명세서

발명의 명칭: 이미다조[1,2-A]피리딘 화합물의 신규 염, 이의 결정형 및 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염, 이의 결정형 및 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 소화성 궤양, 위·십이지장 궤양, 위염, 위·식도 역류질환 (GERD), 비미란성 역류질환(NERD) 등의 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환은 우리나라를 비롯하여 전세계 인구의 대부분이 앓고 있는 가장 흔한 소화기 질환이다.

[3] 종래의 양성자 펌프 저해제(PPI)의 문제를 해결하고자, 최근 양성자 펌프 저해제(PPI) 중 H^+/K^+-ATPase의 K^+ 결합 부위에 가역적으로 결합하여 칼륨-경쟁 억제를 통해 산분비를 저해하는 기전을 가진 Potassium Competitive Acid Blocker(P-CAB, acid pump antagonist) 약물에 대한 관심 및 필요성이 증가하고 있다. 특히, 비가역적 양성자 펌프 저해제(PPI)와 달리 가역적 양성자 펌프 저해제(P-CAB)는 기전 상 빠른 효능은 물론 식전, 식후 상관없이 복용이 용이하고, 비가역적 양성자 펌프 저해제의 문제점인 야간 증상 개선에 매우 효과적일 것으로 기대되고 있다.

[4] 한편, 약제로서 개발하기 위한 후보 물질로 고려되기 위해서 화합물은 바람직한 생물학적 성질들뿐 아니라 약학 조성물 제조에서 그의 이용을 가능하게 하는 물성들도 가져야만 한다. 또한, 그러한 화합물은 쉽게 제조되고 안정적으로 제형화 할 수 있도록 고체 상을 갖는 것이 바람직하다.

[5] 이에 본 발명자들은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물을 제제학적으로 사용하기 위하여 다양한 측면에서 안정성을 가지며 산업화 적용이 가능한 형태를 발굴하고자 예의 연구 노력한 결과, 예측할 수 없었던 현저한 효과를 나타내는 신규 염을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[6] **선행기술문헌**

[7] **특허문헌**

[8] 대한민국 등록특허공보 제10-1777971호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[9] 본 발명의 일 목적은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 다른 목적은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염의 결정형을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 또 다른 목적은 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[12] **이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염**

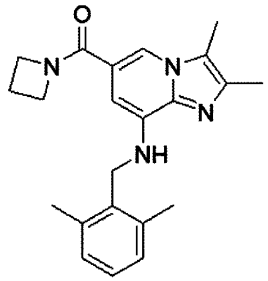
[13] **(1)** 본 발명에 따른 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염은, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염이다.

[14] 이하, 본 명세서에서 간단히 "화학식 I 시트르산 염"이나 "시트르산 염"이라고 지칭한 것은 모두 "아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염"을 의미한다.

[15] 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논은 하기 화학식 I로 나타낸다.

[16] [화학식 I]

[17]

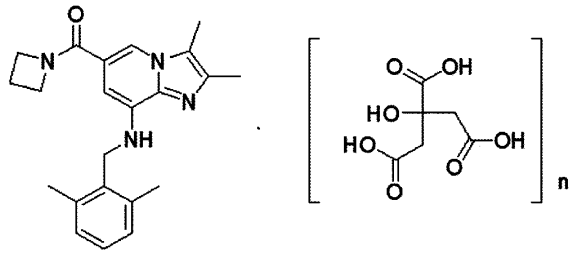


[18] **(2)** 상기 **(1)**에 있어서, 상기 시트르산 염에서의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염에서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비는 1:0.3 내지 1:1.3 일 수 있다. 일례로, 상기 몰 비는 1:0.5 내지 1:1일 수 있다.

[19] **(3)** 상기 **(1)** 또는 **(2)**에 있어서, 본 발명의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 하기 화학식 II로 나타낼 수 있다.

[20] [화학식 II]

[21]



[22] 상기 화학식 II에서, n은 0.3 내지 1.3을 나타낸다.

[23] 일 실시예에서, 상기 화학식 II의 n은 0.5 내지 1일 수 있다.

[24] **(4)** 상기 **(1) 내지 (3)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 무수물일 수 있다.

[25] **(5)** 상기 **(1) 내지 (4)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 결정형 또는 무정형일 수 있다.

[26] **(6)** 상기 **(1) 내지 (5)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 무수결정형일 수 있다.

[27] **(7)** 상기 **(1) 내지 (6)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 5.46°, 7.14°, 10.61°, 11.82°, 18.27°및 25.77°으로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정형 A일 수 있다.

[28] **(8)** 상기 **(7)**에 있어서, 결정형 A의 분말 X-선 회절 패턴은 2θ(±0.2°) 값이 10.93°, 13.11°, 14.15°, 15.84°, 16.35°, 19.79° 및 24.21°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 회절 피크를 더 포함할 수 있다.

[29] **(9)** 상기 **(7)** 또는 **(8)**에 있어서, 결정형 A는 승온 속도가 10℃/분인 경우 88.69℃, 135.61℃ 및 154.84℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 가질 수 있다.

[30] **(10)** 상기 **(1) 내지 (6)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 분말 X-선 회절 패턴의 2θ (±0.2°)값이 7.03°, 7.69°, 9.47°, 13.21°, 14.86°및 21.13°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정형 B일 수 있다.

[31] **(11)** 상기 **(10)**에 있어서, 결정형 B는 승온 속도가 10℃/분인 경우 144.57℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 가질 수 있다.

[32] **(12)** 상기 **(1) 내지 (6)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 7.35°, 15.31°, 17.42° 및 22.26°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정형 C1일 수 있다.

[33] **(13)** 상기 **(12)**에 있어서, 결정형 C1의 분말 X-선 회절 패턴은 2θ(±0.2°) 값이 10.23°, 12.90°, 14.68°, 15.97°, 18.21°, 21.22° 및 26.00°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1 이상의 회절 피크를 더 포함할 수 있다.

