



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년11월09일
 (11) 등록번호 10-1917557
 (24) 등록일자 2018년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C30B 29/58 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-7030951
 (22) 출원일자(국제) 2016년03월31일
 심사청구일자 2017년12월13일
 (85) 번역문제출일자 2017년10월26일
 (65) 공개번호 10-2017-0132251
 (43) 공개일자 2017년12월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2016/060844
 (87) 국제공개번호 WO 2016/159327
 국제공개일자 2016년10월06일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2015-070927 2015년03월31일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2015008839 A1
 WO2013108809 A1
 WO2015008844 A1

(73) 특허권자
다이호야쿠힌고교 가부시킴가이사
 일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시킴초 1초메 27반
 치
 (72) 발명자
에가미 코스케
 일본 1010047 도쿄도 지요다쿠 우치간다 1-2-4 다
 이호야쿠힌고교 가부시킴가이사 내
 (74) 대리인
장수길, 여호섭, 이석재

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 **3,5-2치환 벤젠알킬닐 화합물의 결정**

(57) 요약

본 발명은 항중양제로서 유용한 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온이 안정되고 경구 흡수성이 우수하고, 화학 순도가 높은 결정이며, 대량 제조에 적합한 결정을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 특징적인 피크를 나타낸 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정을 제공한다. 또한, 본 발명은 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C30B 29/58 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정이며,

회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이, 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정의 단일 결정이거나, 또는

회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이, 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정을 95 중량% 이상 포함하는 다형 혼합물인

결정.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학 순도가 95.0% 이상인 결정.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학 순도가 99.0% 이상인 결정.

청구항 4

제1항에 있어서, 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 $166^\circ\text{C} \pm 5.0^\circ\text{C}$ 인 결정.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 결정을 함유하는 항종양제 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 결정을 함유하는, 경구 투여용의 항종양제 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 결정을 함유하는, 두경부암, 소화기암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 신장암, 방광암, 전립선암, 요로상피암, 골연부육종, 혈액암, 다발성 골수종, 피부암 및 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종에 대한 항종양 용도로 이용하기 위한 의약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 기재된 결정을 함유하는, 두경부암, 소화기암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 신장암, 방광암, 전립선암, 요로상피암, 골연부육종, 혈액암, 다발성 골수종, 피부암 및 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종에 대한 항종양 용도로 이용하기 위한 경구 투여용의 의약 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] [관련 출원의 상호 참조]

[0002] 본 출원은, 2015년 3월 31일에 출원된, 일본 특허 출원 제2015-070927호 명세서(그 개시 전체가 참조에 의해 본 명세서 중에 인용된다)에 기초하는 우선권을 주장한다.

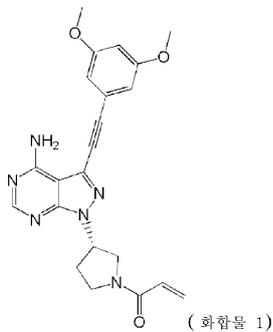
[0003] 본 발명은 안정되고 경구 흡수성이 우수하고, 항종양제로서 유용한 3,5-2치환 벤젠알킬닐 화합물의 신규한 결정에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 일반적으로, 경구 투여용의 의약 조성물에 있어서는, 유효 성분의 안정성뿐만 아니라, 경구 투여 시의 우수한 흡수성, 대량 제조 가능한 방법이 요구된다.

[0005] 결정에는, 동일 분자여도 결정 중의 분자의 배열이 상이한 결정다형이 존재하는 경우가 있고, 그 경우, 분말 X선 회절 측정(XRD 측정)으로 얻어지는 피크가 상이함이 알려져 있다. 또한, 각각의 결정다형에서 용해성, 경구 흡수성, 안정성 등이 상이함이 알려져 있고, 다양한 관점에서 의약품을 개발하는 데 있어서 최적의 결정을 알아낼 것이 요구된다.

[0006] 현재, 항종양제로서 복수의 FGFR 저해제가 보고되고 있으며, 특허문헌 1, 2 및 3에는 우수한 FGFR 저해 작용을 갖고, 항종양 활성을 나타내는 화합물로서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온(이하, 「화합물 1」이라고도 한다)이 기재되어 있다.



[0007]

[0008] 그러나, 특허문헌 1, 2 및 3에는, 화합물 1의 결정 및 그 결정의 안정성, 경구 흡수성 및 결정화 방법에 대해서는 전혀 기재도 시사도 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 W02013/108809 팸플릿

(특허문헌 0002) 국제 공개 W02015/008844 팸플릿

(특허문헌 0003) 국제 공개 W02015/008839 팸플릿

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 항종양제로서 유용한 특허문헌 1에 기재된 화합물 1의, 안정되고 경구 흡수성이 우수하고, 대량 제조에 적합한 결정 및 그의 결정화 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은, 예의 연구를 거듭한 결과, 화합물 1에는 3종의 결정형(결정 I, 결정 II, 결정 III)이 존재함을 알아내었다. 그 중 결정 II는 높은 안정성을 갖고, 경구 흡수성이 우수하고, 결정화도가 높고, 화학 순도가 높은 결정이며, 대량 제조에 적합하고, 균질한 입도 분포를 갖고 있음을 알아내고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다. 또한, 화합물 1에 특정한 용매를 첨가하여 결정화함으로써 결정 II가 얻어짐을 알아내었다. 또한, 화합물 1의 결정 I은 높은 안정성을 갖고, 경구 흡수성이 우수한 결정임을 알아내었다.

[0012] 즉, 본 발명은 이하의 항을 제공한다:

[0013] 항 1. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정:

[0014] 항 2. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 5개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 항 1에 기재된 결정:

[0015] 항 3. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 항 1 또는 2에 기재된 결정:

[0016] 항 4. 화학 순도가 99.0% 이상인 항 1 내지 3 중 어느 것에 기재된 결정:

[0017] 항 5. 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 166°C 부근인 항 1 내지 4 중 어느 것에 기재된 결정:

[0018] 항 6. 항 1 내지 5 중 어느 것에 기재된 결정을 함유하는 의약 조성물:

[0019] 항 7. 항 1 내지 5 중 어느 것에 기재된 결정을 함유하는 경구 투여용의 의약 조성물:

[0020] 항 8. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정:

[0021] 항 9. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정인 항 8에 기재된 결정:

[0022] 항 10. 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 169°C 부근인 항 8 또는 9에 기재된 결정:

[0023] 항 11. 항 8 내지 10 중 어느 것에 기재된 결정을 함유하는 의약 조성물:

[0024] 항 12. 항 8 내지 10 중 어느 것에 기재된 결정을 함유하는 경구 투여용의 의약 조성물:

[0025] 항 13. 공정 (1) (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을, 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤, C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용매에 첨가하는 공정 및

[0026] 공정 (2) 공정 (1)에서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 첨가한 용매를 교반하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 결정화시키는 공정을 포함하는,

[0027] 방법에 의해 제조된 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에틸닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정:

[0028] 항 14. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° ,

21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 항 13에 기재된 결정:

- [0029] 항 15. 화학 순도가 99.0% 이상인 항 13 또는 14에 기재된 결정:
- [0030] 항 16. 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 166°C 부근인 항 13 내지 15 중 어느 것에 기재된 결정:
- [0031] 항 17. 공정 (1) (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을, 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤, C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 균으로부터 선택되는 용매에 첨가하는 공정 및
- [0032] 공정 (2) 공정 (1)에서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 첨가한 용매를 교반하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 결정화시키는 공정을 포함하는,
- [0033] (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 결정화 방법:
- [0034] 항 18. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 항 17에 기재된 결정의 결정화 방법:
- [0035] 항 19. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 화학 순도가 99.0% 이상인 항 17 또는 18에 기재된 결정의 결정화 방법:
- [0036] 항 20. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 166°C 부근인 항 17 내지 19 중 어느 것에 기재된 결정의 결정화 방법:
- [0037] 항 21. 공정 (1) (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을, 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤, C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 균으로부터 선택되는 용매에 첨가하는 공정 및
- [0038] 공정 (2) 공정 (1)에서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 첨가한 용매를 교반하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 결정화시키는 공정을 포함하는,
- [0039] (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정의 스케일링 억제 방법:
- [0040] 항 22. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 항 21에 기재된 결정의 스케일링 억제 방법:
- [0041] 항 23. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 화학 순도가 99.0% 이상인 항 21 또는 22에 기재된 결정의 스케일링 억제 방법:
- [0042] 항 24. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 166°C 부근인 항 21 내지 23 중 어느 것에 기재된 결정의 스케일링 억제 방법:
- [0043] 항 25. 공정 (1) (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을, C7 내지 10 탄화수소, C2 내지 8 에테르, C6 내지 10 지방족 카르복실산에스테르, 또

는 C7 내지 10 탄화수소-C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르의 혼합 용매를 포함하는 용매에 첨가하는 공정 및

- [0044] 공정 (2) 공정 (1)에서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 첨가한 용매를 교반하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 결정화시키는 공정을 포함하는,
- [0045] 방법에 의해 결정화된 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정:
- [0046] 항 26. 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 항 25에 기재된 결정:
- [0047] 항 27. 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 169°C 부근인 항 25 또는 26에 기재된 결정:
- [0048] 항 28. 공정 (1): (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을, C5 내지 10 탄화수소, C2 내지 8 에테르, C6 내지 10 지방족 카르복실산에스테르, 또는 C5 내지 10 탄화수소-C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르의 혼합 용매를 포함하는 용매에 첨가하는 공정 및
- [0049] 공정 (2): 공정 (1)에서 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 첨가한 용매를 교반하여, (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온을 결정화시키는 공정을 포함하는,
- [0050] (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정의 결정화 방법:
- [0051] 항 29. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 특징적인 피크를 나타내는 항 28에 기재된 결정의 결정화 방법:
- [0052] 항 30. 상기 공정 (2)에서 얻어진 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온 결정의 시차 주사 열량 측정에 있어서 흡열 피크(피크 톱값)가 169°C 부근인 항 28 또는 29에 기재된 결정:

발명의 효과

- [0053] 본 발명에 따르면, 화합물 1의 결정 II는, 높은 안정성을 갖고, 경구 흡수성이 우수하고, 결정화도가 높고, 화학 순도가 높은 결정이며, 대량 제조에 적합하고, 균질한 입도 분포를 갖고 있는 점에서 경구용 의약품으로서 이용할 수 있다. 또한, 화합물 1의 결정 I은, 높은 안정성을 갖고, 경구 흡수성이 우수하고, 결정화도가 높고, 화학 순도가 높은 결정인 점에서, 경구용 의약품으로서 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0054] 도 1은 화합물 1의 결정 II의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다(종축은 강도(cps), 횡축은 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)을 나타낸다).
- 도 2는 화합물 1의 결정 I의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다(종축은 강도(cps), 횡축은 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)을 나타낸다).
- 도 3은 화합물 1의 결정 III의 분말 X선 회절 스펙트럼을 나타낸다(종축은 강도(cps), 횡축은 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)을 나타낸다).
- 도 4는 화합물 1의 결정 II의 시차 주사 열량(DSC) 곡선을 나타낸다.
- 도 5는 화합물 1의 결정 I의 시차 주사 열량(DSC) 곡선을 나타낸다.

