(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년11월23일
(11) 등록번호 10-2470283
(24) 등록일자 2022년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/22 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 207/22 (2022.08)
A61K 31/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7001267
(22) 출원일자(국제) 2015년06월10일
심사청구일자 2020년05월19일
(85) 번역문제출일자 2017년01월16일
(65) 공개번호 10-2017-0023961
(43) 공개일자 2017년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2015/062881
(87) 국제공개번호 WO 2016/000920
국제공개일자 2016년01월07일
(30) 우선권주장
62/020,076 2014년07월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004005249 A1
EP02845850 A1
EP02886107 A1

(73) 특허권자
옵스에파 에스에이
스위스 체하-1228 쥬네브 플랑-레-와뜨 슈맹 데 올스 12
(72) 발명자
숄레, 앙드레
스위스 체하-1228 플랑-레-와뜨 슈망 데 아우르스 12 옵스에파 에스에이 내
(74) 대리인
김해중

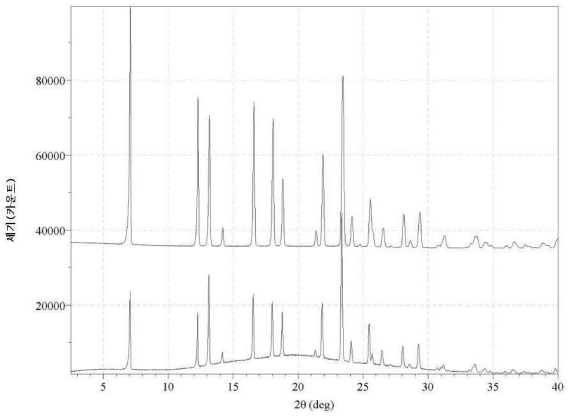
전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 신귀임

(54) 발명의 명칭 **결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심**

(57) 요 약

결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 개시된다. 결정질 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 결정질 화합물을 투여함을 포함하여 OT-R 활성과 관련된 상태, 예컨대, 조기 분만을 치료하고 배아 이식이 진행중인 포유동물에서 배아 착상률을 증가시키는 방법이 또한 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 결정형으로서,

X-선 분말 회절(XRPD)에 의해서 측정되는 경우에, 적어도 약 7.05, 약 12.25, 약 18.00, 약 14.16, 약 18.77, 약 21.32, 약 21.84, 약 24.08, 약 25.69, 및 약 28.05를 나타내는 회절각 2-쎄타 도에서의 특성 피크를 나타내는, 결정형.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

청구항 1에 있어서,

약 70℃ 내지 약 77℃에서의 최대 신호를 지니는 흡열, 약 122℃ 내지 약 130℃에서의 기준선 이동, 및 약 230℃ 내지 235℃에서의 최대 신호를 지니는 큰 발열을 지닌 시차 주사 열량분석(DSC) 곡선을 지니는 결정형.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

약 71℃ 내지 약 72℃에서의 최대 신호를 지니는 작고 넓은 흡열, 약 126℃ 내지 약 127℃에서의 기준선 이동, 및 약 231℃ 내지 약 232℃에서의 최대 신호를 지니는 큰 발열을 지닌 DSC 곡선을 지니는 결정형.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

약 76℃에서의 최대 신호를 지니는 흡열, 약 124℃에서의 기준선 이동, 및 약 233℃의 최대 신호를 지니는 큰 발열을 지닌 DSC 곡선을 지니는 결정형.

청구항 9

삭제

청구항 10

청구항 1에 있어서,

TGA에 의해서 분석되는 경우에, 약 25℃로부터 약 200℃까지 약 2% 내지 약 7%의 중량 손실을 나타내는 결정형.

청구항 11

청구항 1에 있어서,

TGA에 의해서 분석되는 경우에, 약 25℃로부터 약 200℃까지 가열할 때, 약 4.5% 내지 약 5.8%의 중량 손실을 나타내는 결정형.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

배아 이식이 진행중인 대상체에서 배아 착상률을 증가시키는데 사용하기 위한 청구항 1의 결정형을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 25

청구항 24에 있어서,

대상체가 인간인 약제학적 조성물.

청구항 26

청구항 25에 있어서,

대상체가 인간 여성인 약제학적 조성물.

청구항 27

(3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 결정질 화합물을 제조하는 방법으로서, i) (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매로 용해시키고, ii) 결정이 형성되게 하고, iii) 용매를 제거하고 용액을 건조한 상태로 농축시켜 형성된 결정을 제공함을 포함하는 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서,

i) (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 에틸 아세테이트와 접촉되고, 현탁액이 주위 배쓰(ambient bath)에서 약 60분 동안 초음파 파쇄되어 투명한 용액을 제공하고, 투명한 용액이 추가로 초음파 파쇄되고 약 10분에 걸쳐서 냉각되고, ii) -15℃ 내지 -25℃의 온도에서 약 4일 동안 결정이 형성되게 하고, iii) 이어서, 용매 에틸 아세테이트가 경사법에 의해서 제거되고, 고체가 헥산으로 세척되고 질소 흐름 하에 약 30분 동안 건조되는 방법.

청구항 29

청구항 27에 있어서,

i) (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 디에틸 에테르와 접촉되고, 이어서, 고체가 스월링(swirling)에 의해서 용해되고 투명한 용액이 18-23℃에서 정치되며, ii) 약 18-23℃에서 약 20시간 동안 결정이 형성되게 하고, iii) 결정이 여과에 의해서 분리되고 약 18-23℃에서 약 4시간 동안 질소하에 건조되어 용매 디에틸 에테르를 제거하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2014년 7월 2일자 출원된 미국 가출원 제62/020,076호의 우선권을 주장한다. 상기 언급된 출원의 내용은 본원에서 그 전체가 참고로 포함된다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본 개시내용은 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심를 포함하는 약제학적 조성물, 이를 제조하는 방법 및 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심를 사용하여 OT-R 활성과 관련된 상태, 특히, 조기 분만을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 발명의 배경

[0005] 옥시토신(OT)은 아르기닌 바소프레신 수용체와 유사한 G 단백질-결합된 수용체의 부류에 속하는 세포막 수용체인 옥시토신 수용체(OT-R)의 활성화를 통해서 이의 생리적인 작용을 매개하는 사이클릭 노나-펩티드이다. 신체에서의 다른 역할 중에서도, OT는 분만 동안에 포유동물의 자궁의 수축을 유발시킨다. 자궁의 반복되고, 일치된 및 규칙적인 수축은 자궁경관의 확장, 태막의 파열을 유발시킬 것이고, 태아의 분만을 유도할 것이다. 조기 분만은 이들 수축이 정상적인 임신 기간 전에 발생하는 때이다. 조산 진통의 증가는 조기 분만의 가장 일반적인 표출이다.

[0006] 조기 분만은 출생전후기 사망률(perinatal mortality) 및 심각한 이환율의 주요 원인, 특히, 만기 출생아보다 조산아에서 더욱더 흔한 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome), 뇌실내 출혈(intraventricular haemorrhage), 기관지 폐 형성이상(bronchopulmonary dysplasia) 및 괴사소장결장염(necrotising enterocolitis)을 보유하는 심각한 건강 문제인 바람직하지 않은 조산을 유도한다. 장기간 장애, 예컨대, 뇌성 마비, 시각 장애 및 청력 손실이 또한 조산아에서 더 일반적이다. 현재까지, 조산은 산업화된 국가에서 영아 사망률과 이환율의 선두적인 원인이다. 조산아의 신생아 집중 치료는 매우 비용이 많이 든다. 실제 비용은 조기 출생-관련된 질병, 예컨대, 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome), 심장 조건(heart conditions), 뇌성 마비, 간질, 및 중증 학습 장애의 건강 관리 제공을 고려할 때 사회에 대해서 훨씬 더 높다. 따라서, 조기 분말을 관리하는 것은 산과(obstetrics) 분야에서 중요한 관심이다.

