



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월13일  
(11) 등록번호 10-2442536  
(24) 등록일자 2022년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 473/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/522 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07D 473/04 (2013.01)  
A61K 31/519 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-0131749  
(22) 출원일자 2015년09월17일  
심사청구일자 2020년09월17일  
(65) 공개번호 10-2017-0033684  
(43) 공개일자 2017년03월27일  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2015044880 A1\*  
KR1020110103968 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
한미정밀화학주식회사  
경기도 시흥시 경제로 57(정왕동)  
(72) 발명자  
문지연  
서울특별시 노원구 동일로221길 22, 3동 1304호  
(상계동, 대림아파트)  
김유림  
서울특별시 강서구 허준로 23, 109동 806호 (가양동, 한강아파트)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
김성호

전체 청구항 수 : 총 8 항

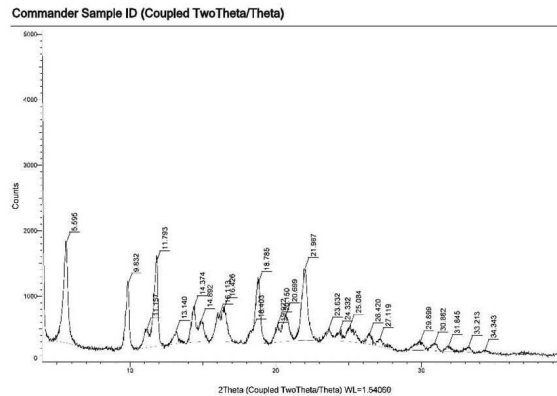
심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 리나글립틴 결정형 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 리나글립틴 결정형 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 리나글립틴 결정형은 열안정성이 우수하고 단일 결정형으로 재현성 있게 제조할 수 있을 뿐만 아니라 이로 인하여 일정한 품질로 대량 생산이 가능하므로 당뇨병 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/522* (2013.01)

*C07D 401/14* (2013.01)

*C07D 403/14* (2013.01)

(72) 발명자

**주준호**

경기도 시흥시 함송로 63, 102동 603호 (정왕동, 보성아파트)

**이재현**

경기도 용인시 수지구 신봉2로 26, 115동 1003호 (신봉동, LG신봉자이1차아파트)

**장영길**

경기도 용인시 수지구 성북1로164번길 20, 107동 804호 (성북동, 버들치마을성북자이1차아파트)

명세서

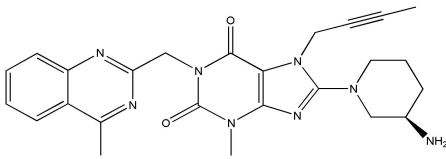
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴(linagliptin)이 X-선 회절 스펙트럼(XRD)에서 5.6, 9.8, 11.2, 11.8, 13.1, 14.4, 14.9, 16.1, 16.4, 18.4, 18.8, 19.9, 20.2, 20.7, 22.0의 회절각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )에서의 피크를 포함하며,

상기 리나글립틴 결정형이 시차주사열량계(DSC) 분석에서 173°C 및 206°C에서 흡열피크를 나타내는, 리나글립틴 결정형.

[화학식 1]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 리나글립틴이 X-선 회절 스펙트럼상에서 23.6, 24.3, 25.1, 26.4, 27.2, 29.9, 30.9, 31.8, 33.2 및  $34.3 \pm 0.2^\circ$  로 이루어진 군으로부터 선택되는 회절각도에서의 피크를 추가로 포함하는, 리나글립틴 결정형.

청구항 3

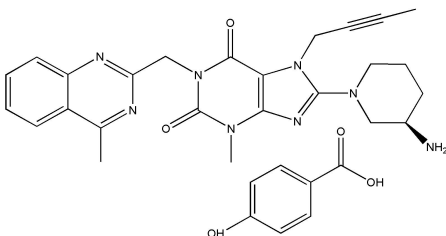
삭제

청구항 4

(1) 물 또는 유기 용매에 하기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염을 넣고, 염기를 첨가한 후 교반하는 단계; 및

(2) 상기 단계 (1)의 반응물을 여과하고, 상기 여과된 결정을 물 및 유기 용매로 세척하고 건조하는 단계를 포함하는, 제1항의 리나글립틴 결정형의 제조방법.

