을 192 mL의 메탄올 및 21 mL의 물에서 52℃에서 용해시켰다. 용액을 64 내지 66℃에서 10분 내에 가열하고 45분 동안 정치시켰다. 이어서, 용액을 0℃에서 3 시간에 냉각시켰다. 용액은 0℃ 전에 자발적으로 결정화되고; 따라서 냉각 램프를 20℃에서 정지시키고 2일 동안 교반하면서 정치시켰다. 진공 하에서 여과에 앞서서 현탁액을 2시간 내에 0℃로 냉각하여 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A를 수득하였다.

**<130> 실시예 20**

**<131>** 실온에서 또는 50℃에서 유리 염기를 메탄올 중에 현탁함으로써, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 형태 B를 제조하였다. 1.06 당량의 37% 수성 염산을 첨가하고 혼합물을 가열 환류시켜 (64℃), 여과에 의해 투명화된 용액을 수득하였다. 투명화된 용액을 42℃로 냉각하고 기준 당 0.1% 종자로 접종하였다. 종자를 99% 메탄올 및 1% 물의 혼합물에 현탁시켰다. 현탁액을 42℃에서 2.5 시간 동안 교반하고, 그 후에 느린 냉각 프로파일에 따라 -10℃로 냉각하였다. 20℃에서, 잠재적으로 형성된 메탄올 용매화물이 원하는 일수화물로 변형되도록 하기 위하여 4 시간 동안 냉각을 중단하였다.

**<132>** 현탁액을 여과하고, 2개 분량의 메탄올/물 혼합물 (99% 메탄올/1% 물)로 세척하였다. 필터 케이크를 10 mbar 미만의 진공 하에서 밤새 70℃의 오븐에서 건조시켰다. 여과 후에 물 함량은 50 g 무게 이상에 대해 3.05%의 이론값 미만인 것으로 밝혀졌다. 정확한 물 함량을 보장하기 위하여, 교반 용기에서 물이 증발되고 진공 펌프에 의해 건조장치로 이동될 때 두 번째 건조 단계를 첨가하였다. 원하는 물 함량을 위해 적절한 조건을 보장하기 위하여 건조장치에서의 상태를 60℃ 및 30 mbar로 변화시켰다. 포화 용량에 이르면 때까지 물을 첨가하였다. 기재된 방법과 함께, 2개의 실험용 저울 (1L) 패들 건조장치 실험에 의하여 3.5 내지 3.6%의 물 함량을 수득하였다.

**<133> 실시예 21**

**<134>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 1.2mg을 120mg의 메탄올 및 12mg의 물에 넣었다. 투명한 용액을 실온에서 수득하였다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드의 추가의 12g을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 1시간 동안 정치시켰다. 접종 현탁액을 초음파 수 욕에서 10초간 놓아두었다.

**<135>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 (12g)을 192mL의 메탄올 및 14.87mL의 물에 현탁시켰다. 용액을 10분 내에 64℃ 내지 66℃로 가열하고, 66℃에서 5분간 유지하였다. 용액을 42℃로 15분 내에 냉각한 다음 접종하였다. 현탁액을 42℃에서 2.5시간 동안 유지하고 7시간 내에 20℃로 냉각하고, -10℃에서 6시간 내에 냉각하였다. 현탁액을 진공 하에 여과하기 전에 79시간 동안 유지하였다. 고체를 메탄올/물 66mL/5.26mL (-10℃)의 냉 혼합물로 2번 세척하고, 70℃에서 20시간 동안 진공하에 건조시켜, 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C를 수득하였다.

**<136> 실시예 22**

**<137>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 (14g)을 열수 욕에서 1000g의 메탄올에 용해시켰다. 용액을 부치 미니(Buchi Mini) 스프레이에서 약 65℃에서 분무 건조시켜 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 비결정성 히드로클로라이드 염을 형성하였다.

**<138> 실시예 23**

**<139>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기 4.0g를 50℃에서 60mL 메탄올에 용해시켰다. 1.05 당량 (688.7 μL)의 염산을 2mL의 메탄올 중 에서 용액으로서 첨가하였다. 용액을 50℃에서 60분 동안 정치시켰다. 용액을 42℃로 냉각하고 이 온도에서

15분 동안 유지하였다. 초음파 욕에서 10초 동안 균질화된, 메탄올 (40mg)/물 (0.4mg) 중의 4mg의 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드의 현탁액을 첨가하였다. 현탁액을 42℃에서 2.5시간 동안 정치시킨 다음, 20℃에서 7시간에 냉각시켰다. 현탁액을 56시간 동안 20℃로 유지시켰다. 분석에 앞서서 현탁액을 여과하지 않았다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 디메탄올 용매화물 형태 S<sub>b</sub>가 수득된다.

**<140> 실시예 24**

**<141>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 36.0g를 52℃에서 576mL의 메탄올 및 44.61mL의 물의 용매 혼합물에 용해시켰다. 용액을 15분 내에 64 내지 66℃까지 가열하고 66℃에서 5분 동안 유지시켰다. 이어서, 용액을 42℃에서 15분 내에 냉각하고 용액을 집중하였다. 현탁액을 42℃에서 2.5시간 동안 유지시키고, 20℃에서 7시간 내에 냉각하고, 이 온도에서 11시간 동안 유지시켰다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 메탄올 용매화물 형태 S<sub>c</sub>가 수득되었다.

**<142>** 메탄올/물 용액 (360mg/36mg) 중에 용해된 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드 3.6mg으로부터 중차 용액을 수득하였다. 용액에, 추가로 36mg의 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드를 첨가한다. 현탁액을 실온에서 1시간 동안 유지하고 현탁액을 초음파 욕에서 10초 동안 놓아두었다.

**<143> 실시예 25**

**<144>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 별도로 약 100mg을, 25℃에서 수 욕에서 1일 동안 2mL의 10개 상이한 용매 (에탄올, 메탄올, 물, 에탄올/물 (99:1), 메탄올/물 (99:1), 메탄올/물 (99.3:0.7), 메탄올/HCl 0.1N, 디에틸에테르, 헥산, 테트라히드로푸란)와 평형화하였다. 이어서, 용액을 여과하고 XRPD에 의해 고체 부분을 조사하였다.

**<145>** 메탄올 중에서, 형태 A가 형태 B로 전이되고, 메탄올/물 (99:1) 중에서 형태 A가 소량의 형태 B와 함께 형태로 전이되고; 메탄올/물 (99.3:0.7) 및 메탄올/HCl 0.1N 중에서 형태 A가 소량의 형태 C와 함께 형태로 전이된다. 형태 B를 위하여 형태 전이가 발생하지 않았다. 메탄올 중에서 형태 C가 형태로 전이되고, 물 중에서 형태 C가 형태로 전이되었다.

