

명세서

발명의 명칭:

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노) 피리도[4,3-D]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체 및 그 제조방법

기술분야

[1] 구현에는

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d] 피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] FLT3(FMS-유사 티로신 키나제 3, Flk2로도 공지)는 타입 III 수용체 티로신 키나제(RTK) 중 하나로서, 조혈 간세포의 증식 및 분화에서 중요한 역할을 한다. 상기 FLT3의 활성 돌연변이 또는 과발현은 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프성 백혈병(ALL), 비만세포증 및 위장관 기질 종양(GIST)에서 발견된다. 활성 돌연변이에 더하여, 과발현된 FLT3의 자가분비 또는 주변분비 리간드 자극은 악성 표현형에도 기여할 수 있다.

[3] FLT3에 대한 리간드는 골수 간질 세포 및 다른 세포에 의해 발현되며, 줄기 세포, 프로제니터 세포, 수지상 세포 및 자연살세포의 증식을 자극하기 위해 다른 성장인자와 협력한다. FLT3는 골수 증식 장애 및 혈액학적 악성종양과 관련되어 있다. 또한, FLT3는 수지상 세포 프로제니터의 많은 부분에서 발현되며, 상기 FLT3의 자극은 상기 프로제니터의 증식 및 수지상 세포(DC)로의 분화를 야기시킨다. 상기 수지상 세포는 자가 면역 반응을 포함하는 T-세포 매개 면역 반응의 주요 개시인자이므로, FLT3의 억제제 수지상 세포 매개 염증 및 자가 면역 반응을 하향 조절하기 위한 주요 매커니즘이다.

[4] 한편, 결정형 화합물은 특유의 결정 패턴을 가지고 있다. 그 패턴은 단일 결정형이거나 또는 2 이상의 결정다형(polymorphic form)일 수 있다. 이러한 결정다형 화합물들은 함습성 등에서 차이를 보일 수 있으며, 용해도, 녹는점 등의 물리적 특성도 서로 다르다. 그러므로, 결정다형 화합물들은 화학 구조식이 동일할지라도 서로 다른 결정 형태를 가지고 있음으로 인하여 화합물의 안정성과 생리적인 활성에서 차이가 있을 수 있다. 특히, 의약품인 경우에는 결정 형태에 따라 의약품 제조의 용이성, 용해도, 저장 안정성 및 생체 약리활성에 많은 영향을 줄 수 있다. 또한, 각국의 약물 허가 당국에 의해 공포된 지침 및 규정에 따르면, 약물 판매 허가 승인을 위해서는 약물 결정의 안정성이 요구된다.

[5] 따라서, FLT3를 효과적으로 억제할 수 있으면서, 고온 및 가습 환경에서도

우수한 안정성을 가지면서 용해도도 개선된 신규 결정형의 개발 및 연구가 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [6] 구현에는 FLT3를 효과적으로 억제할 수 있으면서, 고온 및 가습 환경에서도 우수한 안정성을 갖는

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체 및 그 제조방법을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [7] 일 구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(VI))는 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 5.7°, 8.3°, 8.9°, 15.4°, 16.3°, 17.7°, 18.7°, 21.1°, 22.0°, 24.3°, 25.3°, 26.3°, 28.3° 및 30.8°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는다.

- [8] 일 구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(X))는 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 7.2°, 12.9°, 14.2°, 18.9°, 19.1°, 21.5°, 26.1° 및 28.9°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는다.

- [9] 일 구현예에 따른

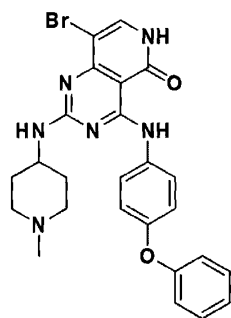
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(VI))의 제조방법은 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에틸아세테이트 용매에 현탁시키는 단계를 포함한다.

- [10] 일 구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(VI))의 제조방법은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, 테트라하이드로퓨란 및 에틸아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 염산 및 이소프로필알코올을 첨가하는 단계를 포함한다.

- [11] [화학식 2]

[12]



[13]

일 구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(VI))의 제조방법은 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 디메틸술폰시드 용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 반응매를 첨가하는 단계를 포함한다.

[14]

일 구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체(결정형(X))의 제조방법은 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에탄올 용매에 용해시키는 단계를 포함한다.