[34] **(14)** 상기 **(12)** 또는 **(13)**에 있어서, 결정형 C1은 승온 속도가 10℃/분인 경우 168.93℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 가질 수 있다.

[35] **(15)** 상기 **(1) 내지 (6)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 분말 X-선 회절 패턴의 2θ (±0.2°) 값이 5.63°, 8.90°, 9.51° 및 13.01°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 나타내는 결정형 C2일 수 있다.

[36] **(16)** 상기 **(15)**에 있어서, 결정형 C2의 분말 X-선 회절 패턴은 2θ(±0.2°) 값이 12.31°, 14.34°, 14.80°, 18.38°, 18.75° 및 19.62°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1 이상의 회절 피크를 더 포함할 수 있다.

[37] **(17)** 상기 **(15)** 또는 **(16)**에 있어서, 결정형 C2는 승온 속도가 10℃/분인 경우 161.48℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 가질 수 있다.

[38] **(18)** 상기 **(1) 내지 (5)** 중 어느 하나에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 무정형은 승온 속도가 10℃/분인 경우 161.42℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 가질 수 있다.

[39] **(19)** 상기 **(1) 내지 (11)** 중 어느 하나에 있어서, 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 A 및 결정형 B는 각각 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비가 1:0.5일 수 있다.

[40] **(20)** 상기 **(1) 내지 (6)** 및 **(12) 내지 (17)** 중 어느 하나에 있어서, 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 C1 및 C2는 각각 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비가 1:1일 수 있다.

[41] 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 예상하지 못한 매우 우수한 생체 이용률을 나타냄으로써, 약학적 조성물의 유효성분으로 이용되어 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서도 매우 우수한 효과를 나타낼 수 있다.

[42] 또한, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 간단한 공정으로 용이하게 제조할 수 있고, 고순도로 90% 이상의 고수율로 얻을 수 있는 장점이 있다.

[43] 나아가, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 유사한 용매 조건에서도 반응온도, 반응속도 등의 미세한 차이에 의해 다양한 결정형이 생성되며, 이러한 결정형들은 광안정성, 열/수분 안정성, 장기 보관 안정성 등이 우수하여, 의약품의 제제화에 유용하게 활용될 수 있다.

[44] 본 발명의 약학적 조성물은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 치료약학적으로 유효한 양으로 포함한다.

[45] 본 발명의 약학적 조성물은 소화성 궤양, 위·십이지장 궤양, 비스테로이드성 소염제 (NSAID)-유도되는 궤양, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨(Zollinger-Ellison) 증후군, 위염 및 위·식도 역류 질환(GERD) 및 비미란성 역류 질환(NERD)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료 또는 예방할 수 있다.

[46] **이미다조[1,2-a]피리딘 화합물 신규 염의 제조방법**

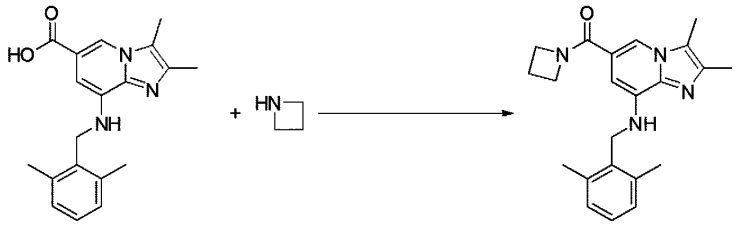
[47] **(21)** 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 방법은, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산을 반응시켜 시트르산 염을 제조하는 단계를 포함한다.

[48] **(22)** 상기 **(21)**에 따른 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 디메틸포름아마이드(DMF), N-메틸피롤리돈(NMP) 및 정제수 중에서 선택된 적어도 1 이상의 용매 하에서 반응시킬 수 있다.

[49] **(23)** 상기 **(21)** 또는 **(22)**에 있어서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논은 하기 반응식 1에 따라 합성될 수 있다.

[50] [반응식 1]

[51]



[52] **(24)** 상기 **(23)**에 따른 상기 반응식 1에서, 8-(2,6-디메틸벤질아미노)-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산은 대한민국 등록특허공보 제10-1777971호에서 설명한 바에 따라 얻을 수 있고, 상기 반응식 1의 구체적인 공정 또한 그에 개시된 내용에 따라 수행될 수 있다.

[53] **(25)** 상기 **(21) 내지 (24)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논은 비용매화물이거나, 용매화물, 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[54] **(26)** 상기 **(23) 내지 (25)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 반응식 1에 따라 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 탄소수 1 내지 3을 갖는 알코올 용매에서 결정화하고, 진공 건조하여 얻어진 용매화물, 비용매화물 또는 이들의 혼합물을 시트르산과 반응시킬 수

있다. 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 용매화물은 약 20℃ 이상 내지 약 35℃ 이하에서 진공 건조하여 얻을 수 있다. 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 비용매화물은 약 45℃ 이상 약 60℃ 이하에서 진공 건조하여 얻을 수 있다. 상기 용매화물 및 비용매화물의 혼합물은 약 35℃ 초과 약 45℃ 미만에서 진공 건조하여 얻을 수 있다.

[55] **(27)** 상기 **(21) 내지 (26)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산이 약 1:0.3 내지 약 1:1.3의 몰 비로 포함된 시트르산 염이 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비가 약 1:1 또는 약 1:0.5인 시트르산 염이 제조될 수 있다.

[56] **(28)** 상기 **(21) 내지 (27)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 용매화물, 비용매화물 또는 이들의 혼합물과 시트르산이 약 1:1.3 내지 약 1:0.3의 중량비를 갖도록 혼합될 수 있다.