[화학식 2]



청구항 5

제4항에 있어서,

상기 단계 (2)에서 상기 여과된 결정을 물 및 유기용매로 순차적으로 세척하는, 리나글립틴 결정형의 제조방법.

**청구항 6**

제4항에 있어서,

상기 단계 (2)에서 유기 용매가 헵탄, 헥산, 디에틸에테르, 메틸 삼차 부틸 에테르 및 이소프로필에테르로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 리나글립틴 결정형의 제조방법.

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

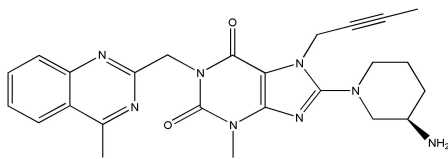
제4항에 있어서,

상기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염은

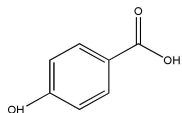
(i) 하기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴과 하기 화학식 3으로 표시되는 4-하이드록시벤조산을 용매 중에서 반응시키는 단계; 및

(ii) 상기 단계 (i)에서 수득한 용액으로부터 결정을 수득하는 단계를 포함하는, 리나글립틴 결정형의 제조방법.

[화학식 1]



[화학식 3]



**청구항 9**

제8항에 있어서,

상기 단계 (i)의 용매가 메틸 알콜, 에틸 알콜, 이소프로필알콜 및 물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인, 리나글립틴 결정형의 제조방법.

**청구항 10**

제1항의 리나글립틴 결정형을 유효 성분으로서 포함하는, 당뇨병 치료용 약학 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

본 발명은 신규한 리나글립틴 결정형 및 이의 제조방법, 및 이를 활성성분으로서 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0001]