발명의 효과

[15]

구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체는 FLT3를 효과적으로 억제할 수 있으면서, 고온 및 가습 환경에서도 우수한 안정성을 가지면서, 용해도도 개선될 수 있다.

[16]

구현예에 따른

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체의 제조방법은 우수한 재현성을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[17]

도 1은 결정형(VI)의 X-선 분말 회절(XRPD) 결과를 나타낸 것이다.

[18]

도 2는 결정형(VI)의 열중량 분석(TGA) 결과를 나타낸 것이다.

[19]

도 3은 결정형(VI)의 시차 주사 열량 분석(DSC) 결과를 나타낸 것이다.

[20]

도 4는 결정형(X)의 X-선 분말 회절(XRPD) 결과를 나타낸 것이다.

[21]

도 5는 결정형(X)의 열중량 분석(TGA) 결과를 나타낸 것이다.

[22]

도 6은 결정형(X)의 시차 주사 열량 분석(DSC) 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[23]

이하, 구현예를 통해 발명을 상세하게 설명한다. 구현예는 이하에서 개시된

내용에 한정되는 것이 아니라 발명의 요지가 변경되지 않는 한, 다양한 형태로 변형될 수 있다.

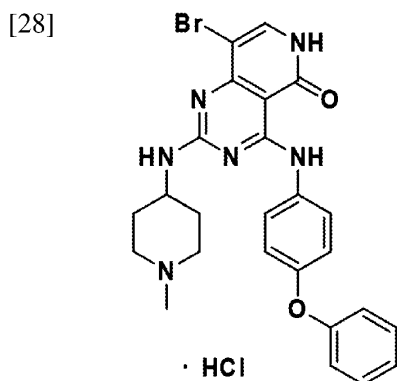
[24] 본 명세서에 있어서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한, 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[25] 본 명세서에 기재된 구성성분의 양, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자 및 표현은 특별한 기재가 없는 한 모든 경우에 "약"이라는 용어으로써 수식되는 것으로 이해하여야 한다.

[26] 하기 화학식 1로 표시되는

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염(화합물 1)은 단백질 키나제의 활성을 억제할 수 있는 효과가 있다(한국 공개특허공보 제2014-0144709호). 그러나, 용해도가 낮고, 가슴 조건에서 안정성도 낮아, 주사제 및 경구제로의 개발이 어려운 문제점이 있었다.

[27] [화학식 1]



[29] 일 구현예에 따른

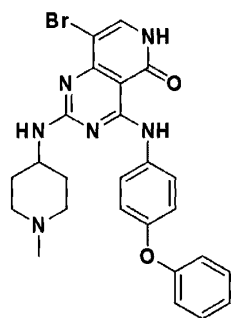
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체는 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 5.7°, 8.3°, 8.9°, 15.4°, 16.3°, 17.7°, 18.7°, 21.1°, 22.0°, 24.3°, 25.3°, 26.3°, 28.3° 및 30.8°의 회절각(2 θ ±0.2°)에서 특징적인 피크를 갖는다. 상기 회절각에서 특징적인 피크를 갖는

8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체를 결정형(VI)이라 칭한다.

[30] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC) 분석시 150°C 내지 300°C의 범위에서 피크를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 150°C 내지 290°C, 170°C 내지 300°C, 180°C 내지 300°C, 200°C 내지 300°C, 220°C 내지 300°C, 240°C 내지 300°C, 220°C 내지 280°C, 240°C 내지 280°C 또는 250°C 내지 280°C일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [31] 일 구현예에 따른
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체는 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 7.2°, 12.9°, 14.2°, 18.9°, 19.1°, 21.5°, 26.1° 및 28.9°의 회절각(20 $\pm$ 0.2°)에서 특징적인 피크를 갖는다. 상기 회절각에서 특징적인 피크를 갖는
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체를 결정형(X)이라 칭한다.
- [32] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(X)은 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC) 분석시 150°C 내지 300°C의 범위에서 피크를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 170°C 내지 300°C, 180°C 내지 300°C, 180°C 내지 280°C, 180°C 내지 260°C, 180°C 내지 240°C, 200°C 내지 300°C, 200°C 내지 280°C, 200°C 내지 260°C, 200°C 내지 240°C 또는 200°C 내지 220°C일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [33] 일 구현예에 따른 결정형(VI)의 제조방법은
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에틸아세테이트 용매에 현탁시키는 단계를 포함한다.
- [34] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)의 제조방법은 상기 현탁액을 상온(25°C)에서 15시간 내지 25시간 동안 상기 현탁액을 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 15시간 내지 20시간 또는 20시간 내지 25시간 동안 교반할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [35] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)의 제조방법은 상기 현탁액을 상온(25°C)에서 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 건조하는 단계에서 잔류 용매가 제거될 수 있다.
- [36] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)의 제조방법은 상기 잔류 용매가 제거된 현탁액을 40°C 내지 70°C의 온도 범위에서 15 내지 25시간 동안 진공 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 40°C 내지 60°C 또는 50°C 내지 60°C의 온도 범위에서 진공 건조할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [37] 일 구현예에 따른 결정형(VI)의 제조방법은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, 테트라하이드로퓨란 및 에틸아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 염산 및 이소프로필알코올을 첨가하는 단계를 포함한다.
- [38] [화학식 2]

