(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0078800
(43) 공개일자 2008년08월28일

(51) Int. Cl.
C07D 213/64 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7009611
(22) 출원일자 2008년04월22일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년04월22일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/325396
국제출원일자 2006년12월20일
(87) 국제공개번호 WO 2007/072869
국제공개일자 2007년06월28일
(30) 우선권주장
JP-P-2005-00368431 2005년12월21일 일본(JP)

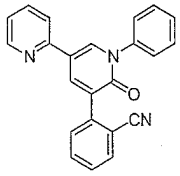
(71) 출원인
에자이 알앤드디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄쿠 코이시가와 4쵸메 6반 10고
(72) 발명자
오마에, 타카오
일본국 이바라키 300-2635 쯔꾸바시 토코다이 5쵸메 1-3 에자이가부시키가이샤 쯔꾸바 연구소 내
수가야, 유키코
일본국 이바라키 300-2635 쯔꾸바시 토코다이 5쵸메 1-3 에자이가부시키가이샤 쯔꾸바 연구소 내
(74) 대리인
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 1,2-디히드로피리딘 화합물의 비정질체

(57) 요 약

3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 비정질체.



특허청구의 범위

청구항 1

비정질의 화합물인 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온.

청구항 2

제1항에 있어서, 분말 X선 회절에 있어서 회절 피크를 갖지 않는 비정질 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 의약.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 의약 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 AMPA(α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산) 수용체 길항 작용 및/또는 카이닌산 수용체 저해 작용을 갖는 신경변성질환 등의 치료제 또는 예방제로서 유용한 1,2-디히드로피리딘 화합물(3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온)의 비정질체에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 1,2-디히드로피리딘 화합물은 AMPA 수용체 길항 작용 및/또는 카이닌산 수용체 저해 작용을 갖는 신경변성질환 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(특허 문헌 1 참조).

<3> 화합물 1에 대해서는 특허 문헌 1의 실시예 7에 제조 방법의 개시가 있지만, 「잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(아세트산에틸/헥산 1:2)로 정제하여」라고 기재되어 있을 뿐이며, 얻어진 화합물의 형태에 대해서는 개시되어 있지 않다.

<4> 특허 문헌 1: 국제 공개 제01/96308호 팜플렛

발명의 상세한 설명

<5> **발명이 해결해야 하는 과제**

<6> 의약품으로서 유용한 화합물의 결정이나 비정질 등의 각 형태의 물성은 약물의 생체이용률(bioavailability), 원약의 순도, 제제 처방 등의 큰 영향을 주기 때문에, 의약품 개발에 있어서는, 이 화합물에 관하여 어떤 결정, 비정질체가 의약품으로서 유용한지를 예측하는 것이 곤란하다. 그 때문에, 각 화합물마다 의약품으로서 유용한 여러 가지 결정형, 비정질체를 발견하는 것이 요구되고 있다.

<7> **과제를 해결하기 위한 수단**

<8> 본 발명의 발명자들은 정력적으로 연구를 거듭한 결과, JP2액(일본약국방의 붕괴 시험법에 기재한 제2액) 등의 용액에 대한 용해도가 우수한 화합물 1의 비정질을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

<9> 즉, 본 발명은 하기 [1] 내지 [14] 등을 제공하는 것이다.

<10> [1] 비정질 화합물인 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온.

<11> [2] 분말 X선 회절에 있어서 회절 피크를 갖지 않는 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물.

<12> [3] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 의약.

<13> [4] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 의약 조성물.

<14> [5] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 급성신경변성질환의 치료제 또는 예방제.

<15> [6] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 뇌혈관장해 급성기, 두부외상, 척수손상, 저산소에 의한 신경장해 또는 저혈당에 의한 신경장해의 치료제 또는 예방제.

<16> [7] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 만성신경변성질환의 치료제 또는 예방제.

<17> [8] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴무도병, 근위축성 측삭경화증 또는 척수소뇌변성증의 치료제 또는 예방제.