**<146>** 형태 A 및 C에 대해 1일 동안, 형태 B에 대해 2일 동안 50℃에서 유사한 평형화 연구를 수행하였다. 메탄올 중에서, 형태 A가 형태 B 및 C의 혼합물로 전이되고, 각각의 메탄올/물 (99:1), 메탄올/물 (99.3:0.7) 및 메탄올/HCl 0.1N 중에서 형태 A가 형태로 전이된다. 형태 B는 에탄올 중에서 형태 A 및 B의 혼합물로 전이된다. 메탄올 중에서, 형태 C가 형태로 전이되고 물 중에서 형태 C가 형태로 전이되며; 에탄올/물 (99:1) 중에서 형태 C가 모든 3개 형태의 혼합물로 전이되고 테트라히드로푸란 중에서 형태 B 및 C의 혼합물로 전이된다.

**<147> 실시예 26**

**<148>** 4-메틸-N-[3-(4-메틸이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B 약 100mg을 60℃에서 하기 기재된 용매 약 2mL에 용해시켰다. 용액을 -10℃로 냉각시켰다. 현탁액을 여과하고 고체를 분석하였다.

**표 15**

용매	XRPD에 의해 수득된 변형		
	2시간	12시간	24시간
메탄올	/	B	B
메탄올/물 (99.5/0.5)	/	B	B
메탄올/물 (99.3/0.7)	/	B	B
메탄올/물 (99.0/1.0)	/	B	B

메탄올/물 (95.0/5)	B	B	B
/ = 결정화 관찰되지 않음			

<150> **실시예 27**

<151> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드록로라이드 염의 형태 B 약 100mg을 60℃에서 하기 기재된 용매 약 2mL에 용해시켰다. 용액을 20℃로 냉각시켰다. 현탁액을 원심분리하지만, 분석 전에 고체를 건조시키지 않았다.

**표 16**

<152>

용매	XRPD에 의해 수득된 변형		
	2시간	12시간	24시간
메탄올	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
메탄올/물 (99.5/0.5)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
메탄올/물 (99.3/0.7)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub>
메탄올/물 (99.0/1.0)	/	S <sub>B</sub>	S <sub>B</sub> +S <sub>C</sub>
메탄올/물 (95.0/5)	/	S <sub>C</sub>	S <sub>C</sub>
/ = 결정화 관찰되지 않음			

<153> **실시예 28**

<154> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드록로라이드 염의 형태 B 약 100mg을 60℃에서 하기 기재된 용매 약 2mL에 용해시켰다. 용액을 45℃로 냉각시켰다. 현탁액을 원심분리하지만, 분석 전에 고체를 건조시키지 않았다.

**표 17**

<155>

용매	XRPD에 의해 수득된 변형		
	2시간	12시간	24시간
메탄올	/	/	S <sub>B</sub>
메탄올/물 (99.5/0.5)	/	/	S <sub>B</sub> +S <sub>C</sub>
메탄올/물 (99.3/0.7)	/	/	S <sub>B</sub> 부분+S <sub>C</sub>
메탄올/물 (99.0/1.0)	/	/	S <sub>C</sub>
메탄올/물 (95.0/5)	/	/	S <sub>C</sub>
/ = 결정화 관찰되지 않음			

<156> **실시예 29**

<157> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드록로라이드 염의 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 용해도를 다양한 용매 중에서 상이한 온도에서 증량 측정 기술에 의해 결정하였다. 결과를 표 18 내지 20에 기재한다.

**표 18**

<158>

24시간 후에 상이한 온도에서 용해도							
T (℃)	용매	형태 A		형태 B		형태 C	
		용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD



25	물	0.35	A	1.28	B	1.47	C+A
	0.1N HCl	1.32	A	2.36	B	2.35	A
	0.01N HCl	0.43	A	0.69	B	1.37	A
	0.001N HCl	0.92	A	0.70	B	1.29	C+A
	0.0001N HCl	0.45	A	0.47	B	1.67	C+A
	메탄올	13.79	B	14.37	B	18.20	B
50	물	1.03	A	1.40	B	1.31	A
	0.1N HCl	2.46	A	6.62	B+A	8.30	A+
	0.01N HCl	0.85	A	1.44	B	1.69	A
	0.001N HCl	0.79	A	1.34	B	6.72	A
	0.0001N HCl	0.90	A	1.32	B	3.51	A
	메탄올	52.47	C+B	52.11	B	55.26	B

표 19

<159>

T (°C)	시간	형태 A		형태 B		형태 C	
		용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD
-10	10분	24.01	A	7.62	B	11.91	C
	1시간	26.37	A	5.63	B	7.99	C
	24시간	4.96	B	4.00	B	6.12	A (중복 시에 B)
20	10분	33.69	A+B	12.90	B	24.34	C
	1시간	19.30	A+B	13.78	B	17.70	C+B
	24시간	12.19	B	12.21	B	12.09	B
45	10분	52.23	A+B	33.29	B	39.86	C
	1시간	62.49	C+B	39.39	B	46.15	C
	24시간	41.86	C+B	40.40	B	45.59	C+B

표 20

<160>

T (°C)	시간	형태 A		형태 B		형태 C	
		용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD	용해도 (mg/mL)	XRPD
-10	10분	12.33	A	9.42	B	9.73	C
	1시간	14.40	A	6.65	B	7.74	C
	24시간	4.74	B	4.85	B	11.00	C
20	10분	25.69	A	13.64	B	18.88	C
	1시간	28.18	A	13.43	B	13.03	C
	24시간	13.07	B	13.01	B	11.76	C
45	10분	46.08	A	34.49	B	37.68	C
	1시간	61.15	A+B+C	38.18	B	31.15	C
	24시간	36.80	C	41.70	B	32.26	C

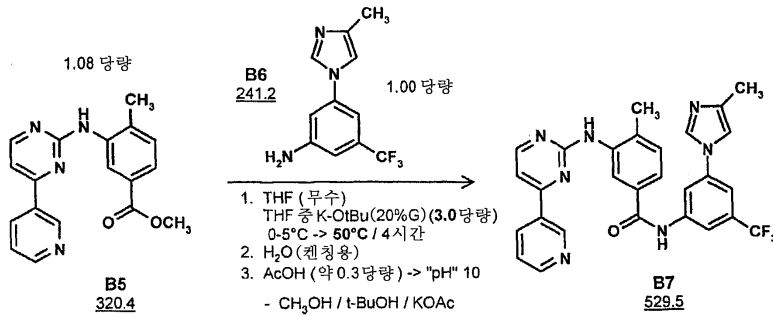
<161>

상기 표에서 알 수 있듯이, 24시간 후에 25°C 및 50°C에서 물과 같은 수성 매질, pH 1, 2, 3 및 4 (HCl로의 희석)에서의 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 히드로클로라이드의 용해도는 다음과 같은 경향을 갖는다: 형태 C > 형태 B > 형태 A. 다량의 메탄올의 존재 하에서, 10분 후에 용해도는 다음과 같은 경향을 갖는다: 형태 A > 형태 C > 형태 B.

