



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년02월04일
 (11) 등록번호 10-0939743
 (24) 등록일자 2010년01월25일

- (51) Int. Cl.
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 213/64* (2006.01)
C07D 213/22 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2006-7020395
 (22) 출원일자 2005년07월05일
 심사청구일자 2006년09월29일
 (85) 번역문제출일자 2006년09월29일
 (65) 공개번호 10-2007-0008617
 (43) 공개일자 2007년01월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2005/012388
 (87) 국제공개번호 WO 2006/004107
 국제공개일자 2006년01월12일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2004-00198709 2004년07월06일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO 03/047577 A2*
 WO 01/96308 A1
 J. Am. Chem. Soc., Vol.124, No.40, 2002, p1-13
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시킴가이샤
 일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자
아리모토 이타루
 일본 도쿄도 분쿄구 고이시카와 4-6-10 에자이가
 부시킴가이샤 나이
나가토 사토시
 일본 도쿄도 분쿄구 고이시카와 4-6-10 에자이가
 부시킴가이샤 나이
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강승욱, 김성기

전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 장봉호

(54) 1,2-디히드로피리딘 화합물의 결정 및 그 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 결정 및 그 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

(72) 발명자

스가야 유키코

일본 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5-1-3 예자이
가부시키키가이샤 츠클바 쟁큐쵸 나이

우라와 요시오

일본 이바라키켄 가미스시 스나야마 22 예자이가부
시키키가이샤 가시마 지교쵸 나이

이토 교이치

일본 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5-1-3 예자이
가부시키키가이샤 츠클바 쟁큐쵸 나이

나카 히로유키

일본 이바라키켄 가미스시 스나야마 22 예자이가부
시키키가이샤 가시마 지교쵸 나이

오마에 다카오

일본 이바라키켄 츠클바시 도코다이 5-1-3 예자이
가부시키키가이샤 츠클바 쟁큐쵸 나이

특허청구의 범위

청구항 1

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 2

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 3

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 및 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 4

적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 5

적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 및 $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 6

^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 146.7 ppm 및 123.3 ppm 에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정.

청구항 7

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온을, 알코올계 용매, 알킬케톤계 용매 및 물로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2의 용매를 결정화 용매로서 이용하여 결정화하는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재한 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정의 제조 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 결정화 용매가 아세톤과 물의 혼합 용매인 제조 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 결정화 용매가 아세톤과 물(체적비 37:3~24:16)의 혼합 용매인 제조 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 결정화를 $60 \sim -30^\circ\text{C}$ 에서 실시하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 11

제7항에 있어서, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온을 결정화 용매에 용해한 용액을 50°C 이상에서 가열한 후, $40 \sim 5^\circ\text{C}$ /시간의 냉각 속도로 $10 \sim -20^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 중량에 대한 용량비로 $10 \sim$

50배량(v/w)의 결정화 용매를 이용하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 13

제7항에 있어서, 60℃ 이하에서 종결정(種結晶)을 첨가하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 14

제7항에 있어서, 결정화한 후, 감압 건조시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 15

제7항에 있어서, 결정화 및 감압 건조시킨 후, 대기 중에 방치하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 16

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 17

제16항에 있어서, 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 에서 회절 피크를 더 갖는 것인 결정.

청구항 18

^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 149.0 ppm 및 125.6 ppm에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 19

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.7° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 20

제19항에 있어서, 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.9° 및 24.9° 에서 회절 피크를 더 갖는 것인 결정.

청구항 21

적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1658 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 22

제21항에 있어서, 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $501 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 더 갖는 것인 결정.

청구항 23

^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 145.9 ppm 및 137.7 ppm에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 24

분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 23.7° 및 25.0° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정.

청구항 25

제24항에 있어서, 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.7° 및 9.5° 에서 회절 피크를 더 갖는 것

인 결정.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 AMPA(α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산) 수용체 길항 작용 및/또는 카이닌산 수용체 저해 작용을 갖는 신경 변성 질환 등의 치료제 또는 예방제로서 유용한 1,2-디히드로피리딘 화합물(3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온)의 결정 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 1,2-디히드로피리딘 화합물은 AMPA 수용체 길항 작용 및/또는 카이닌산 수용체 저해 작용을 갖는 신경 변성 질환 등의 치료제 또는 예방제로서 유용하며, 그 중에서도 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(이하, 화합물 1로 나타냄)은 현저한 AMPA 수용체 길항 작용을 나타낸다(특히 문헌 1 참조).

[0003] 화합물 1에 대해서는 특허 문헌 1의 실시예 7에 제조 방법의 개시가 있지만, 「잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토(아세트산에틸/헥산 1:2)로 정제하여」라고 기재되어 있을 뿐이며, 얻어진 화합물의 형태에 대해서는 개시되어 있지 않다.

[0004] [특허 문헌 1] 국제 공개 제01/96308호 팜플렛

발명의 상세한 설명

[0005] 결정 다형이 존재하는 화합물을 의약품으로서 이용하는 경우, 의약품으로서 요구되는 균일한 품질 및 일정한 작용 강도를 확보하기 위해서 균일한 결정형을 갖는 화합물을 안정되게 공급할 필요가 있다. 또한, 보존 중 및 제제화 공정[혼합, 조립(造粒) 등]에 있어서, 동일 품질을 유지할 수 있는 결정형이 요구된다.

[0006] 의약품 원약은 공업적으로 대량으로 취급하기 때문에, 폭발성, 위험성의 지표의 하나인 폭발 하한 농도나 최소 착화 에너지가 높은 결정형이 요구된다.

[0007] 일반적으로 대전하는 분체는 다른 물체로의 부착성도 높아 보호구나 피부로의 부착이 우려된다.

[0008] 의약품 원약이 대전성을 갖고 있는 경우, 화합물 제조시의 분쇄 단계에서 분쇄 날에 화합물이 부착되거나 제제화 공정에서 생산 기기에 부착 응집되거나 하면, 생산 효율이나 작업성이 악화하는 경우가 있고, 또한, 대전성을 갖는 대량의 분체를 공업적으로 취급하는 경우에는 분진 폭발이 발생할 가능성이 있기 때문에, 의약품 원약으로서의 대전성이 보다 약한 화합물(결정)이 요구된다.

[0009] 또한, 의약품 원약과 같은 높은 약리 활성을 갖는 화합물에 대해서는 작업자의 노출 억제나 시설 오염 방지의 관점으로부터도 대전하기 어려운 분체가 바람직하다.

[0010] 그 때문에, 의약의 유효 성분이 결정성 물질로서 얻어지는 경우는 단일 결정형으로 이루어지고, 안정된 양호한 물성을 지니며, 금속 등의 불순물을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 또한, 그러한 결정을 안정되게 공업적 규모로 제조할 수 있는 방법의 개발도 요망되고 있다.

[0011] 그래서, 본 발명은 화합물 1의 단일 결정형으로 이루어진 결정 및 그 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 본 발명자들은 정력적으로 연구를 거듭한 결과, 화합물 1의 정석(晶析)에 있어서 특정한 결정화 용매를 이용함으로써, 단일 결정형으로 이루어진 화합물 1을 얻을 수 있는 것을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0013] 즉, 본 발명은 하기 [1] 내지 [37] 등을 제공하는 것이다.

[0014] [1] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).

[0015] [2] X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).

[0016] [3] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 및 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).

- [0017] [4] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).
- [0018] [5] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 및 $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).
- [0019] [5-2] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재한 결정(수화물 결정).
- [0020] [5-3] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 및 $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재한 결정(수화물 결정).
- [0021] [5-4] 팔라듐의 함량이 20 ppm 이하(바람직하게는 15 ppm 이하)인 상기 [1] 내지 [5], [5-2] 및 [5-3] 중 어느 하나에 기재한 결정(수화물 결정).
- [0022] [6] ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 약 146.7 ppm 및 약 123.3 ppm에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).
- [0023] [7] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온을, 알코올계 용매, 알킬케톤계 용매 및 물로 이루어진 군에서 선택되는 1 또는 2의 용매를 결정화 용매로서 이용하여 결정화하는 것을 특징으로 하는 상기 [1] 내지 [5], [5-1], [5-2], [5-3], [5-4] 및 [6] 중 어느 하나에 기재한 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정의 제조 방법.
- [0024] [8] 결정화 용매가 아세톤과 물의 혼합 용매인 상기 [7]에 기재한 제조 방법.
- [0025] [9] 결정화 용매가 아세톤과 물(체적비 37:3~24:16)의 혼합 용매[적합하게는 아세톤과 물(9:1~7:3)의 혼합 용매로서, 보다 적합하게는 아세톤과 물(9:1)의 혼합 용매에 용해한 후, 물을 첨가하여 아세톤과 물(8:2)의 용액으로 한 혼합 용매]인 상기 [7]에 기재한 제조 방법.
- [0026] [10] 결정화를 $60 \sim -30^\circ\text{C}$ 에서 실시하는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0027] [11] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온을 결정화 용매에 용해한 용액을 50°C 이상(바람직하게는 결정화 용매의 환류 온도로부터 50°C , 보다 바람직하게는 $65 \sim 55^\circ\text{C}$)에서 가열한 후, $40 \sim 5^\circ\text{C}/\text{시간}$ (바람직하게는 $25 \sim 15^\circ\text{C}/\text{시간}$)의 냉각 속도로 $10 \sim -20^\circ\text{C}$ (바람직하게는 $10 \sim 5^\circ\text{C}$)까지 냉각시키는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0028] [12] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 증량에 대한 용량비로 10~50배량(v/w)의 결정화 용매를 이용하는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0029] [결정화 용매의 양으로서 바람직하게는 30~50배량(v/w)이고, 보다 바람직하게는 결정화 용매로서 아세톤과 물(9:1)을 이용하는 경우에는 약 40배량(v/w)이며, 결정화 용매로서 아세톤과 물(8:2)을 이용하는 경우에는 약 45배량(v/w)임]
- [0030] [13] 60°C 이하(바람직하게는 $55 \sim 0^\circ\text{C}$, 보다 바람직하게는 $55 \sim 35^\circ\text{C}$, 더욱 바람직하게는 약 40°C)에서 종결정(種結晶)(소량의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정을 첨가하는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [12] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0031] [14] 결정화한 후, 감압 건조시키는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [13] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0032] [15] 결정화 및 감압 건조시킨 후, 대기 중에 방치하는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [14] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0033] [15-1] 결정화한 후, 대기 중에 방치하는 것을 특징으로 하는 상기 [7] 내지 [13] 중 어느 하나에 기재한 제조 방법.
- [0034] [15-2] 감압 건조시킨 후, 대기 중에 방치하는 것을 특징으로 하는 상기 [14]에 기재한 제조 방법.
- [0035] [16] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(수화물 결정).