[39]



[40] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 에탄올을 유기용매로 사용하여 제조될 수 있다.

[41] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)의 제조방법은 상기 용액을 50°C 내지 100°C의 온도 범위에서 3시간 내지 7시간 동안 교반하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 70°C 내지 100°C 또는 70°C 내지 80°C의 온도 범위에서 교반할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[42] 이후에, 상기 용액을 10°C 내지 40°C의 온도 범위로 낮추고 7시간 내지 15시간 동안 교반하여 고체를 석출시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 10°C 내지 30°C 또는 15°C 내지 30°C의 온도 범위로 낮출 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[43] 이후에, 상기 석출된 고체를 50°C 내지 100°C에서 15 내지 25시간 동안 진공 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 70°C 내지 100°C 또는 70°C 내지 80°C의 온도 범위에서 진공 건조할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[44] 일 구현예에 따른 결정형(VI)의 제조방법은 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 디메틸술폭시드 용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 반응매를 첨가하는 단계를 포함한다.

[45] 상기 반응매(antisolvent)는 용해된 용질을 석출시키는 것으로서, 메틸이소부틸케톤(MIBK), 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 염화메틸렌, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 이소프로필알코올, 아세토니트릴, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 아세톤, 1-부탄올 및 메틸에틸케톤(MEK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.

[46] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하여 제조될 수 있다.

[47] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 아세토니트릴을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.

[48] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 이소프로필아세테이트를 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.

[49] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 2-메틸테트라하이드로퓨란을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.

- [50] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 톨루엔을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [51] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 아세톤을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [52] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 메틸에틸케톤(MEK)을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [53] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 메틸이소부틸케톤(MIBK)을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [54] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 에틸아세테이트를 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [55] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 아세트니트릴을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [56] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 이소프로필아세테이트를 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [57] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 2-메틸테트라하이드로퓨란을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [58] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 톨루엔을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [59] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 아세톤을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [60] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 메틸에틸케톤(MEK)을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [61] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 메틸이소부틸케톤(MIBK)을 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [62] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)은 디메틸술폭시드를 용매로 사용하고, 에틸아세테이트를 반응매로 사용하여 제조될 수 있다.
- [63] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(VI)의 제조방법은 상기 반응매에 의해 석출된 고체를 여과한 후, 40°C 내지 60°C에서 15 내지 25시간 동안 진공 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 40°C 내지 60°C 또는 50°C 내지 60°C의 온도 범위에서 진공 건조할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [64] 일 구현예에 따른 결정형(X)의 제조방법은 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에탄올 용매에 용해시키는 단계를 포함한다.
- [65] 일 구현예에 따르면, 상기 결정형(X)의 제조방법은 상기 용액을 50°C 내지 100°C의 온도 범위에서 가열 환류하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 70°C 내지 100°C 또는 70°C 내지 80°C의 온도 범위에서 가열 환류할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [66] 이후에, 상기 용액을 20°C 내지 40°C의 온도 범위로 낮추어 고체를 석출시키는

단계; 및 상기 석출된 고체를 여과한 후, 100°C 내지 140°C의 온도 범위에서 30시간 내지 40시간 동안 진공 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 20°C 내지 35°C 또는 25°C 내지 30°C의 온도 범위로 낮출 수 있고, 100°C 내지 130°C 또는 120°C 내지 130°C의 온도 범위에서 진공 건조할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