<162>

실시예 30

<163> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 유리 염기의 형태 A는 다음과 같은 반응식에 따라 만들어진다:

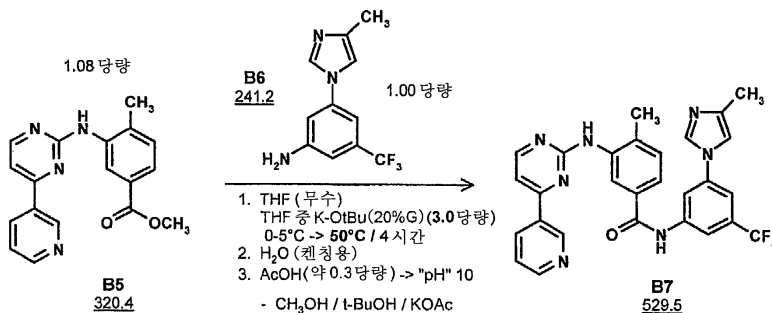


<164>

<165> 14.5g (60.0 밀리몰)의 B6 및 20.8g (64.8 밀리몰)의 B5를 불활성 및 무수 조건 하에서 120 mL 순수 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 현탁액을 IT 0-5°C로 냉각하고, 내부 온도를 0 내지 5°C로 유지하면서, 테트라히드로푸란 중의 t-부톡시화칼륨 용액 20% 101.0g (180 밀리몰)을 1시간 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 내에 IT 50°C로 서서히 가열한 다음 이 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 50mL의 물을 첨가함으로써 반응 혼합물 (황색 현탁액)을 IT 50°C에서 급냉하였다. 교반을 멈추고, 2상 체계를 분리하였다. 수성 (하부) 상을 제거하였다. 나머지 유기 상에 형태 A의 점종 결정 (0.2g)을 첨가하고, 결정화 시간이 개시되는 동안에 50°C에서 1시간 동안 묽은 현탁액을 교반하였다. ~10의 pH에 이르러 때까지 대략 1.0mL의 아세트산을 유기 상에 첨가하였다. 정상 압력하에서 용매 (260mL)를 80 내지 100°C (외부 온도)에서 증류하고, 동시에 260mL의 에탄올 94%를 첨가하여 부피를 일정하게 유지하였으며, 다시 말해서 테트라히드로푸란으로부터 에탄올로 용매를 교환하였다. 현탁액을 1시간 이내에 IT 0 내지 5°C로 냉각하고, 추가의 1시간 동안 교반을 계속하였다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 유리 염기의 형태 A(결정성 고체)를 여과에 의해 수집하고 냉 에탄올 94%의 150mL로 세척하였다. 생성물을 진공 하에서 50°C에서 건조하였다.

<166> **실시예 31**

<167> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 유리 염기의 형태 B를 하기 반응식에 따라 만들었다:



<168>

<169> 14.5g (60.0 밀리몰)의 B6 및 20.8g (64.8 밀리몰)의 B5를 불활성 및 무수 조건 하에서 120 mL 순수 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 현탁액을 IT 0-5°C로 냉각하고, 내부 온도를 0 내지 5°C로 유지하면서, 테트라히드로푸란 중의 20% t-부톡시화칼륨 용액 101.0g (180 밀리몰)을 1시간 내에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 내에 IT 50°C로 서서히 가열한 다음 이 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. 50mL의 물을 첨가함으로써 반응 혼합물 (황색 현탁액)을 IT 50°C에서 급냉하였다. 교반을 멈추고, 2상 체계를 분리하였다. 수성 (하부) 상을 제거하였다. ~10의 pH에 이르러 때까지 약 1.0mL의 아세트산을 유기 상에 첨가하였다. 형태 B의 점종 결정 (0.2g)을 유기 용액에 첨가하였다. 정상 압력하에서 용매 (260mL)를 80 내지 100°C (외부 온도)에서 증류하고, 동시에 260mL의 에탄올 94%를 첨가하여 부피를 일정하게 유지하였으며, 다시 말해서 테트라히드로푸란으로부터 에탄올로 용매를 교환하였다. 현탁액을 1시간 이내에 IT 0 내지 5°C로 냉각하고, 추가의 1시간 동안 교반을 계속하였다. 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 유리 염기의 형태 B (결정성 고체)를 여과에 의해 수집하고 냉 에탄올 94%의 150mL로 세

적하였다. 생성물을 진공 하에서 50℃에서 건조하였다.

<170> **화학적, 물리화학적 및 형태학적 특징**

<171> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 유리 염기 (형태 B) 및 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드 일수화물 히드로클로라이드 염 (형태 B)의 양쪽 모두의 화학적, 물리화학적 및 형태학적 특징을 상기 기재된 것과 같이 평가하였다.

<172> 대략적인 용해도의 결정: 측량된 양 (20 내지 50mg)의 샘플을 2mL의 용매 내에 넣었다. 수득된 슬러리를 실온에서 24시간 동안 평형화한 다음 여과하였다. 포화된 여액 중의 DS의 농도를 UV 또는 HPLC에 의해 측정하였다.

<173> 고유 용해 속도 (IDR): 회전 원반 방법 (반켈 장치(VanKell Instrument))를 사용하여 37℃에서 용해 속도 측정을 수행하였다. 200rpm의 단일 회전 속도를 사용하였다. 0.1N HCl 중에서 IDR을 위하여 800 mL 부피, 및 물 중에서 IDR을 위하여 200mL 부피를 사용하였다. UV 측정 셀을 통해 용액을 연속하여 펌프질하여 용해 용기로 재순환시켰다.

**표 21**

<174>

화학적 및 물리화학적 특징				
매개변수	염 형태			
	유리 염기 형태B		히드로클로라이드 일수화물(형태 B)	
원소분석	계산치	실측치	계산치	실측치
%C	63.46	63.58	57.58	57.66
%H	4.15	3.97	4.29	4.25
%F	10.76	10.22	9.77	9.83
%N	18.51	18.57	16.80	16.58
%O	3.02	3.56	5.48	5.68
%Cl	N/A	N/A	6.08	6.00
DSC 순도 (몰%) (10℃/분)	98.65		용융 이전의 분해로 인해 N/A	
HPLC 순도 (면적%)	100.00		100.00	
DSC 융점 (℃) (10℃/분)	249.0		용융 이전의 분해로 인해 N/A	
용융 엔탈피(J/g)	153.9		용융 이전의 분해로 인해 N/A	
물 중에서 1% 용액 또는 현탁액의 pH	7.99		2.53	
용해도 (25℃에서 대략값, mg/mL)				
0.1N HCl	0.60		0.94	
0.01N HCl	0.0014		0.08	
포스페이트 완충액, pH 6.8	0.0002		검출 미만	
물	검출 미만		0.17	
에탄올	0.63		3.69	
이소프로판올	0.33		1.93	
열중량측정법 (중량 손실%) (10℃/분)	0.026 (RT 내지 200℃)		0.91 (RT 내지 80℃)	
잔류 용매(%)	0.2		0.0	
고유 용해 속도(mg min <sup>-1</sup> cm <sup>-2</sup> )				
pH 1 (0.1N HCl)	0.17		0.17	
물	0.0013		0.0024	

<175> 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A, B 및 C의 각각을 위하여 열중량측정 연구를 수행하였다. 결과를 하기

표 22에 나타낸다.