도 6은 화합물 1의 결정 III의 시차 주사 열량(DSC) 곡선을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0055] 본 발명에 있어서의 화합물 1은, 특허문헌 1에 기재된 제조 방법에 기초하여 합성할 수 있다.
- [0056] 결정은, 원자 또는 분자가 규칙적인 반복 구조를 배치하고 있는 고체를 나타내고, 반복 구조를 갖지 않는 아몰퍼스(비정질)의 고체와는 상이하다. 분말 X선 회절 측정(XRD 측정), 시차 주사 열량 측정(DSC 측정), 열 중량 측정-시차 열 분석(TG-DTA), 적외 분광법(IR) 등의 방법에 의해 결정 또는 아몰퍼스의 고체를 조사할 수 있다.
- [0057] 결정에는 동일 분자여도 결정 중의 분자의 배열이 상이한 결정다형이 존재하는 경우가 있고, 그 경우, 분말 X선 회절 측정(XRD 측정)으로 얻어지는 피크가 결정다형 사이에서 상이함이 알려져 있다. 또한, 각각의 결정다형에서 용해성, 경구 흡수성, 안정성 등이 상이함이 알려져 있고, 다양한 관점에서 의약품을 개발하는 데 있어서 최적의 결정을 알아낼 것이 요구된다.
- [0058] 본 발명자들은, 예의 연구를 거듭한 결과, 화합물 1에는 3종의 결정형(결정 I, 결정 II, 결정 III)이 존재함을 알아내었다.
- [0059] 결정 III은 아세트산에틸과 헥산의 혼합 용매를 사용함으로써 얻어진다. 그러나, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과, 145℃ 부근에 흡열 피크 또는 발열 피크를 나타내는 점에서, 결정 I 또는 결정 II에 비하여 안정성이 떨어져, 제조 과정, 제제화 동일 때에 결정형이 변화해 버릴 가능성이 있다. 그로 인해, 안정성이 요구되는 의약품의 결정에는 적합하지 않다.
- [0060] 그에 반하여, 결정 I은 DSC 측정에 있어서 흡열 피크 또는 발열 피크를 검출할 수 없는 점에서, 결정으로서 안정되어, 제제화 동일 때에 결정형이 변화해 버릴 가능성은 낮아, 매우 화학적으로 안정됨을 알아내었다. 또한, 경구 흡수성이 매우 양호하고, 안정되면서 또한 양호한 경구 흡수성이 요구되는 의약품의 결정에 적합하다.
- [0061] 또한, 결정 II는 DSC 측정에 있어서 흡열 피크 또는 발열 피크를 검출할 수 없는 점에서, 결정으로서 안정되어, 제제화 동일 때에 결정형이 변화해 버릴 가능성은 낮아, 매우 화학적으로 안정됨을 알아내었다. 그 외에도, 용매 중에서 석출시킬 때, 반응 용기, 교반 블레이드 등에 단단하게 부착되지 않아, 대량 제조에 적합하다. 그 외에도, 화학적 순도가 매우 높은 화합물 1을 효율적으로 얻는 데 적합하다. 따라서, 안정되면서 또한 고순도로 대량으로 안정 공급이 요구되는 의약품의 결정에 적합하다.
- [0062] 결정 I 또는 결정 II는, 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II를 포함하는 것이면 되고, 결정 I 또는 결정 II의 단일 결정이어도, 그 이외의 결정을 포함하는 다형 혼합물이어도 된다. 구체적으로는 결정의 90중량% 이상이 결정 I 또는 결정 II인 것이 바람직하고, 95중량% 이상이 결정 I 또는 결정 II인 것이 보다 바람직하고, 99중량% 이상이 결정 I 또는 결정 II인 것이 특히 바람직하다.
- [0063] 본 명세서에 있어서, 화학 순도란 고속 액체 크로마토그래피로 측정했을 때의 순도이며, 화합물 1의 화학 순도라고 기재했을 때에는, 화합물 1을 고속 액체 크로마토그래피로 측정했을 때의 순도를 의미한다. 그 때에, 순도 측정에 사용하는 검출기의 파장은 적절히 설정할 수 있다. 구체적으로는, 화합물 1의 결정의 화학 순도는 95.0% 이상이 바람직하고, 98.0% 이상이 보다 바람직하고, 99.0% 이상이 특히 바람직하다.
- [0064] 또한, 본 발명의 결정 I 또는 결정 II는, 결정면의 성장의 차이에 의해 외형이 상이한 정벽(crystal habit)도 포함된다. 그로 인해, 결정 I 또는 결정 II의 XRD 측정으로 얻어지는 회절각 2θ의 피크의 패턴은 동일해도, 피크의 상대 강도가 상이한 것도 포함된다. 여기에서 말하는 상대 강도란, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서의 회절각 2θ의 피크 중 피크 면적이 최대인 것을 100으로 했을 때의, 각 피크 면적의 상대값이다.
- [0065] 그 외에도, 본 발명에 있어서의 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서의 회절각 2θ의 피크의 오차는 약 ±0.2° 이다. 이것은 측정에 사용된 기기, 시료 조정, 데이터 해석의 방법 등에 의해 발생하는 오차이다. 따라서, 본 발명에 있어서의 결정의 XRD 측정값은, 얻어진 회절각 2θ의 오차 ±0.2° 를 포함한다.
- [0066] DSC 측정에 있어서, 측정되는 흡열 피크(피크 톱값)는 1분당 승온 속도, 시료의 중량, 시료의 순도 등에 의해 측정 온도가 변화하는 경우가 있다. 본 명세서에 있어서 「부근」이라는 용어는 ±5.0℃를 의미한다.
- [0067] 본 발명의 결정 II는, 화합물 1을 특정한 용매에 첨가하고, 교반하여 결정화함으로써 얻을 수 있다. 따라서, 본 발명은
- [0068] 공정 (1) 화합물 1을 용매에 첨가하는 공정 및

- [0069] 공정 (2) 공정 (1)에서 화합물 1을 첨가한 용매를 교반하여, 화합물 1을 결정화시키는 공정을 포함하는, 결정 II의 결정화 방법도 제공한다. 당해 방법은,
- [0070] 공정 (1) 화합물 1을 용매에 첨가하는 공정 및
- [0071] 공정 (2) 공정 (1)에서 화합물 1을 첨가한 용매를 교반하여, 화합물 1을 결정화시켜 결정 II를 얻는 공정을 포함하는,
- [0072] 화합물 1의 결정의 스케일링 억제 방법이라고 바꿔 말할 수도 있다.
- [0073] 여기서, 본 발명의 결정 I의 결정화에 사용할 수 있는 용매는, C7 내지 10 탄화수소, C2 내지 8 에테르, C6 내지 10 지방족 카르복실산에스테르, 또는 C7 내지 10 탄화수소-C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르의 혼합 용매를 들 수 있다.
- [0074] C7 내지 10 탄화수소는 탄소수가 7 내지 10개인 탄화수소이며, 헵탄, 데칸 등을 들 수 있고, 바람직하게는 헵탄이다.
- [0075] C2 내지 8 에테르란, 탄소수가 2 내지 8개인 에테르이며, 디에틸에테르, tert-부틸메틸에테르, 시클로펜틸메틸에테르, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있고, 바람직하게는 tert-부틸메틸에테르이다.
- [0076] C6 내지 10 지방족 카르복실산에스테르는, 에스테르 전체의 탄소수가 6 내지 10개인 지방족 카르복실산에스테르이며, 아세트산부틸, 아세트산펜틸, 아세트산헥실, 아세트산옥틸, 프로피온산부틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 아세트산부틸이다.
- [0077] C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르는, 에스테르 전체의 탄소수가 3 내지 5개인 지방족 카르복실산에스테르이며, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세트산프로필, 아세트산이소프로필, 프로피온산메틸, 프로피온산에틸 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 아세트산에틸이다.
- [0078] 본 발명의 결정 I의 결정화에 사용할 수 있는 용매는, C7 내지 10 탄화수소, C2 내지 8 에테르, C6 내지 10 지방족 카르복실산에스테르, 또는 C7 내지 10 탄화수소-C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 헵탄, tert-부틸메틸에테르, 아세트산부틸, 또는 헵탄-아세트산에틸의 혼합 용매이다.
- [0079] 또한, 본 발명의 결정 II를 얻기 위하여 사용할 수 있는 용매는 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤, C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용매를 들 수 있다.
- [0080] C1 내지 4 알코올은, 탄소수가 1 내지 4개인 알코올이며, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, t-부탄올 등을 들 수 있고, 바람직하게는 에탄올, 또는 이소프로판올이다.
- [0081] C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르는, 상술한 지방족 카르복실산에스테르이며, 바람직하게는 아세트산에틸이다.
- [0082] C3 내지 6 케톤은, 케톤 전체의 탄소수가 3 내지 6개인 케톤이며, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤, 시클로헥산은 등을 들 수 있다. 바람직하게는 아세톤, 또는 메틸에틸케톤이다.
- [0083] C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매로서는, 아세트니트릴, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 디메틸술폰 등 들 수 있다.
- [0084] 본 발명의 결정 II의 결정화에 사용할 수 있는 용매는, 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤, C2 내지 5 비프로톤성 극성 유기 용매 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 물, C1 내지 4 알코올, C3 내지 5 지방족 카르복실산에스테르, C3 내지 6 케톤 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용매이다. 보다 바람직하게는, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 아세트산에틸 및 물-에탄올의 혼합 용매이다. 특히 바람직하게는, 물-에탄올의 혼합 용매이다. 물-C1 내지 4 알코올의 혼합 용매를 사용하는 경우, 물과 C1 내지 4 알코올의 배합비는, 물 1중량부에 대하여, C1 내지 4 알코올을, 통상 0.01 내지 100중량부, 바람직하게는 0.1 내지 50중량부, 보다 바람직하게는 1 내지 30중량부의 범위에서 적절히 설정할 수 있다.
- [0085] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II에 첨가할 수 있는 용매량은, 결정의 수율의 관점에서, 화합물 1의 질량에 대하여 1 내지 100(용량/중량)배를 들 수 있고, 2 내지 50(용량/중량)배가 바람직하고, 4 내지 30(용량/중량)배가