리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(I형 무수물 결정).

- [0036] [17] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 에서 회절 피크를 더 갖는 상기 [16]에 기재한 결정(I형 무수물 결정).
- [0037] [18] ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 약 149.0 ppm 및 약 125.6 ppm에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(I형 무수물 결정).
- [0038] [19] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.7° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(V형 무수물 결정).
- [0039] [20] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.9° 및 24.9° 에서 회절 피크를 더 갖는 상기 [19]에 기재한 결정(V형 무수물 결정).
- [0040] [21] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1658 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(V형 무수물 결정).
- [0041] [22] 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $501 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 더 갖는 상기 [21]에 기재한 결정(V형 무수물 결정).
- [0042] [23] ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼에 있어서, 화학 시프트 약 145.9 ppm 및 약 137.7 ppm에서 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(V형 무수물 결정).
- [0043] [24] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 23.7° 및 25.0° 에서 회절 피크를 갖는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정(III형 무수물 결정).
- [0044] [25] 분말 X선 회절에 있어서, 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.7° 및 9.5° 에서 회절 피크를 더 갖는 상기 [24]에 기재한 결정(III형 무수물 결정).
- [0045] [26] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 의약.
- [0046] [27] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 의약 조성물.
- [0047] [28] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 급성 신경 변성 질환의 치료제 또는 예방제.
- [0048] [29] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 뇌혈관장애 급성기, 두부 외상, 척수 손상, 저산소에 의한 신경장애 또는 저혈당에 의한 신경장애의 치료제 또는 예방제.
- [0049] [30] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 만성 신경 변성 질환의 치료제 또는 예방제.
- [0050] [31] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 근위축성 측삭경화증 또는 척수소뇌 변성증의 치료제 또는 예방제.
- [0051] [32] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 간질, 간성 뇌증, 말초 신경장애, 파킨슨 증후군, 경성마비, 통증, 신경통, 정신분열병(통합 실조증), 불안, 약물의존증, 구기(嘔氣), 구토, 배뇨장애, 녹내장에 의한 시력장애, 항생 물질에 의한 청각장애 또는 식중독의 치료제 또는 예방제.
- [0052] [33] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 감염성 뇌척수염, 뇌혈관성 치매, 수막염에 의한 치매 또는 신경 증상의 치료제 또는 예방제.
- [0053] [34] 상기 [1]에 기재한 결정을 함유하여 이루어진 탈수성 질환의 치료제 또는 예방제.
- [0054] [35] 감염성 뇌척수염이 HIV성 뇌척수염인 상기 [33]에 기재한 치료제 또는 예방제.
- [0055] [36] 탈수성 질환이 뇌염, 급성 산재성 뇌척수염, 다발성 경화증, 급성 다발성 근신경염, 기관발레 증후군, 만성 염증성 탈수성 다발 신경장애, Marchifava-Bignami병, 중심성 교연수 붕괴증, 시신경 척수염, 데빅병, 발로병, HIV성 척수병증, HTLV성 척수병증, 진행성 다소성 백질뇌증 또는 2차성 탈수성 질환인 상기 [34]에 기재한 치료제 또는 예방제.
- [0056] [37] 2차성 탈수성 질환이 CNS 에리테마토데스, 결절성 다발 동맥염, 웨그렌 증후군, 사르코이도시스 또는 괴리성 뇌혈관염인 상기 [36]에 기재한 치료제 또는 예방제.

[0057] **발명의 효과**

[0058] 본 발명에 의해 화합물 1을 단일 결정형으로 하여 용이하게 공업적 규모로 제조하는 것이 가능해졌다. 본 발명의 결정은 대전성을 갖지 않는 등 양호한 물성을 가지며, 신경 변성 질환 등의 치료제 또는 예방제의 유효 성분으로서 사용하는 데 적합하다.

실시예

[0071] 이하 본 발명의 내용에 대해서 상세히 설명한다.

[0072] 본 명세서에 있어서 「3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정」이란, 결정수를 함유하는 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 결정이라면, 이 결정 속에 함유되는 결정수의 양은 특별히 한정되지 않고, 결정수의 일부를 결손하고 있어도 좋으며, 또한 부착수와 공존하고 있는 형태도 포함된다.

[0073] 이 「3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정」으로서 적합하게는 1분자의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온에 대하여 1/2~1분자의 결정수를 가지며, 또한 0~1/4분자의 부착수를 포함하고 있어도 좋고, 결정수 중 0~1/2분자의 수화물을 결손하고 있어도 좋은 결정 형태를 의미하며, 예컨대, 하기 (1) 내지 (5) 등을 의미한다.

[0074] (1) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 3/4수화물의 결정,

[0075] (2) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 1수화물(1/4의 결정수를 결손)의 결정,

[0076] (3) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 1/2수화물의 결정 및 1/4의 부착수가 공존하고 있는 형태,

[0077] (4) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 1/2수화물의 결정, 및

[0078] (5) 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 1수화물의 결정.

[0079] 본 발명의 결정은 이하의 특징을 갖는 화합물 1의 수화물 결정이다[분말 X선 회절 패턴, 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)의 각 측정 조건은 특별히 한정되지 않지만, 하기에 기재한 분말 X선 회절 패턴의 측정 조건, 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)의 측정 조건에서 측정하는 것이 바람직함].

[0080] (1) 분말 X선 회절에 있어서 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 에서 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0081] (2) 분말 X선 회절에 있어서 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0082] (3) 분말 X선 회절에 있어서 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 및 12.5° 에서 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0083] (4) 분말 X선 회절에 있어서 하기 도 4 또는 하기 표 5에 기재한 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)로 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0084] (5) 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0085] (6) 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 및 $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0086] (7) 적외 흡수 스펙트럼(KBr법)에 있어서, 하기 도 1 또는 하기 표 2에 기재한 파수에서 흡수 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정.

[0087] 이들 분말 X선 회절에 있어서의 특징적 피크는 특허 문헌 1에 개시한 제조 방법에 의해 얻어진 결정(하기 참고 예 A1, 하기 표 4, 하기 도 3)에서는 관찰되지 않는다.

[0088] 일반적으로, 분말 X선 회절에 있어서의 회절 각도(2θ)는 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위 내에서 오차가 생길 수 있기 때문에, 상기한 회절 각도의 값은 $\pm 0.2^\circ$ 정도의 범위 내의 수치도 포함하는 것으로서 이해될 필요가 있다. 따라서, 분말 X선 회절에 있어서의 피크의 회절 각도가 완전히 일치하는 결정뿐만 아니라, 피크의 회절 각도가 $\pm 0.2^\circ$ 정도의 오차로 일치하는 결정도 본 발명에 포함된다.

- [0089] [수화물 결정]
- [0090] 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $8.5^\circ \sim 8.9^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하며, 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $12.3^\circ \sim 12.7^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0091] 본 명세서에 있어서 「파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」란, 「파수 $1587 \sim 1589 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0092] 본 명세서에 있어서 「파수 $1588 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 및 $751 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」란, 「파수 $1587 \sim 1589 \text{ cm}^{-1}$ 및 $750 \sim 752 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0093] 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 146.7 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서에 기재한 조건과 실질적으로 동일한 조건에서 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 146.7 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 123.3 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서에 기재한 조건과 실질적으로 동일한 조건에서 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 123.3 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라는 것을 의미한다.
- [0094] [I형 무수물 결정]
- [0095] 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $10.1^\circ \sim 10.5^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하며, 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $18.9^\circ \sim 19.3^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0096] 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 149.0 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서와 실질적으로 동일한 조건에서 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 149.0 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 125.6 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서와 실질적으로 동일한 조건에서 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 125.6 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라는 것을 의미한다.
- [0097] [V형 무수물 결정]
- [0098] 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.7° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $16.5^\circ \sim 16.9^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하고, 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.9° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $12.7^\circ \sim 13.1^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하며, 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 24.9° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $24.7^\circ \sim 25.1^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0099] 본 명세서에 있어서 「파수 $1658 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」란, 「파수 $1657 \sim 1659 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0100] 본 명세서에 있어서 「파수 $501 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」란, 「파수 $500 \sim 502 \text{ cm}^{-1}$ 에서 흡수 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0101] 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 145.9 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서와 실질적으로 동일한 조건에서 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 145.9 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에 있어서 「화학 시프트 약 137.7 ppm 에서 피크를 갖는다」란, 「통상의 측정 조건, 혹은 본 명세서와 실질적으로 동일한 조건으로써 ^{13}C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 행하여, 화학 시프트 137.7 ppm 과 실질적으로 동등한 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.
- [0102] [III형 무수물 결정]
- [0103] 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 23.7° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $23.5^\circ \sim 23.9^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하고, 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 25.0°

에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $24.8^\circ \sim 25.2^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하며, 본 명세서에 있어서 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.7° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $5.5^\circ \sim 5.9^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미하고, 「회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.5° 에서 회절 피크를 갖는다」란, 「회절 각도(2θ) $9.3^\circ \sim 9.7^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는다」라고 하는 것을 의미한다.