**배경기술**

- [0002] 리나글립틴(8-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-7-(부트-2-인-1-일)-3-메틸-1-[(4-메틸퀴나졸린-2-일)메틸]-3,7-디하이드로-1H-퓨린-2,6-디온)은 당뇨병 치료의 원료 물질로 유용하게 사용되고 있다.
- [0003] 리나글립틴은 제2형 당뇨병 치료제로 2011년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에서 승인을 받았고, 현재 전세계적으로 트라젠타™(tradjenta)의 상품명으로 판매되고 있다.
- [0004] 당뇨병은 그 기전에 따라 2가지로 분류하는데, 베타세포가 파괴되어 인슐린이 전혀 분비되지 않는 제1형 당뇨병과, 인슐린 저항성으로 인하여 인슐린의 작용이 감소되고 충분한 분비가 이루어지지 않는 제2형 당뇨병이 있다. 현재, 당뇨병 환자의 대부분(약 95%)은 제2형 당뇨병에 속한다. 제2형 당뇨병의 경우 식약요법, 운동요법 및 약물요법으로 치료하는데 약물요법에는 인슐린이나 혈당강하제를 사용한다.
- [0005] 최근 들어, 제2형 당뇨병에 사용하는 혈당강하제 중 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4 inhibitor)가 크게 주목을 받고 있는데, 당뇨병의 발병기전 중 하나인 GLP-1의 혈중 농도를 상승시켜 인슐린 분비를 촉진시키는 작용을 한다.
- [0006] 리나글립틴은 최근에 개발된 DPP-4 억제제로, 기존의 DPP-4 억제제의 주 배설경로가 신장인 것에 반하여 대부분 담즙과 위장관을 통하여 배설되기 때문에 신장기능이나 간장기능이 저하된 환자에게도 단일 용량으로 투여가 가능하다는 장점이 있다.
- [0007] 국제 공개공보 W02007/128721호는 주위 온도에 따라 수득될 수 있는 리나글립틴의 무수 다형체 A와 무수 다형체 B를 개시하고 있는데, 이 두 가지 다형체는 25±15℃에서 상호 변환이 되어 실온에서 두 가지 다형체의 혼합물로 존재한다고 개시하고 있다. WO 2007/128721호에 따르면 순수한 다형체 A는 40℃ 이상의 고온으로 가열할 경우 수득할 수 있고, 순수한 다형체 B는 10℃ 이하로 냉각할 경우 수득 가능하다. 또한, 상기 특허에서는 다른 형태의 다형체 C, D 및 E를 개시하고 있으나 이 다형체들에 대한 물리화학적 특성에 대해서는 언급하고 있지 않을 뿐 아니라, 이러한 다형체들을 얻기 위하여 70℃의 고온에서 결정을 건조하거나 150℃에서 용융하는 공정이 필요하기 때문에 실질적인 생산 공정에 적합하지 않다.
- [0008] 국제 공개공보 W02013/074817호는 리나글립틴의 다형체 I 내지 XXIII과 그에 대한 X-선 회절 스펙트럼(XRD)을 개시하고 있으나, 각각의 다형체에 대한 물리화학적인 특성에 대하여 언급하고 있지 않다.
- [0009] 국제 공개공보 W02013/128379호는 리나글립틴의 다형체 I ~ II과 그 XRD 자료를 개시하고 있다. 그런데 청구된 다형체 I은 W02013/074817호에서 개시한 다형체 XXII와 유사한 결정형 패턴을 나타낸다.
- [0010] 국제 공개공보 W02013/171756호는 비정질의 리나글립틴의 제조 방법을 개시하는데, 해당 용액을 분무 건조하여 비정질 형태를 회수하는 것을 포함한다.
- [0011] 국제 공개공보 W02014/083554호는 염기와 물에 리나글립틴의 산부가염을 함유하는 반응 혼합물을 접촉시키는 단계를 포함하는 비정질 형태의 제조 방법을 개시한다.
- [0012] 그러나, 상술한 특허를 통해 신규 결정형이 다양하게 소개되었음에도 불구하고, 그러한 물질들에 대하여 물리화학적인 특별한 장점이 제시되지 않고 있고, 실온에서의 리나글립틴의 결정다형간의 변환을 해결하지 못하고 있다. 이러한 리나글립틴의 실온에서의 결정다형간의 변환은 일정한 품질의 원료의약품을 제조하고 보관하는 데 있어서뿐만 아니라 완제의약품을 제조하기 위하여 제제화 공정에서도 많은 문제점을 가질 수 있다. 제제화 공정에서 원료의약품이 포함된 혼합물을 교반, 건조, 분쇄 등의 공정을 거칠 수 있는데, 이 과정에서 발생하는 열에 의하여 다형체가 변환되거나 다형체 간의 비율이 변경되는 문제가 발생할 수 있다. 또한, 이렇게 제조된 의약품 완제품을 실온에서 보관하는 동안 일정한 다형체를 유지하거나 다형체 간의 비율이 유지되는 것을 보장하기 어렵다.
- [0013] 이에 따라, 실온에서 순수한 다형체로 제조하고 보관가능하며 제제화 공정에서 순수한 다형체를 유지할 수 있는 향상된 물리화학적인 특성을 가지는 신규한 리나글립틴 결정형이 필요하게 되었다.

**선행기술문헌**

**특허문헌**

- [0014] (특허문헌 0001) 국제특허출원 W02007/128721 호
- (특허문헌 0002) 국제특허출원 W02013/074817 호
- (특허문헌 0003) 국제특허출원 W02013/128379 호
- (특허문헌 0004) 국제특허출원 W02013/171756 호
- (특허문헌 0005) 국제특허출원 W02014/083554 호

**발명의 내용**

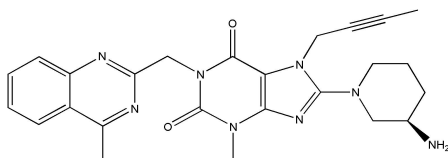
**해결하려는 과제**

- [0015] 따라서, 본 발명의 목적은 열안정성이 우수하고, 단일 결정형으로 재현성 있게 제조할 수 있을 뿐만 아니라 대량생산이 가능한 신규한 리나글립틴 결정형 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 다른 목적은 상기 리나글립틴 결정형의 제조방법에 사용되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 리나글립틴 결정형을 유효성분으로서 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0018] 상기 목적에 따라, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴이 X-선 회절 스펙트럼(XRD)에서 5.6, 9.8, 11.2, 11.8, 13.1, 14.4, 14.9, 16.1, 16.4, 18.4, 18.8, 19.9, 20.2, 20.7, 22.0의 회절각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )에 서의 피크를 포함하는, 리나글립틴 결정형을 제공한다.