[57] **(29)** 상기 **(21) 내지 (28)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 용매화물, 비용매화물 또는 이들의 혼합물 및 제1 용매를 포함하는 제1 용액과, 시트르산 및 제2 용매를 포함하는 제2 용액을 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[58] **(30)** 상기 **(29)**에 있어서, 반응기에서 상기 제1 용액을 먼저 교반한 후, 상기 제2 용액이 첨가될 수도 있고, 상기 제2 용액이 먼저 반응기에서 교반한 후 상기 제1 용액이 첨가될 수 있다.

[59] **(31)** 상기 **(29)** 또는 **(30)**에 있어서, 상기 제1 용매 및 제2 용매는 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, THF, 디클로로메탄, DMF, NMP 및 정제수 중에서 선택된 적어도 1 이상의 용매를 포함할 수 있다.

[60] **(32)** 상기 **(29) 내지 (31)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 용매는 정제수 단일 용매이거나, 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, THF, 디클로로메탄, DMF 및 NMP 중에서 선택된 적어도 1 이상의 유기 용매를 정제수와 함께 포함하는 혼합 용매일 수 있다. 이때, 상기 제2 용매는 정제수 단일 용매이거나, 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, THF, 디클로로메탄, DMF 및 NMP 중에서 선택된 적어도 1 이상의 유기 용매를 정제수와 함께 포함하는 혼합용매일 수 있다. 상기 제1 및 제2 용매 조건에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 A일 수 있다.

[61] **(33)** 상기 **(29) 내지 (31)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 용매가 유기 용매이고, 상기 제2 용매가 정제수 단일 용매이거나, 1 이상의 유기 용매를 정제수와 함께

포함하는 혼합 용매일 수 있다. 상기 제1 및 제2 용매 조건에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 A일 수 있다.

[62] **(34)** 상기 **(29) 내지 (31)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 용매가 유기 용매이고, 상기 제2 용매가 유기 용매이며, 제1 및 제2 용매는 서로 동일할 수 있다. 상기 제1 및 제2 용매가 유기용매로서 탄소수 1 내지 3의 알코올인 조건에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 B일 수 있다.

[63] **(35)** 상기 **(29) 내지 (31)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 용매가 아세톤이거나 아세톤 외의 다른 1 종 이상의 유기 용매와 아세톤이 혼합된 혼합 용매일 수 있고, 상기 제2 용매가 아세톤일 수 있다. 상기 제1 및 제2 용매 조건에서, 본 발명에 시트르산 염은 결정형 C1 이거나 결정형 C2일 수 있다.

[64] **(36)** 상기 **(21) 내지 (33)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 약 10℃ 내지 약 30℃에서 반응시킬 수 있으며, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 반응시킬 수 있고, 후속 교반 공정도 계속하여 같은 온도에서 수행될 수 있다. 상기 온도 조건 하에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 A일 수 있다.

[65] **(37)** 상기 **(21) 내지 (31)** 및 **(34)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 약 10℃ 내지 약 30℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 반응시킨 후, 냉각하여 약 0℃ 내지 약 10℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 5℃에서 교반시킬 수 있다. 상기 공정 조건 하에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 B일 수 있다.

[66] **(38)** 상기 **(21) 내지 (31)** 및 **(35)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 약 45℃ 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 55℃에서 반응시킨 후, 냉각하여 약 10℃ 내지 약 30℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 교반 시킬 수 있다. 상기 공정 조건 하에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 C1일 수 있다.

[67] **(39)** 상기 **(21) 내지 (31)** 및 **(35)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 약 10℃ 내지 약 30℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 반응시킨 후, 냉각하여 약 0℃ 내지 약 10℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 5℃에서 교반 시킬 수 있다. 여기서, 약 10℃ 내지 약 30℃에서 시트르산을 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논에 투입하는 시간을 15분, 바람직하게는 10분 이내로 단시간 내에 수행할 수 있다. 상기 공정 조건 하에서, 상기 시트르산 염은 결정형 C1로 얻을 수 있다.

[68] **(40)** 상기 **(21)** 내지 **(31)** 및 **(35)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계에서의 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산은 약 10℃ 내지 약 30℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 반응시킨 후, 가열하여 약 45℃ 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 55℃에서 교반 시키고, 냉각하여 약 10℃ 내지 약 30℃, 바람직하게는 약 20℃ 내지 약 25℃에서 교반 시킬 수 있다. 여기서, 시트르산을 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논에 투입하는 시간은 적어도 30분 이상, 바람직하게는 60분 이상일 수 있다. 상기 공정 조건 하에서, 본 발명에 따른 시트르산 염은 결정형 C2일 수 있다.

[69] **(41)** 상기 **(21)** 내지 **(40)** 중 어느 하나에 있어서, 상기 시트르산 염을 제조하는 단계는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 반응으로 생성된 고체, 즉, 시트르산 염을 여과하는 단계; 세척하는 단계; 및 건조하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 여과하는 단계 및 세척하는 단계는 각각 통상의 염 제조에서 수행되는 방법으로 수행될 수 있다. 상기 건조하는 단계는 약 35℃ 내지 약 50℃, 바람직하게는 약 35℃ 내지 약 45℃에서 수행될 수 있고, 진공 건조 또는 질소 건조 방식으로 수행될 수 있다.

발명의 효과

[70] 본 발명의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 신규 염, 이의 결정형 및 제조 방법에서, 본 발명의 이미다조[1,2-a]피리딘 화합물의 시트르산 염은 예상하지 못한 매우 우수한 생체 이용률을 나타냄으로써, 약학적 조성물의 유효성분으로 이용되어 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서도 매우 우수한 효과를 나타낼 수 있다.

[71] 또한, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 간단한 공정으로 용이하게 제조할 수 있고, 고순도로 90% 이상의 고수율로 얻을 수 있는 장점이 있다.