<18> [9] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 간질, 간성뇌증, 말초신경장해, 파킨슨증후군, 경련성마비, 통증, 신경통, 정신분열병(통합실조증), 불안, 약물의존증, 구기(嘔氣), 구토, 배뇨장해, 녹내장에 의한 시력장해, 항생물질에 의한 청각장해 또는 식중독의 치료제 또는 예방제.

<19> [10] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 감염성뇌척수염, 뇌혈관성치매, 수막염에 의한 치매 또는 신경증상의 치료제 또는 예방제.

<20> [11] 상기 [1]에 기재한 비정질 화합물을 함유하여 이루어지는 탈수성 질환의 치료제 또는 예방제.

<21> [12] 감염성뇌척수염이 HIV성 뇌척수염인 상기 [10]에 기재한 치료제 또는 예방제.

<22> [13] 탈수성질환이 뇌염, 급성산재성뇌척수염, 다발성경화증, 급성다발성근신경염, 기란발레증후군, 만성염증성 탈수성다발신경장해, 마치아파바-비그나미병(Marchifava-Bignami Disease), 중심성교연수붕괴증(中心性橋延髓崩壞症), 시신경척수염, 데빅병, 발로병, HIV성 미에로파지, HTLV성 미에로파지, 진행성다소성백질뇌증 또는 이차성탈수성질환인 상기 [11]에 기재의 치료제 또는 예방제.

<23> [14] 이차성탈수성질환이 CNS 에리테마토데스, 결절성다발동맥염, 쉐그렌증후군, 사루코이도시스 또는 괴리성뇌혈관염인 상기 [13]에 기재한 치료제 또는 예방제.

<24> **발명의 효과**

<25> 본 발명에 의해 비정질인 화합물 1을 제조하는 것이 가능해졌다. 본 발명의 비정질 화합물은 양호한 물성을 가지며, 신경변성질환 등의 치료제 또는 예방제의 유효 성분으로서 사용하기에 적합하다.

<26> **도면의 간단한 설명**

<27> 도 1은 참고예 A1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

<28> 도 2는 실시예 1에서 얻어진 비정질체의 분말 X선 회절 패턴을 나타낸 도면.

<29> **발명을 실시하기 위한 최량의 형태**

<30> 이하 본 발명의 내용에 대해서 상세히 설명한다.

<31> 본 발명에 관한 화합물 1은 비정질체이며, 분말 X선 회절에 있어서 회절 피크를 갖지 않는다고 하는 특징을 갖는다.

<32> [화합물 1의 비정질체의 일반 제조 방법]

<33> 본 발명의 비정질 화합물은 상기 특허 문헌 1(국제 공개 제01/96308호 팜플렛)의 실시예 7 또는 하기 제조예 4에 따라 제조된 화합물 1을 원료로서 사용할 수 있다. 이 화합물 1을 하기 실시예 1과 동일하게 조작하여 본 발명인 화합물 1의 비정질체를 안정되게 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 비정질 화합물은 예컨대 동결건조법 등의 종래 알려져 있는 제조 방법으로는 제조하는 것이 곤란하다.

<34> 원료로서 사용하는 화합물 1은 어떠한 형태라도 좋으며, 수화물이라도 무수물이라도 좋고, 비정질이라도 결정질(복수의 결정 다형으로 이루어진 것을 포함함)이라도 좋으며, 이들의 혼합물이어도 좋다.

<35> 화합물 1의 신경변성질환 등의 치료제로서의 사용에 관해서는 특허 문헌 1에 상세히 개시되어 있고, 마찬가지로 본 발명의 비정질 화합물은 신경변성질환 등의 치료제의 유효 성분으로서 사용할 수 있다. 특허 문헌 1의 개시의 전부를 참조로서 본원 명세서의 개시에 포함시킨다.