보다 바람직하다.

- [0086] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II의 결정화에 있어서의 온도는, 사용하는 용매에 의해 적절히 설정되어, 0℃ 내지 용매의 비점의 사이에서 설정된다. 또한, 결정화에 있어서의 온도는 일정할 필요는 없어, 0℃ 내지 용매의 비점의 사이에서 가열 또는 냉각할 수 있다. 여기서, 가열이란 용매의 온도를 40℃ 이상으로 유지하는 것이며, 냉각이란 용매의 온도를 15℃ 미만으로 유지하는 것이다.
- [0087] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II의 결정화에 있어서의 교반은, 교반기, 교반 블레이드, 자기 교반 막대 등을, 용매량, 반응 가마의 크기 등에 따라 적절히 사용하여 행한다. 교반 속도는, 통상 1 내지 600rpm이며, 10 내지 300rpm이 바람직하다.
- [0088] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II의 결정화에 있어서의 교반 시간은, 결정화가 충분히 진행되어 고수율로 결정이 얻어지도록 소정 이상의 길이이며, 또한 수율의 저하를 초래하는 결정의 분해가 별로 발생하지 않도록 소정의 시간 이하인 것이 바람직하다. 상기 교반 시간으로서는, 1분 내지 120시간을 들 수 있고, 바람직하게는 1 내지 72시간이며, 보다 바람직하게는 3 내지 48시간이다.
- [0089] 본 발명의 결정 II의 결정화에 있어서의 스케일링 억제제는, 반응 용기에 잔존해 버리는 결정이 이론 수량의 20% 미만으로 억제함을 의미하고, 바람직하게는 10% 미만이고, 보다 바람직하게는 이론 수량의 5% 미만이다.
- [0090] 용매 중에 석출된 본 발명의 결정 I 또는 결정 II는, 예를 들어 여과, 유기 용매에 의한 세정, 감압 건조 등의 공지의 분리 정제 수단에 의해 단리 정제할 수 있다. 세정에 사용되는 유기 용매로서는, 상기 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 아세트산에틸 및 물-에탄올의 혼합 용매이다. 감압 건조에 있어서의 기압은 0.1기압(atm) 이하이고, 0.05기압 이하가 바람직하다. 또한, 감압 건조에 있어서의 온도는 0 내지 200℃이며, 바람직하게는 25 내지 100℃이다.
- [0091] 본 발명의 결정화에 있어서, 시드 결정으로서 결정 I 또는 결정 II를 첨가해도 된다. 첨가하는 시드 결정은, 결정화에 있어서의 화합물 1의 이론 수량의 0.1 내지 10중량%이며, 바람직하게는 1 내지 3중량%이다.
- [0092] 상기한 바와 같이 하여 얻어진 화합물 1의 결정 I은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 피크를 나타낸다. 보다 바람직하게는, 화합물 1의 결정 I은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 2에 도시한 바와 같이, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 의 특징적인 피크를 나타낸다. 또한, 전형적인 실시 형태에 있어서, 화합물 1의 결정 I은, 예를 들어 164 내지 174℃ 부근, 보다 바람직하게는 도 5에서 도시하는 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과대로 169℃ 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다.
- [0093] 또한, 상기한 바와 같이 하여 얻어진 화합물 1의 결정 I은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 로부터 선택되는 적어도 7개 이상의 피크를 가지며, 또한 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)에 있어서, 164 내지 174℃ 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다. 보다 바람직하게는, 화합물 1의 결정 I은, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 2에 도시한 바와 같이, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 의 특징적인 피크를 가지며, 또한 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)에 있어서, 169℃ 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다.
- [0094] 또한, 상기한 바와 같이 하여 얻어진 화합물 1의 결정 II는, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 피크를 나타낸다. 보다 바람직하게는, 화합물 1의 결정 II는, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 5개 이상의 피크를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, 화합물 1의 결정 II는, 도 1에 도시한 바와 같이, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타내는 결정이다. 또한, 전형적인 실시 형태에 있어서, 화합물 1의 결정 II는, 예를 들어 161 내지 171℃ 부근, 보다 바람직하게는 도 4에서 도시하는 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과 대로 166℃ 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다.
- [0095] 또한, 본 발명의 결정 II는, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 3개 이상의 피크를 가지며, 또한 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)에 있어서, 161 내지 171℃ 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다. 보다 바람직하게는, 분말 X선

회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 적어도 5개 이상의 피크를 가지며, 또한 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)에 있어서, 166°C 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 로부터 선택되는 7개의 피크를 가지며, 또한 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)에 있어서, 166°C 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 갖는다.