- [0104] 본 명세서에 있어서 「알킬케톤계 용매」란, 아세톤 또는 메틸에틸케톤 등의 디알킬케톤인 유기 용매를 의미하며, 적합하게는 아세톤이다.
- [0105] 본 명세서에 있어서 「알코올계 용매」란, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 C_{1-6} 알코올인 유기 용매를 의미하며, 적합하게는 메탄올 또는 1-프로판올이다.
- [0106] 본 명세서에 있어서 「감압」이란, 760 mmHg 이하라면 특별히 한정되지 않지만, 적합하게는 760 mmHg \sim 0.1 mmHg 이고, 보다 적합하게는 50 mmHg \sim 0.1 mmHg이며, 더욱 적합하게는 30 \sim 5 mmHg이다.
- [0107] [수화물 결정의 일반 제조 방법]
- [0108] 본 발명의 수화물 결정은 상기 특허 문헌 1(국제 공개 제01/96308호 팜플렛)의 실시예 7 또는 하기 제조예 3에 따라 화합물 1을 제조하고, 이 화합물 1을 특정한 용매 속에서 가열 용해하며, 교반 하에 냉각시켜 정석함으로써, 공업적 규모로 안정되게 제조할 수 있다.
- [0109] 정석에 사용하는 화합물 1은 어떠한 형태라도 좋고, 수화물이어도 무수물이어도 좋고, 비정질이어도 결정질(복수의 결정 다형으로 이루어진 것을 포함함)이어도 좋으며, 이들의 혼합물이어도 좋다.
- [0110] 정석에 사용하는 용매는 알코올계 용매, 알킬케톤계 용매 및 물로 이루어진 군에서 선택되는 1개의 용매 또는 2개의 용매의 혼합 용매를 들 수 있고, 바람직하게는 아세톤 및 물의 혼합 용매이다.
- [0111] 아세톤 및 물의 혼합 용매를 사용하는 경우의 혼합비(용량비)는 바람직하게는 37:3 \sim 24:16이며, 보다 바람직하게는 9:1 \sim 7:3이고, 더욱 바람직하게는 약 8:2이며, 가장 적합하게는 아세톤과 물(9:1)의 혼합 용매에 용해한 후, 물을 첨가하여 아세톤과 물(8:2)의 용액으로 한 혼합 용매이다.
- [0112] 또한, 용매의 사용량은 화합물 1이 가열에 의해 용해하는 양을 하한으로 하고, 결정의 수량이 현저히 저하하지 않는 양을 상한으로 하여 적절하게 선택할 수 있지만, 바람직하게는 화합물 1의 중량에 대한 용량비로 10 \sim 50배량(v/w)이다. 결정화 용매의 양으로서 바람직하게는 30 \sim 50배량(v/w)이며, 보다 바람직하게는 결정화 용매로서 아세톤과 물(9:1)을 이용하는 경우에는 약 40배량(v/w)이고, 결정화 용매로서 아세톤과 물(8:2)을 이용하는 경우에는 약 45배량(v/w)이다.
- [0113] 화합물 1을 가열하여 용해하는 온도는 용매에 따라 화합물 1이 용해되는 온도를 적절하게 선택하면 좋지만, 바람직하게는 결정화 용매의 환류 온도 \sim 50 $^\circ$ C이며, 보다 바람직하게는 65 \sim 55 $^\circ$ C이다.
- [0114] 정석시의 냉각 속도를 바꾸면, 형태가 다른 결정(다형)을 부여할 수 있기 때문에, 결정의 품질이나 입도 등에 미치는 영향을 고려하여 적절하게 냉각 속도를 조정하여 실시하는 것이 바람직하고, 바람직하게는 40 \sim 5 $^\circ$ C/시간의 속도에서 냉각, 보다 바람직하게는 25 \sim 15 $^\circ$ C/시간의 속도에서 냉각시키는 것이 바람직하다.
- [0115] 또한, 최종적인 정석 온도는 결정의 수량과 품질 등으로부터 적절하게 선택할 수 있지만, 바람직하게는 10 \sim -25 $^\circ$ C이다.
- [0116] 결정 정석에 있어서, 종결정(소량의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정)을 첨가하여도 좋고, 첨가하지 않아도 좋다. 종결정을 첨가하는 온도는 특별히 규정되지 않지만, 바람직하게는 60 $^\circ$ C 이하이고, 보다 바람직하게는 55 \sim 0 $^\circ$ C, 더욱 바람직하게는 55 \sim 35 $^\circ$ C이며, 가장 바람직하게는 약 40 $^\circ$ C이다.
- [0117] 정석한 결정을 통상의 여과 조작으로 분리하고, 필요에 따라 용매로 세정하며, 더 건조시켜 원하는 결정을 얻을 수 있다. 결정의 세정에 사용하는 용매는 정석 용매와 공통이지만, 바람직하게는 아세톤-물(9:1 \sim 1:1)의 혼합 용매이고, 더욱 바람직하게는 아세톤-물(약 1:1)의 혼합 용매이다.
- [0118] [결정의 건조 방법]
- [0119] 여과 조작으로 분리한 결정은 적절하게 대기 하에 방치함으로써, 또는 가열에 의해 건조시킬 수 있다.
- [0120] 건조 시간은 잔류 용매가 소정의 양을 하회할 때까지의 시간을 제조량, 건조 장치, 건조 온도 등에 따라 적절하

게 선택하면 좋다. 또한, 건조는 통풍 하에서도 감압 하에서도 행할 수 있다. 감압도는 제조량, 건조 장치, 건조 온도 등에 따라 적절하게 선택하면 좋다. 얻어진 결정은 건조시킨 후, 필요에 따라 대기 중에 방치할 수도 있다.

- [0121] 상기한 방법에 의해 얻어진 결정은 단일한 결정형으로 이루어지고, 이 결정 형은 안정되어서 쉽게 다른 결정형이나 비정질로 전이하는 일이 없으며, 또한 흡습성도 없는 등의 양호한 물성을 갖고 있어 제제화에도 적합하다.
- [0122] 화합물 1의 신경 변성 질환 등의 치료제로서의 사용에 관해서는 특허 문헌 1에 상세히 개시되어 있고, 마찬가지로 본 발명의 결정은 신경 변성 질환 등의 치료제의 유효 성분으로서 사용할 수 있다. 특허 문헌 1에 개시한 전부를 참조로서 본원 명세서의 개시에 포함시킨다.
- [0123] 본 발명의 화합물을 의약으로서 사용하는 경우, 통상, 본 발명의 화합물과 적당한 첨가제를 혼화하고, 제제화한 것을 사용한다. 단, 상기는 본 발명의 화합물을 원체의 상태로 의약으로서 사용하는 것을 부정하는 것은 아니다.
- [0124] 상기 첨가제로서는 일반적으로 의약에 사용되는 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 착색제, 교미 교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 향산화제, 안정화제, 흡수촉진제 등을 들 수 있고, 소망에 따라 이들을 적절하게 조합하여 사용할 수도 있다.
- [0125] 상기 부형제로서는 예컨대 젓당, 백당, 포도당, 콘스타치, 만니톨, 소르비톨, 전분, α 화 전분, 텍스트린, 결정 셀룰로오스, 경질 무수 규산, 규산알루미늄, 규산칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 인산수소칼슘 등을 들 수 있다.
- [0126] 상기 결합제로서는 예컨대 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 트래거캔스, 젤라틴, 셀락, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 매크로골 등을 들 수 있다.
- [0127] 상기 활택제로서는 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 콜로이드실리카 등을 들 수 있다.
- [0128] 상기 붕괴제로서는 예컨대 결정 셀룰로오스, 한천, 젤라틴, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 시트르산칼슘, 텍스트린, 펙틴, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치, 카르복시메틸스타치나트륨 등을 들 수 있다.
- [0129] 상기 착색제로서는 삼이산화철, 황색 삼이산화철, 카르민, 카라멜, β -카로틴, 산화티탄, 탈크, 인산리보플라빈나트륨, 황색 알루미늄레이크 등의 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것을 들 수 있다.
- [0130] 상기 교미 교취제로서는 코코아 분말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피 분말 등을 들 수 있다.
- [0131] 상기 유화제 또는 계면활성제로서는 스테아릴트리에탄올아민, 라우릴황산나트륨, 라우릴아미노프로피온산, 레시틴, 모노스테아르산글리세린, 자당 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르 등을 들 수 있다.
- [0132] 상기 용해보조제로서는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 안식향산벤질, 에탄올, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 폴리솔베이트 80, 니코틴산아미드 등을 들 수 있다.
- [0133] 상기 현탁화제로서는 상기 계면활성제 이외에 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 친수성 고분자를 들 수 있다.
- [0134] 상기 등장화제로서는 포도당, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨 등을 들 수 있다.
- [0135] 상기 완충제로서는 인산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염 등의 완충액을 들 수 있다.
- [0136] 상기 방부제로서는 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 벤질알코올, 페네틸알코올, 데히드로아세트산, 소르브산 등을 들 수 있다.
- [0137] 상기 향산화제로서는 아황산염, 아스코르빈산, α -토코페롤 등을 들 수 있다.
- [0138] 상기 안정화제로서는 일반적으로 의약에 사용되는 것을 들 수 있다.
- [0139] 상기 흡수촉진제로서는 일반적으로 의약에 사용되는 것을 들 수 있다.
- [0140] 또한, 상기 제제로서는 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 시럽제, 트로키제, 흡입제와 같은 경구제; 좌제, 연고제,

안연고제, 테이프제, 점안제, 점비제, 점이제, 파프제, 로션제와 같은 외용제 또는 주사제를 들 수 있다.

- [0141] 상기 경구제는 상기 첨가제를 적절하게 조합하여 제제화한다. 또한, 필요에 따라 이들 표면을 코팅하여도 좋다.
- [0142] 상기 외용제는 상기 첨가제 중에서 특히 부형제, 결합제, 교미 교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 방부제, 향산화제, 안정화제 또는 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다.
- [0143] 상기 주사제는 상기 첨가제 중에서 특히 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 향산화제, 안정화제 또는 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다.
- [0144] 본 발명의 화합물을 의약으로서 사용하는 경우, 그 사용량은 증상이나 연령 등에 따라 다르지만, 통상, 경구제의 경우에는 0.05~10 mg(바람직하게는 0.1~5 mg), 외용제의 경우에는 0.01~10 mg(바람직하게는 0.05~5 mg), 주사제의 경우에는 0.01~5 mg을 1일 1회 투여 또는 2~6회로 나누어 사용한다. 또한, 상기 경구제 및 주사제에 대해서는 실제로 투여하는 값을 나타내고, 또한, 외용제에 대해서는 실제로 생체에 흡수되는 값을 나타내고 있다.
- [0145] 본 발명의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정(화합물 1)을 함유하는 사람에 대한 치료 또는 예방 등에 이용하기 위한 제제는 제제학적으로 일반적으로 이용되고 있는 방법에 의해 얻을 수 있지만, 구체적 제제 처방의 예를 이하에 나타낸다.
- [0146] 본 발명 화합물 (3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온), 젓당, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 혼합한 후, 폴리비닐피롤리돈을 적량의 정제수에 용해한 것을 이용하여 습식 조립하였다. 이 조립물을 건조시킨 후, 정립(整粒)하고, 얻어진 과립에 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스와 스테아르산마그네슘을 넣어 혼합한 후, 타정(打錠)하였다. 얻어진 정제에 코팅 기재(히드록시프로필메틸셀룰로오스, 탈크, 매크로골 6000, 산화티탄 및 황색 삼이산화철의 혼합물)의 수용액에 의해 필름 코팅을 행하였다. 1정 당의 각 사용 원료의 양을 하기 표에 나타낸다.

표 1

사용 원료	사용 목적	0.5 mg정	1.0 mg정	2.0 mg정
본 발명 화합물*1	도약	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg
젓당	부형제	80.0 mg	79.5 mg	78.5 mg
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	붕괴제	9.0 mg	9.0 mg	9.0 mg
폴리비닐피롤리돈	결합제	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	붕괴제	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
스테아르산마그네슘	활택제	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg
정제수	용매	적량	적량	적량
코팅 기재*2	코팅제	5.0 mg	5.0 mg	5.0 mg
정제수	용매	적량	적량	적량
합계		105 mg	105 mg	적량

[0148] * 1 : 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정)

[0149] * 2 : 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 탈크, 매크로골 6000, 산화티탄 및 황색삼이산화철의 혼합물

실시예

[0151] 이하의 실시예에 의해 본 발명을 상세히 또한 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되지 않는다.