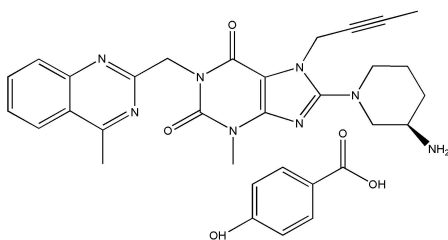
[0019] [화학식 1]



[0020]

- [0021] 상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 (1) 물 또는 유기 용매에 하기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염을 넣고, 염기를 첨가한 후 교반하는 단계; 및 (2) 상기 단계 (1)의 반응물을 여과하고, 상기 여과된 결정을 물 및 유기 용매로 세척하고 건조하는 단계를 포함하는, 리나글립틴 결정형의 제조방법을 제공한다.

[0022] [화학식 2]

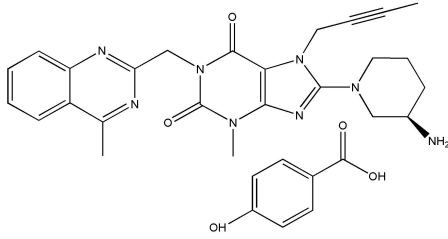


[0023]

- [0024] 상기 또 다른 목적에 따라, 본 발명은 리나글립틴 결정형 제조에 사용되는 중간체인, 하기 화학식 2로 표시되는

리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염(linagliptin 4-hydroxybenzoic acid salt)을 제공한다.

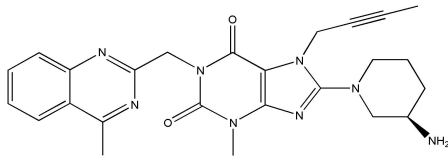
[0025] [화학식 2]



[0026]

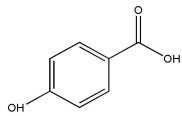
[0027] 상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 (i) 하기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴과 하기 화학식 3으로 표시되는 4-하이드록시벤조산을 용매 중에서 반응시키는 단계; 및 (ii) 상기 단계 (i)에서 수득한 용액으로부터 결정을 수득하는 단계를 포함하는, 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염의 제조방법을 제공한다.

[0028] [화학식 1]



[0029]

[0030] [화학식 3]



[0031]

[0032] 상기 또 다른 목적에 따라, 본 발명은 상기 리나글립틴 결정형을 유효 성분으로서 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물을 제공한다.

### 발명의 효과

[0033] 본 발명에 따른 신규한 리나글립틴 결정형은 열안정성이 우수하고 단일 결정형으로 재현성 있게 제조할 수 있을 뿐만 아니라 이로 인하여 일정한 품질로 대량 생산이 가능하므로 당뇨병 치료용 약학 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 실시예 2에서 제조된 리나글립틴 결정형의 X-선 회절 분광도의 결과를 나타낸 그래프이다.

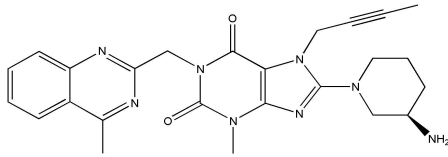
도 2는 실시예 2에서 제조된 리나글립틴 결정형의 시차 주사 열량 측정법(DSC)의 결과를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0036] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴(linagliptin)이 X-선 회절 스펙트럼(XRD)에서 5.6, 9.8, 11.2, 11.8, 13.1, 14.4, 14.9, 16.1, 16.4, 18.4, 18.8, 19.9, 20.2, 20.7, 22.0의 회절각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )에 서의 피크를 포함하는, 리나글립틴 결정형을 제공한다:

[0037] [화학식 1]



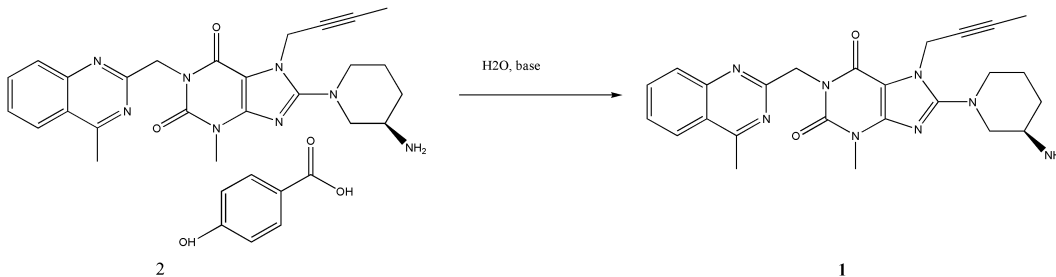
[0038]

[0039] 상기 리나글립틴 결정형은 Cu-K $\alpha$  광원으로 조사된 X-선 분말회절분광도(XRP)에서 나타난 특징적인 2 $\theta$  (2 theta) 회절각 피크에 의해 특징지어진다. 구체적으로, 본 발명에 따른 리나글립틴 결정형은 X-선 분말회절분석법(XRPD) 분석에서 5.6, 9.8, 11.2, 11.8, 13.1, 14.4, 14.9, 16.1, 16.4, 18.4, 18.8, 19.9, 20.2, 20.7, 22.0, 23.6, 24.3, 25.1, 26.4, 27.2, 29.9, 30.9, 31.8, 33.2 및 34.3의 회절각(2 $\theta$   $\pm$  0.2)에서의 특징적인 피크를 나타낸다(도 1 참조).

[0040] 나아가, 상기 리나글립틴 결정형은 시차주사열량분석(differential scanning calorimetry:DSC)에서, 약 173 $^{\circ}$ C 및 206 $^{\circ}$ C에서 2개의 흡열 피크를 나타냄을 특징으로 한다(도 2 참조).

[0041] 또한, 본 발명은 상기 리나글립틴 결정형의 제조 방법을 제공한다. 상기 리나글립틴 결정형은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 하기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염을 물 또는 유기 용매 중에서 염기 존재 하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0042] [반응식 1]



[0043]

[0044] 구체적으로, 상기 리나글립틴 결정형의 제조 방법은 (1) 물 또는 유기 용매에 상기 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염을 넣고, 염기를 더 첨가한 후 교반하는 단계; 및 (2) 상기 단계 (1)의 반응물을 여과하고, 여과된 결정물을 물 및 유기용매로 세척하고 건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[0045] 상기 단계 (1)의 경우, 용매는 메틸알콜, 에틸알콜 등의 알콜; 아세톤; 물 등을 사용할 수 있고, 물을 단독으로 사용하는 것이 바람직하다. 물은 다양한 염기를 용해시킬 수 있고, 기존에 알려진 결정형의 제조에서 자주 사용되었던 다양한 종류의 유기 용매의 사용을 피할 수 있으며, 분리된 여분의 산을 제거할 수 있다. 상기 용매는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염의 부피를 기준으로 5 내지 20 부피배, 바람직하게는 8 내지 15 부피배로 사용할 수 있다.

[0046] 나아가, 염기는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염과 염기화 반응하여 리나글립틴 결정형이 만들어질 수 있도록 하며, 유기 또는 무기 염기를 사용할 수 있고, 구체적으로 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등을 사용할 수 있다. 상기 염기는 상기 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염 1 당량에 대하여 1 내지 10 당량, 바람직하게는 5 내지 10 당량의 양으로 사용할 수 있다. 상기 용매 및 염기가 상기 범위 내로 포함되면, 짧은 교반 시간 내에 염기화 반응이 완료되어 불순물 발생이 적고, 리나글립틴 4-하이드록시벤조산의 잔류를 최소화하여 반응을 완료시킬 수 있다.