[0096] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II는, 화합물 1이 우수한 FGFR 저해 활성을 갖는 점에서, 항종양제로서 유용하다. 대상이 되는 암은 특별히 제한되지 않지만, 두경부암, 소화기암(식도암, 위암, 소화관간질종양, 십이지장암, 간암, 담도암(담낭암, 담관암 등), 췌장암, 소장암, 대장암(결장직장암, 결장암, 직장암 등) 등), 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암(자궁경암, 자궁체암 등), 신장암, 방광암, 전립선암, 요로상피암, 골연부육종, 혈액암(B세포 림프종, 만성 림프성 백혈병, 말초성 T세포성 림프종, 골수 이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병 등), 다발성 골수종, 피부암, 중피종 등을 들 수 있다.

[0097] 본 발명의 결정 I 또는 결정 II는, 의약으로서 사용하는 데 있어서는, 필요에 따라 약학적 담체를 배합하여, 예 방 또는 치료 목적에 따라 각종 투여 형태를 채용 가능하고, 해당 형태로서는, 예를 들어 경구제, 주사제, 좌제, 연고제, 부착제 등의 어느 것이든 좋고, 바람직하게는 경구제이다. 이들 투여 형태는, 각각 당업자에게 공지 관용의 제제 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0098] 약학적 담체로서는, 제제 소재로서 관용의 각종 유기 혹은 무기 담체 물질이 사용되고, 고형 제제에 있어서의 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 액상 제제에 있어서의 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 무통화제 등으로서 배합된다. 또한, 필요에 따라 방부제, 향산화제, 착색제, 감미제, 안정화제 등의 제제 첨가물을 사용할 수도 있다.

[0099] 경구용 고형 제제를 제조하는 경우는, 본 발명의 결정 I 또는 결정 II에 부형제, 필요에 따라 부형제, 결합제, 붕괴제, 활택제, 착색제, 교미-교취제 등을 첨가한 후, 통상의 방법에 의해 정제, 피복 정제, 과립제, 산제, 캡슐제 등을 제조할 수 있다.

[0100] 주사제를 제조하는 경우는, 본 발명의 결정 I 또는 결정 II에 pH 조절제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취제 등을 첨가하고, 통상의 방법에 의해 피하, 근육내 및 정맥내용 주사제를 제조할 수 있다.

[0101] 상기한 각 투여 단위 형태 중에 배합되어야 할 본 발명의 결정 I 또는 결정 II의 양은, 이것을 적용할 환자의 증상에 따라, 혹은 그 제형 등에 따라 일정하지 않지만, 일반적으로 투여 단위 형태당, 경구제에서는 0.05 내지 1000mg, 주사제에서는 0.01 내지 500mg, 좌제에서는 1 내지 1000mg으로 하는 것이 바람직하다.

[0102] 또한, 상기 투여 형태를 갖는 약제의 1일당 투여량은, 환자의 증상, 체중, 연령, 성별 등에 따라 상이하여 일률적으로는 결정할 수 없지만, 본 발명의 결정 I 또는 결정 II로서 통상 성인(체중 50kg) 1일 0.05 내지 5000mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000mg으로 하면 되고, 이것을 1일 1회 또는 2 내지 3회 정도로 나누어 투여하는 것이 바람직하다.

[0103] **실시예**

[0104] 이하, 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 의해 전혀 한정되는 것은 아니다. 본 발명은 실시예에 의해 충분히 설명되고 있지만, 당업자에 의해 다양한 변경 및/또는 수식이 가능함은 이해된다. 따라서, 그러한 변경 및/또는 수식이 본 발명의 범위를 이탈하는 것이 아닌 한, 이들은 본 발명에 포함된다.

[0105] 실시예에서 사용한 각종 시약은, 특별히 기재가 없는 한 시판품을 사용했다.

[0106] 분말 X선 회절 측정(XRD 측정)

[0107] 분말 X선 회절은, 시험 물질 적량을 필요에 따라 마노계 유발로 가볍게 분쇄한 후, 다음의 시험 조건에 따라 측정했다:

[0108] 장치: 리가쿠 린트-얼티마(RINT-ULTIMA)+2100

[0109] 타겟: Cu

[0110] X선 출력 설정: 40mA, 40kV

[0111] 주사 범위: 5.0 내지 40.0°

- [0112] 스텝 사이즈: 0.010°
- [0113] 스캔 스피드: 5.00°C/min.
- [0114] 발산 슬릿: 1/2°
- [0115] 산란 슬릿: 3.00mm
- [0116] 수광 슬릿: 13.00mm
- [0117] 데이터 처리를 포함하는 장치의 취급은, 각 장치에서 지시된 방법 및 수순에 따랐다.
- [0118] 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)
- [0119] DSC 측정은, 다음의 시험 조건에 따라 측정했다:
- [0120] 장치: TA 인스트루먼트 Q1000
- [0121] 시료: 약 1mg
- [0122] 시료 용기: 알루미늄제
- [0123] 승온 속도: 10°C/분
- [0124] 분위기 가스: 질소
- [0125] 질소 가스 유량: 50ml/min.
- [0126] 데이터 처리를 포함하는 장치의 취급은, 각 장치에서 지시된 방법 및 수순에 따랐다.
- [0127] 고속 액체 크로마토그래피
- [0128] 고속 액체 크로마토그래피에 의한 측정은, 다음의 시험 조건에 따라 측정했다.
- [0129] 장치: 애질런트 테크놀로지사 1200 시리즈 바이너리 LC 시스템
- [0130] 시료: 0.1mg/mL 0.1% 인산 수용액-아세트니트릴(1/1) 용액
- [0131] 이동상 A: 0.1% 인산 수용액
- [0132] 이동상 B: 아세트니트릴
- [0133] 칼럼: 아센티스 익스프레스(Ascentis Express) C18 4.6×150mm S=2.7 μ m
- [0134] 측정 파장: 210nm
- [0135] 데이터 처리를 포함하는 장치의 취급은, 각 장치에서 지시된 방법 및 수순에 따랐다.
- [0136] 또는 고속 액체 크로마토그래피에 의한 측정은, 다음의 시험 조건에 따라 측정했다.
- [0137] 장치: 워터스(Waters)사제 ACQUITY SQD(4중 극형)
- [0138] 시료: 0.1mg/mL 아세트니트릴 용액
- [0139] 이동상 A: 0.1% 포름산 수용액
- [0140] 이동상 B: 0.1% 포름산-아세트니트릴
- [0141] 칼럼: YMC사제 YMC-트리아트(Triart) C18, 2.0×50mm, 1.9 μ m
- [0142] 측정 파장: 254nm
- [0143] 데이터 처리를 포함하는 장치의 취급은, 각 장치에서 지시된 방법 및 수순에 따랐다.
- [0144] 실시예 1 (S)-1-(3-(4-아미노-3-((3,5-디메톡시페닐)에티닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-1-피롤리디닐)-2-프로펜-1-온의 결정 II의 취득
- [0145] 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 얻어진 화합물 1(1.00g)에 에탄올(9mL) 및 물(1mL)을 투입하고, 75°C에서 5분간 교반했다. 그 후, 온도를 실온까지 내리고, 26시간 교반한 후에 석출물을 여과 취출함으로써, 화합물 1의

결정 II(771mg, 수율 77%)를 얻었다.