<36> 본 발명의 화합물을 의약으로서 사용하는 경우, 통상, 본 발명의 화합물과 적당한 첨가제를 혼화하여 제제화한 것을 사용한다. 단, 상기는, 본 발명의 화합물을 원체(原體)인 상태로 의약으로서 사용하는 것을 부정하는 것은

아니다.

<37> 상기 첨가제로서는, 일반적으로 의약에 사용되는 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 착색제, 교미교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제, 흡수촉진제 등을 들 수 있고, 소망에 따라 이들을 적절하게 조합하여 사용할 수도 있다.

<38> 상기 부형제로서는 예컨대 젖당, 백당, 포도당, 콘스타치, 만니톨, 소르비톨, 전분, α화 전분, 덱스트린, 결정 셀룰로오스, 경질무수규산, 규산알루미늄, 규산칼슘, 메타규산알루민산마그네슘, 인산수소칼슘 등을 들 수 있다.

<39> 상기 결합제로서는 예컨대 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 아라비아고무, 트래거캔스, 젤라틴, 셀락, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 마크로골 등을 들 수 있다.

<40> 상기 활택제로서는 예컨대 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 콜로이드실리카 등을 들 수 있다.

<41> 상기 붕괴제로서는 예컨대 결정셀룰로오스, 한천, 젤라틴, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 시트르산칼슘, 덱스트린, 펙틴, 치환도가 낮은 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 카르복시메틸스타치, 카르복시메틸스타치나트륨 등을 들 수 있다.

<42> 상기 착색제로서는 삼이산화철, 황색삼이산화철, 카민, 카라멜, β-카로틴, 산화티탄, 탈크, 인산리보플라빈나트륨, 황색알루미늄레이크 등, 의약품에 첨가하는 것이 허가되어 있는 것을 들 수 있다.

<43> 상기 교미교취제로서는 코코아분말, 박하뇌, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피분말 등을 들 수 있다.

<44> 상기 유화제 또는 계면활성제로서는 스테아릴트리에탄올아민, 라우릴황산나트륨, 라우릴아미노프로피온산, 레시틴, 모노스테아린산글리세린, 자당지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르 등을 들 수 있다.

<45> 상기 용해보조제로서는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 안식향산벤질, 에탄올, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 폴리소르베이트 80, 니코틴산아미드 등을 들 수 있다.

<46> 상기 현탁화제로서는 상기 계면활성제 이외에 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 친수성 고분자를 들 수 있다.

<47> 상기 등장화제로서는 포도당, 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨 등을 들 수 있다.

<48> 상기 완충제로서는 인산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염 등의 완충액을 들 수 있다.

<49> 상기 방부제로서는 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 벤질알코올, 페네틸알코올, 디히드로아세트산, 소르브산 등을 들 수 있다.

<50> 상기 항산화제로서는 아황산염, 아스코르빈산, α-토코페롤 등을 들 수 있다.

<51> 상기 안정화제로서는 일반적으로 의약에 사용되는 것을 들 수 있다.

<52> 상기 흡수촉진제로서는 일반적으로 의약에 사용되는 것을 들 수 있다.

<53> 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.

<54> 상기 경구제는 상기 첨가제를 적절하게 조합하여 제제화한다. 또한, 필요에 따라 이들의 표면을 코팅하여도 좋다.

<55> 상기 외용제는 상기 첨가제 중, 특히 부형제, 결합제, 교미교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 방부제, 항산화제, 안정화제 또는 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다.

<56> 상기 주사제는 상기 첨가제 중, 특히 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제 또는 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다.

<57> 본 발명의 화합물을 의약으로서 사용하는 경우, 그 사용량은 증상이나 연령 등에 따라 다르지만, 통상, 경구제의 경우에는, 0.05~10 ㎎(바람직하게는 0.1~5 ㎎), 외용제의 경우에는, 0.01~10 ㎎(바람직하게는 0.05~5 ㎎), 주사제의 경우에는, 0.01~5 ㎎을 1일에 1회 투여 또는 2~6회에 나누어 사용한다. 또한, 상기 경구제 및

주사제에 대해서는 실제로 투여하는 값을 나타내고, 또한, 외용제에 대해서는 실제로 생체에 흡수되는 값을 나타내고 있다.