[0007] OT/OT-R 시스템은 포유동물에서, 특히 인간에서의 산통을 개시시키는데 중요한 역합을 한다. OT-R의 밀도는 산통의 개시 전에 및 산통 동안에 자궁근층에서 두드러지게 증가한다. 또한, 국소 OT 펩티드 호르몬 농도는 인간에서의 산통 전에 상당히 증가하는 것으로 생각된다. 프로게스테론의 높은 순환 농도는 자궁의 무활동을 유도하는 반면에, 자궁은 수축 능력을 획득한다. 예정일 직전에, 혈장 프로게스테론 농도가 떨어지고, 자궁에서의 OT-R 발현은 증가하고, OT가 방출되며, 자궁 수축 활성이 증가한다. 예정일에, 수축은 최고도로 상승하여, 두 상호작용 포지티브 피드백 루프의 결과로 분만을 발생시킨다. 첫 번째는 국소 자궁 루프이다: 자궁 자체 내에서, 수축 프로스타글란딘이 OT 및 자궁 수축에 대한 반응으로 생산되고 방출된다. 이들 프로스타글란딘은 자궁경부 성숙 및 태아막의 약화에 추가의 역할을 할 수 있다. 두 번째 루프는 시상하부와 연관이 있다: 자궁 수축 및 질 및 자궁경부 팽창에 대한 반응으로, 시상하부에서의 거대세포성 옥시토신 신경세포가 이들의 활성을 증가시켜 뒤뇌하수체(posterior pituitary)에서의 이들의 액손 말단으로부터 OT의 방출을 발생시킨다. 방출된 OT는 자궁에 작용하여 프로스타글란딘의 추가의 생산을 자극하고 자궁의 수축에 추가로 원인이 된다.

[0008] OT-R을 길항시키는 또 다른 잠재적 이익은 보조 생식 기술(Assisted Reproductive Technology: ART)의 분야에 있다. 비록, 지난 수십년에 걸쳐서 보조 생식의 결과를 개선시키기 위해서 많은 노력이 이루어져 왔지만, 체외 수정(in vitro fertilization: IVF) 기술의 전체 효과는 아직 제한되어 유지되고 있다. 다양한 요인이 IVF 후의 성공율에 영향을 줄 수 있다. 배아의 이식은 출산 치료의 결과에 영향을 주는 중요한 요인이다. ART는 먼저 몇 개의 난포의 성장을 자극하기 위한 조절된 난소 과다자극(COH)을 수행하여 IVF를 위한 몇 개의 난모세포의 회수를 가능하게 하는 것으로 이루어진다. COH는 생리학적 수준 이상의 에스트라디올 수준과 연관되며, 자궁 수축 활성이 자연적인 월경 주기와 비교하여 배아 이식의 시간에 IVF 환자에서 증가됨이 확인되었다.

[0009] 자궁 수축은 자궁 수용성의 가장 기초적인 요소 중 하나를 구성하는데, 그 이유는 자궁의 수축 활성이 배아 착상에서 중요한 역할을 하기 때문이다. 과도한 자궁 수축은 IVF 주기에서의 배야 착상률을 감소시킬 수 있는데, 그 이유는 수축 활성이 배아를 자궁으로부터 배출시킬 수 있기 때문이다. 현재까지, 배아 이식전에 자궁 수축을 감소시키기 위해서 사용되는 전략, 예컨대, 베타 작용제 또는 비-스테로이드성 항-염증 약물의 사용은 충분한 이익을 제공하지 못했다.

[0010] 또한, OT 뿐만 아니라 OT-R 발현의 전신 및 자궁내막 수준은, 예를 들어, 비-임신 여성에서, 에스트라디올에 의해서 강하게 영향을 받으며, OT-R의 가장 높은 발현 수준은 중간-월경 주기에서 그리고 예정일 근처의 임신 여성에서 관찰된다.

[0011] 적어도 이들 이유 때문에, OT-R 및/또는 V1a 길항제의 투여에 의해서 배아 이식 시점에 자궁 수축을 감소시키는 것은 배아 착상률을 그리고 그에 따라서 ART에서의 임신율을 증가시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

[0012] 따라서, OT-R을 길항시킴으로써 OT의 효과를 차단하는 것은 OT-R 활성과 관련된 질환, 특히, 조기 분만 및 자궁 수축으로 인한 배아 착상 실패의 치료에 주목할 만한 기법을 나타낸다.

[0013] 자궁수축억제제, 즉, 자궁 이완제가 조기 분만의 약제학적 치료에 대한 임상 연구에서 사용되었다. 이들 제제중 대부분은 오프-라벨(off-label)로 사용되었다. 이들은, 있다 하더라도, 임신 지연에서 매우 제한된 효율을 나타냈으며, 신생아 결과의 개선의 어떠한 명확한 입증을 나타내지 못했다. 또한, 많은 자궁수축억제제는 흔히 여성, 태아 또는 신생아에 대한 원치않는 부작용과 연관되어 있다. 그러한 자궁수축억제제는 베타-2-아드레날린 작용제, 프로스타글란딘 합성 억제제, 마그네슘 설페이트, 질산 공여체 및 칼슘 채널 차단제를 포함한다. 베타-2-아드레날린 작용제, 예컨대, 리토드린(ritodrine) 또는 테르부탈린(terbutaline)은 산모 빈맥, 심계항진(palpitation), 저혈압, 변경된 갑상선 기능(altered thyroid function) 및 태아 및 신생아 저혈당(fetal and neonatal hypoglycaemia), 빈맥을 포함한 많은 심혈관 및 대사 부작용을 유발시킨다.

[0014] 칼슘 채널 차단제 니페디핀이 또한 자궁수축을 중지시키기 위해서 사용된다. 이러한 약물로부터의 가능한 부작용 중 일부는 안면 홍조, 두통, 구역, 심계항진 및 현기증(lightheadedness)을 포함한다. 전체 프로스타글란딘 합성 억제제(NSAID) 인도메타신이 또한 사용되었지만, 그것은 태아에 대한 심각한 영향, 예를 들어, 동맥관의 협착, 폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension), 양수과소에 의한 신장 기능의 감소, 뇌실내출혈, 고빌리루빈혈증, 괴사 작은창자큰창자염(necrotizing enterocolitis), 및 또한 모체에 대한 부작용, 예를 들어, 복부 불편(abdominal discomfort), 구역, 구토, 우울증 및 어지럼 발작을 나타낼 수 있다. 또 다른 NSAID인 설린닥(Sulindac)은 인도메타신과 유사한 부작용 특성을 지닌다. 마그네슘 설페이트에 대해서 수행된 메타-분석(Meta-analyses)은 그것을 자궁수축억제제로서 뒷받침하는데 실패했다. 여성은 홍조, 기면, 두통, 근육 약화, 폐부종 및 심장정지를 보고했다. 추가로, 마그네슘 설페이트에 노출된 신생아는 기면, 근육긴장저하(hypotonia), 호흡저하(respiratory depression), 뼈 문제(bone problems), 뼈감소증 및 골절을 나타낼 수 있다. FDA는 현재 여성에서의 조기 분만을 중단시키기 위한 5 내지 7일 초과 동안의 마그네슘 설페이트 주사의 사용에 대해서 건강 관리 전문가에게 통지하고 있다.

[0015] 이중 바소프레신 V1a 수용체 및 OT-R 길항제인 또 다른 약제학적 제제, 아토시반(atosiban)이 EU의 시장에서 판매되고 있으며, 수축을 정지시키고 조기 분만을 수일까지 지연시키기 위해서 사용되고 있다. 아토시반은 경구 생체이용 가능하지 않으며 비경구로 투여되어야 하는 펩티드이다. 그것은 효소에 의해서 순환 중에 신속하게 분해되고 이의 사용은 최대 48시간으로 제한된다.

[0016] OT-R에 선택적인 경구 활성의 작은 분자 길항제가 이들 문제를 극복하기 위한 시도에서 개발되었다. 특히, 피롤리딘 유도체와 같은 비-펩티드 OT-R 길항제가 개발되었다(WO 01/72705호, WO 02/102799호, WO 2002/074741호, WO 2004/005249호).

[0017] 이성질체의 혼합물로서의 피롤리딘 유도체는 WO 2004/005249호에 옥시토신 길항제로서의 사용에 대해서 개시되어 있다. 순수한 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 또는 미정제 이성질체 혼합물의 결정화의 적합한 조건은 그것에서 보고되지 않았다.