[0146] 또한, 결정 II는, 도 1에서 도시하는 바와 같이, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 14.3° , 16.7° , 19.1° , 20.8° , 21.9° 및 25.2° 의 특징적인 피크를 나타냈다. 또한, 도 4에서 도시한 바와 같이, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과, 결정 II는 166°C 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 나타냈다.

[0147] 실시예 2 화합물 1의 결정 I의 취득

[0148] 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 얻어진 화합물 1(50mg)에 t-부틸메틸에테르(1mL)를 투입하고, 실온에서 20시간 교반함으로써, 화합물 1의 결정 I(28mg, 수율 56%)을 얻었다.

[0149] 또한, 결정 I은, 도 2에서 도시하는 바와 같이, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 13.5° , 17.9° , 19.5° , 20.6° , 22.0° , 22.6° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 의 특징적인 피크를 나타냈다. 또한, 도 5에서 도시하는 바와 같이, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과, 결정 I은 170°C 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 나타냈다.

[0150] 비교예 1 화합물 1의 결정 III

[0151] 실시예 1과 마찬가지로의 방법으로, 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 얻어진 화합물 1(1.91g)로부터 아세트산에틸과 n-헥산의 혼합 용매를 사용해서, 화합물 1의 결정 III(821mg, 수율 43%)을 얻었다.

[0152] 또한, 화합물 1의 결정 III은, 도 3에서 도시하는 바와 같이, 분말 X선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)이 9.5° , 12.6° , 13.5° , 20.1° , 20.6° , 22.5° , 23.3° , 23.7° 및 24.2° 의 특징적인 피크를 나타냈다. 또한, 도 6에서 도시하는 바와 같이, 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과, 화합물 1의 결정 III은 140°C 및 170°C 부근에 흡열 피크(피크 톱값)를 나타냈다.

[0153] 시험예 1 화합물 1의 결정 II에 있어서의 고체 안정성

[0154] 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II를 40°C , 40°C (습도 75%), 또는 60°C 의 조건 하에서 1개월 방치했다. 그 후, 고속 액체 크로마토그래피로 화학 순도를 측정하면, 어느 조건에 있어서든 화학 순도의 변화는 0.1% 이하였다. 또한, 실시예 1 또는 2 및 비교예 1의 시차 주사 열량 측정(DSC 측정)의 결과로부터, 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II는, 온도를 상승시켰을 때에, 비교예 1에 나타난 화합물 1의 결정 III과 같은 상전이를 시사하는 피크는 보이지 않았다. 이들의 결과로부터, 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II는 고체 안정성이 우수한 결정임을 알 수 있다.

[0155] 시험예 2 화합물 1의 결정 II에 있어서의 경구 흡수성

[0156] 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II를 0.5% HPMC 수용액에 현탁시켜, BALB/c 마우스에 50mg/kg이 되도록 경구 투여했다. 투여 후, 0.5, 1, 2, 4, 6시간 후에 각각 안저 채혈을 실시하여, 혈장 중의 화합물 1의 농도를 측정한다. 표 1과 같은 결과가 얻어졌다. 화합물 1의 결정 I 또는 결정 II는 어느 쪽이든 경구 흡수성이 양호하고, 결정 I이 보다 경구 흡수성이 더 양호함을 알 수 있다. 또한, 결정 I 또는 결정 II의 경구 흡수성은 어느 쪽이든 약효를 나타내는 충분한 농도가 얻어짐을 알 수 있다.

표 1

	결정 I	결정 II
AUC $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$	9.82	4.99

[0157]

[0158] 시험예 3 동일 로트로부터 유도되는 화합물 1의 결정 I, II의 화학 순도의 비교

[0159] 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 얻어진 크루드(crude) 화합물 1(50mg, 화학 순도 98.6%)을 아세톤 1ml에 투입하고, 실온에서 20시간 교반한 후에 석출물을 여과 취출함으로써, 결정 II의 화합물 1을 얻었다.

[0160] 마찬가지로, 상기 크루드 화합물 1을 아세트산에틸에 투입하고, 실온에서 20시간 교반한 후에 석출물을 여과 취출함으로써, 화합물 1의 결정 II를 얻었다.

[0161] 또한, 상기 크루드 화합물 1을 tert-부틸메틸에테르에 투입하고, 실온에서 20시간 교반한 후에 석출물을 여과

취출함으로써, 화합물 1의 결정 I을 얻었다.

[0162] 크루드 화합물 1, 각각의 상기 용매에 의해 크루드 화합물 1로부터 얻어진 화합물 1의 결정 II 및 결정 I의 화학 순도를 표 2에 나타낸다. 통상 재결정에 의해 화학 순도가 향상되는 것이 기대되는데, 이 결과로부터, 결정 II는 효율적으로 불순물을 제거할 수 있는 결정임을 알 수 있다. 일·미·EU 의약품 규제 조화 국제 회의의 가이드 라인 ICH-Q3A에 의하면, 의약품 원약의 불순물은 0.03% 이상이 제어 대상이 될 수 있는 점에서, 본 시험예의 결과는 유용하다.