표 22

<176>

형태	건조시 손실		화학양론	해석
A	5.69%	5.69(200℃)	2 (이론치 5.9%)	이수화물
B	4.02%	1.00 (30℃-100℃)	/	잔류 수
		3.02 (100℃-220℃)	1 (이론치 3.1%)	일수화물
C	3.50%	0.51 (30℃-80℃)	/	잔류 수
		2.99 (80℃-220℃)	1 (이론치 3.1%)	일수화물

<177>

다양한 용매 중에서 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A, 형태 B, 형태 C 및 비결정성 형태 각각에 대하여 고유 용해 속도를 결정하였다. 캐리 100 광도계를 사용하여 반켈 장치 위에서 측정을 수행하였다. 결과를 하기 표 23에 나타낸다.

표 23

<178>

용해 매질	고유 용해 속도 값 (mg/min/cm <sup>2</sup> )			
	형태 A	형태 B	형태 C	비결정성
HCl 0.1N	0.6778/1.2467	0.1003	0.2323/0.3213	0.2508
HCl 0.01N	0.0178	0.0224	0.0247	/
HCl 0.001N	0.0089	0.0045	0.0057	/
HCl 0.0001N	0.0003	0.0010	0.0004	/
pH 2 (시트레이트 완충액)	0.0076	/	0.0099	0.0250
물	0.0004	0.0001	0.000	/

<179>

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A, 형태 B, 형태 C 및 비결정 형태 모두에 대하여 추가의 안정성 연구를 수행하였다. 다양한 상대 습도에서 보관 후에 형태 A, B 및 C에 대해 형태 전이가 관찰되지 않았다. 히드로클로라이드 염의 비결정성 형태는 형태 A로 결정화된다. 또한, 형태 C 및 비결정 형태가 최종 조건 하에서 형태 A와 혼합물을 나타내긴 하지만, 각각의 형태는 50℃에서 1개월 동안, 80℃에서 1개월 동안, 및 80℃ 및 75% 상대 습도에서 1개월 동안 양호한 화학 안정성을 갖는다.

<180>

4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B 및 형태 S<sub>B</sub>에 대하여 결정그래픽 연구를 수행하였다. 실온에서 메탄올 중의 느린 용매 증발에 의하여 적절한 단일 결정이 수득되었다. 결과를 하기 표 24에 나타낸다.

표 24

<181>

	형태B	형태S <sub>B</sub>
결정계	사방정계	사방정계
스페이스 기	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a, Å	7.6316(4)	7.596(6)
b, Å	15.322(2)	16.048(9)
c, Å	24.140(3)	23.73(2)

V, Å <sup>3</sup>	2822.6(5)	2893(4)
D <sub>calc</sub> , g cm <sup>-3</sup>	1.369	1.447
Z	4	4
복사선, Å	1.5406	1.5406
θ 범위 °	5.00-60.00	3.32-58.92
세밀화된 변수 번호	37	404
세밀화된 반사율 번호	511	4147
GOF/R <sub>Bragg</sub>	3.8	1.020
최종 R <sub>1</sub> [1>2σ(1)]/R <sub>p</sub>	0.1168	0.0572
wR <sub>1</sub> [1>2σ(1)]/R <sub>wp</sub>	0.1368	0.1147

<182> 본 발명은 특정한 구현양태를 참조하여 상기 설명되었으나, 여기에 개시된 본 발명의 개념으로부터 벗어나지 않으면서 많은 변화, 변형 및 변동이 수행될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구의 범위의 의도 및 넓은 범주에 속하는 모든 변화, 변형 및 변동을 포함하는 것으로 해석된다. 모든 특허 출원, 특허 및 기타 공고는 그 전체내용이 참고문헌으로 포함된다.

**도면의 간단한 설명**

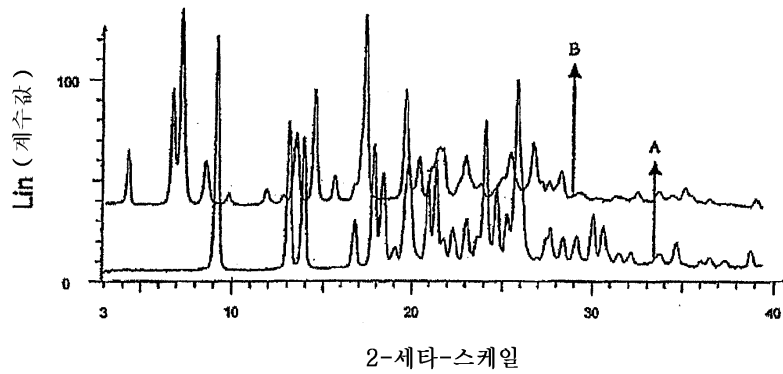
- <18> 도 1은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드 유리 염기의 형태 A 및 B에 대한 x-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 나타낸다.
- <19> 도 2는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A에 대한 x-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 나타낸다.
- <20> 도 3은 브루커(Bruker) IFS-55 장치를 사용하여 2개의 KBr 판 사이의 누졸 멀(Nujol mull)에 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A를 위한 푸리에(Fourier) 변환 적외선(FT-IR) 스펙트럼을 나타낸다.
- <21> 도 4는 브루커 RFS-100 장치를 사용하여 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A를 위한 푸리에 변환 라만(Raman) (FT-RAMAN) 스펙트럼을 나타낸다.
- <22> 도 5는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A를 위한 열중량측정법 및 시차 열 분석 곡선을 나타낸다.
- <23> 도 6는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A'를 위한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <24> 도 7은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 A"를 위한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <25> 도 8은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B를 위한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <26> 도 9는 브루커 IFS-55 장치를 사용하여 2개의 KBr 판 사이에서 누졸 멀에 기록된 것과 같은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.
- <27> 도 10은 브루커 RFS-100 장치를 사용하여 기록된 것과 같은 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B에 대한 FT-RAMAN 스펙트럼을 나타낸다.
- <28> 도 11은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B에 대한 열중량측정법 및 시차 열 분석 곡선을 나타낸다.

타낸다.