[0018] OT-R 활성과 관련된 질환, 특히, 조기 분만의 치료를 위한 효율적 및 경구 선택 OT-R 길항제에 대한 상당한 충족되지 않은 요구가 여전하다. 특히, 신속하게 흡수되고, 하루 한번의 투여를 지지하기에 충분히 긴 반감기를 지니며, 임신이 예정일에 도달할 때까지 몇 주에 걸친 지연된 유지 치료에서 산모 및 태아에 안전한, 경구 투여 가능한 약제학적으로 효과적인 생성물에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

[0019] 발명의 요약

[0020] 구체예는 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 관한 것이다. 이의 구체예에서, 결정질 화합물은 실질적으로 도 1에 예시된 바와 같은 XRPD 패턴, 실질적으로 도 6 또는 도 7에 예시된 바와 같은 DSC 곡선 또는 실질적으로 도 8 또는 도 9에 예시된 바와 같은 TGA 곡선을 지닐 수 있다.

[0021] 또 다른 구체예는 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다. 또 다른 구체예는 치료 유효량의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 대상체에 투여함을 포함하여 OT-R 활성과 관련된 상태를 치료하는 방법이다. OT-R 활성과 관련된 상태는 조기 분만(preterm labor), 조산(premature birth), 월경통(dysmenorrhea), 조기 사정(premature ejaculation), 성기능 장애(sexual dysfunction), 자궁내막증(endometriosis), 자궁 수축으로 인한 배아 착상 실패(embryo implantation failure), 불임(infertility), 양선 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia), 신경-정신 장애(neuro-psychiatric disorder), 자폐증(autism), 사회적 행동 장애(social behavior disorder), 정신-사회적 스트레스(psycho-social stress), 및 심혈관 장애(cardiovascular disorder)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 합성 후의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 X-선 분말 회절 (XRPD) 분석을 도시하고 있다.

도 2는 에틸 아세테이트 결정화에 의해서 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(상부 라인); 소규모로 디에틸 에테르 결정화에 의해서 제조되고 주위 온도에서 20 시간 동안 진공 건조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(중간 라인); 소규모로 디에틸 에테르 결정화에 의해서 제조되고 주위 온도에서 20 시간 동안 진공 건조되고 45℃에서 65 시간 동안 추가로 진공 건조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(하부 라인)에 대한 비교 XRPD 분석을 도시하고 있다.

도 3은 소규모 디에틸 에테르 결정화에 의해서 제조되고 주위 온도에서 20 시간 동안 진공 건조되고 Triads™ v2.0를 사용하여 출력이 제공된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 관찰된 피크를 도시하고 있다.

도 4는 pH 7 포스페이트 완충액중에서 24 시간 동안 교반한 후의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 XRPD 패턴에 비한 합성 후의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 XRPD 패턴을 도시하고 있다.

도 5는 pH 7 포스페이트 완충액중에서 24 시간 동안 교반한 후의 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 XRPD 패턴에 비한 합성 후의 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 XRPD 패턴을 도시하고 있다.

도 6은 디에틸 에테르로부터의 결정화에 의해서 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 시차 주사 열량분석(differential scanning calorimetry: DSC) 곡선이다.

도 7은 에틸 아세테이트로부터의 결정화에 의해서 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 DSC 곡선이다.

도 8은 소규모로 디에틸 에테르로부터의 결정화에 의해서 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 열중량 분석(thermo-gravimetric analysis: TGA) 곡선이다.

도 9는 에틸 아세테이트로부터의 결정화에 의해서 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 TGA 곡선이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 발명의 상세한 설명

[0024] 결정질 형태

[0025] 신규한 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 본원에서 개시된다. (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 결정화하기 위한 초기 시도는 실패했다. 그 후에, 120회 이상의 다형체 스크린 실험이 수행되었다. 절반 이상이 추가의 특성화에 적합한 고체 물질을 생성시키지 못했으며 대략 1/3은 비정질 형태를 생성시켰다. 많은 실험 및 발견 후에, 본 발명자들은 약제학적 조성물에서 약제학적 활성 성분으로서 사용될 수 있는 안정한 결정질 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 얻었다. 본 개시내용은 이러한 신규한 결정질 형태를 제조하는 방법 및 이의 이익을 교시하고 있다.

[0026] 본 발명의 구체예는 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이다.

[0027] 본 발명의 결정질 화합물은 실질적으로 순수한 결정질 화합물이다. 실질적으로 순수한 결정질 화합물은 우세하게 단일 결정질 상으로 구성되고, 바람직하게는 약 85 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 약 90 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 약 95 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 약 98 중량% 초과, 가장 바람직하게는 약 100 중량%가 단일 결정질 상으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 결정질 화합물은 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메

틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 실질적으로 없다. 바람직하게는, 약 8 중량% 미만의 비정질 형태가 존재하며, 더욱 바람직하게는, 약 5 중량% 미만의 비정질 형태가 존재하고, 더욱 바람직하게는, 약 3 중량% 미만의 비정질 형태가 존재한다.

[0028] 본원에서 사용된 용어 "결정질"은 주기적이고 반복된 3차원 내부 배열의 결정의 원자, 이온 또는 분자 특성을 지니는 고체 상태로 있는 화합물을 나타낸다. 용어 결정질은 화합물이 육안으로의 시각적 결정 외형을 지니는 것을 반드시 의미하지는 않지만, 이러한 결정-유사 내부 구조 배열을 지니는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "비정질"은 결정질 구조가 결여된 화합물: 즉, 반복 패턴이 없고, 단지 짧은 범위 질서만이 있으며, 광범위하게 무질서한 화합물을 나타낸다.

[0029] 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 다음 용매를 사용하여 제조될 수 있다: 디에틸 에테르(또한, 에틸 에테르로 일컬어짐) 또는 에틸 아세테이트, 바람직하게는, 디에틸 에테르. 본 발명의 특정의 구체예에서, 결정화 후에 존재하는 잔류 디에틸 에테르의 양은 약 6 중량% 미만, 바람직하게는, 약 4 중량% 미만, 더욱 바람직하게는, 약 2 중량% 미만이다. 결정질 화합물과 함께 있는 잔류 디에틸 에테르의 양을 감소시키고 고체를 용융시키는 것을 피하기 위해서, 고체는 약 35℃ 내지 약 60℃, 바람직하게는, 약 40℃ 내지 약 55℃, 더욱 바람직하게는 약 40℃ 내지 약 50℃, 가장 바람직하게는 약 45℃의 온도에서 적어도 약 50 시간, 바람직하게는 적어도 약 100 시간, 더욱 바람직하게는, 적어도 약 130 시간 동안 진공 건조될 수 있다. 특정의 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 디에틸 에테르 결정화를 이용하여 제조되며, 생성되는 고체는 약 45℃에서 약 133 시간 동안 진공-건조되어 잔류 에테르를 제거한다. 바람직하게는, 건조를 돕기 위한 고체의 조작은 거의 필요하지 않다.

[0030] 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 OT-R 활성과 연관된 상태를 치료, 방지, 또는 달리 완화시키기 위해서 사용될 수 있다.

[0031] OT-R 활성과 관련된 상태는 조기 분만, 조산, 월경통, 조기 사정, 성기능 장애, 자궁내막증, 자궁 수축으로 인한 배아 착상 실패, 불임, 양선 전립선 비대증, 신경-정신 장애, 자폐증, 사회적 행동 장애, 정신-사회적 스트레스, 및 심혈관 장애를 포함한다.

[0032] 용어 조숙 분만(premature labor)으로도 일컬어지는 용어 "조기 분만(preterm labor)"은 정상적인 임신기간 종료 전에 생존 가능한 유아를 자궁으로부터 분만함을 의미하거나, 더욱 특히, 자궁 경부 소실에 의한 진통의 개시 및 임신 37주 전의 자궁 경부의 확장을 의미할 것이다. 이는 질 출혈 또는 막의 파열과 연관되거나 그렇지 않을 수 있다.

[0033] 용어 "월경통"은 배란 사이클 동안의 멘스와 연관된 주기적 통증이 특징인 상태를 나타낸다. 통증은 자궁 수축 및 허혈로부터 발생하는 것으로 생각된다.

[0034] 용어 "성기능장애"는 인간의 성적 반응을 특징으로 하는 4 단계 - 흥분기(excitement phase), 편평기(plateau phase), 성극치기(orgasmic phase) 및 해소기(resolution phase)에서의 어떠한 장애 또는 변이(variation)를 나타낸다.