제조예 1

5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성



[0154]

[0155] 5-(2-피리딜)-1,2-디히드로피리딘-2-온(W02004/009553)(7.33 kg), 트리페닐보록신(9.0 kg),

아세트산구리(무수)(0.80 kg), 물(0.50 kg), 피리딘(7.1 kg), N,N-디메틸포름아미드(66.7 kg)의 혼합물을, 반응 용기 내를 질소 치환한 후, 내부 온도 28℃에서 1시간 교반하였다.

[0156] 반응 용기 안으로 9% 산소 농도로 질소에 의해 조정된 공기를 30 l/min의 속도로 불어넣으면서 반응 혼합물을 39℃~40℃(내부 온도)에서 16시간 교반하여 반응 혼합물 1A를 얻었다.

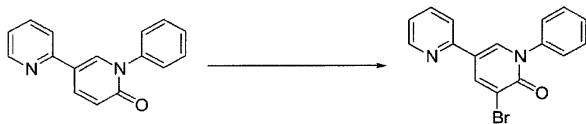
[0157] 물(191 kg), 25% 암모니아수(85.8 kg)를 별도의 반응 용기에 넣고, 냉수로 8.7℃까지 냉각시킨 후, 상기한 반응 혼합물 1A를 3분간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉수로써 냉각 하에 4시간 교반하였다. 반응 혼합물 중의 석출물을 원심분리기로 여과하여 취하고, 여과 찌끼를 물 65 kg으로 세정하였다.

[0158] 석출물, 물(97 kg), 25% 암모니아수(43.5 kg)를 반응 용기에 투입하고, 25℃의 온수로 보온하여 1시간 교반하였다. 반응 혼합물 중의 석출물을 원심분리기로 여과하여 취하고, 여과 찌끼를 물 32.6 kg으로 세정한 후, 감압 건조(60℃, 18시간)를 행하여 5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 9.6 kg을 얻었다.

[0159] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.50(m, 1H), 8.36(d, 1H), 8.29(dd, 1H), 7.90(d, 1H), 7.80(ddd, 1H), 7.56-7.45(m, 5H), 7.27(dd, 1H), 6.62(d, 1H).

[0160] **제조예 2**

[0161] **3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성**



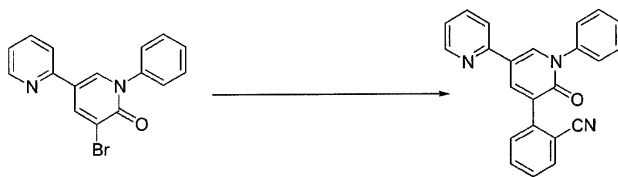
[0162]

[0163] 10 l 반응 용기 안에 5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(200 g), N-브로모호박산이미드(157.7 g), 아세트산에틸(4 l)을 첨가하여 반응 혼합물을 질소 기류 하 30℃(외부 온도)에서 9시간 20분 교반하였다. 이 반응 혼합물 속으로 3% 하이드로실파이트 수용액(2 l), 톨루엔(2 l)을 첨가한 후, 55℃(외부 온도)에서 30분 교반하였다. 반응 후, 반응 혼합물 중의 수층(하층)을 분리하고, 계속해서 유기층의 수세(물 2 l)를 4회 행하여 교반 감압 하에 용매를 증류 제거하였다.

[0164] 그 후, 1,2-디메톡시에탄(4 l)을 더 첨가하여 감압 농축을 행하고, 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 조체(粗體)를 얻었다.

[0165] **제조예 3**

[0166] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성**



[0167]

[0168] 상기 제조예 2에 있어서 농축 잔류물로서 얻어진 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 조체의 전량이 들어있는 반응 용기에 2-(1,3,2-디옥사보리란-2-일)벤조니트릴(214.9 g), 아세트산팔라듐(3.44 g), 트리페닐포스핀(16.07 g), 요드화제1구리(7.29 g), 1,2-디메톡시에탄(3.1 l), 탄산칼륨(158.8 g)을 첨가하여 질소 분위기 하에서 70℃(외부 온도), 30분 가열 교반하고, 계속해서 4시간, 가열 환류 하에서 교반하였다.

[0169] 그 후, 반응 혼합물 속으로 70℃(외부 온도) 아세트산에틸(2.5 l)을 첨가하여 10분 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 찌끼를 아세트산에틸(2.5 l)로 더 세정하였다. 이 여액 전부를 반응 용기로 옮기고, 12.5% 암모니아수(5 l)를 더 첨가하여 60℃(외부 온도)에서 53분 교반하였다. 반응 혼합물 중의 하층(수층)을 분리하였다. 남은 유기층 속으로 5% 식염수(2.5 l), 25% 암모니아수(2.5 l)를 첨가하여 교반한 후, 하층(수층)을 분리하고, 남은 유기층 속으로 5% 식염수(5 l)를 더 첨가하여 교반한 후, 하층(수층)을 분리하였다. 남은 유기층을 감압 농축하고, 그 후 아세톤 4 l를 첨가하여 감압 농축을 행하였다.

- [0170] 이 잔류물에 아세톤(7.2 ℓ), 물(0.8 ℓ)을 첨가하여 60℃(외부 온도)에서 1시간 10분 교반하여 용해하였다. 계속해서 38℃(외부 온도)에서 18분간 교반 냉각시켰다. 반응 혼합물 속으로 내부 온도 40℃에서 종결정(3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정) 1 g을 첨가하여 35℃(외부 온도)에서 30분간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30분마다 외부 온도를 5℃씩 낮추고, 외부 온도 10℃에서는 17시간 교반하였다.
- [0171] 교반 하, 반응 혼합물 속으로 물(2.29 ℓ)을 3시간 10분에 걸쳐 적하하고, 적하한 후, 1시간 20분 더 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 찌꺼기를 50% 아세톤-물 2 ℓ로 세정하여 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(526.28 g)을 습체로서 얻었다(건조 중량으로서 168.3 g).
- [0172] **습체 중의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 건조 중량의 환산**
- [0173] 얻어진 습체 4.378 g을 칭량하고, 50℃에서 4시간 감압 건조를 행하여 1.4005 g의 건조 분체를 얻었다.
- [0174] 건조 중량 환산치=(1.4005/4.378)×526.28=168.3 g
- [0175] **습체 중의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 습체 중의 아세톤 및 물의 중량의 계산**
- [0176] 얻어진 습체의 이하의 조건의 가스 크로마토그래피 분석에 의해 제조예 3에서 얻어진 습체 중, 아세톤 168 ml, 물 186 ml가 함유되어 있는 것을 확인하였다.
- [0177] 가스 크로마토그래피 분석 조건:
- [0178] 칼럼: DB-WAX(30 m×0.53 mm, 1 μm); 검출기 TCD; 오븐 온도 60℃(8분), 60-180℃(70℃/분), 180℃(5분); 검출기 온도 210℃; 입구 온도 150℃; 칼럼 유속 5.0 ml/분
- [0179] 분할비 1:4; 주입량 2 μl
- [0180] **실시예 1X**
- [0181] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정)의 결정화**
- [0182] 상기 제조예 3에 있어서 습체로서 얻은 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(526.28 g)을 10 ℓ 플라스크에 투입하여 아세톤 5890 ml와 물 490 ml로 조제한 아세톤수 중 5.5 ℓ를 첨가하여 가열하고, 용해 후 여과하였다. 남은 상기 아세톤수 전량으로 10 ℓ 플라스크와 여과 찌꺼기를 세정하면서, 여액 전부를 10 ℓ 플라스크로 옮겼다.
- [0183] 이 혼합물을 외부 온도 40℃에서 교반하여 내부 온도가 40℃가 되고 나서, 외부 온도를 35℃로 하고, 계속해서 혼합물 속에 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 수화물 842 mg을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후에, 외부 온도를 30℃로 변경하고, 이후 30분 후에 외부 온도를 25℃로 변경하며, 이후 30분마다 5℃씩 외부 온도를 낮추어 외부 온도 15℃까지 낮추었다. 혼합물을 외부 온도 15℃에서 30분간 교반한 후에, 외부 온도를 8℃로 더 낮추어 1시간 교반하였다.
- [0184] 혼합물 속으로 11℃(내부 온도)에서 물 842 ml를 1시간 10분에 걸쳐 적하하여 첨가하였다. 적하 종료 1시간 후에 외부 온도를 0℃로 변경하고, 혼합물을 40분 교반한 후, 외부 온도를 -20℃로 더 낮추어 15시간 교반하였다.
- [0185] 혼합물 중의 석출물을 여과하여 취하고, 그 석출물을 50% 아세톤수(1700 ml)로 세정한 후, 50분간 통풍 건조를 행하였다. 계속해서, 이 석출물을 진동 건조기로 감압 하 40℃에서 11시간 건조시키고, 60℃에서 3시간 더 건조시켰다.
- [0186] 건조기 온도를 실온까지 냉각시킨 후, 건조기 내를 950 hpa, 4시간 외기를 흡인하여 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정) 172.4 g을 얻었다.
- [0187] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.57(m, 1H), 8.53-8.52(d-like, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.86-7.81(t-like, 1H), 7.79-7.76(t-like, 1H), 7.72(d, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.31-7.28(m, 1H).
- [0188] 잔류 팔라듐 15 ppm
- [0189] 참고예 A1

[0190] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정의 제조(II형 무수물 결정)**

[0191] W001/96308호, 실시예 7에 기재한 반응 처리후의 사용 방법과 마찬가지로 이하와 같이 실시하였다. 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(별칭: 2-(2-옥소-1-페닐-5-(피리딘-2-일)-1,2-디히드로피리딘-3-일)벤조니트릴)의 합성 방법은 W001/96308호 안의 실시예 7 및 상기 제조예 3에 기재되어 있다.

[0192] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(8 g)을 넣어 아세트산에틸(400 ml)을 가했다. 이것을 60℃의 온욕에서 가열하고, 아세트산에틸(160 ml)을 더 첨가하여 70℃의 온욕에서 가열하여 고체를 용해시켰다. 이 용액에 n-헥산(80 ml)을 첨가한 후, 감압 하에 용매를 증류 제거하여 7.7 g의 담황색 분말을 얻었다.