[72] 나아가, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 유사한 용매 조건에서도 반응온도, 반응속도 등의 미세한 차이에 의해 다양한 결정형이 생성되며, 이러한 결정형들은 광안정성, 열/수분 안정성, 장기 보관 안정성 등이 우수하여 의약품의 제제화에 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[73] 도 1, 도 2 및 도 3 각각은 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 A의 XRD, DSC 및 TGA 분석 결과를 나타낸 도면들이다.

[74] 도 4, 도 5 및 도 6 각각은 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 B의 XRD, DSC 및 TGA 분석 결과를 나타낸 도면들이다.

[75] 도 7, 도 8 및 도 9 각각은 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 C1의 XRD, DSC 및 TGA 분석 결과를 나타낸 도면들이다.

[76] 도 10, 도 11 및 도 12 각각은 본 발명에 따른 시트르산 염의 결정형 C2의 XRD, DSC 및 TGA 분석 결과를 나타낸 도면들이다.

[77] 도 13, 도 14 및 도 15 각각은 본 발명에 따른 시트르산 염의 무정형의 XRD, DSC 및 TGA 분석 결과를 나타낸 도면들이다.

[78] 도 16은 본 발명에 따른 시트르산 염의 36개월 보관 후의 XRD 분석 결과를 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 형태

[79] 이하, 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[80] **<측정방법>**

[81] 하기의 측정방법은 본 발명에 따른 실시예들 각각에 공통적으로 적용된다.

[82] **1. X선 분말 회절 (XPRD)**

[83] X선 분말 회절 패턴을 고체상 검출기로 회절각(2θ)의 2°내지 40° 범위에 걸쳐 0.02° 스텝 사이즈로, D8 Focus(Bruker ASX)를 이용하여 얻었다.

[84] **2. 열분석 (DSC)**

[85] 시차주사열량법(DSC)을 DSC 8000(PerkinElmer)을 이용하여 수행하였다. 샘플을 30℃ 내지 300℃범위에서 10℃/분의 선형 가열 램프를 이용하여 평가하였다.

[86] **3. 열중량 분석 (TGA)**

[87] 열중량 분석은 TGA 8000(PerkinElmer)을 사용하여 30℃내지 900℃에서 0.5 mg 내지 2 mg의 시료를 Ceramic Crucible에 칭량하고 5℃/분의 조건으로 측정하였다.

[88] **4. NMR 분석**

[89] 핵자기공명(NMR) 분석은 Varian Mercury 400를 이용하여 수행하였다.

[90] **5. 수분함량 측정/분석**

[91] 얻어진 샘플에 대해 870KF Titrino Plus(Metrohm) 칼-피셔 수분 측정기로 수분함량을 측정하였다.

[92] **제조예 1: 화합물 I의 합성**

[93] 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을 대한민국 등록특허공보 제10-1777971호의 실시예 6 화합물의 제조 방법과 동일하게 합성하였다.

[94] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ7.63(d, J=1.2 Hz, 1H), 7.13(dd, J =8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 2H), 6.42(d, J= 1.2 Hz, 1H), 4.86-4.84(m, 1H), 4.41-4.28(m, 4H), 4.37(d, J =4.4 Hz, 2H), 3.75-3.69(m, 1H), 2.43-2.34(m, 13H)

[95] **제조예 2: 화합물 I의 용매화물의 제조**

[96] 제조예 1에서 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논을, 알코올 용매(이소프로필 알코올, IPA)에서 결정화하고, 약 30℃~35℃에서 진공 건조하여 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 용매화물을 얻었다.

[97] **실시예 1(1): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 A**

[98] 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 10 g과, 정제수 211 g 또는 정제수와 혼합용매(디클로로메탄, DMF, NMP, 또는 아세톤)을 반응기에 가한 후, 20℃ 내지 25℃에서 10분동안 교반하였다. 이어서, 시트르산 4.9 g에 정제수 42.3 g을 녹인 용액을 약 20℃ 내지 25℃에서 첨가하여 고체가 생성된 것을 확인하고 계속하여 동일 온도에서 2시간동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 정제수 25.4 g으로 세척하고 약 40℃에서 진공 건조 또는 질소 건조하여 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 9.70 g을 제조하였다.

[99] **실시예 1(2): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 A**

[100] 반응기에 시트르산 9.8 g에 정제수 16.9 g 또는 정제수 혼합용매(아세톤, DMF, 또는 NMP)를 녹인 용액을 가한 후, 20℃ 내지 25℃에서 10분동안 교반하였다. 이후 동일 온도에서 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 20 g에 디클로로메탄 90 g을 녹인 용액을 첨가하여 고체가 생성된 것을 확인하고 계속하여 동일 온도에서 2시간동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하고 정제수 50.0 g으로 세척한 후, 약 40℃에서 진공 건조 또는 질소 건조를 통해 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 19.4 g을 제조하였다.

[101] **분석 1 - 결정형 A의 XRD, DSC 및 TGA 측정 결과**

[102] 도 1 및 하기 표 1을 참조하면, 본 발명에 따른 결정형 A의 XRD 패턴의 2θ 값(단위: °)을 확인할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 결정형 A의 XRD 패턴은 2θ 값이 5.46°, 7.14°, 10.61°, 10.93°, 11.82°, 13.11°, 14.15°, 15.84°, 16.35°, 18.27°, 19.79°, 24.21° 및 25.77°인 회절 피크를 포함한다.

[103] 도 2를 참조하면, 결정형 A는 DSC의 흡열 피크가 88.69℃, 135.61℃ 및 154.84℃에서 나타난다.

[104] 도 3을 참조하면, TGA 로 측정한 결과, 결정형 A는 분해가 3 단계로 일어나는 것으로 확인된다. 구체적으로, 1 단계 약 56.98℃ ~ 72.37℃, 2 단계 약 161.59℃ ~ 196.61℃, 3 단계 약 301.27℃ ~ 350.19℃에서 분해가 일어났으며, 분해되는 최대 변곡점은 각각 약 67.85℃, 179.58℃ 및 330.88℃에서 확인된다.