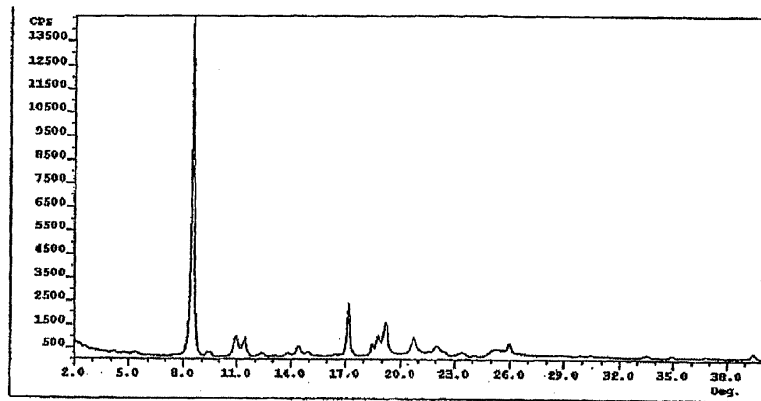
- <29> 도 12는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 B'에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <30> 도 13은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>B</sub>의 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <31> 도 14는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>B</sub>에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <32> 도 15는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <33> 도 16은 브루커 IFS-55 장치를 사용하여 2개의 KBr 관 사이에서 누출 멀에 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.
- <34> 도 17은 브루커 RFS-100 장치를 사용하여 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C에 대한 FT-RAMAN 스펙트럼을 나타낸다.
- <35> 도 18은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 C'에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <36> 도 19는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 Sc에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <37> 도 20은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 D 및 형태 B의 혼합물에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <38> 도 21은 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 형태 S<sub>E</sub>에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- <39> 도 22는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 비결정 형태에 대한 x-선 분말 회절 패턴(XRPD)을 나타낸다.
- <40> 도 23은 브루커 IFS-55 장치를 사용하여 2개의 KBr 관 사이에서 누출 mu11에 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 비결정 형태에 대한 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다.
- <41> 도 24는 브루커 RFS-100 장치를 사용하여 기록된 것과 같이 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 히드로클로라이드 염의 비결정 형태에 대한 FT-RAMAN 스펙트럼을 나타낸다.
- <42> 도 25는 본 발명에 따른 4-메틸-N-[3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-5-트리플루오로메틸-페닐]-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일아미노)-벤즈아미드의 설페이트 염의 형태 A 및 B에 대한 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