[0193] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59-8.57(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H,), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.73-7.71(d-like, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.30(dd, 1H).

[0194] **실시예 B1**

[0195] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정의 제조(수화물 결정)**

[0196] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(7 g)을 500 ml 가지형 용기에 취하고, 아세톤 252 ml와 물 28 ml로 조제한 90% 아세톤수 280 ml를 첨가하여 수욕 배스에서 가열 교반하여 환류 하(수욕 65℃)에 용해하였다. 용해 확인 후, 수욕을 50℃로 냉각시키고, 물 35 ml 첨가한 후, 내부 온도 50℃에서 종결정(소량의 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정) 140 mg 첨가하여 항온조를 이용하여 약 35℃/시간의 냉각 속도로 -20℃까지 냉각시켰다. -20℃에서 1시간 교반한 후, 석출한 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조(외부 온도 30℃ 1시간, 60℃, 2시간)시켜 얻어진 건조 분말 6.3 g을 샤알레로 옮겨, 17시간 대기 중(습도 방치 전 55.4%, 하룻밤 후 61.6%)에서 방치시켜 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정 6.2 g을 얻었다.

[0197] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.57(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.73-7.71(d-like, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.30(dd, 1H).

[0198] **실시예 C1**

[0199] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정의 제조(V형 무수물 결정)**

[0200] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정) 9 g을 500 ml 용기에 취하고, 아세톤 360 ml를 첨가하여 가열 환류 하(수욕 70℃)에 교반하였다.

[0201] 용해 후, 이 혼합물을 흡인 여과하고, 여액을 상압, 75℃에서 농축하여 고화시켰다. 고화물을 유발로 미세화한 후, 아세톤 216 ml와 물 54 ml로 조제한 아세톤 수용액을 첨가하였다.

[0202] 이 혼합물을 가열 환류 하(수욕 75℃)에 교반하고, 용해한 후, 가열 환류 하에 2시간 40분 더 교반하였다. 계속해서, 이 혼합물 수욕의 온도(외부 온도)를 10℃/시간의 냉각 속도로 실온까지 냉각시켜 나가서 실온 하에서 16시간 교반하였다.

[0203] 반응 혼합물 중의 석출물을 흡인 여과하여 취하고, 계속해서 감압 건조(외부 온도 20℃에서 40분, 외부 온도 60℃에서 3시간)시켜 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정 7.2 g을 얻었다.

[0204] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61-8.57(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.31-7.28(m, 1H).

[0205] **실시예 D1**

[0206] **3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정의 제조(I형 무수물 결정)**

[0207] 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정) 8 g을 1 l 용기에 취하고, 아세트산에틸 480 ml를 첨가하여 가열 환류 하(오일 배스)에 교반하여 용해시켰다. 가열을 멈추고, 오일 배스에서 처리한 채로(서냉 하) 계속해서 교반하였다. 내부 온도가 50.9℃가 된 시점에서 혼합물 속으로 종결정(3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정) 0.2 g을 첨가하고, 계속해서, 내부 온

도가 31.3℃가 될 때까지 계속해서 교반하였다. 혼합물을 얼음욕 속에서 2시간 더 교반하고, 석출한 결정을 여과하여 취하여 계속해서 통풍 건조(50℃/18시간)를 행하여 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로 피리딘-2-온의 무수물 결정 5.8 g을 얻었다.

[0208] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.78(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.32- 7.27(m, 1H).

[0209] **물 또는 물: 에탄올(1:1) 혼액 존재 하에서의 혼합 조작용 있어서의 물리적 안정성**

[0210] (사용 방법)

[0211] 각 결정 약 150 mg을 마노 유발에 채취하여 물(혹은 물:에탄올(1:1) 혼액)을 적하하면서 실온에서 수분간 혼합 조작용 행한다. 계속해서, 약 60℃에서 2~3시간 건조시킨다.

[0212] (결과)

[0213] 분말 X선 회절로부터, 참고예 A1에서 얻어지는 결정은 상기 물 또는 물:에탄올(1:1) 혼액 존재 하에서의 혼합 조작용 있어서, 결정의 형태가 변화하고, 실시예 D1과 동일한 결정 형태의 것이 증가하게 되는 것을 발견하였다.

[0214] 분말 X선 회절로부터, 실시예 B1, 실시예 C1, 실시예 D1에서 얻어지는 각 결정은 결정의 형태의 변화는 보이지 않고, 상기 물 또는 물:에탄올(1:1) 혼액 존재 하에서의 혼합 조작용 있어서 물리적으로 안정된 것이 발견되었다.

[0215] **온도 및 습도의 변화가 수화물 결정에 미치는 영향**

[0216] (장치)

[0217] 리가꾸 X선 DTA 시스템: RINT-2000(가부시킴이샤 리가꾸 제조)

[0218] (사용 방법)

[0219] 실시예 B1에서 얻어진 결정(수화물 결정)을 마노 유발로 분쇄한 후 13 mm 직경 유리관에 샘플링하여 각 온도 및 습도 조건 하에서의 시료에 대해서 이하의 조건에 의해 측정을 행하였다.

[0220] 사용 X선: CuK α 선

[0221] 관 전압: 40 kV

[0222] 관 전류: 200 mA

[0223] 발산 슬릿: 1/2 deg

[0224] 수광 슬릿: 0.3 mm

[0225] 산란 슬릿: 1/2 deg

[0226] 주사 속도: 2° /분

[0227] 주사 스텝: 0.01°

[0228] 측정 범위(2 θ): 5~40°

[0229] 측정 온도를 이하와 같이 변화시켜 각 온도에 있어서의 분말 X선 회절 패턴을 측정하였다: 30→ 40→ 50→ 60→ 70→ 80→ 100→ 70→ 60→ 50→ 40→ 30℃.

[0230] (결과)

[0231] 수화물 결정의 상기 각 온도에 있어서의 분말 X선 회절 패턴을 도 11에 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴의 변화로부터, 실시예 B1 기재의 결정(수화물 결정)은 약 60℃ 이상에서 실시예 E1 기재와 동일한 결정(III형 무수물 결정)으로 전이하지만, 온도를 낮추면 다시 수화물 결정으로 되돌아가는 것이 확인되었다.

[0232] 측정 습도를 이하와 같이 변화시켜 각 습도에 있어서의 분말 X선 회절 패턴을 측정하였다: 4→ 5→ 10→ 15→ 20→ 50→ 90→ 50→ 15→ 5% RH(상대 습도).

- [0233] (결과)
- [0234] 수화물 결정의 상기 각 습도에 있어서의 분말 X선 회절 패턴을 도 12에 나타낸다. 분말 X선 회절 패턴의 변화로부터, 습도 10% RH 부근을 경계로 하여 수화물 결정 패턴과 III형 무수물 결정 패턴이 가역적으로 관측되었다. 실시예 B1에 기재한 결정(수화물 결정)은 약 10% RH 이하의 습도 하에서 III형 무수물 결정으로 변화하지만, 약 10% RH 이상의 습도 하로 함으로써, 수화물 결정이 되는 것이 확인되었다.
- [0235] 수화물 결정의 온도, 습도 변화에 따른 영향에 대한 이들의 실험 및 실시예 1X의 기재로부터, 실시예 1X에 있어서의 통풍 건조 전의 석출물의 형태가 실시예 E1 기재와 동일한 결정(III형 무수물 결정), 혹은 이 III형 무수물 결정과 수화물 결정의 혼합물로서, 이것이 수화물 결정을 제조하기 위한 유용한 중간체인 것을 발견하였다.
- [0236] **최소 착화 에너지와 폭발 하한 농도**
- [0237] (사용 방법)
- [0238] 분출식 분진 폭발 시험 장치의 시료 접시에 농도에 알맞은 양의 수화물 결정을 균등하게 올려놓았다. 1.3 리터 압력 탱크 내에 50 kPa의 압축기 에어를 저장하고, 전자 밸브에 의해 유리 원통 내로 개방하여 분진운(dust cloud)을 형성하였다. 전자 밸브의 개방으로부터 0.1초 지연되어 방전 전극에 에너지를 부여하였다. 착화의 관정은 방전 전극의 상부 100 mm에 기재하는 착화 안표선을 화염이 넘은 경우로 하였다.
- [0239] (하한 농도의 측정 조건)
- [0240] 측정실의 온도: 24℃, 습도: 49%, 압축 공기 취출(吹出) 압력: 50 kPa, 방전 개시 시간: 0.1초, 착화 시험의 반복 수: 5회, 착화 방전 에너지: 10 J
- [0241] (착화 에너지의 측정 조건)
- [0242] 측정실의 온도: 24℃, 습도: 49%, 압축 공기 취출 압력: 50 kPa, 방전 개시시간: 0.1초, 착화 시험의 반복 수: 10회
- [0243] (측정 장치)
- [0244] 분출식 분진 폭발 시험 장치(가부시키가이샤 칸쿄에이세이켄큐쇼 DES-10)
- [0245] (결과)
- [0246] 폭발 하한 농도: 160~170 g/m³
- [0247] 최소 착화 에너지: 50~100 mJ
- [0248] 분진 농도: 1250 g/m³
- [0249] **대전성**
- [0250] (사용 방법)
- [0251] 각 화합물 약 1 g을 칭량 병(직경 35 mm)에 채어 교반자[불소수지(4불화에틸렌수지)로 제조, 20 mm)를 가하여, 뚜껑을 덮어 가루를 30분 교반한다. 교반 정지와 동시에 뚜껑을 열어 분체의 정전 전위를 정전 전위 측정기로 측정한다.
- [0252] (장치)
- [0253] 스타치론-DZ3 시시도세이텐 가부시키가이샤 제조
- [0254] (결과)
- [0255] 참고예 A1의 결정: 70~100 V
- [0256] 실시예 B1의 결정: 0 V
- [0257] **적외 스펙트럼 측정**
- [0258] 실시예 B1에서 얻어진 결정의 적외 스펙트럼 측정은 일본약국방의 일반 시험법에 기재된 적외 스펙트럼 측정법의 브롬화칼륨 정제법에 따라 이하의 측정 조건에 의해 행하였다.

[0259] (장치)

[0260] 니혼분코 가부시키키가이샤 제조 FT/IR-620

[0261] 측정 범위: 4000~400 cm^{-1}

[0262] 분해능: 4 cm^{-1}

[0263] 적산 횟수: 36

[0264] 스캔 스피드: 2 mm/분

[0265] 실시예 B1에서 얻어진 결정의 적외선 흡수 스펙트럼 측정(KBr법)을 도 1에 나타내고, 실시예 C1에서 얻어진 결정의 적외선 흡수 스펙트럼 측정(KBr법)을 도 2에 나타내며, 실시예 B1에서 얻어진 결정의 흡수 피크의 파수(cm^{-1}) 및 투과율%를 표 2에 나타내고, 실시예 C1에서 얻어진 결정의 흡수 피크의 파수(cm^{-1}) 및 투과율%를 표 3에 나타낸다.