[0047] 이후, 염기가 첨가된 용액을 교반하여 염기화 반응이 잘 일어나 리나글립틴이 결정형으로 생성될 수 있도록 한



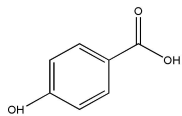
다. 상기 교반 시간이 길어지면 리나글립틴 결정형의 생성이 불량해지고, 이는 여과의 불량으로 이어지므로 5-30분 동안 교반하여 염기화 반응시키는 것이 바람직하다. 상기 염기화 반응은 0 내지 60℃에서 반응시킬 수 있으며, 10 내지 30℃에서 반응시키는 것이 바람직하다.

[0048] 상기 단계 (2)의 경우, 리나글립틴 결정형에 남아있을 수 있는 산의 잔류를 방지하기 위하여 세척하는 단계로, 구체적으로 여과하여 얻어진 리나글립틴 결정형을 물로 충분히 세척한 다음 유기 용매로 세척한다. 상기 유기 용매는 헵탄, 헥산, 디에틸에테르, 메틸 삼차 부틸 에테르, 이소프로필에테르 등을 사용할 수 있으며, 상기 유기 용매의 세척을 통해 보다 결정성 있는 리나글립틴 결정형을 수득할 수 있다. 상기 세척이 끝난 결정은 60℃의 훈풍 혹은 진공으로 하루 이상 건조를 진행하여 결정 형태의 리나글립틴 결정형을 수득할 수 있다. 상기 건조된 리나글립틴 결정형은 120℃까지 가열하여도 결정의 형태를 유지할 수 있다.

[0049] 본 발명은 상기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염(linagliptin 4-hydroxybenzoic acid salt) 및 이의 제조방법을 제공한다. 상기 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염은 상기 리나글립틴 결정형을 얻기 위해 제조되어 사용될 수 있으며, 상기 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염의 제조 방법은 다음과 같다.

[0050] 구체적으로, 상기 화학식 2로 표시되는 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염은 (i) 상기 화학식 1로 표시되는 리나글립틴과 하기 화학식 3으로 표시되는 4-하이드록시벤조산을 용매 중에서 반응시키는 단계; 및 (ii) 상기 단계 (i)에서 수득한 용액으로부터 결정을 수득하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0051] [화학식 3]



[0052]

[0053] 상기 단계 (i)의 용매는 메틸 알콜, 에틸 알콜, 이소프로필알콜, 물 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 에틸 알콜을 사용할 수 있다.

[0054] 본 발명에 따른 리나글립틴 결정형은 상온에서 단일의 상으로 존재하며, 다형성 변환의 위험을 해소함으로써 제약 산업에서 요구되는 안정한 단일상의 형태를 갖는다. 또한, 제조 방법이 비교적 간단하고 안전하며 재현성이 있어 상업적으로 다양하게 적용 가능하다.

[0055] 나아가, 본 발명은 상기 리나글립틴 결정형을 유효 성분으로 포함하는 당뇨병 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0056] 상기 약학 조성물은 상기 유효 성분 이외에 통상의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제 등을 포함할 수 있으며, 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 예를 들면 정제, 캡셀제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구 투여용 제제 또는 비경구 투여용 제제로 제제화할 수 있다.

[0057] 경구 투여를 위한 고형제제는 하나 이상의 부형제, 예를 들어 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스, 젤라틴 등을 혼합하여 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 등의 윤활제도 사용할 수 있다. 경구 투여를 위한 액상제제에는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액상 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등도 사용할 수 있다.

[0058] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 상기 비수성용제 또는 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일 등의 식물성 기름, 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있으며, 상기 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈

61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등을 사용할 수 있다.

[0059] 상기 약학 조성물의 인체 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여 형태, 건강 상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 리나글립틴 유효 성분을 기준으로 0.1 내지 20 mg/kg, 바람직하게는 1 내지 10 mg/kg의 양으로 1일 1회 내지 일정시간 간격으로 수회 분할 투여할 수 있다.

[0060] 나아가, 상기 리나글립틴 결정형은 당뇨병 치료 효과를 갖는 공지된 다른 약제 1종 이상과 함께 복합제로 사용될 수 있다.