- [67] 상기 내용을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 실시예의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [68] <실시예>
- [69] <실시예 1> - 결정형(VI)의 제조
- [70] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염 0.1 g을 에틸아세테이트 용매 3 mL에 넣었다. 상기 용액을 상온(25°C)에서 24시간 동안 교반했다. 상온에서 건조시켜 잔류 용매를 제거한 후, 고체를 50°C에서 24시간 동안 진공 건조하여 결정형(VI)를 850 mg 얻었다.
- [71] 하기 조건 하에서, 수득한 결정형(VI)의 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절, 열중량 분석 및 시차 주사 열량을 측정하여 그 결과를 각각 도 1 내지 도 3에 나타내었다. 결정형(VI)의 시차 주사 열량 분석(DSC)시, 269.21°C에서 피크를 보였고, 결정형(VI)의 열중량 분석(TGA) 결과, 1.8184%의 중량이 감소하였다.
- [72] *분말 X 선 회절 측정 조건
- [73] - Rigaku D/MAX 2200 X-ray Powder Diffractometer
- [74] - X-ray Generator: Cu, K α , (λ =1.54056)
- [75] - Tube Voltage: 40 kV, Tube Current: 40 mA
- [76] - DivSlit: 1 deg
- [77] - DivH.L.Slit: 10 mm
- [78] - SctSlit: 1 deg
- [79] - RecSlit: 0.15 mm
- [80] - Monochromator: Fixed Monochromator
- [81] - Scanning Scope: 4-40 deg
- [82] - Scanning Step: 10 deg/min
- [83] *열중량 분석법 측정 조건
- [84] - TA Q5000 IR TGA system
- [85] - Heat from 30 °C to 300 °C at 10 °C/min
- [86] *시차 주사 열량측정법 측정 조건
- [87] - TA Q2000 DSC

- [88] - Heat from 30 °C to 300 °C at 10 °C/min
- [89] <실시예 2> - 결정형(VI)의 제조
- [90] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 2.0 g을 에탄올 용매 60 mL에 넣었다. 상기 용액에 5 N 염산 및 이소프로필알코올 0.75 mL를 첨가했다. 5시간 동안 70°C 내지 80°C에서 교반했다. 온도를 15°C 내지 30°C로 낮추고 12시간 동안 교반했다. 생성된 고체를 여과하여 70°C 내지 80°C에서 18시간 동안 진공 건조하여 결정형(VI)을 1.85 g 얻었다.
- [91] <실시예 3> - 결정형(X)의 제조
- [92] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염 764 g을 에탄올 용매 23 L에 넣었다. 온도를 70°C 내지 80°C로 올린 후, 5시간 동안 가열 환류하였다. 온도를 25°C 내지 30°C로 낮춘 후, 생성된 고체를 여과했다. 얻어진 고체를 120°C에서 진공 건조하여 결정형(X)을 625 g 얻었다.
- [93] 상기 실시예 1과 동일한 조건 하에서, 수득한 결정형(X)의 Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절, 열중량 분석 및 시차 주사 열량을 측정하여 그 결과를 각각 도 4 내지 도 6에 나타내었다. 결정형(X)의 시차 주사 열량 분석(DSC)시, 213.71°C에서 피크를 보였고, 결정형(X)의 열중량 분석(TGA) 결과, 2.736%의 중량이 감소하였다.
- [94] <실시예 4> - 결정형(VI)의 제조
- [95] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염 0.1 g을 N-디메틸술폭시드 용매 5 mL에 넣고, 50°C에서 용해시켰다. 온도를 25°C로 낮춘 후, 반응매로 아세트니트릴 10 mL를 첨가하여 고체를 석출시켰다. 고체를 여과한 다음, 50°C에서 24시간 동안 진공 건조하여 결정형(VI)을 720 mg 얻었다.
- [96] <실시예 5> - 결정형(VI)의 제조
- [97] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 이소프로필아세테이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)을 840 mg 얻었다.
- [98] <실시예 6> - 결정형(VI)의 제조
- [99] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 2-메틸테트라하이드로퓨란을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)을 800 mg 얻었다.
- [100] <실시예 7> - 결정형(VI)의 제조
- [101] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 톨루엔을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)을 910 mg 얻었다.
- [102] <실시예 8> - 결정형(VI)의 제조
- [103] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 아세톤을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)을 850 mg 얻었다.
- [104] <실시예 9> - 결정형(VI)의 제조