도면

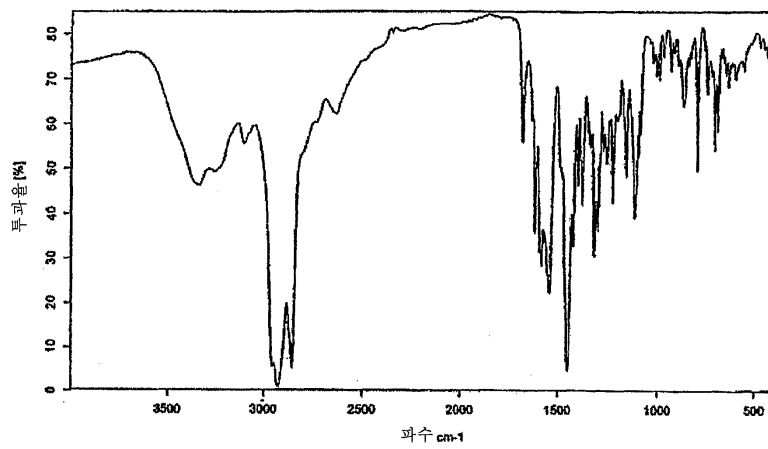
도면1



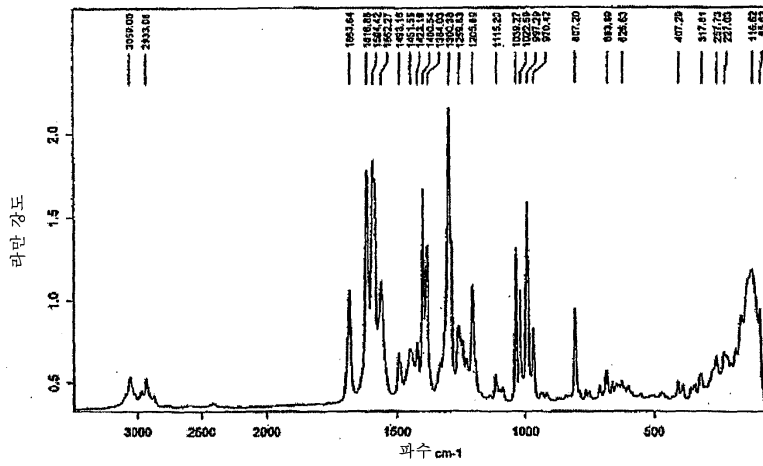
도면2



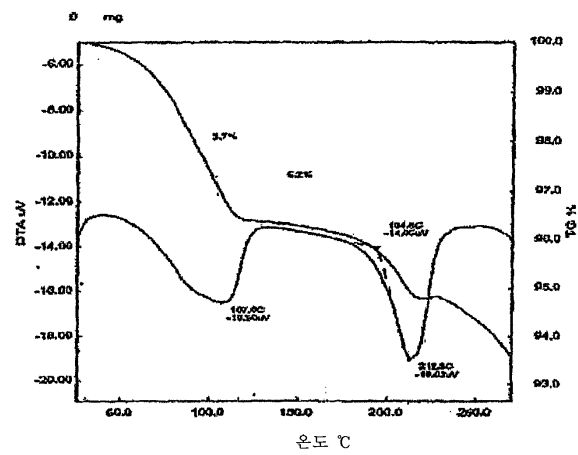
도면3



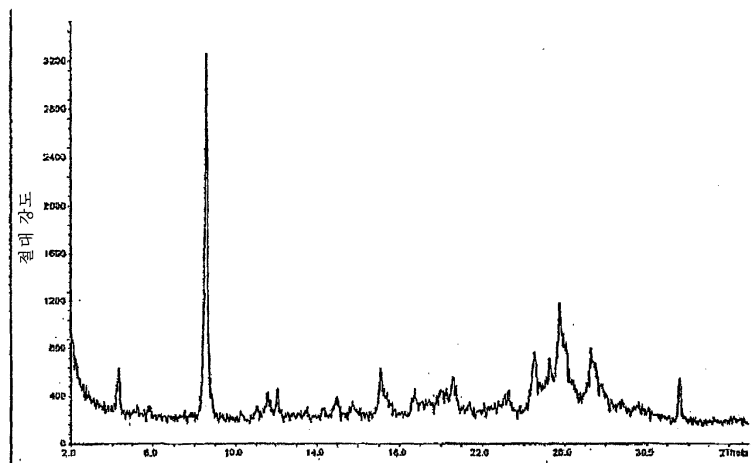
도면4



도면5

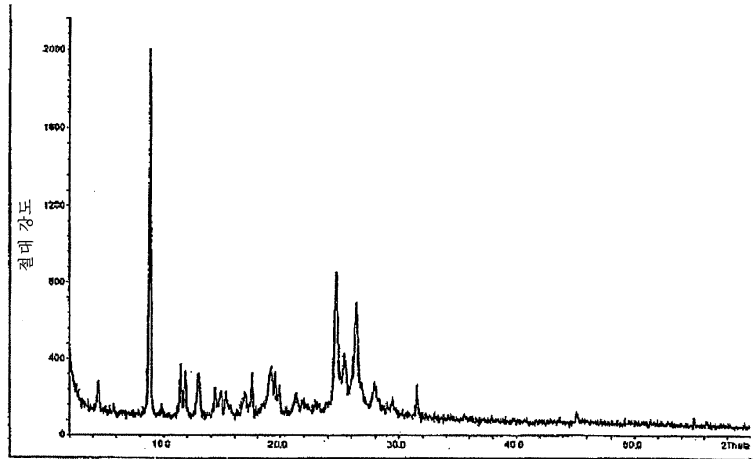


도면6

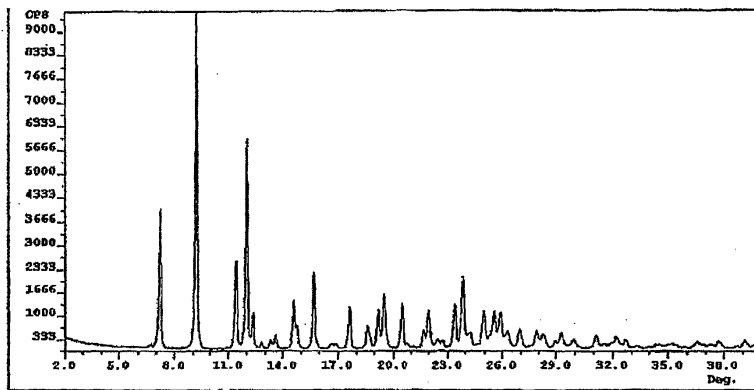




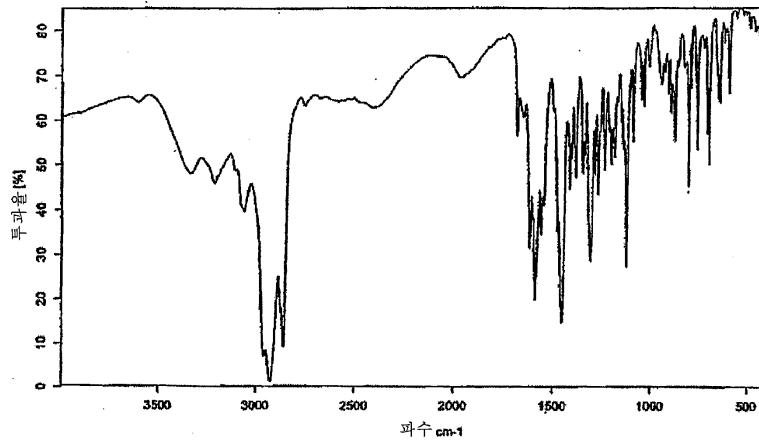
도면7



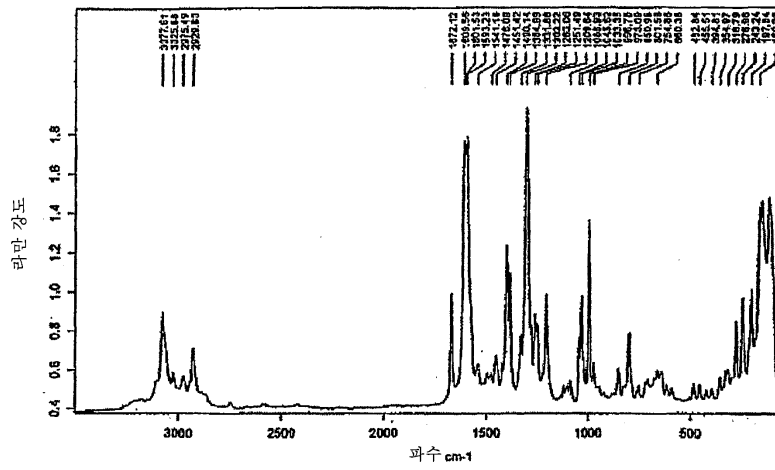