[105] 한편, 수분 함량을 통해, 결정형 A는 무수물인 것을 확인할 수 있다.

[106] 또한, 본 발명에 따른 결정형 A는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산이 약 1:0.5의 몰 비로 결합된 것을 확인하였다.

[107] [표 1]

[108]

회절각(2θ, 단위: °)	상대 강도
5.46	강함
7.14	강함
9.12	약함
9.37	약함
10.61	강함
10.93	중간
11.82	강함
13.11	중간
14.15	중간
15.84	중간
16.35	중간
17.04	약함
18.27	강함
19.79	중간
21.16	약함
24.21	중간
25.77	강함

[109] **실시예 2: 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 B**

[110] 반응기에 IPA 166.2 g, 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 10 g을 가한 후, 10분동안 교반하였다. 이어서, 시트르산 4.9 g에 IPA 33.2 g을 녹인 용액을 20℃ 내지 25℃에서 첨가하여 고체가 생성된 것을 확인하고 계속하여 동일 온도에서 1시간동안 교반하고, 0℃ 내지 5℃로 냉각 하여 1시간동안 추가로 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 IPA 19.9 g으로 세척한 후, 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 9.63 g 얻었다.

[111] **분석 2 - 결정형 B의 XRD, DSC 및 TGA 측정 결과**

[112] 도 4 및 하기 표 2를 참조하면, 본 발명에 따른 결정형 B의 XRD 패턴의 2θ 값(단위: °)을 확인할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 결정형 B의 XRD 패턴은 2θ 값이 7.03°, 7.69°, 9.47°, 13.21°, 14.86°및 21.13°인 회절 피크를 포함한다.

[113] 도 5를 참조하면, 결정형 B는 DSC의 흡열 피크가 144.57℃에서 나타난다.

[114] 도 6을 참조하면, TGA 분석 결과, 결정형 B는 분해가 2 단계로 일어나는 것으로 확인된다. 구체적으로, 결정형 B는 1 단계 약 163.24℃ ~ 196.32 ℃ 및 2 단계 약 305.85℃ ~ 342.24℃에서 분해가 일어났으며, 분해되는 최대 변곡점은 각각 약 180.52℃ 및 331.48℃에서 확인된다.

[115] 한편, 수분 함량을 통해, 결정형 B는 무수물인 것을 확인할 수 있다.

[116] 또한, 본 발명에 따른 결정형 B는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산이 약 1:0.5의 몰 비로 결합된 것을 확인하였다.

[117] [표 2]

[118]

회절각(2θ, 단위: °)	상대 강도
7.03	강함
7.69	강함
8.31	약함
9.47	중간
13.21	강함
14.24	약함
14.86	강함
17.20	약함
17.93	약함
18.74	약함
21.13	강함
22.53	약함
23.97	약함

[119] **실시예 3(1): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 C1**

[120] 반응기에 아세톤 167.2 g, 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 10 g을 가한 후, 50℃ 내지 55℃까지 가열을 하고 10분동안 교반하였다. 이 후, 시트르산 4.9 g에 아세톤 33.4 g을 녹인 용액을 첨가하고, 동일 온도에서 1시간동안 교반하고, 20℃ 내지 25℃로 냉각 하여 1시간동안 추가로 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤 20.1 g으로 세척한 후, 약 40℃에서 진공건조를 통해 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 11.75 g을 얻었다.

[121] **실시예 3(2) 내지 실시예 3(4): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 C1**

[122] 반응기에 용매화물과 함께 첨가한 용매로서 아세톤과 함께, 하기 표 3에 나타낸 용매를 혼합 용매로 이용한 것을 제외하고는 실시예 3(1)에서 설명한 화합물 I 시트르산 염의 제조 공정과 실질적으로 동일한 공정으로 본 발명의 실시예 3(2) 내지 실시예 3(4)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 각각 얻었다.

[123] [표 3]

[124]

구분	용매	사용량
실시예 3(2)	에탄올	80 g
실시예 3(3)	메탄올	70 g
실시예 3(4)	IPA	80 g

[125] **실시예 3(5): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 C1**

[126] 반응기에 아세톤 167.2 g 또는 디클로메탄 32.1 g, 상기 제조예2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 10 g을 가한 후, 10℃ 내지 30℃에서 10분동안 교반하였다. 이 후, 시트르산 4.9 g에 아세톤 33.4 g을 녹인 용액을 10분 이내 첨가 하고, 동일 온도에서 1시간동안 교반하였다. 이어서, 0℃ 내지 5℃로 냉각 하여 1시간동안 추가로 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 아세톤 20.1 g으로 세척한 후, 약 40℃에서 진공건조를 통해 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 11.74 g을 얻었다.

[127] **분석 3 - 결정형 C1의 XRD, DSC 및 TGA 측정 결과**

[128] 도 7 및 하기 표 4를 참조하면, 본 발명의 결정형 C1의 XRD 패턴의 2θ 값(단위: °)을 확인할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 결정형 C1의 XRD 패턴은 2θ 값이 7.35°, 10.23°, 12.90°, 14.68°, 15.31°, 15.97°, 17.42°, 18.21°, 21.22°, 22.26° 및 26.00°인 회절 피크를 포함한다.

[129] 도 8을 참조하면, 결정형 C1은 DSC의 흡열 피크가 168.93℃에서 나타난다.

[130] 도 9를 참조하면, TGA 분석 결과, 결정형 C1은 분해가 2 단계로 일어나는 것으로 확인된다. 구체적으로, 결정형 C1은 1 단계 약 172.76℃ ~ 192.20℃, 2 단계 약 297.93℃ ~ 337.46℃에서 분해가 일어났으며, 분해되는 최대 변곡점은 각각 178.36℃ 및 324.77℃에서 확인된다.