- [105] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 메틸에틸케톤(MEK)을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)를 910 mg 얻었다.
- [106] <실시예 10> - 결정형(VI)의 제조
- [107] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 메틸이소부틸케톤(MIBK)을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)를 890 mg 얻었다.
- [108] <실시예 11> - 결정형(VI)의 제조
- [109] 상기 실시예 4에 있어서, 반응매로 에틸아세테이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 실험하여 결정형(VI)를 780 mg 얻었다.
- [110] <평가예 1: 용해도 평가>
- [111] 상기 화학식 1로 표시되는
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염(화합물 1)과 상기 실시예에서 제조된 결정형(VI) 및 결정형(X)에 증류수를 20 mg/ml의 농도가 될 때까지 첨가한 후, 상온(25°C)에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 이후, 50% 농도의 아세토니트릴을 사용하여 200배로 희석한 후, HPLC(high performance liquid chromatography)로 분석한 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- [112] [표1]

	용해도 (mg/mL)	배수
화합물 1	0.25	-
결정형 (VI)	19.1	77.2
결정형 (X)	17.3	69.2

- [113] 상기 표 1에서 보는 바와 같이, 결정형 (VI) 및 결정형 (X)은 화합물 1에 비하여 용해도가 개선된 것을 알 수 있다.
- [114] <평가예 2: 흡습성 평가>
- [115] 상기 화학식 1로 표시되는
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염(화합물 1)과 상기 실시예에서 제조된 결정형(VI)을 동적 수분흡착 분석기(DVS)를 이용하여 25°C에서 0% 내지 90% 상대습도 구간에서 흡습성을 측정한 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

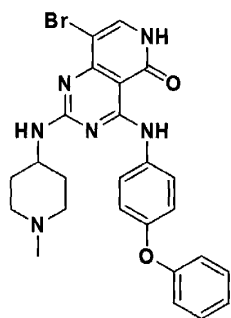
[116] [표2]

상대 습도 (%)	흡습도 (%)	
	화합물 1	결정형 (VI)
0.0	0.001	0.004
10.0	0.655	0.707
20.0	1.202	0.948
30.0	1.695	1.132
40.0	2.081	1.280
50.0	2.457	1.419
60.0	2.823	1.561
70.0	3.215	1.726
80.0	3.696	1.973
90.0	4.584	2.452

[117] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 결정형 (VI)은 화합물 1에 비하여 흡습도가 개선된 것을 알 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 5.7°, 8.3°, 8.9°, 15.4°, 16.3°, 17.7°, 18.7°, 21.1°, 22.0°, 24.3°, 25.3°, 26.3°, 28.3° 및 30.8°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는,
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 결정다형체가 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC)분석시 150°C 내지 300°C의 범위에서 피크를 나타내는,
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체.
- [청구항 3] Cu-K α 방사선을 이용한 X-선 분말 회절 스펙트럼에서 7.2°, 12.9°, 14.2°, 18.9°, 19.1°, 21.5°, 26.1° 및 28.9°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 갖는,
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 결정다형체가 시차주사열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC)분석시 150°C 내지 300°C의 범위에서 피크를 나타내는,
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체.
- [청구항 5] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에틸아세테이트 용매에 현탁시키는 단계를 포함하는, 제1항의
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체의 제조방법.
- [청구항 6] 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, 테트라하이드로퓨란 및 에틸아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 염산 및 이소프로필알코올을 첨가하는 단계를 포함하는, 제1항의
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체의 제조방법.
- [화학식 2]



[청구항 7] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 디메틸술폭시드 용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액에 반응매를 첨가하는 단계를 포함하는, 제1항의 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체의 제조방법.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 반응매는 메틸이소부틸케톤(MIBK), 에틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, 염화메틸렌, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 이소프로필알코올, 아세토니트릴, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 아세톤, 1-부탄올 및 메틸에틸케톤(MEK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상인,
8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 결정다형체의 제조방법.

[청구항 9] 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염을 에탄올 용매에 용해시키는 단계를 포함하는, 제3항의 8-브로모-2-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-4-(4-페녹시페닐아미노)피리도[4,3-d]피리미딘-5(6H)-온 염산염의 제조방법.