[0035] 본원에서 사용된 용어 "신경-정신 장애"는 신경계의 질환, 예를 들어, 우울증, 강박-반응성 장애 및 그 밖의 질환의 원인이 되는 정신적 장애를 나타낸다.

[0036] 본원에서 사용된 용어 "사회적 행동 장애"는 감정 장애(emotional disturbance), 부적절한 유형의 행동 또는 감정, 전반적인 불행 또는 우울 기분 및 만족할만한 대인관계를 형성시키거나 유지하는 것에 대한 일정 범위의 인지된 어려움을 나타낸다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "정신-사회적 스트레스"는 사회적 지위, 사회적 존경, 사부심, 일정 군내에서의 존경 또는 승인, 및 신체에서의 스트레스 반응 및 육체적 증상의 발생을 유도하는 것에 대한 인지된 위협으로부터 발생하는 상태를 나타낸다.

[0038] 배아 착상에서의 이의 사용과 관련하여, 전세계 약 10%의 인간 쌍이 영향을 받고 있는 불임은 체외 수정(in vitro fertilization) 및 배아 이식(embryo transfer: IVF-ET)에 의해서, 또는 덜 복합한 경우로, 인공 수정(artificial insemination)에 의해서 처리될 수 있다. 일반적으로는, 배아 이식의 성공은 적절한 착상과 배아 발생을 지시하는 최적의 조건을 제공하는 자궁의 능력으로서 정의되는 실체인 자궁 수용력(uterine receptivity)에 좌우된다. 자궁 수용력의 기본 구성요소는 자궁 수축 활성과 자궁내막의 상태이다. 배아 이식

동안에 발생하는 자궁 수축은 배아를 자궁으로부터 질 또는 난관으로 방출시킬 수 있으며, 이는 성공하지 못한 처리의 원인일 수 있거나, 이러한 경우에, 심각한 잠재적 생명-위협 합병증인 자궁외임신의 원인일 수 있다. 따라서, 결정질 화합물이 생식(reproduction)을 돕기 위해서, 더욱 특히, 자궁 수축으로 인한 배아 착상 실패를 줄이는 용도로 사용될 수 있다.

[0039] 결정질 형태를 분석하는 일반적인 방법은 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량분석(differential scanning calorimetry: DSC) 및 열중량 분석(thermo-gravimetric analysis: TGA)에 의한 결정 분석을 포함한다.

[0040] 본원에 개시된 XRPD 분석은 Inel XRG-3000 회절계 또는 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계상에서 수집된다.

[0041] Inel XRG-3000 회절계에는 120° 의 2Θ를 지니는 굽은 위치-감응 검출기가 구비되어 있다. 실시간 데이터는 0.03° 2Θ의 해상도에서 대략 4° 2Θ에서 시작하는 Cu Kα 방사선을 사용하여 수집되었다. 튜브 전압 및 암페어는 각각 40 kV 및 30 mA로 설정되었다. 샘플은 이들을 얇은-벽 유리 모세관에 팩킹함으로써 분석을 위해서 준비되었다. 각각의 모세관은 데이터 획득 동안 모세관이 스피닝하도록 모터 구동되는 각도계 헤드(goniometer head)상에 장착되었다. 장치 교정은 실리콘 참조 표준을 사용하여 매일 수행되었다. 이러한 기계는 도 2에서의 상부 라인에 나타낸 XRPD 패턴을 수집하는데, 즉, 에틸 아세테이트 결정화에 의해서 제조된 결정질 화합물에 대해서 사용되었다.

[0042] PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계는 길고 미세한-촛점 광원(long, fine-focus source) 및 니켈 필터를 사용하여 생산된 Cu Kα 방사선의 입사 빔(incident beam) 또는 옵틱스의 긴 미세-촛점 광원(Optix long, fine-focus source)을 사용하여 생산된 Cu 방사선의 입사 빔과 함께 사용되었다.

[0043] 길고 미세한-촛점 광원 및 니켈 필터를 사용하여 생산된 Cu Kα 방사선의 입사 빔을 사용하는 전자의 경우에, 회절계는 대칭성 브래그-브렌타노 기하학적 구조(symmetric Bragg-Brentano geometry)를 사용하여 구성되었다. 분석 전에, 실리콘 시편(NIST SRM 640d)이 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치함을 확인하기 위해서 분석되었다. 샘플의 시편은 실리콘 제로(0)-배경 기판에 중심이 있거나 백필 홀더(backfill holder)에 팩킹된 얇은 원형 층으로서 제조되었다. 안티스캐터 슬릿(atiscatter slit: SS)이 공기에 의해서 생성되는 배경을 최소화하기 위해서 사용되었다. 입사 및 회절 빔을 위한 솔러 슬릿(soller slit)이 축방향 분기로부터의 확장을 최소화하기 위해서 사용되었다. 회절 패턴은 샘플로부터 240mm에 위치된 주사 위치-감응 검출기(scanning position-sensitive detector) (X'Celerator) 및 Data Collector software v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. 각각의 패턴에 대한 데이터 획득 파라미터는 분기 슬릿(DS)과 입사-빔(SS)를 포함하는 데이터 섹션내의 이미지 위에 디스플레이되었다. 이러한 기계는 도 2에서의 하부 라인으로 나타낸 XRPD 패턴을 수집하는데, 즉, 소규모로 디에틸 에테르 결정화에 의해서 제조되고 20 시간 동안 주위 온도에서 진공-건조되고, 65 시간 동안 45℃에서 추가로 진공-건조된 결정질 화합물에 대해서 사용되었다.

[0044] 옵틱스의 길고 미세한-촛점 광원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입자 빔을 사용하는 후자의 경우에, 타원형의 그레이디드 다층박막 거울(elliptically graded multilayer mirror)이 시편을 통해서 그리고 검출기 상에 Cu Kα X-선을 집중시키기 위해서 사용되었다. 분석 전에, 실리콘 시편(NIST SRM 640d)이 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치함을 확인하기 위해서 분석되었다. 샘플의 시편은 3-μm-두께 필름들 사이에 샌드위치되며 전송 기하학적 구조에서 분석되었다. 빔-스탑(beam-stop), 짧은 안티스캐터 확장, 안티스캐터 나이프 에지(antiscatter knife edge)가 공기에 의해서 생성되는 배경을 최소화시키기 위해서 사용되었다. 입사 및 회절 빔을 위한 솔러 슬릿이 축방향 분기로부터의 확장을 최소화하기 위해서 사용되었다. 회절 패턴은 시편으로부터 240mm에 위치된 주사 위치-감응 검출기(X'Celerator) 및 Data Collector software v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. 각각의 패턴에 대한 데이터 획득 파라미터는 거울 앞의 분기 슬릿(DS)을 포함하는 데이터 섹션내의 이미지 위에 디스플레이되었다. 이러한 기계는 도 1, 3, 4, 5에서 도시된 XRPD 패턴 및 도 2에서의 중간 라인을 수집하는데 사용되었다.

[0045] 특정의 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 결정화 후에 실질적으로 도 1에 예시된 바와 같은 XRPD 패턴을 지닌다. 또 다른 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 실질적으로 도 3에 예시된 바와 같은 XRPD 패턴을 지닌다.

[0046] 본원에서 사용된 용어 "XRPD 패턴"은 XRPD 분석에 의해서 수집된 데이터의 그래픽 표현을 나타낸다. XRPD 분석은 다결정질 또는 분말화된 고체 샘플에서의 결정학적 구조, 크기 및 바람직한 배향을 특성화하기 위해서 사용되는 기술이다. 이러한 회절은 또한 존재하는 결정질 화합물의 백분율을 측정하기 위해서 불균일 고체 혼합물을

특성화시키는데 사용되고 미지 물질에 대한 구조적 정보를 제공할 수 있다.

[0047] XRPD 패턴을 참조로 하여 본원에서 사용된 용어 "실질적으로" 및 "약"은 열거된 피크(들)가 주어진 2-쎄타 값의 0.1° 2-쎄타 내를 포함한, 0.2° 2-쎄타 내에서 나타나는 XRPD 패턴을 의미한다.