[131] 한편, 수분 함량을 통해, 결정형 C1은 무수물인 것을 확인할 수 있다.

[132] 또한, 본 발명에 따른 결정형 C1은 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산이 약 1:1의 몰 비로 결합된 것을 확인하였다.

[133] [표 4]

[134]

회절각(2θ, 단위: °)	상대 강도
7.35	강함
10.23	중간
10.50	약함
12.05	약함
12.90	중간
14.68	중간
15.31	강함
15.97	중간
17.42	강함
18.21	중간
21.22	중간
22.26	강함
23.46	약함
24.30	약함
25.74	약함
26.00	중간

[135] **실시예 4(1): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 C2**

[136] 반응기에 아세톤 167.2 g, 상기 제조예 2에서 얻은 화합물 I의 용매화물 10 g을 가한 후, 20℃ 내지 25℃에서 10분동안 교반하였다. 이 후, 시트르산 4.9 g에 아세톤 33.4 g을 녹인 용액을 60분 이상 천천히 적가하고, 동일 온도에서 1시간동안 교반하였다. 이어서, 50℃ 내지 55℃로 승온 후 1시간동안 추가로 교반하였다. 20℃ 내지 25℃로 냉각하여 1시간동안 추가로 교반 하였고, 생성된 고체를 여과하고 아세톤 20.1 g으로 세척한 후, 40℃에서 진공건조를 통해 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 11.76 g을 얻었다.

[137] **실시예 4(2) 내지 실시예 4(4): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 결정형 C2**

[138] 반응기에 용매화물과 함께 첨가한 용매로서 아세톤과 함께, 하기 표 5에 나타낸 용매를 혼합 용매로 이용한 것을 제외하고는 실시예 4(1)에서 설명한 시트르산 염의 제조 공정과 실질적으로 동일한 공정으로 본 발명의 실시예 4(2) 내지 실시예 4(4)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염을 각각 얻었다.

[139] [표 5]

[140]

구분	용매	사용량
실시예 4(2)	에탄올	70 g
실시예 4(3)	메탄올	80 g
실시예 4(4)	IPA	80 g

[141] **분석 4 - 결정형 C2의 XRD, DSC 및 TGA 측정 결과**

[142] 도 10 및 하기 표 6을 참조하면, 본 발명의 결정형 C2의 XRD 패턴의 2θ 값(단위: °)을 확인할 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 결정형 C2의 XRD 패턴은 2θ 값이 5.63°, 8.90°, 9.51°, 12.31°, 13.01°, 14.34°, 14.80°, 18.38°, 18.75° 및 19.62°인 회절 피크를 포함한다.

[143] 도 11을 참조하면, 결정형 C2의 DSC의 흡열 피크가 161.48 ℃에서 나타난다.

[144] 도 12를 참조하면, TGA 분석 결과, 결정형 C2는 분해가 2 단계로 일어나는 것으로 확인된다. 구체적으로, 결정형 C2는 1 단계 약 166.37℃ ~ 191.88℃, 2 단계 약 282.15℃ ~ 311.08℃에서 분해가 일어났으며, 분해되는 최대 변곡점은 각각 173.44℃ 및 304.81℃에서 확인된다.

[145] 또한, 본 발명에 따른 결정형 C2는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산이 약 1:1의 몰 비로 결합된 것을 확인하였다.

[146] [표 6]

[147]

회절각(2θ, 단위: °)	상대 강도
4.44	약함
5.63	강함
6.94	약함
7.36	약함
8.03	약함
8.90	강함
9.51	강함
12.31	중간
13.01	강함
14.34	중간
14.80	중간
16.07	약함
17.31	약함
18.38	중간
18.75	중간
19.62	중간
21.62	약함
22.21	약함
23.11	약함

[148] **실시예 5(1): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 무정형**

[149] 반응기에 실시예 3(1)에 따라 제조된 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염 10 g에 메탄올 237.6 g을 가한 후, 20℃ 내지 25℃까지 20분동안 교반 하여 용해시켰다. 이 후, 농축 하여 생성된 고체를 약 40℃에서 진공 건조하여 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 무정형 9.8 g을 얻었다.

[150] **실시예 5(2) 및 5(3): 화합물 I 시트르산 염의 제조 - 무정형**

[151] 메탄올 대신 하기 표 7에 나타낸 알코올 용매를 이용한 것을 제외하고는 실시예 5(1)에서 설명한 화합물 I 시트르산 염의 제조 공정과 실질적으로 동일한 공정으로 본 발명의 실시예 5(2) 및 실시예 5(3)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 무정형을 각각 얻었다.

[152] [표 7]

[153]

구분	용매	사용량
실시예 5(2)	에탄올	710.1 g
실시예 5(3)	IPA	3144 g

[154] **분석 5 - 무정형의 DSC 및 TGA 측정 결과**

[155] 도 13을 참조하면, 본 발명의 실시예 5(1) 내지 5(3)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염이 무정형임을 확인할 수 있다.

[156] 도 14를 참조하면, 본 발명의 화합물 I 무정형은 DSC의 흡열 피크가 161.42℃에서 나타난다.

[157] 도 15를 참조하면, TGA 분석 결과, 본 발명의 무정형은 분해가 3 단계로 일어나는 것으로 확인된다. 구체적으로, 무정형은 1 단계 약 79.55℃ ~ 118.51℃, 2 단계 약 165.24℃ ~ 190.12℃, 마지막으로 3단계 약 289.01℃ ~ 333.88℃에서 분해가 일어났으며, 분해되는 최대 변곡점은 각각 105.71℃, 175.22℃ 및 315.61℃에서 확인된다.

[158] 한편, 수분 함량을 통해, 무정형도 무수물인 것을 확인할 수 있다.