표 2

피크 번호	파수 (cm^{-1})	%T
1	3406.64	46.3391
2	2217.74	56.7481
3	1661.37	6.6427
4	1619.91	40.6542
5	1588.09	25.9365
6	1566.88	40.1575
7	1550.49	43.7805
8	1482.03	35.2300
9	1434.78	48.9801
10	1369.21	56.9666
11	1318.11	46.9775
12	1282.43	47.1779
13	1249.65	56.0844
14	1157.08	60.4468
15	1099.23	60.6605
16	899.63	68.4385
17	879.38	62.5325
18	784.89	24.6745
19	751.14	35.0064
20	730.89	57.4603
21	697.14	39.9667
22	606.50	56.3319
23	557.33	62.4188
24	505.26	58.3988

[0266]

표 3

피크 번호	파수 (cm ⁻¹)	%T
1	3447.13	50.2836
2	3066.26	49.6530
3	2221.59	49.7414
4	1657.52	1.0035
5	1618.95	24.2890
6	1585.20	11.2133
7	1565.92	26.5039
8	1549.52	26.7864
9	1476.24	17.5093
10	1434.78	36.9734
11	1368.25	45.1127
12	1318.11	29.2805
13	1266.04	36.7269
14	1247.72	39.2277
15	1157.08	52.6189
16	1135.87	64.5032
17	1097.30	55.2787
18	933.38	66.5017
19	896.74	61.6446
20	879.38	55.0085
21	785.85	14.4121
22	753.07	24.8345
23	729.92	54.7682
24	694.25	30.5167
25	630.61	61.1148
26	603.61	46.5267
27	556.36	62.4971
28	501.40	51.0929
29	443.55	67.0781

[0267]

[0268]

분말 X선 회절 패턴의 측정

[0269]

각 실시예에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 측정은 일본약국방의 일반 시험법에 기재된 분말 X선 회절 측정법에 따라 이하의 측정 조건에 의해 행하였다.

[0270]

(장치)

[0271]

리가꾸 X선 DTA 시스템: RINT-2000(가부시키키가이샤 리가꾸 제조)

[0272]

(사용 방법)

[0273]

시료에 대해서 마노 유발로 분쇄한 후 13 mm 직경 유리판에 샘플링하여 이하의 조건에 의해 측정을 행하였다.

[0274]

사용 X선: CuK 알파선

[0275]

관 전압: 40 kV

[0276]

관 전류: 200 mA

[0277]

발산 슬릿: 1/2 deg

[0278]

수광 슬릿: 0.3 mm

[0279]

산란 슬릿: 1/2 deg

[0280]

주사 속도: 1° /분

[0281]

주사 스텝: 0.01°

[0282]

측정 범위(2θ): 5~40°

[0283] 참고예 A1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 도 3에 나타내고, 실시예 B1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 도 4에 나타내며, 실시예 C1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 도 5에 나타내고, 실시예 D1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 도 6에 나타내었다.

[0284] 참고예 A1에서 얻어진 결정의 회절각(2θ)의 피크 및 강도를 표 4에 나타내고, 실시예 B1에서 얻어진 결정의 회절각(2θ)의 피크 및 강도를 표 5에 나타내며, 실시예 C1에서 얻어진 결정의 회절각(2θ)의 피크 및 강도를 표 6에 나타내고, 실시예 D1에서 얻어진 결정의 회절각(2θ)의 피크 및 강도를 표 7에 나타내었다.

[0285] 실시예 B1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴인 도 4, 표 5로부터, 실시예 B1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절에 있어서, 회절각(2θ)이 약 12.5° 인 특징적인 피크를 갖는 것을 알 수 있다.

[0286] 이것으로부터, 참고예 A1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴인 도 3, 표 4에 있어서, 회절각(2θ)이 약 12.5° 의 피크를 갖지 않고, 실시예 B1에서 얻어지는 결정과 동일한 형태의 결정은 포함하고 있지 않다고 생각된다.

[0287] **실시예 E1(III형 무수물 결정)**

[0288] 상기 실시예 B1에서 얻어진 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물 결정을 상기 분말 X선 회절 측정 조건과 같은 조건 하에서, 분말 X선 회절의 측정을 행하였다(단, 주사 속도: 2° /분, 110°C 부근에 가온 조건 하에서 측정함).

[0289] 그 분말 X선 회절 패턴을 도 7에 나타내고, 결정의 회절각(2θ)의 피크 및 강도를 표 8에 나타내었다.

표 4

피크 번호	2θ	반가폭	d 값	강도	상대강도
1	9.010	0.588	9.8067	13370	100
2	15.850	0.682	5.5867	10137	76
3	24.390	0.847	3.6465	10672	80

[0290]

표 5

피크 번호	2θ	반가폭	d 값	강도	상대강도
1	7.780	0.259	11.3542	16328	100
2	8.700	0.247	10.1555	5298	32
3	9.520	0.282	9.2825	11203	69
4	12.450	0.365	7.1037	4845	30
5	14.590	0.282	6.0663	2872	18
6	15.240	0.329	5.8090	7037	43
7	15.600	0.188	5.6757	2162	13
8	16.180	0.282	5.4735	2358	14
9	17.540	0.341	5.0521	6268	38
10	19.980	0.318	4.4403	3823	23
11	21.040	0.247	4.2189	2430	15
12	21.420	0.271	4.1449	2708	17
13	23.260	0.282	3.8210	3838	24
14	24.190	0.294	3.6762	12030	74
15	25.440	0.282	3.4983	5205	32
16	25.820	0.188	3.4477	2953	18
17	26.430	0.294	3.3695	4488	27
18	27.310	0.259	3.2629	2295	14
19	27.860	0.341	3.1997	3567	22
20	28.870	0.294	3.0900	2645	16

[0291]

표 6

피크 번호	2 θ	반가폭	d 값	강도	상대강도
1	8.000	0.259	11.0424	18318	76
2	9.160	0.259	9.6465	24045	100
3	10.000	0.294	8.8380	3002	12
4	12.870	0.259	6.8728	2838	12
5	15.140	0.247	5.8471	5210	22
6	15.950	0.282	5.5519	17707	74
7	16.720	0.306	5.2979	8272	34
8	18.370	0.271	4.8256	5460	23
9	18.820	0.235	4.7113	4523	19
10	20.650	0.259	4.2977	5878	24
11	22.150	0.318	4.0099	3967	16
12	23.100	0.224	3.8471	5378	22
13	24.320	0.365	3.6568	5333	22
14	24.930	0.306	3.5687	19343	80
15	26.280	0.271	3.3884	3737	16
16	26.860	0.282	3.3165	5103	21
17	28.010	0.306	3.1829	2182	9
18	28.660	0.294	3.1122	5767	24
19	30.410	0.259	2.9369	3333	14
20	30.900	0.282	2.8915	2363	10

[0292]

표 7

피크 번호	2 θ	반가폭	d 값	강도	상대강도
1	7.780	0.235	11.3542	20997	100
2	9.450	0.259	9.3511	7993	38
3	10.270	0.247	8.6062	6090	29
4	14.240	0.247	6.2146	3092	15
5	15.060	0.353	5.8780	6283	30
6	16.070	0.271	5.5107	16920	81
7	19.080	0.294	4.6476	7162	34
8	20.450	0.259	4.3393	3658	17
9	22.440	0.259	3.9588	3212	15
10	23.300	0.176	3.8145	5342	25
11	24.150	0.094	3.6822	7478	36
12	27.310	0.106	3.2629	4648	22

[0293]

표 8

피크 번호	2 θ	반가폭	d 값	강도	상대강도
1	5.700	0.235	15.4919	557	8
2	7.660	0.224	11.5318	6780	100
3	8.650	0.247	10.2141	1813	27
4	9.490	0.259	9.3118	3490	51
5	11.640	0.259	7.5962	1603	24
6	12.350	0.282	7.1610	1817	27
7	13.690	0.271	6.4630	1057	16
8	14.550	0.200	6.0828	1247	18
9	15.240	0.271	5.8090	1230	18
10	15.530	0.118	5.7011	717	11
11	16.110	0.141	5.4972	650	10
12	17.590	0.306	5.0378	1237	18
13	19.940	0.141	4.4491	417	6
14	21.450	0.141	4.1392	540	8
15	22.300	0.271	3.9833	750	11
16	23.700	0.247	3.7511	2560	38
17	24.960	0.235	3.5645	1783	26
18	25.420	0.106	3.5010	1173	17
19	26.150	0.259	3.4049	720	11
20	27.030	*****	3.2960	703	10
21	28.500	0.200	3.1293	670	10

[0294]

[0295] ¹³C 고체 NMR 스펙트럼의 측정

[0296] 실시예 B1, C1 및 D1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼 측정을 이하의 조건에 의해 행하였다.

- [0297] 측정 온도: 실온(~22℃)
- [0298] 기준 물질: 글리신의 카르보닐탄소(외부 기준: 176.03 ppm)
- [0299] 측정 핵: ¹³C(100.6248425 MHz)
- [0300] 펄스 반복 시간: 50초(실시에 C1, D1)
- [0301] 5초(실시에 B1)
- [0302] 펄스 모드: CP/TOSS 측정
- [0303] 실시에 B1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼을 도 8에 나타내고, 화학 시프트를 표 9에 통합하였다. 실시에 D1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼을 도 9에 나타내고, 화학 시프트를 표 10으로 하였다. 실시에 C1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼을 도 10에 나타내고, 화학 시프트를 표 11로 하였다.

표 9

화학 시프트 (ppm)	화학 시프트 (ppm)
159.8	127.8
150.8	126.5
146.7	125.8
139.4	123.3
136.6	120.8
134.9	118.4
132.7	114.6
129.0	108.8

[0304]

표 10

화학 시프트 (ppm)	화학 시프트 (ppm)
160.0	129.5
152.8	128.2
152.0	127.0
149.0	125.6
140.5	120.3
137.0	118.2
134.7	114.6
133.4	108.2
131.0	

[0305]

표 11

화학 시프트 (ppm)	화학 시프트 (ppm)
159.7	128.2
151.2	127.3
145.9	126.8
139.9	125.8
137.7	121.1
134.9	120.6
132.8	119.1
131.7	114.2
130.1	109.4
129.0	

[0306]

산업상 이용 가능성

[0307]

본 발명의 결정은 양호한 물성을 가지며, 신경 변성 질환 등의 치료제 또는 예방제의 유효 성분으로서 사용하는데 적합하다.