[0061] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0062] <실시예>

[0063] 실시예 1 : 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염의 제조

[0064] 반응기에 리나글립틴(Intercore Corporation 사) 30g을 투입하고, 에틸 알콜 240 ml의 용매를 첨가한 후 상기 반응 혼합물을 약 70℃로 가열한 다음, 약 15분 동안 교반하여 완전히 용해시켰다. 상기 용해시킨 반응액의 온도를 약 60℃로 조절한 후, 맑은 반응액에 4-하이드록시벤조산 1당량을 투입하였다. 동일한 온도에서 약 4시간 동안 교반한 후 생성된 결정을 여과하고 에틸 알코올 90 ml로 세척한 후 약 60℃에서 혼풍 건조하여 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염 34.8g을 얻었다(수율: 90%, 순도 : 88.2%(4-하이드록시벤조산 11.6%), 녹는점 : 204℃).

[0065] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.22 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H, J= 5.4 Hz), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.65 (dd, 1H, J= 5.4 Hz), 6.76 (d, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.81-1.80 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.38-1.37 (m, 1H).

[0066] 실시예 2 : 리나글립틴 결정형의 제조 - (1)

[0067] 반응기에 상기 실시예 1에서 제조한 리나글립틴 4-하이드록시벤조산 염 20.0g을 투입하고, 수산화나트륨 12.0g을 물 300 ml에 용해시킨 수용액을 첨가하였다. 약 25℃에서 15분 동안 교반한 후 반응 혼합물을 여과하고 물 200 ml로 세척한 후 약 60℃에서 혼풍 건조하여 고체 화합물 14.0g(수율:91%)을 얻었다. 이후 상기 고체 화합물 10g을 반응기에 투입하고 물 100 ml를 첨가한 후 약 25℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 물 100 ml로 세척한 다음 헵탄 50ml로 세척한 후 약 60℃에서 진공 건조하여 리나글립틴 결정형 9.29g을 얻었다(수율: 93%, 순도 : 99.8%, 녹는점 : 202℃).

[0068] 실시예 3 : 리나글립틴 결정형의 제조 - (2)

[0069] 실시예 2에서 헵탄 50 ml 대신 메틸 삼차 부틸 에테르 50 ml를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2의 방법과 동일하게 수행하여 리나글립틴 결정형 9.24g을 얻었다(수율: 92%, 순도 : 99.8%, 녹는점 : 203℃).

[0070] 실시예 4 : 리나글립틴 결정형의 제조 - (3)

[0071] 실시예 2에서 여과된 결정을 10.0g 대신 5.0g 사용하고, 헵탄 50 ml 대신 이소프로필에테르 50 ml를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 2의 방법과 동일하게 수행하여 리나글립틴 결정형 4.75g을 얻었다(수율: 91%, 순도 : 99.8%, 녹는점 : 203℃).

[0072] **시험예 1 : 리나글립틴 결정형의 X-선 회절 스펙트럼(XRD) 분석**

[0073] 상기 실시예 2에서 제조된 리나글립틴 결정형에 대해 D2 페이저 X-선 분말 회절 스펙트로미터(D2 phaser X-ray powder diffraction spectrometer, Bruker 사, 독일)를 사용하여 Cu-K $\alpha$  방사선(파장  $\lambda=1.54184\text{\AA}$ )을 조사하여 리나글립틴 결정형의 X-선 회절 스펙트럼(XRD)을 측정하고, 그 결과를 도 1에 XRD 그래프로 나타내었다.

[0074] **시험예 2 : 리나글립틴 결정형의 시차주사열량법(DSC) 분석**

[0075] 상기 실시예 2에서 제조된 리나글립틴 결정형의 시차주사열량을 시차주사열량계(differential scanning calorimetry, DSC 1, Mettler Toledo 사, 스위스)를 이용하여 +1 $^{\circ}\text{C}$ /분의 속도로 측정하고, 그 결과를 도 2에 DSC 그래프로 나타내었다.