[159] **실험예 1: 생체 이용률 평가**

[160] 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염과 비교예로서 제조예 1에 따라 얻어진 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논의 생체 이용률을 평가하였다. 구체적인 약동력학적 실험 및 평가 방법은 다음과 같다.

[161] **<약물 투약 및 혈액 채취>**

[162] 절식 시킨 수컷 비글 견에 10 mg/kg 용량으로 캡슐을 사용하여 경구투여하고, 투여 후 0.08, 0.25, 0.5, 1, 3, 5, 8, 24 시간에 채혈하였다. 경정맥에서 3 ml씩 채혈한 혈액을 원심 분리하여 혈장을 분리하였고, 분석을 진행하기 전까지 초저온 냉동고에 냉동 보관하였다.

[163] **<혈장 전처리>**

[164] 혈장 전처리는 단백침전법으로 수행하였다. 혈장 시료 100 ul에 내부표준물질(200 ng/ml 카바마제핀)이 포함된 아세토니트릴 300 ul 가하여 혼합하였다. 충분히 혼합한 후 12,000 rpm에서 10분간 원심분리 후, 상층액을 분석용 바이알에 옮긴 다음 LC-MS/MS에 주입하여 화합물의 혈중 농도를 분석하였다.

[165] **<LC-MS/MS 분석 조건>**

[166]

LC	HPLC system	Agilent 1260 series equipped with on-line degasser, binary pump, auto-sampler and column compartment
	Column	Waters Xterra MS C18 (2.1x50mm, 3.5um)
	Column Oven	30°C
	Mobile phase	Linear gradient from 0.1% formic acid/2% acetonitrile/98% DI water to 0.1% formic acid/98% acetonitrile/2% DI water
	Flow rate	0.35 ml/min
	Inj. Volume	5 ul
MS	MS system	API4000 LC/MS/MS system
	Ion source	Turbo V Ion Spray (600°C)
	Polarity	Positive
	MRM	m/z 363>119 내부표준물질 m/z 237>194

[167] <약동력학적 평가>

[168] 최고 혈중 농도 도달시간 (T_{max}), 최고 혈중 농도 (C_{max}), 혈중 곡선하 면적 (AUC_{0-t}, AUC_{0-inf})의 파라미터는 PK Solution을 사용하여 구하였다. 그 결과를 하기 표 8에 나타낸다.

[169] [표 8]

[170]

항목	단위	비교예: 화합물 I (free base)	실시예: 화합물 I 시트르산 염
T_{max}	(hr)	5.0	**1.0**
C_{max}	(ng/ml)	262.0	**3033.3**
AUC_{0-t}	(hr.ng/ml)	2628.1	**14968.1**
AUC_{0-inf}	(hr.ng/ml)	2818.0	**15203.4**

[171] 상기 표 8을 참조하면, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 비교예인 화합물 I(free base)보다 현저히 빠른 시간 안에 최고 혈중 농도에 도달했고, Cmax는 비교예보다 11배 이상 현저히 증가한 것을 확인할 수 있으며, AUC 역시도 비교예보다 5배 이상 현저히 향상된 것을 확인할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 통상적으로 예측해볼 수 있는 수준을 현저히 초과하는 월등히 우수한 생체 이용률을 나타내는 것이다.

[172] 이를 통해, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 본 발명자가 예측할 수 없었던 매우 우수한 생체 이용률을 나타냄으로써, 약학적 조성물의 유효성분으로

이용되어 위장관 염증질환 또는 위산-관련 질환의 예방 또는 치료에 있어서도 매우 우수한 효과를 나타낼 것으로 예상된다.

[173] **실험예 2: 광안정성 평가**

[174] 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염에 대해서, 시료를 페트리 디쉬에 얇게 퍼지게 담은 후 광안정성 챔버(CARON 6542-2)를 사용하여 25℃, 습도 60% 조건에서 광량이 35k lux인 Visible을 총 조사량이 1200k lux가 되도록 조사하였고, 시료를 페트리디쉬에 얇게 퍼지게 담은 후 광안정성 챔버(CARON 6542-2)를 사용하여 25℃, 습도 60% 조건에서 광량이 35W인 UV를 총 조사량이 200 watt가 되도록 조사한 후 변색 여부를 육안으로 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 9에 나타낸다. 고체의 성상으로서 흰색 내지 미황백색의 분말 형태를 유지하여야 적합한 것으로 판정된다.

[175] [표 9]

[176]

조건	색상
	화합물 I 시트르산 염
초기값	백색
UV 200 watt	미색
Visible 1200k lux	미백색

[177] 표 9를 참조하면, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 자외선 및 가시광선을 조사하였더라도 미색 또는 미백색 정도로 성상 기준에 적합하게 유지되는 것을 확인할 수 있다. 이처럼, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 광 안정성이 우수한 것을 알 수 있다.

[178] **실험예 3: 단기 보관 안정성(열/수분) 평가**

[179] 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 순도를 측정한 후, 60℃에서 4일동안 방치한 후 순도를 측정하였다. 순도 측정은 HPLC로 수행하였다. 또한, 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염에 대해서 75~90% 습도(RH) 조건에서 2일동안 방치한 후 순도를 측정하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타낸다.

[180] [표 10]

[181]

조건	순도 (%)
	화합물 I 시트르산 염
초기값	99.955
온도 60℃, 4일	99.974
습도 75~90 %, 2일	99.976

[182] 표 10을 참조하면, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 순도가 고온 조건에서 방치되거나, 고습 조건에서 방치되더라도 실질적으로 변함이 없음을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 열과 수분에 대하여 각각 안정성이 있음을 알 수 있다.