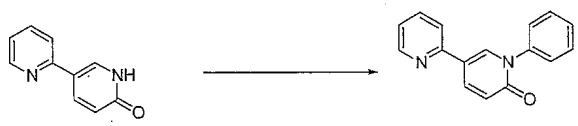
실 시 예

<58> 이하의 실시예에 의해 본 발명을 상세히 또한 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<59> 제조예 1

<60> 5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성

화학식 1

<61> 

<62> 5-(2-피리딜)-1,2-디히드로피리딘-2-온(WO2004/009553)(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.

<63> 반응 용기 안으로 9% 산소 농도로 질소에 의해 조정한 공기를 30 ℓ/min의 속도로 불어넣으면서 반응 혼합물을 39℃~40℃(내부 온도)에서 16시간 교반하여 반응 혼합물 1A를 얻었다.

<64> 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 냉수로 냉각 하에 4시간 교반하였다. 반응 혼합물 속의 석출물을 원심분리기로 여과하여 취하고, 여과 찌꺼기를 물 65 kg으로 세정하였다.

<65> 석출물, 물(97 kg), 25% 암모니아수(43.5 kg)를 반응 용기에 투입하고, 25℃의 온수로 보온하여 1시간 교반하였다. 반응 혼합물 속의 석출물을 원심분리기로 여과하여 취하고, 여과 찌꺼기를 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.

<66> ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 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).

<67> 제조예 2

<68> 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성

화학식 2

<69>

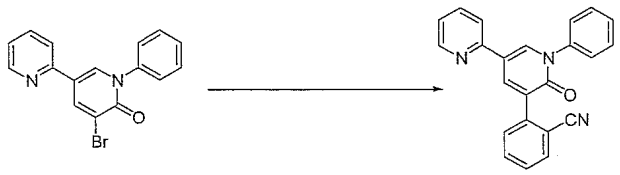
<70> 10 ℓ 반응 용기 속에 5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(200 g), N-브로모호박산이미드(157.7 g), 아세트산에틸(4 ℓ)을 첨가하여 반응 혼합물을, 질소 기류 하 30℃(외부 온도)에서 9시간 20분 교반하였다. 이 반응 혼합물 속중으로 3% 히드로술파이트 수용액(2 ℓ), 톨루엔(2 ℓ)을 첨가한 후, 55℃(외부 온도)에서 30분 교반하였다. 반응시킨 후, 반응 혼합물 속의 수층(하층)을 분리하고, 계속해서 유기층의 수세(물 2 ℓ)를 4회 행하여 교반 감압 하에 용매를 증류 제거하였다.

<71> 그 후, 1,2-디메톡시에탄(4 ℓ)을 더 첨가하여 감압 농축을 행하여 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 조체(粗體)를 얻었다.

<72> 제조예 3

<73> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 합성

화학식 3



<74>

<75> 상기 제조예 2에 있어서 농축 잔류물로서 얻어진 3-브로모-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온 조체의 전량이 들어 있는 반응 용기에, 2-(1,3,2-디옥사보리난-2-일)벤조니트릴(214.9 g), 아세트산팔라듐(3.44 g), 트리페닐포스핀(16.07 g), 요오드화제1구리(7.29 g), 1,2-디메톡시에탄(3.1 ℓ), 탄산칼륨(158.8 g)을 첨가하여 질소 분위기 하, 70℃(외부 온도), 30분 가열 교반하고, 계속해서 4시간, 가열 환류 하에서 교반하였다.