도면8



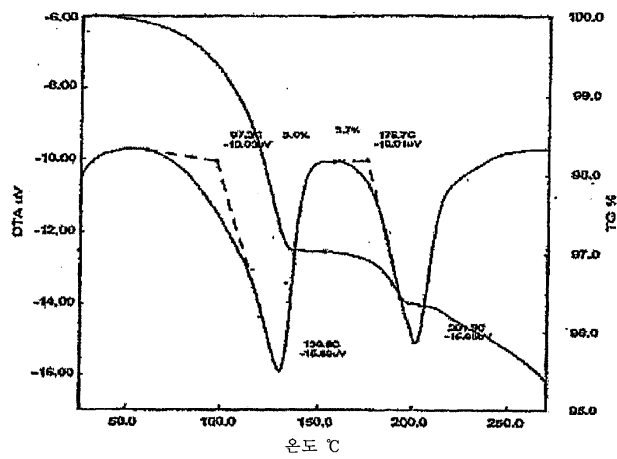
도면9



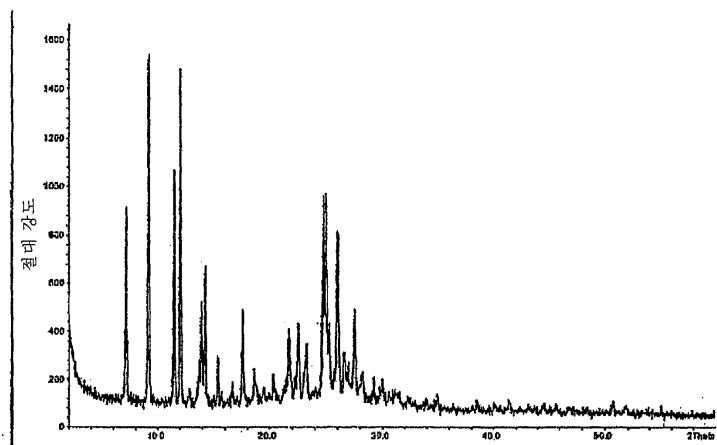
도면10



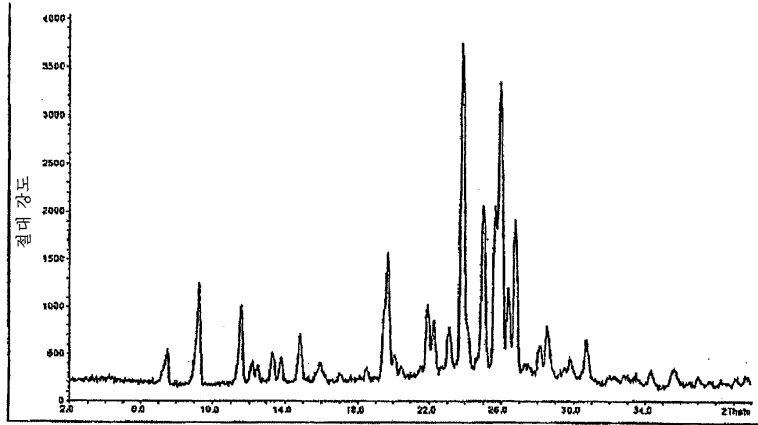
도면11



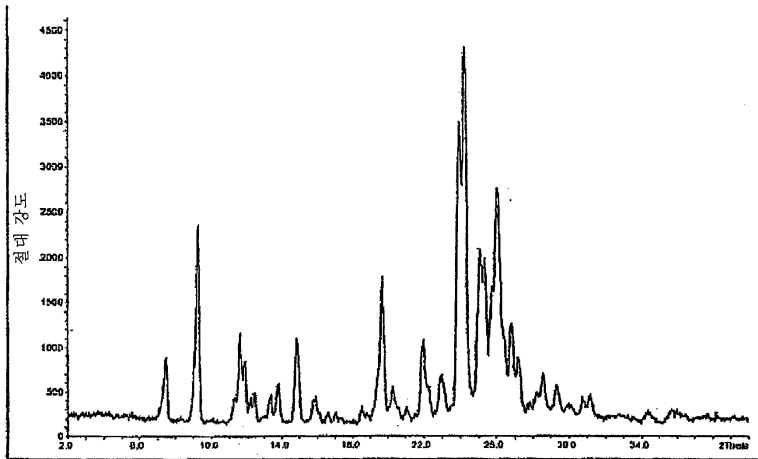
도면12



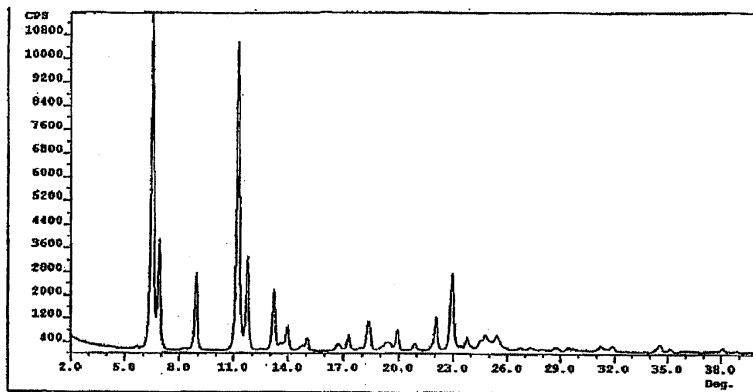
도면13



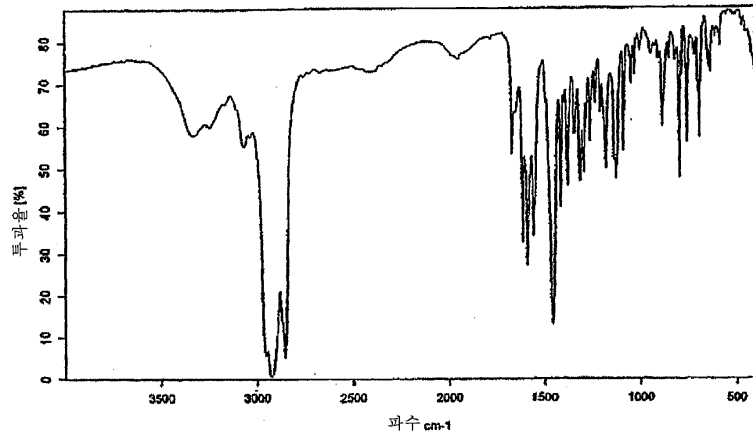
도면14



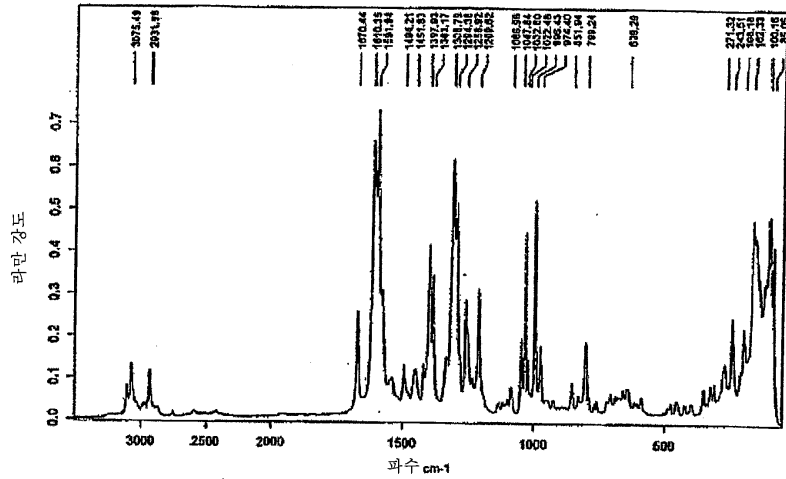
도면15