[183] **실험예 4: 장기 보관 안정성 평가**

[184] 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 직후 육안으로 성상을 확인하고 수분 함량, 순도 및 XRD 각각을 측정하고, 이어서 폴리에틸렌백에 1차 밀봉 후 알루미늄 백에 2차 밀봉하여, 25±2℃ 및 60±5% RH 조건에서 보관한 후 12개월, 24개월 및 36개월 후의 성상을 육안으로 확인하고 수분 함량, 순도 및 XRD도 측정하였다. 그 결과를 하기 표 11 및 도 16에 나타낸다.

[185] [표 11]

[186]

시험 항목	기준	보관기간			
		제조 직후 (초기값)	12개월	24개월	36개월
성상	흰색 내지 미황백색의 분말	적합	적합	적합	적합
수분	1.0 % 이하	0.74%	0.52%	0.45%	0.60%
순도	99.0% 이상	99.96%	99.96%	99.97%	99.96%
XRD	(초기값과 비교)	동일	동일	동일	동일

[187] 표 11을 참조하면, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 제조 후 36개월이 지난 시점에도 안정적으로 유지된 것을 확인할 수 있다.

[188] 또한, 36개월 경과 후 XRD 분석결과인 도 16을 참조하면, 도 10에 나타난 본 발명의 시트르산 염 제조 직후의 XRD 패턴의 실질적인 변화 없이, 구체적으로 각 회절 피크의 시프트 없이 그대로 유지된 것을 확인할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 시트르산 염은 장기 보관 안정성이 매우 우수함을 확인할 수 있다.

[189] **실험예 5: 열 및 수분 안정성 평가 (가속 조건)**

[190] 본 발명의 실시예 4(1)에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 직후 육안으로 성상을 확인하고 수분 함량, 순도 및 XRD 각각을 측정하고, 이어서 폴리에틸렌백에 1차 밀봉 후 알루미늄 백에 2차 밀봉하여, 40±2℃ 및 75±5% RH의 가속 조건에서 보관한 후 1개월 및 6개월 후의 성상을 육안으로 확인하고 수분 함량, 순도 및 XRD도 측정하였다. 그 결과를 하기 표 12에 나타낸다.

[191] [표 12]

[192]

시험 항목	기준	보관기간		
		제조 직후 (초기값)	1 개월	6 개월
성상	흰색 내지 미황백색의 분말	적합	적합	적합
수분	1.0 % 이하	0.74%	0.75%	0.15%
순도	99.0% 이상	99.96%	99.97%	99.96%
XRD	(초기값과 비교)	동일	동일	동일

[193] 표 12를 참조하면, 본 발명에 따른 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염은 가속 조건 하에서 제조 후 6개월이 지난 시점에도 안정적으로 유지된 것을 확인할 수 있다.

[194] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

청구범위

[청구항 1] 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비가 1:0.3 내지 1:1.3인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 시트르산 염은 무수물인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 시트르산 염은 결정형인 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 시트르산 염은 무수결정형인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 5.46°, 7.14°, 10.61°, 11.82°, 18.27°및 25.77°으로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 결정형 A인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 10.93°, 13.11°, 14.15°, 15.84°, 16.35°, 19.79° 및 24.21°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 회절 피크를 더 포함하는 결정형 A인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 8] 제6항에 있어서, 승온 속도가 10℃/분인 경우 88.69℃, 135.61℃ 및 154.84℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 갖는 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 9] 제1항에 있어서, 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°)값이 7.03°, 7.69°, 9.47°, 13.21°, 14.86°및 21.13°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 결정형 B인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 승온 속도가 10℃/분인 경우 144.57℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 갖는 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 11] 제1항에 있어서, 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 7.35°, 15.31°, 17.42° 및 22.26°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 결정형 C1인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 10.23°, 12.90°, 14.68°, 15.97°, 18.21°, 21.22° 및 26.00°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1 이상의 회절 피크를 더 포함하는 결정형 C1인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미나]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 13] 제11항에 있어서, 승온 속도가 10℃/분인 경우 168.93℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 갖는 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 14] 제1항에 있어서,
분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 5.63°, 8.90°, 9.51° 및 13.01°로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함하는 결정형 C2인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 15] 제14항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴의 2θ(±0.2°) 값이 12.31°, 14.34°, 14.80°, 18.38°, 18.75° 및 19.62°로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1 이상의 회절 피크를 더 포함하는 결정형 C2인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미나]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 16] 제14항에 있어서, 승온 속도가 10℃/분인 경우 161.48℃(±0.5℃)에서 시차주사열량 (DSC) 흡열 피크를 갖는 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 17] 제1항에 있어서, 상기 시트르산 염은 무정형인 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염.

[청구항 18] 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산을 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 디메틸포름아마이

드(DMF), N-메틸피롤리돈(NMP) 및 정제수 중에서 선택된 적어도 1 이상의 용매 하에서 반응시키는 단계를 포함하는,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 방법.

[청구항 19] 제18항에 있어서,
상기 단계에서 시트르산과의 반응을 위한 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논은 용매화물인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 방법.

[청구항 20] 제18항에 있어서,
상기 단계에서 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 시트르산의 몰 비가 1:0.3 내지 1:1.3인 시트르산 염이 제조되는 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 방법.

[청구항 21] 제18항에 있어서,
상기 단계는 아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논과 제1 용매를 포함하는 제1 용액과, 시트르산 및 제2 용매를 포함하는 제2 용액을 혼합하는 단계를 포함하고,
상기 제1 용매는 아세톤 단일 용매 또는 아세톤과 탄소수 1 내지 3의 알코올, 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 디메틸포름아마이드(DMF) 및 N-메틸피롤리돈(NMP) 중 선택된 적어도 1 이상을 포함하는 혼합 용매이며,
상기 제2 용매는 아세톤인 것인,
아제티딘-1-일{8-[(2,6-디메틸벤질)아미노]-2,3-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}메타논 시트르산 염의 제조 방법.