[0048] "결정화 후에"는 고체의 제조 및 주위 온도 내지 약 45℃에서의 건조 후를 의미한다. 예를 들어, 도 2에 도시된 바와 같이, XRPD 패턴은 약 20 시간 동안 주위 온도에서 건조된 샘플과 약 65 시간 동안 약 45℃에서 추가로 진공-건조된 샘플이 동일하다. 따라서, 약 65 시간 동안 약 45℃에서의 진공-건조는 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 고체 형태를 변화시키지 않는다.

[0049] 바람직한 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 XRPD에 의해서 측정하는 경우에 적어도 약 7.05, 약 13.13 및 약 23.34에서 나타나는 회절각 2-쎄타 도에서의 특성 피크를 지닌다. 더욱 바람직한 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 XRPD에 의해서 측정하는 경우에 적어도 약 7.05, 약 13.13, 약 16.54, 약 21.84, 및 약 23.34에서 나타나는 회절각 2-쎄타 도에서의 특성 피크를 지니며, 더욱 바람직하게는 XRPD에 의해서 측정하는 경우에 적어도 약 7.05, 약 12.25, 약 13.13, 약 16.54, 약 18.00, 약 21.84, 및 약 23.34에서 나타나는 회절각 2-쎄타 도에서의 특성 피크를 지닌다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "특성 피크"는 세기가 기준선 노이즈보다 적어도 20%, 바람직하게는 30% 더 큰 XRPD 패턴에서의 피크를 나타낸다.

[0051] 또 다른 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 XRPD에 의해서 측정한 경우의 표 1에 기재된 바와 같은 및, 예를 들어, 도 3에 도시된 바와 같은 피크를 지닌다.

[0052] **표 1: XRPD 분석에 의해서 관찰된 피크.**

[0053]

°2θ	*d* 간격 (Å)	세기(%)
7.05 ± 0.20	12.520 ± 0.354	45
12.25 ± 0.20	7.218 ± 0.117	36
13.13 ± 0.20	6.739 ± 0.102	55
14.16 ± 0.20	6.250 ± 0.088	8
16.54 ± 0.20	5.356 ± 0.064	38
18.00 ± 0.20	4.923 ± 0.054	36
18.77 ± 0.20	4.723 ± 0.050	34
21.32 ± 0.20	4.165 ± 0.039	5
21.84 ± 0.20	4.066 ± 0.037	36
23.34 ± 0.20	3.808 ± 0.032	100
24.08 ± 0.20	3.693 ± 0.030	14
24.67 ± 0.20	3.605 ± 0.029	1
25.45 ± 0.20	3.497 ± 0.027	27
25.69 ± 0.20	3.465 ± 0.027	8
26.45 ± 0.20	3.367 ± 0.025	10
27.09 ± 0.20	3.289 ± 0.024	2
28.05 ± 0.20	3.179 ± 0.022	14
28.56 ± 0.20	3.123 ± 0.021	3
29.26 ± 0.20	3.050 ± 0.020	16
30.72 ± 0.20	2.908 ± 0.018	2
31.00 ± 0.20	2.882 ± 0.018	3
31.19 ± 0.20	2.865 ± 0.018	5
33.19 ± 0.20	2.697 ± 0.016	2
33.60 ± 0.20	2.665 ± 0.015	6
34.36 ± 0.20	2.608 ± 0.015	4
34.75 ± 0.20	2.580 ± 0.014	2
35.91 ± 0.20	2.499 ± 0.013	2
36.52 ± 0.20	2.458 ± 0.013	3
37.38 ± 0.20	2.404 ± 0.012	2
37.70 ± 0.20	2.384 ± 0.012	1
38.73 ± 0.20	2.323 ± 0.012	3
39.11 ± 0.20	2.301 ± 0.011	2
39.80 ± 0.20	2.263 ± 0.011	4

[0054] TGA 및 DSC 분석은 열적 거동을 측정하기 위해서 사용되며, 다형체들을 구별하기 위해서 사용될 수 있다. 한 가지 다형 형태는 비정질 물질 또는 또 다른 다형 형태의 것과는 상이한 열적 거동을 나타낼 수 있다.

[0055] DSC는 샘플과 참조의 온도를 증가시키기 위해서 요구되는 열의 양에서의 차이가 온도의 함수로서 측정되는 열분석 기술이다. DSC는 샘플의 많은 특성을 측정하여 결정화 사건의 관찰을 가능하게 하기 위해서 이용될 수 있다. 특히, DSC에 의해서, 고체로부터 액정으로 및 액정으로부터 등방 액체로의 물질 전이로서 발생하는 작은 에너지 변화를 관찰하는 것이 가능하다. DSC 곡선에서의 사건의 존재는 화합물의 안정성뿐만 아니라, 용매화물 또는 수화물의 존재를 분석하기 위해서 사용될 수 있다.

[0056] 본원에서 개시된 바와 같은 DSC 분석은 TA Instruments 시차 주사 열량계 2920 상에서 수집되었다. 장치는 인듐을 사용하여 에너지 및 온도에 대해서 보정되었다. 샘플은 비권축 비드 형태(non-crimped lid configuration)를 지니는 표준 알루미늄 DSC 팬 내로 넣어지며 중량이 정확하게 기록되었다. 샘플 셀은 25℃에서 평형화되었고 10℃/min의 속도로 질소 퍼지 하에 350℃의 최종 온도까지 가열되었다. 유리 전이 측정을 위해서 제조된 샘플은 사이클링 실험에서 20℃/min로 가열되었다. 사이클링 실험은 물질을 120℃ 또는 140℃로 가열하고, 이를 10℃로 냉각하고, 이를 다시 그 온도로 가열하고, 이를 10℃로 냉각하고, 이어서, 이를 350℃의 최종 온도로 가열하는 것으로 이루어졌다.

[0057] TGA는 화합물의 분해 및 용매화물 또는 수화물의 존재를 밝힐 수 있는 온도에서의 변화와 관련되는 중량에서의 변화를 측정하기 위해서 이용된다. 본원에서 개시된 TGA 분석은 TA Instruments 2050 열중량 분석기 상에서 수집되었다. 온도는 Alumel™과 니켈(Nickel)을 사용하여 보정되었다. 각각의 샘플은 플라티넘 팬에 놓이고 TG 노(TG furnace) 내로 삽입되었다. 노는 질소 퍼지 하에 가열되었다. 데이터 획득 파라미터는 각각의 온도기록도(thermogram)에 대해서 디스플레이되었다. 도 8에 도시된 TGA 곡선을 지니는 샘플은 주위 온도로부터 350℃로 10℃/min으로 가열되었다. 도 9에 도시된 TGA 곡선을 지니는 샘플은 먼저 25℃에서 평형화되고, 이어서 350℃로 10℃/min으로 가열되었다.

[0058] 특정의 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 실질적으로 도 6 도는 도 7에 예시된 바와 같은 DSC 곡선을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 70℃ 내지 약 77℃ 주변에서 최대 신호의 흡열, 약 122℃ 내지 약 130℃에서의 기준선 이동 및 가장 가능성있게는 분해로 인한 약 230℃ 내지 235℃의 최대 신호의 큰 발열을 지니는 DSC 곡선을 나타낸다. 에틸 아세테이트를 사용하여 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 71℃ 내지 약 72℃, 바람직하게는 약 71.67℃에서의 최대 신호를 지니는 작은 광역 흡열, 약 126℃ 내지 약 127℃, 바람직하게는 약 127.46℃에서의 기준선 이동, 및 약 231℃ 내지 약 232℃, 바람직하게는 약 231.50℃에서의 최대 피크를 지니는 큰 발열의 DSC 곡선을 나타낼 수 있다. 디에틸 에테르를 사용하여 제조된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 76℃에서 최대 신호를 지니는 흡열, 약 124℃에서의 기준선 이동 및 약 233℃의 최대 신호를 지니는 큰 발열의 DSC 곡선을 나타낼 수 있다.

[0059] DSC 곡선을 참조로 하여 본원에서 사용된 용어 "실질적으로"는 주어진 온도의 0.5℃ 내를 포함한 1℃ 내의 피크(들)을 나타내는 DSC 곡선을 의미한다.