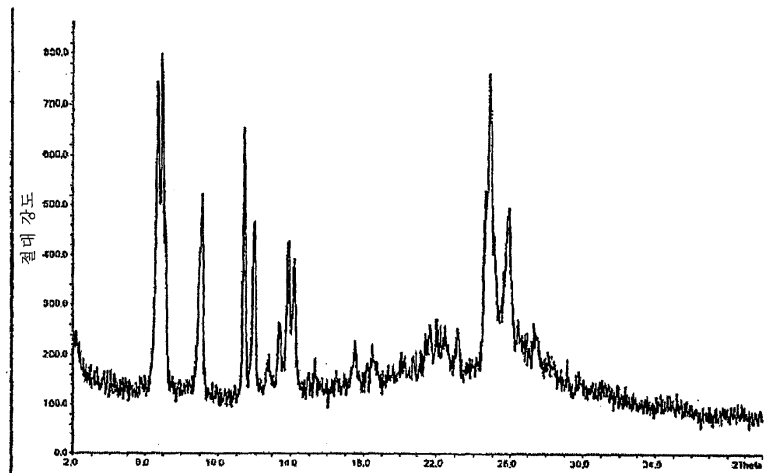
도면16



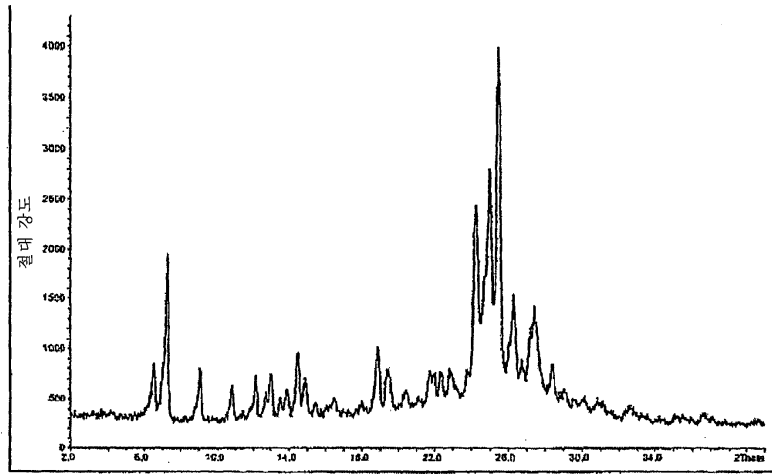
도면17



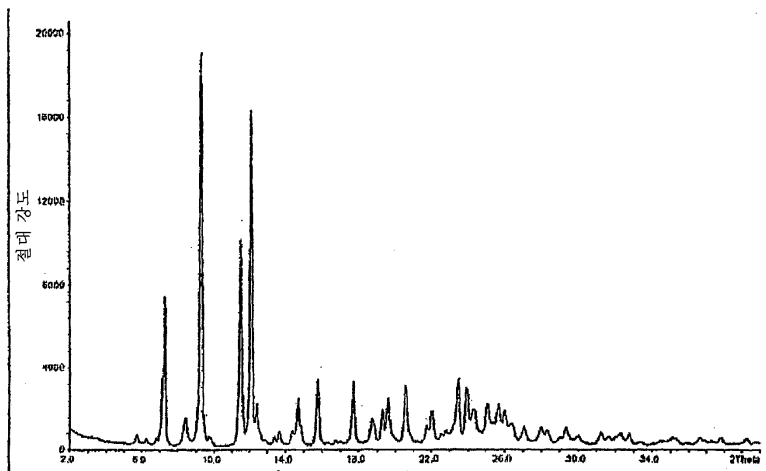
도면18



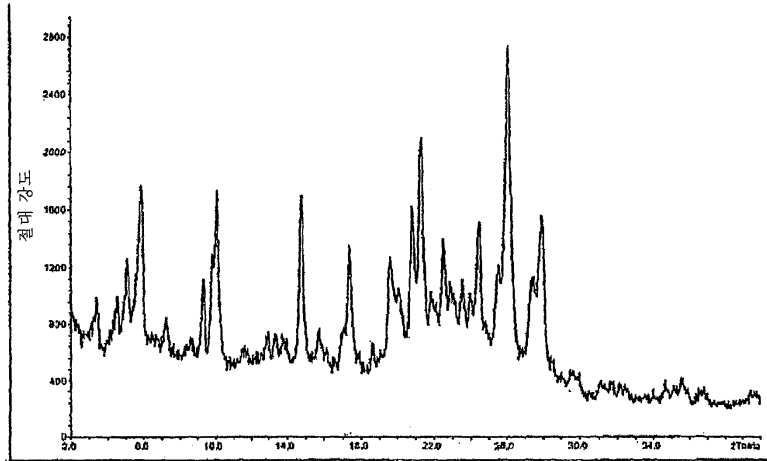
도면19



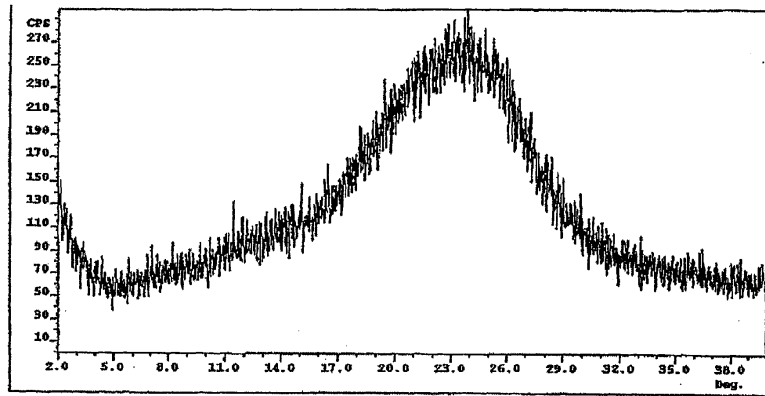
도면20



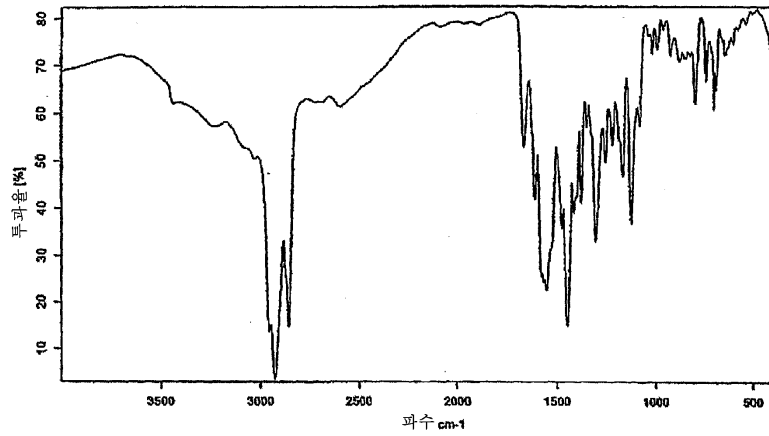
도면21



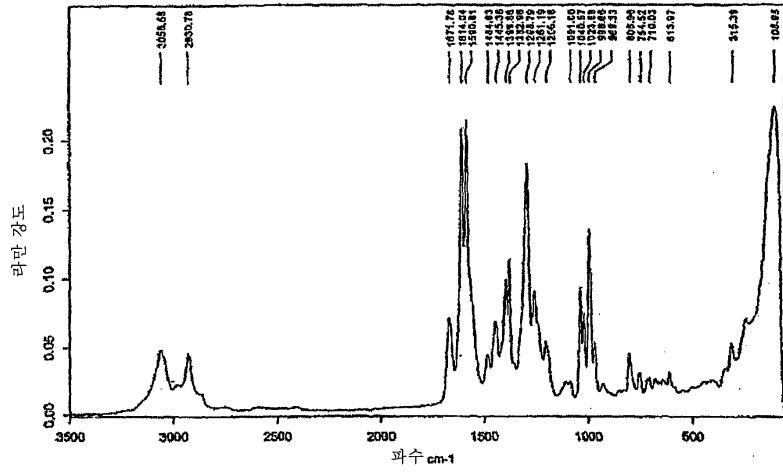
도면22



도면23



도면24



도면25