도면의 간단한 설명

[0059]

도 1은 실시예 B1에서 얻어진 결정의 적외선 흡수 스펙트럼(KBr법)을 나타낸 도면.

[0060]

도 2는 실시예 C1에서 얻어진 결정의 적외선 흡수 스펙트럼(KBr법)을 나타낸 도면.

[0061]

도 3은 참고예 A1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0062]

도 4는 실시예 B1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0063]

도 5는 실시예 C1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0064]

도 6은 실시예 D1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0065]

도 7은 실시예 E1에 있어서의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0066]

도 8은 실시예 B1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼을 나타낸 도면.

[0067]

도 9는 실시예 D1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼을 나타낸 도면.

[0068]

도 10은 실시예 C1에서 얻어진 결정의 ¹³C 고체 NMR 스펙트럼을 나타낸 도면.

[0069]

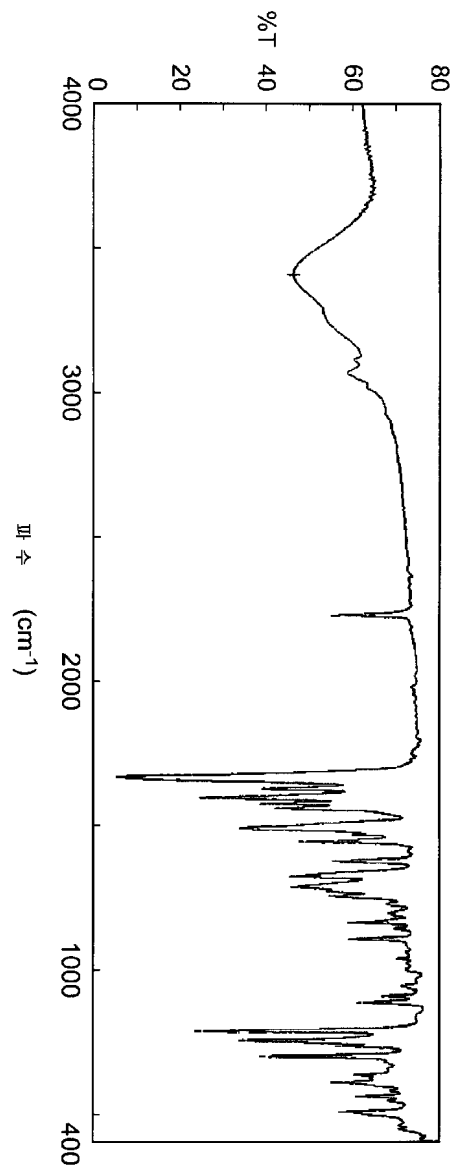
도 11은 다양한 온도에 있어서의 수화물 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

[0070]

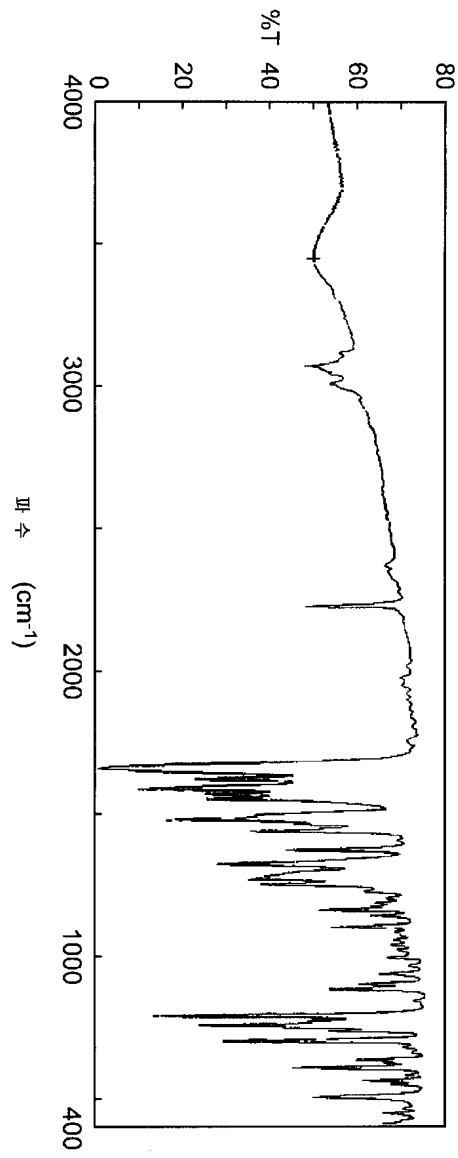
도 12는 다양한 상대 습도에 있어서의 수화물 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