<76> 그 후, 반응 혼합물 속에 70℃(외부 온도) 아세트산에틸(2.5 ℓ)을 첨가하여 10분 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 찌꺼기를 아세트산에틸(2.5 ℓ)로 더 세정하였다. 이 여과액 전부를 반응 용기로 옮기고, 12.5% 암모니아수(5 ℓ)를 더 첨가하여 60℃(외부 온도)에서 53분간 교반하였다. 반응 혼합물 속의 하층(수층)을 분리하였다. 남은 유기층 속에 5% 식염수(2.5 ℓ), 25% 암모니아수(2.5 ℓ)를 첨가하여 교반한 후, 하층(수층)을 분리하고, 남은 유기층 속에 5% 식염수(5 ℓ)를 더 첨가하여 교반한 후, 하층(물층)을 분리하였다. 남은 유기층을 감압 농축시키고, 그 후 아세톤 4 ℓ를 첨가하여 감압 농축을 행하였다.

<77> 이 잔류물에 아세톤(7.2 ℓ), 물(0.8 ℓ)을 첨가하여 60℃(외부 온도)에서 1시간 10분간 교반하여 용해하였다. 계속해서 38℃(외부 온도)에서 18분간 교반 냉각시켰다. 반응 혼합물 속에 내부 온도 40℃에서 종결정(3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 수화물의 결정) 1 g을 첨가하여 35℃(외부 온도)에서 30분간 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 30분마다 외부 온도 5℃씩 낮추어 외부 온도 10℃에서는 17시간 교반하였다.

<78> 교반 하, 반응 혼합물 속에 물(2.29 ℓ)을 3시간 10분간에 걸쳐 적하하고, 적하 후, 1시간 20분간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과 찌꺼끼를 50% 아세톤-물 2 ℓ로 세정하고, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(526.28 g)을 습체(濕體)로서 얻었다(건조 중량으로서 168.3 g).

<79> 제조예 4

<80> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정)

<81> 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 투입하고, 아세톤 5890 mℓ와 물 490 mℓ로 조제한 아세톤수 속에 5.5 ℓ를 첨가하여 가열하며, 용해 후 여과하였다. 남은 상기 아세톤수 전량으로 10 ℓ 플라스크와 여과 찌꺼기를 세정하면서, 여과액 전부를 10 ℓ 플라스크로 옮겼다.

<82> 이 혼합물을 외부 온도 40℃에서 교반하고, 내부 온도가 40℃가 되고 나서, 외부 온도를 35℃로 하며, 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, 추가로, 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, 추가로 외부 온도를 8℃로 낮추어 1시간 교반하였다.

<83> 혼합물 속에 11℃(내부 온도)에서 물 842 mℓ를 1시간 10분간에 걸쳐 적하하여 첨가하였다. 적하 종료 1시간 후에 외부 온도를 0℃로 변경하고, 혼합물을 40분 교반한 후, 추가로 외부 온도를 -20℃로 낮추어 15시간 교반하였다.

<84> 혼합물 속의 석출물을 여과하여 취하고, 그 석출물을 50% 아세톤수(1700 mℓ)로 세정한 후, 50분간 통풍 건조를 행하였다. 계속해서 이 석출물을 진동 건조기로 감압 하에 40℃에서 11시간 건조시키고, 60℃에서 3시간 더 건조시켰다.

<85> 건조기 온도를 실온까지 냉각시킨 후, 건조기 내를 950 hpa, 4시간 외기(外氣)를 흡인하고, 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(수화물 결정) 172.4 g을 얻었다.

<86> ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 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).

<87> 참고예 A1

<88> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온의 무수물 결정의 제조(II형 무수물 결정)

<89> WO01/96308호, 실시예 7에 기재한 반응 처리 후의 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 WO01/96308호 내의 실시예 7 및 상기 제조예 3에 기재되어 있다.

<90> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(8 g)을 넣고, 아세트산에틸(400 ㎖)을 첨가하였다. 이것을 60℃의 온욕으로 가열하고, 아세트산에틸(160 ㎖)을 더 첨가하여 70℃의 온욕으로 가열하여 고체를 용해시켰다. 이 용액에 n-헥산(80 ㎖)을 첨가한 후, 감압 하에 용매를 증류 제거하여 7.7 g의 담황색 분말을 얻었다.