[0060] 특정의 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 실질적으로 도 8 또는 도 9에 예시된 바와 같은 TGA 곡선을 나타낸다. 바람직하게는, TGA에 의해서 분석된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 25℃로부터 약 200℃까지 약 2% 내지 약 7%의 중량 손실, 더욱 바람직하게는, 약 25℃로부터 약 200℃까지 약 3% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타낸다. 특정의 구체예에서, 디에틸 에테르를 사용한 결정화 후에, TGA에 의해서 분석된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 25℃로부터 약 200℃까지 약 4.5% 내지 약 5.8%, 더욱 바람직하게는 약 5.1% 내지 약 5.6%의 중량 손실을 나타낸다.

[0061] TGA 곡선을 참조로 하여 본원에서 사용된 용어 "실질적으로"는 온도 변화와 관련하여 주어진 값의 0.5% 내를 포함한 1% 내의 중량 손실 백분율을 나타내는 곡선을 의미한다.

[0062] 또 다른 구체예에서, 정제 또는 캡슐로 제형화된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 25℃ 및 약 60% 상대습도에서 적어도 6 개월 동안, 바람직하

게는 약 25℃ 및 약 60% 상대습도에서 적어도 12 개월 동안, 더욱 바람직하게는 약 2℃ 내지 약 8℃ 및 주위 흡도에서 적어도 12 개월 동안 저장 동안에 안정하다. 본원에서 사용된 용어 저장 동안 안정성은 결정질 화합물의 적어도 95%가 저장 기간의 시작부터 변화되지 않고, 바람직하게는, 결정질 화합물의 적어도 96%가 저장 기간의 시작부터 변화되지 않고, 가장 바람직하게는, 결정질 화합물의 적어도 97%가 저장 기간의 시작부터 변화되지 않음을 의미한다.

[0063] 본원에서 사용된 용어 "안정한" 및 "안정성"은 결정질 화합물의 물리적인 형태 및 화학적 순도 둘 모두를 나타낸다. 본원에서 사용된 용어 "결정질 화합물"은 본 발명의 개시된 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 나타낸다. 물리적인 안정성은 XRPD에 의해서 측정될 수 있다.

[0064] 본원에서 사용된 용어 주위 조건은 약 20℃ 내지 약 25℃의 온도 및 약 40%의 상대습도(RH)를 의미한다.

[0065] **약제학적 조성물**

[0066] 본 발명의 한 가지 구체예는 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0067] 본 발명의 약제학적 조성물은 유효량의 결정질 화합물, 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 일부 구체예에서, 이는 또한 하나 이상의 추가의 활성 성분을 함유할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물 중의 결정질 화합물의 함량은, 다른 변수 중에서도, 투여의 대상체, 투여의 경로, 및 표적 질환에 좌우되어 다양할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 국소(예, 경피 등), 질내, 직장내 또는 비경구(예, 정맥내 등)로 투여될 수 있다. 구체예에서, 약제학적 조성물은 경구로 투여된다.

[0068] 약제학적 조성물의 국소 투여의 예는 경피, 구강 또는 설하 적용을 포함한다. 국소 적용의 경우에, 약제학적 조성물은 약물학적으로 불활성인 국소 담체, 예컨대, 젤, 연고, 로션 또는 크림에 적합하게 혼합될 수 있다. 그러한 약물학적으로 불활성인 국소 담체는 물, 글리세롤, 알코올, 프로필렌 글리콜, 지방 알코올, 트리글리세라이드, 지방산 에스테르, 또는 미네랄 오일을 포함한다. 다른 가능한 약물학적으로 불활성인 국소 담체는 액체 페트라라툼(liquid petrolatum), 이소프로필팔미테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올 95%, 물 중의 폴리옥시에틸렌 모노라우리에이트(polyoxyethylene monolauriate) 5%, 및 물 중의 소듐 라우릴 설페이트 5% 등이다. 또한, 항산화제, 습윤제, 점도 안정화제 등과 같은 물질이 또한 첨가될 수 있다.

[0069] 경구 투여의 경우에, 결정질 화합물은 캡슐, 정제 또는 과립으로서 투여될 수 있다. 정제는 다양한 부형제, 예컨대, 미세결정질 셀룰로오즈, 소듐 시트레이트, 칼슘 카르보네이트, 디칼슘 포스페이트 및 글리신을, 다양한 붕해제, 예컨대, 전분(및 바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정의 복합 실리케이트와 함께, 그리고 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 결합제와 함께 함유할 수 있다. 특정의 구체예에서, 정제는 필름 코팅될 수 있다. 추가로, 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크가 흔리 정제에 매우 유용하다. 다른 고체 조성물이 또한 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있고; 이러한 맥락에서의 바람직한 물질은 또한 락토오스 또는 유당뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르(elixir)가 경구 투여를 위해서 요구되는 경우에, 결정질 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 및 요구되는 경우에, 유화제 및/또는 현탁화제와 조합될 수 있는데, 그러한 희석제, 예컨대, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이의 다양한 유사 조합물과 함께 조합될 수 있다. 약제학적 조성물은 결정질 화합물이 투여 후 일정 기간에 걸쳐서 방출되도록 제형화될 수 있다.

[0070] 약제학적으로 허용되는 부형제 및 임의로 추가의 활성 성분과 함께 결정질 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 본 기술분야에서 공지된 어떠한 통상적인 기술에 의해서 제조될 수 있다.

[0071] 구체예에서, 약제학적 조성물에 존재하는 결정질 화합물의 양은 전체 조성물에 대해서 약 0.01% 내지 약 90 중량%이다. 결정질 화합물의 적합한 치료 유효량은 전형적으로는 일일 약 0.01 mg/체중kg 내지 약 1 g/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 1 mg/체중kg 내지 약 600 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 1 mg/체중kg 내지 약 250 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 10 mg/체중kg 내지 약 400 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 10 mg/체중kg 내지 약 200 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 10 mg/체중kg 내지 약 100 mg/체중kg; 한 가지 구체예에서, 일일 약 10 mg/체중kg 내지 약 25 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 1 mg/체중kg 내지 약 10 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 0.001 mg/체중kg 내지 약 100 mg/체중kg; 또 다른 구체예에서, 일일 약 0.001 mg/체중kg 내지 약 10 mg/체중kg; 및 또 다른 구체예에서, 일일 약 0.001 mg/체중kg

내지 약 1 mg/체중kg의 범위일 것이다. 특정의 구체예에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물이 경구로 투여되는 경우에, 결정질 화합물의 적합한 치료 유효량은 일일 수용자의 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 100 밀리그램, 바람직하게는, 일일 수용자의 체중 킬로그램당 약 0.1 내지 약 50 밀리그램, 더욱 바람직하게는, 일일 수용자의 체중 킬로그램당 약 0.1 내지 약 20 밀리그램이다. 바람직한 도즈가 하루 한번 투여되거나, 몇 개의 작게 분할된 도즈, 예를 들어, 2 내지 5개의 작게 분할된 도즈로, 하루 중 적절한 간격으로, 또는 다른 적절한 스케줄로 투여될 수 있다.