표 2

	크루드 화합물 1	결정 II		결정 I
		아세톤	아세트산에틸	TBME
화학 순도 (%)	98.7	99.0	99.1	98.4

[0163]

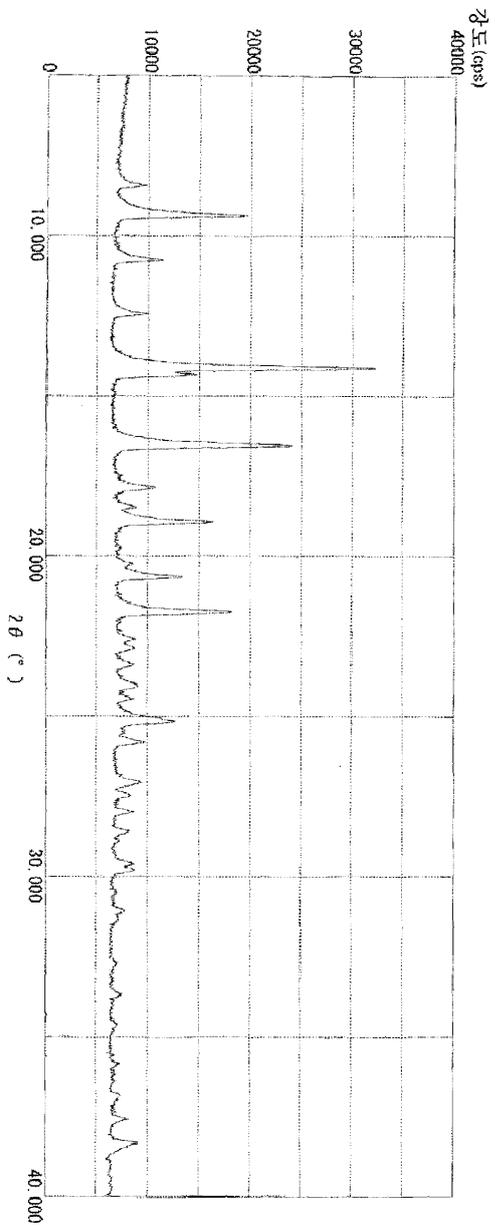
[0164] 시험예 4 화합물 1의 결정 I, II의 스케일링의 비교

[0165] 특허문헌 1에 기재된 방법에 의해 얻어진 크루드(이론 수량으로서 767mg이 되도록 제조) 화합물 1, 아세트산에틸(30mL)과 헵탄(24mL)의 혼합 용매를 반응 용기에 투입하고, 1.5시간 가열 환류시켰다. 방랭 후, 반응 용기 중의 용매에 분산되어 있는 석출물만을 여과 취출함으로써, 화합물 1의 결정 I을 얻었다(290mg, 수율 38%). 또한, 별도로, 반응 용기 등에 단단하게 부착(스케일링)된 석출물을 수집함으로써, 화합물 1의 결정 I을 얻었다(312mg, 수율 41%).

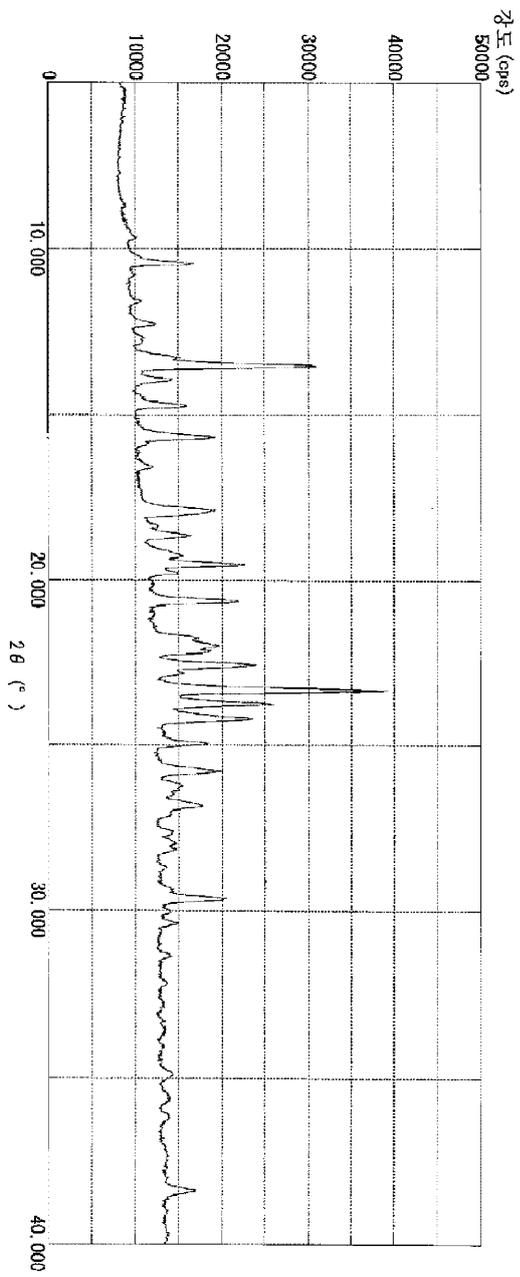
[0166] 마찬가지로, 크루드 화합물 1로부터 물과 에탄올의 혼합 용매, 아세톤, 또는 아세트산에틸을 사용하여 결정 II를 얻었지만, 스케일링한 결정 II는 5% 미만이었다.

[0167] 이상의 결과로부터, 화합물 1의 결정 I을 얻을 때에 수율의 약 40%가 스케일링되어 버려, 공업 스케일에서는 이들이 수율 저하나 제조 실기의 고장으로 이어지는 원인이 됨이 시사되었다. 또한, 결정 II에서는 스케일링이 문제가 된다는 시사는 없어, 대량 제조에 적합한 결정이라고 할 수 있다.