[0076] **시험예 3 : 고속액체 크로마토그래피(HPLC) 분석에 의한 순도 측정**

[0077] 실시예에서 제조된 각각의 화합물을 하기 표 1 및 표 2의 조건 하에서 HPLC 분석하여 각각의 순도를 구했다.

**표 1**

[0078] 컬럼	Capcell pak C18 UG120 컬럼, 4.6 mm X 150 mm(직경 X 높이), 5 $\mu\text{m}$ (Shiseido 사)
이동상	A = 인산염 2.0g / 1000ml, pH 2.5 $\pm$ 0.1 B = 메탄올 : 아세토나이트릴 = 55 : 45
시험 용액	Test specimen 10 mg/20 mL in 이동상 A : 아세토나이트릴 = 70 : 30
컬럼 온도	40 $^{\circ}\text{C}$
검출기 파장	UV, 218 nm
주입량	2 $\mu\text{l}$
유속	1.5 mL/분
작동 시간	25 분

**표 2**

구배 시스템		
시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	65	35
9	55	45
16	25	75
18	25	75
18.01	65	35
23	65	35
25	65	35

[0080]

[0081] **시험예 4 : 용점 측정**

[0082] 실시예에서 제조된 각각의 화합물의 용점을 용점측정기(B-545, Buchi사, 스위스)를 사용하여 측정하였다.

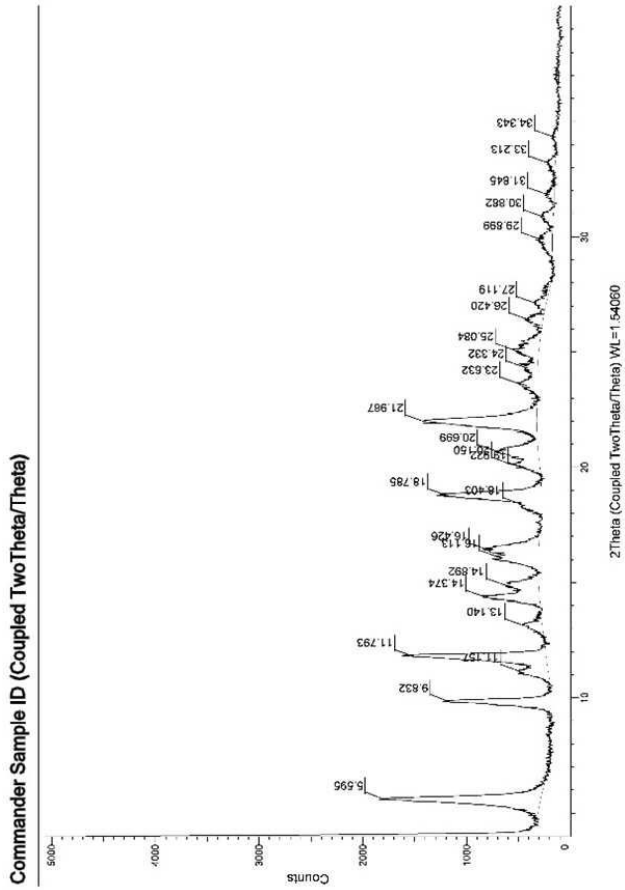
[0083] 상기 시험예 1 및 2의 결과를 나타낸 도 1의 XRD 그래프 및 도 2의 DSC 그래프로부터, 실시예에서 제조된 리나글립틴 결정형이 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로서, XRD에서 5.6, 9.8, 11.2, 11.8, 13.1, 14.4, 14.9, 16.1, 16.4, 18.4, 18.8, 19.9, 20.2, 20.7, 22.0의 회절각도( $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ )에서의 피크를 포함하고, DSC 분석에서 173 $^{\circ}\text{C}$  및 206 $^{\circ}\text{C}$ 에서 흡열 피크를 나타냄을 확인할 수 있다.

[0084] 이에, 본 발명에 따른 리나글립틴 결정형은 열안정성이 우수하여 실온 보관 및 유지가 용이하고, 순수한 다형체

로 제조 가능하여 의약품으로서 유용하게 사용될 수 있음을 예상할 수 있다.

도면

도면1



도면2