[0072] 본원에서 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 부형제"는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 폴리머, 수지, 가소제, 충전재, 윤활제, 희석제, 결합제, 붕해제, 용매, 공-용매, 계면활성제, 완충 시스템, 보존제, 감미제, 향미제, 약제학적-등급 염료 또는 안료, 킬레이트화제, 점도제 및 이들의 조합물 중 하나 이상을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 용량형, 즉, 코어 정제 또는 캡슐을 제조하는데 어떠한 성분에 사용될 수 있다. 본원에서 유용한 것들 중 향미제 및 염료 및 안료는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients (4th Ed., Pharmaceutical Press 2003)]에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 공-용매는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 및 이들의 조합물을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 모노알킬 에테르, 수크로오스 모노에스테르, 시메티콘 에멀젼, 소듐 라우릴 설페이트, Tween 80®, 라놀린 에스테르, 에테르 및 이들의 조합물을 포함한다. 적합한 보존제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 페놀, 파라하이드록시벤조산의 알킬 에스테르, 벤조산 및 이의 염, 붕산 및 이의 염, 소르브산 및 이의 염, 클로르부탄올, 벤질 알코올, 티메로살, 페닐머큐릭 아세티에트 및 니트레이트, 니르로메르솔, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 및 이들의 존합물을 포함한다. 적합한 충전재는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 전분, 락토오스, 수크로오스, 말토덱스트린, 및 미세결정질 셀룰로오스를 포함한다. 적합한 가소제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 트리에틸 시트레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디부틸 프탈레이트, 카스터 오일(castor oil), 아세틸화된 모노글리세라이드, 트리아세틴, 및 이들의 조합물을 포함한다. 적합한 폴리머는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 및 Eudragit® L 30-D, Eudragit® L 100-55, Eudragit® F530D 및 Eudragit® S 100 (Rohm Pharma GmbH and Co. KG, Darmstadt, Germany), Acryl-EZE® 및 Sureteric® (Colorcon, Inc., West Point, Pa.) 및 이들의 조합물을 포함한다. 적합한 윤활제는, 이로 잔정되는 것은 아니지만, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0073] 본원에서 사용된 용어 "추가의 활성 성분"은 약제학적 조성물에 의해서 치료되는 상태의 증상을 치료하거나, 방지하거나, 감소시키는 본 기술분야에서 공지된 어떠한 제제를 포함한다. 그러한 제제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 자궁 수축 또는 조기 분만을 치료하거나, 방지하거나, 감소시키는 것으로 공지된 제제, 예컨대, 칼슘 채널 차단제, 마그네슘 설페이트, 선택적 프로스타글란딘 조절제, 베타-2-아드레날린 작용제, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 코르티코스테로이드, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0074] 대안적으로, 결정질 화합물은 칼슘 채널 차단제(예컨대, 니페디핀(nifedipine)), 마그네슘 설페이트, 프로스타글란딘 수용체 조절제(예컨대, EP1 또는 EP2 또는 EP3 또는 EP4 또는 FP 수용체의 작용제 또는 길항제), 프로스타글란딘 합성 억제제(예컨대, 인도메타신(indomethacin), 니메설파이드(nimesulide), 설린닥(sulindac), 로페콕십(rofecoxib), 셀레콕십(celecoxib)), 베타-2-아드레날린 작용제(예컨대, 리토드린(ritodrine), 테르부탈린(terbutaline), 살부타몰(salbutamol)), 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 질산 공여체(예컨대, 글리세릴 트리니트레에트), 코르티코스테로이드(예컨대, 덱사메타손, 베타메타손), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물에 부수적으로 또는 그와는 별도로 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "부수적으로"는 적어도 하나의 화합물의 투여에 바로 앞서거나 그러한 투여 직후의 결정질 화합물의 투여를 나타낸다. 본원에서 사용된 용어 "별도로"는 순차적 또는 후속 투여를 포함하고, 결정질 화합물의 투여 다음에, 일정한 기간의 불연속이 있고, 이어서, 적어도 하나의 화합물의 투여가 이어짐을 의미한다.

[0075] 약제학적 조성물은 OT-R 활성에 관한 상태를 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 특정의 구체예는 조기 분만을 치료하는데 사용하기 위한 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0076] **사용 방법**

[0077] 본 발명의 한 가지 구체예는 치료 유효량의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-

4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 대상체에 투여함을 포함하여, OT-R 활성과 관련된 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 가지 구체예에서, 본 발명은 조기 분만을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0078] 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 OT-R 활성과 관련된 상태의 치료적 및/또는 예방적 치료를 포함한다. 치료는 OT-R 활성관 관련된 상태와 연관된 적어도 하나의 증상 또는 본원에 기재된 또 다른 상태와 연관된 적어도 하나의 증상의 감소 또는 완화를 포함한다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "치료 유효량"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 치료되는 증상 및/또는 상태를 유의하게 긍정적으로 변화시키기에 충분히 높지만, 심각한 부작용을 피하기에 충분히 낮은(합리적인 위험/이익 비율로) 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 결정질 화합물의 치료 유효량은 환자의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료되는 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능을 포함한 다양한 인자에 따라서 선택된다. 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 의사는 상태의 진행을 방지하거나, 대항하거나, 저지하기에 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0080] 본원에서 사용된 용어 "대상체"는 동물이다. "대상체"는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬치, 비비(baboon), 또는 붉은털 원숭이(rhesus monkey)를 포함한다. 한 가지 구체예에서, "대상체"는 포유동물이다. 또 다른 구체예에서, "대상체"는 인간, 바람직하게는, 인간 여성, 더욱 바람직하게는, 임신 연령의 인간 여성이다.

[0081] 구체예에서, 치료 유효량의 결정질 화합물은 단일 도즈로 투여되며, 그러한 단일 도즈는 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 50 mg 내지 약 900 mg, 더욱 바람직하게는, 약 100 mg 내지 약 600 mg이다. 결정질 화합물은 적어도 주 1회, 2주에 1회, 매일, 또는 하루에 다수회로 투여될 수 있다. 이는 단일 도즈로 투여될 수 있거나, 전체 용량이 매일 2, 3 또는 4회의 분할된 도즈로 투여될 수 있다.

[0082] 구체예에서, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 경구, 국소, 질내, 직장내 또는 비경구로 투여될 수 있으며, 바람직하게는, 그것은 정맥내 또는 경구로 투여되고, 더욱 바람직하게는, 그것은 경구로 투여될 수 있다.

[0083] 조기 분만의 치료와 관련하여, 결정질 화합물은 이의 투여 후 약 2 내지 약 30분 이내에, 바람직하게는 이의 투여 후 약 5 내지 약 20분 이내에 자궁 수축의 빈도를 신속하게 감소시키거나 이를 중단시킬 수 있다.

[0084] 본 발명의 또 다른 구체예는 치료 유효량의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 대상체에 투여함을 포함하여, 배아 이식이 진행중인 포유동물 여성에서의 배아 착상률을 증가시키는 방법에 관한 것이다. 이의 바람직한 구체예에서, 포유동물은 인간, 더욱 바람직하게는, 임신 연령의 인간 여성이다.

[0085] "배아 착상률"은, Assisted Reproductive Technology(ART)를 이용하여 생성되는, 수정 후에 포유동물의 자궁내막에 유착되는 배아의 수와 관한 것이다. 높은 배아 착상률은 자궁 내로 이식된 배아가 자궁 환경에서 착상되고 생존 가능한 태아를 생성시킬 가능성이 높음을 나타낸다.

[0086] 배아 이식은 ART와 관련되는 것으로 이해된다. 그것은 배아가 수용 여성 또는 별도의 공여 여성의 난자를 사용하여 수정에 의해서 실험실에서 생성되고 이어서 수용 여성 포유동물의 자궁에 이식되는 생식 기술이다.

[0087] 다른 구체예와 관련하여 상기 개시된 정의 및 바람직한 구체예는 이러한 구체예에 대한 것과 동일하다.

[0088] 본 발명의 추가의 구체예는 i) 실질적으로 순수한 Z 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 에틸 아세테이트 및 디에틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 용매로 용해시키고, ii) 결정이 형성되게 하고, iii) 용매를 제거하고 용액을 건조한 상태로 농축시켜 형성된 결정을 제공함을 포함하여, (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 결정질 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0089] 실질적으로 순수한 Z 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심가 에틸 아세테이트와 접촉하는 때에, 상기 현탁액은 주위 배쓰(ambient bath)에서 약 60분 동안 초음파 파쇄되어 투명한 용액을 생성시키고, 추가로 초음파 파쇄되고 약 10분에 걸쳐서 냉각되며; ii) -15℃ 내지 -25℃의 온도에서 약 4일 동안 결정이 형성되게 하고; iii) 이어서, 용매 에틸 아세테이트가 경사법에 의해서 제거되고, 고체가 헥산에 의해서 세척되고 약 30분 동안 질소 흐름하에 건조된다.

[0090] 실질적으로 순수한 Z 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-

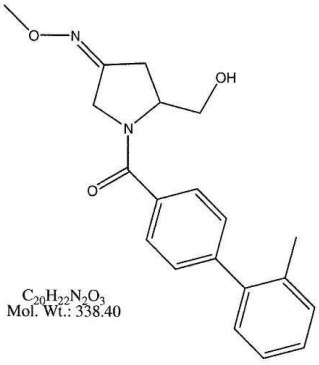
3-온 O-메틸옥심이 디에틸 에테르와 접촉되는 때에, 고체는 스월링(swirling)에 의해서 용해되고, 투명한 용액이 18-23℃에서 정치되고, ii) 약 18-23℃에서 약 20시간 동안 결정이 형성되게 하고, iii) 결정이 여과에 의해서 분리되고, 약 18-23℃에서 약 4 시간 동안 용매 디에틸 에테르를 제거하기 위해서 질소 하에 건조된다.