<91> ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) 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).

<92> 실시예 1

<93> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(비정질체)

<94> 3-(2-시아노페닐)-5-(2-피리딜)-1-페닐-1,2-디히드로피리딘-2-온(약 500 ㎎)을 100 ㎖의 아세톤으로 용해하여 샘플 용액으로 하였다. 이 샘플 용액을 BUCHI제 미니 스프레이 드라이어 B-290형을 이용하여 이하의 조건으로 분무 건조를 행하여 표기 화합물 백색 고체(비정질) 20 ㎎을 얻었다.

<95> [조건]

<96> N_2 가스(Q-flow): 50 ㎜

<97> 흡입기(ASPIRATOR)(%): 100

<98> 입구(Inlet) 온도(℃): 140

<99> 펌프(Pump)(%): 40

<100> 분말 X선 회절 패턴의 측정

<101> 각 참고예 및 실시예에서 얻어진 화합물의 분말 X선 회절 측정은 일본약국방의 일반 시험법에 기재된 분말 X선 회절 측정법에 따라 이하의 측정 조건에 의해 행하였다.

<102> (장치)

<103> 리가꾸 X선 DTA 시스템: RINT-2000(가부시키가이샤 리가꾸 제조)

<104> (사용 방법)

<105> 시료에 대해서 마노 유발로 분쇄한 후 5 또는 13 ㎜ 직경 유리판에 샘플링하여 이하의 조건으로 측정을 행하였다.

<106> 사용 X선: CuKα선

<107> 관전압: 40 kV

<108> 관전류: 200 mA

<109> 발산 슬릿: 1/2 deg

<110> 수광 슬릿: 0.3 ㎜

<111> 산란 슬릿: 1/2 deg

<112> 주사 속도: 1 또는 2°/분

<113> 주사 스텝: 0.02 또는 0.01°

<114> 측정 범위(2Θ): 5~40°

<115> 참고예 A1에서 얻어진 결정의 분말 X선 회절 패턴을 도 1에 나타내고, 실시예 1에서 얻어진 비정질체의 분말 X선 회절 패턴을 도 2에 나타내었다.

<116> 참고예 A1에서 얻어진 결정의 회절각(2Θ)의 피크 및 강도를 표 1에 나타내었다.

<117> 실시예 1에서 얻어진 비정질체의 분말 X선 회절 패턴인 도 2로부터, 실시예 1에서 얻어진 비정질체는 분말 X선 회절에 있어서 피크를 갖지 않는 것을 알 수 있다.

표 1

<118>

피크번호	2Θ	반가폭	d값	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

<119> 5분간 진탕한 후의 JP2액에 대한 용해도 측정(플라스크 진탕법)

<120> [조작법]

<121> 각 시료 약 5 ㎎을 시험관에 취하여 일본약국방의 일반 시험법(붕괴 시험법)에 기재된 제2액(JP2액: pH 6.8)을 5 ㎖ 첨가하여 실온에서 5분간 진탕한 후, 여과하여 얻어진 시료 용액을 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 분석하고, 농도를 산출하였다.

<122> 〈HPLC 조건〉

<123> HPLC 시스템: LC-10AT 시스템(시마즈 세이사꾸쇼 제조)

<124> 검출기: 자외흡광광도계(측정 파장: 290 ㎚)

<125> 컬럼: YMC Pack Pro C18 4.6 ㎜I. D.×150 ㎚(YMC, Japan)

<126> 컬럼 온도: 35℃

<127> 오토 샘플러 온도: 25℃

<128> 이동상:

<129> A: 물/아세토니트릴/아세트산암모늄(900:100:1, v/v/w)

<130> B: 물/아세토니트릴/아세트산암모늄(100:900:1, v/v/w)

<131> (아이소크라틱(isocratic) 조건: B 농도=40%)

<132> 측정 시간: 20분

<133> 유속: 1.0 ㎖/분

<134> 주입량: 50 ㎕

<135> [결과]

<136> 5분간 진탕한 후의 JP2액에 대한 용해도를 이하의 표에 나타낸다.