도면

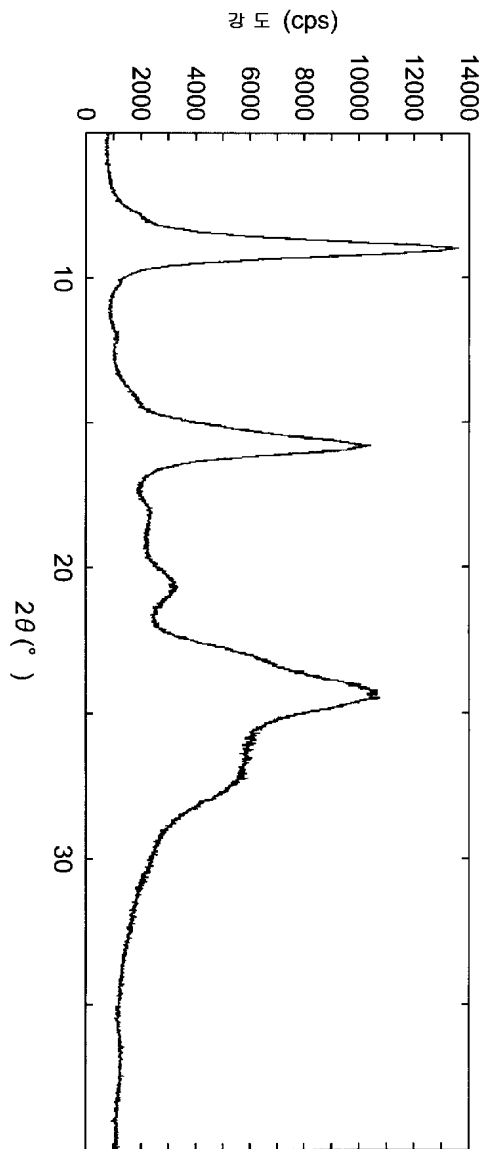
도면1



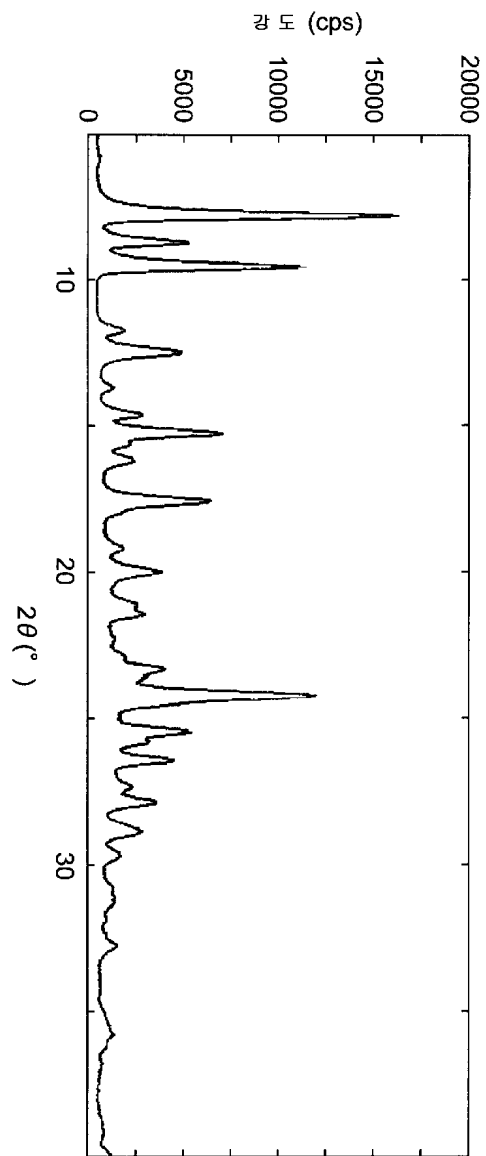
도면2



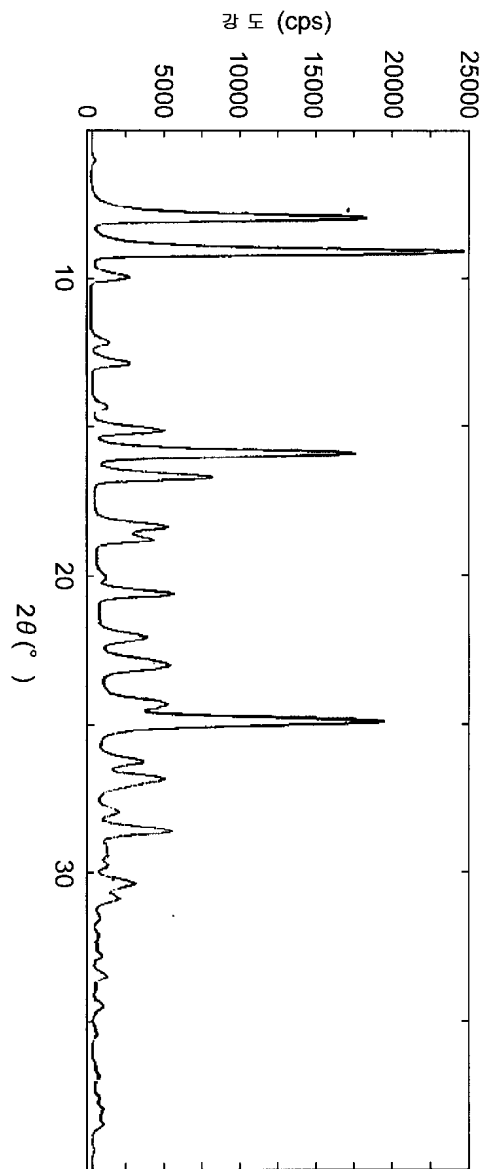
도면3



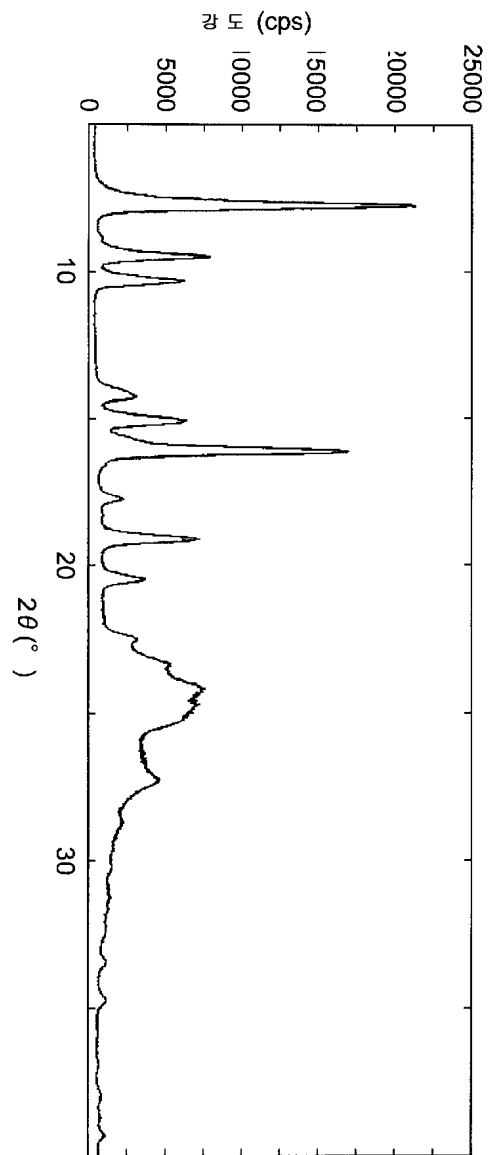
도면4



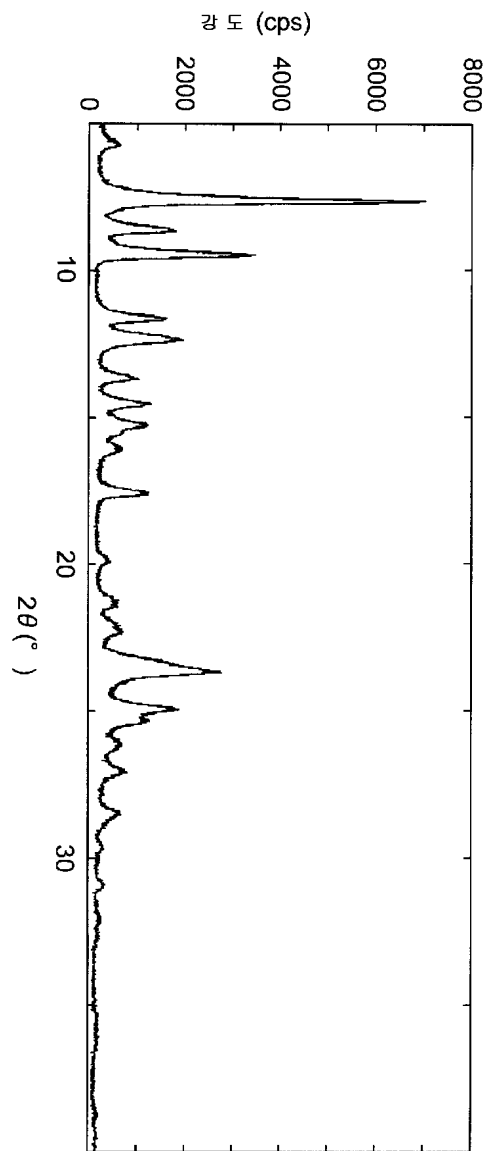
도면5



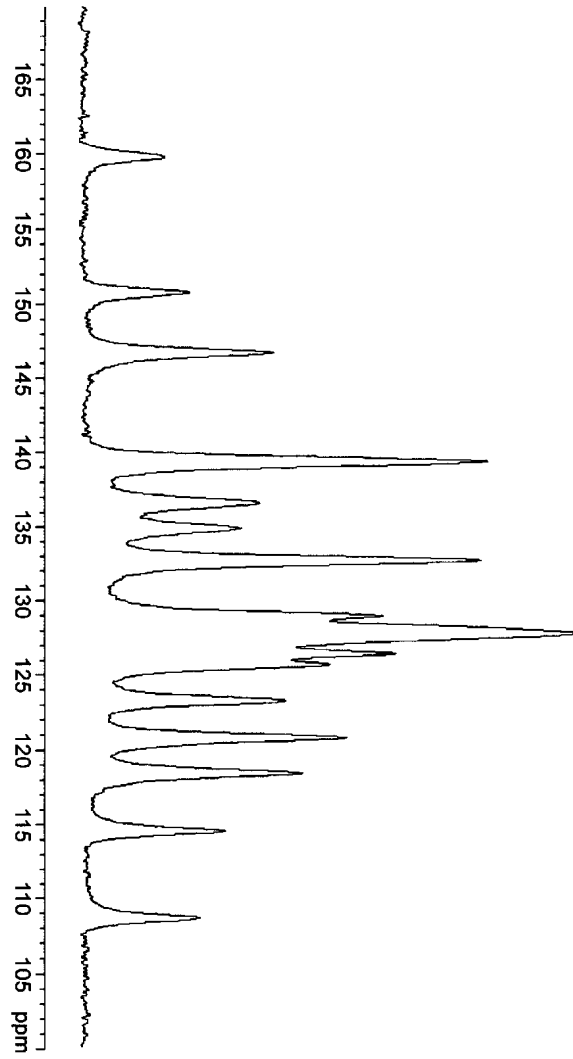
도면6



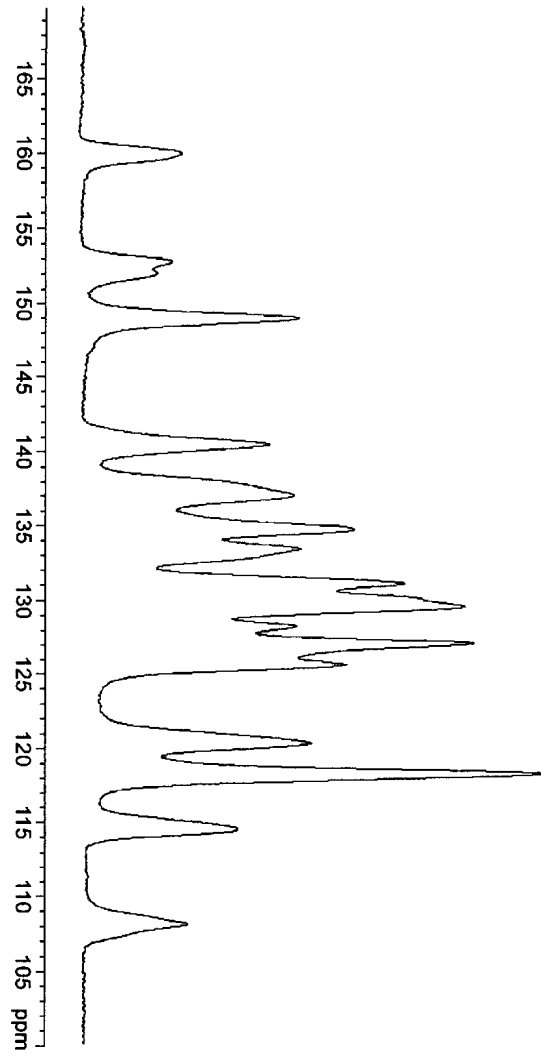
도면7



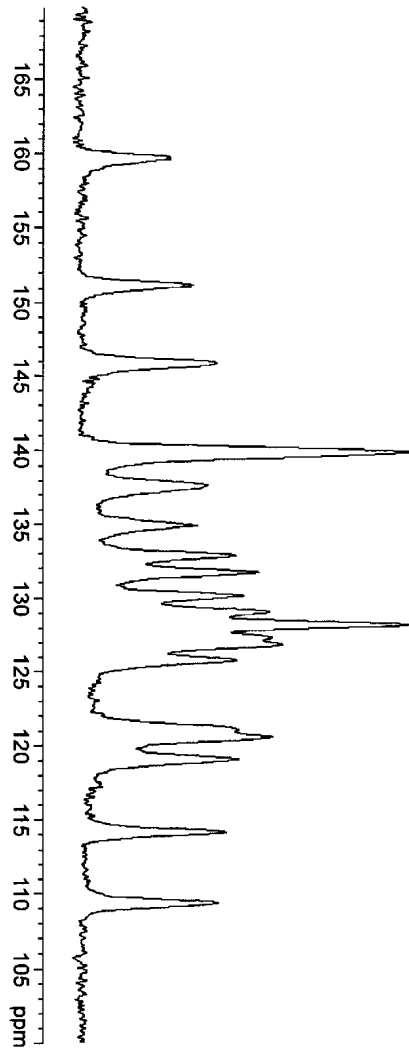
도면8



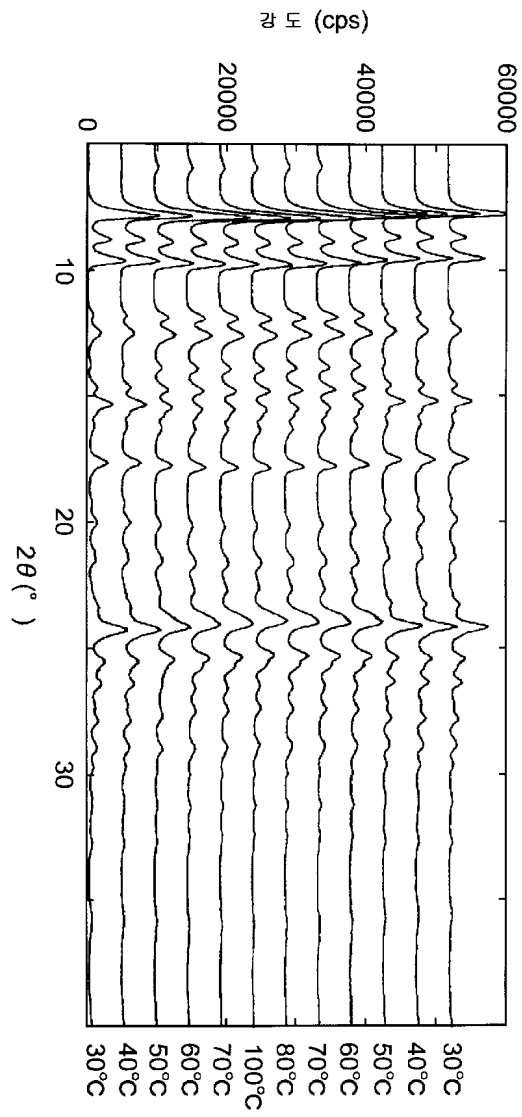
도면9



도면10



도면11



도면12