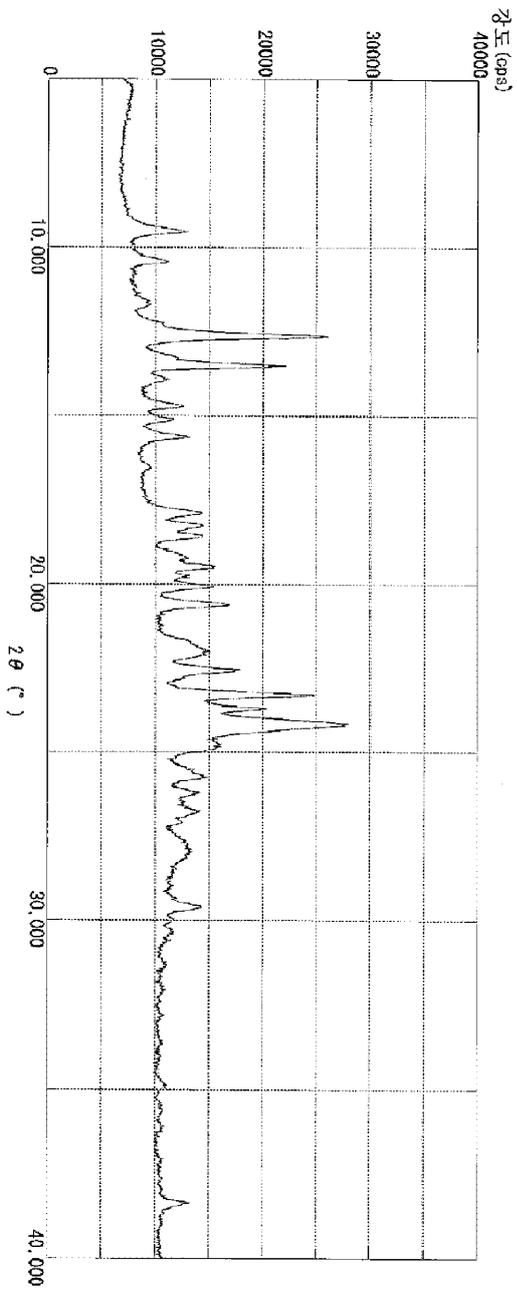
도면
도면1



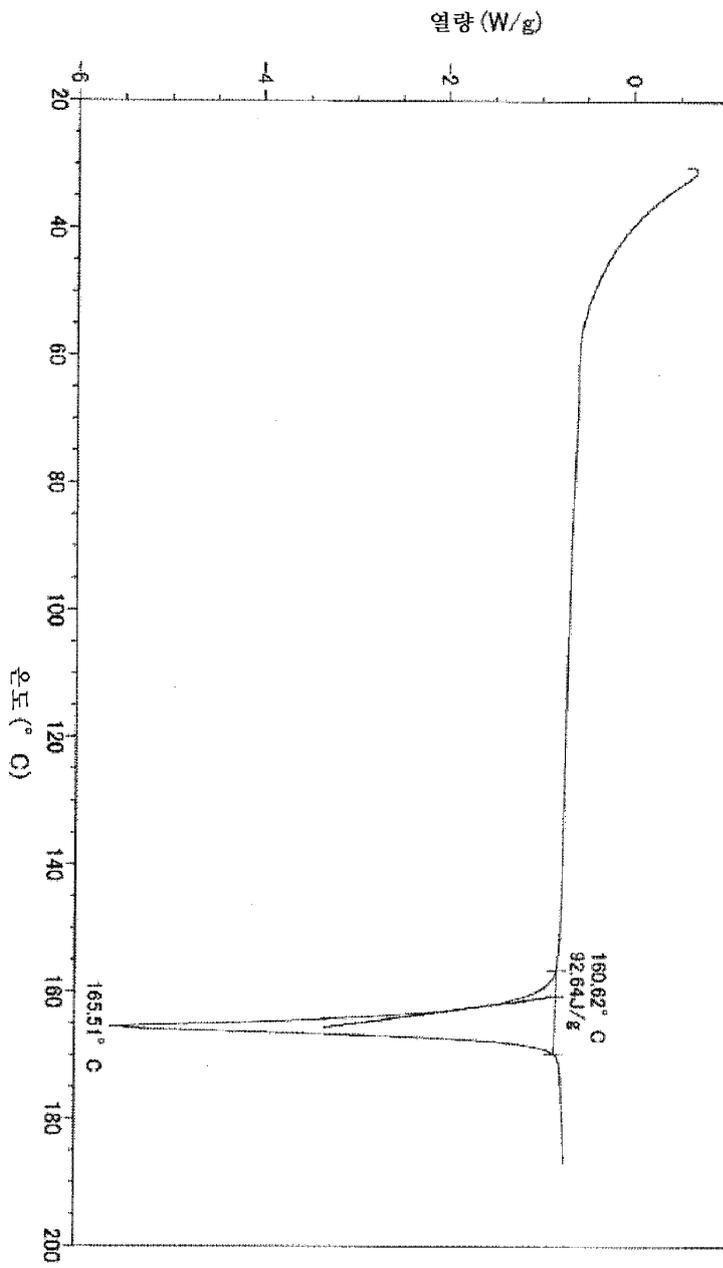
도면2



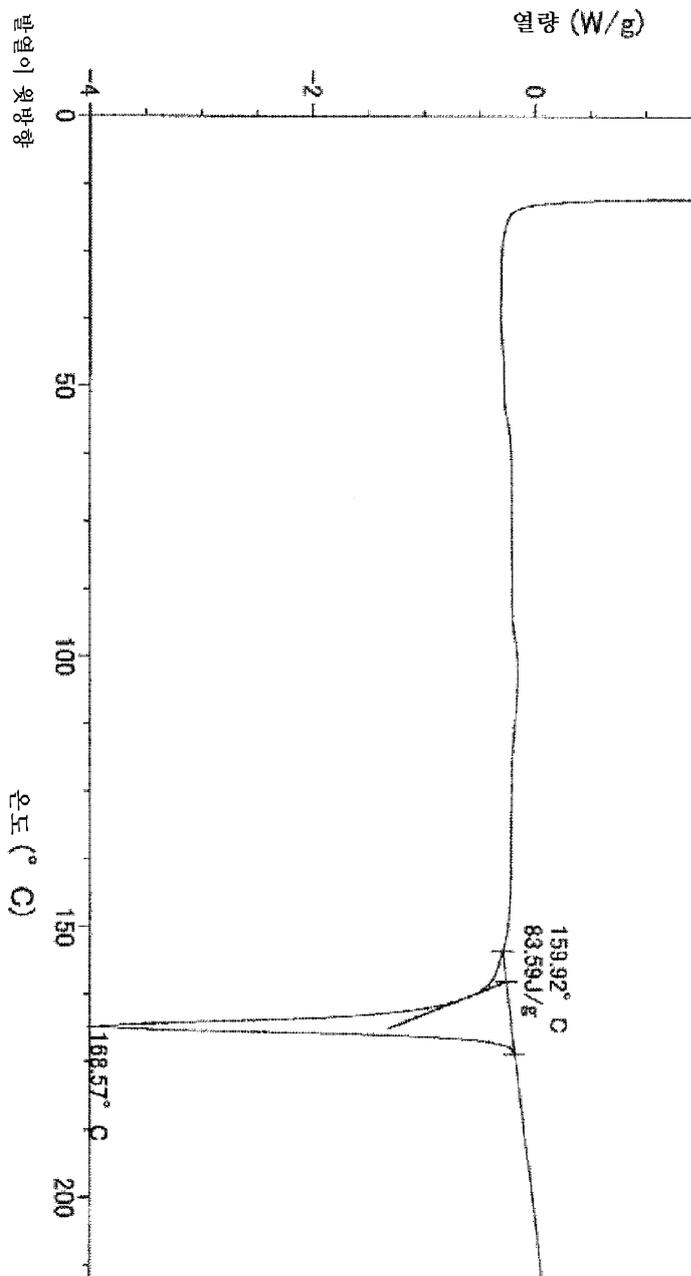
도면3



도면4



도면5



도면6