표 2

<137>

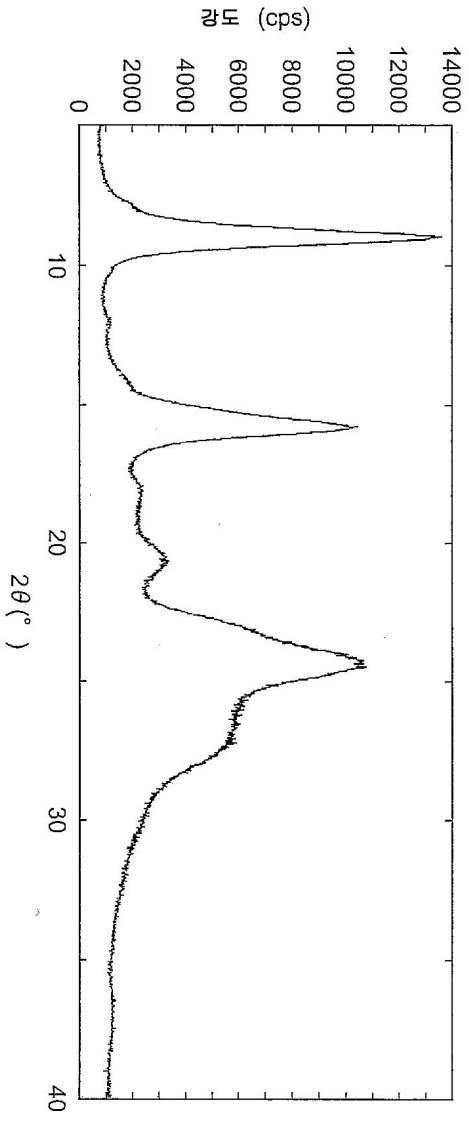
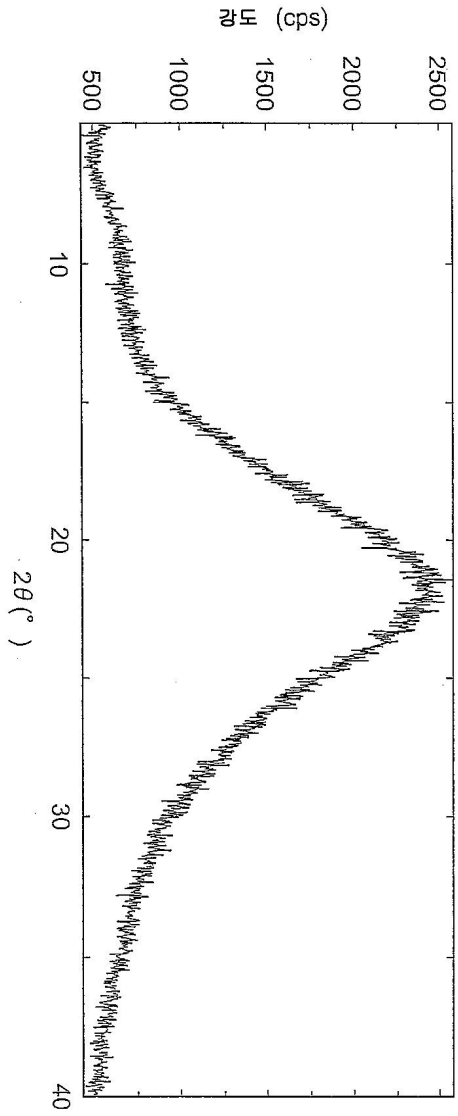
	농도(㎍/mL)
실시예 1	12.5
참고예 A1	4.8

산업상 이용 가능성

<138> 본 발명의 비정질체는 양호한 물성을 가지며, 신경변성질환 등의 치료제 또는 예방제의 유효 성분으로서 사용하기에 적합하다.

도면

도면1



도면2