[0091] 하기 실시예는 일부의 바람직한 구체예로 본 발명의 실시를 예시할 것이다. 청구범위내의 다른 구체예는 당업자에게는 자명할 것이다.

[0092] **실시예**

[0093] 하기 실시예는 본원에 기재된 화합물의 합성을 예시하고 있다.

[0094] **(3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(비정질 형태)의 합성 및 정제.**

[0095] 

[0096] (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 합성 및 정제는 본원에서 그 전체가 참고로 포함되는 유럽출원 제13183723.9호에 기재되어 있다.

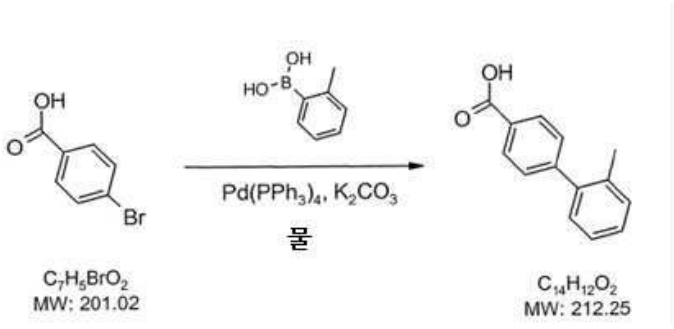
[0097] *1.1 (3Z/E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 합성*

[0098] (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 (3E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 포함하는 미정제 이성질체 혼합물로서 얻는다. 본 발명의 화합물의 합성 경로는, 예를 들어, WO 2004/005249호 및 WO 2005/082848호에 기재된 합성 경로이다.

[0099] "(3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심"은 또한 사용된 명명법에 따라서 "(4Z,2S)-2-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일-카르보닐)]피롤리딘-4-온 O-메틸옥심-"으로서 정의된다.

[0100] 예를 들어, 본 발명의 화합물 (3Z/E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 또한 하기 기재된 바와 같이 단계 1 내지 7에 따라서 제조될 수 있다:

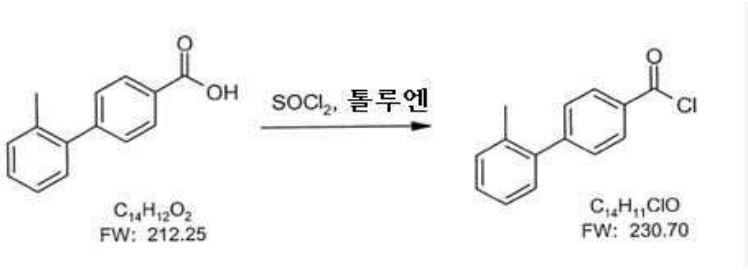
[0101] 단계 1: 4-(2-메틸페닐)벤조산의 제조

[0102] 

[0103] 물(2.20L, 5.0vol) 중의 포타슘 카르보네이트(0.908Kg, 6.57 mol, 2.06 wt)의 용액을 15 내지 25℃에서 물(4.41L, 15.0vol) 중의 4-브로모벤조산 (0.441 Kg, 2.19 mol, 1.0 wt)의 슬러리에 충전시켰다. 생성되는 슬러리를 15 내지 25℃에서 교반하고, 진공-질소 퍼지 사이클을 이용하여 3회 탈기시켰다. 테트라키스(트리페닐포스

펀)팔라듐(0)(0.022Kg, 0.019 mol, 0.05 wt)을 충전시키고, 진공-질소 퍼지 사이클을 반복하였다. 메탄올(3.53L, 8.0 vol) 중의 o-톨릴보론산(0.313Kg, 2.30 mol, 0.707 wt)의 용액을 진공-질소 퍼지 사이클을 사용하여 3회 탈기시키고, 이어서, 15 내지 25℃에서 4-브로모벤조산 슬러리에 충전시켰다. 반응 혼합물을 가열하고, ^{1}H NMR 분석(d_6-DMSO)에 의해서 측정하는 경우에, 반응이 완료될 때까지, 전형적으로는 1.5 내지 2.5 시간 동안 환류(71 내지 78℃)하에 유지시켰다. 반응 혼합물을 40 내지 45℃에서 진공하에 15vol으로 농축시켰다. 톨루엔(4.41L, 10.0 vol) 및 테트라하이드로푸란(4.41L, 10.0vol)을 잔류물에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 격렬하게 교반시키고, 염산(6M, 2.00L, 4.5vol)으로 pH 1로 산성화시켰다. 내용물을 30 내지 60분 동안 격렬하게 교반시키고, 층을 분리하였다. 톨루엔(2.20L, 5.0vol) 및 테트라하이드로푸란(2.20L, 5.0 vol)을 수성 상에 첨가하고, 혼합물을 5 내지 10분 동안 교반시켰다. 층을 분리하고, 합한 유기상을 여과하고, 35 내지 40℃에서 진공하에 10.0vol으로 농축시켰다. 톨루엔(4.41L, 10.0 vol)을 잔류물에 첨가하고, 생성물을 35 내지 40℃에서 진공하에 농축시켰다. 생성되는 슬러리의 테트라하이드로푸란 함량을 ^{1}H NMR 분석(d_6-DMSO)(합격 수준: ≤1.0%w/w의 톨루엔에 관한 테트라하이드로푸란)에 의해서 측정하였다. 슬러리를 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 30 내지 60분 동안 에이징시키고, 고체를 여과에 의해서 수거하고, 필터-케이크를 톨루엔((2.20L, 5.0 vol)으로 세척하였다. 고체를 35 내지 40℃에서 진공 오븐에서 건조시켜 4-(2-메틸페닐)벤조산 [0.438Kg, 94.1%th, 99.3%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR (d_6-DMSO)]을 담황색 고체로서 얻었다.

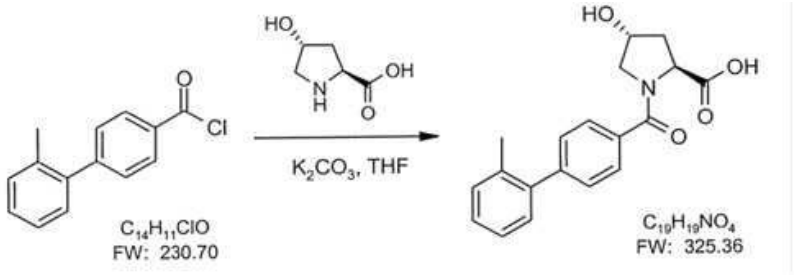
[0104] 단계 2: 4-(2-메틸페닐)벤조산 클로라이드의 제조



[0105]

[0106] 티오닐 클로라이드(0.300L, 4.11 mol, 0.685 vol)를 10 내지 25℃에서 톨루엔 (4.35L, 10.0 vol) 중의 4-(2-메틸페닐)벤조산(0.435Kg, 2.05 mol, 1.0 wt)의 슬러리에 첨가하고, 혼합물을 가열하고, ^{1}H NMR 분석(d_6-벤젠)에 의해서 반응이 완료될 때까지, 전형적으로는 4 내지 5시간 동안 75 내지 80℃에서 유지시켰다. 반응의 완료는 탁한 용액의 형성을 수반하였다. 생성물을 35 내지 45℃에서 감압하에 톨루엔의 제거에 의해서 5.0 vol으로 농축시켰다. 톨루엔(2.18L, 5.0 vol)을 농축물에 첨가하고, 혼합물을 35 내지 45℃에서 감압하에 톨루엔의 제거에 의해서 4.0 vol로 농축시키고, 생성물을 유리 마이크로파이버 페이퍼(glass microfibre paper)를 통해서 여과하고, 필터-케이크를 톨루엔(0.44L, 1.0 vol)으로 세척하였다. 4-(2-메틸페닐)벤조산 클로라이드 [0.439Kg, 92.8%th, 100.9%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR (d_6-벤젠)]의 톨루엔 용액을 단계 3에서 직접 사용하였다.

[0107] 단계 3: (4R)-4-하이드록시-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4일)-카르보닐]-L-프롤린의 제조

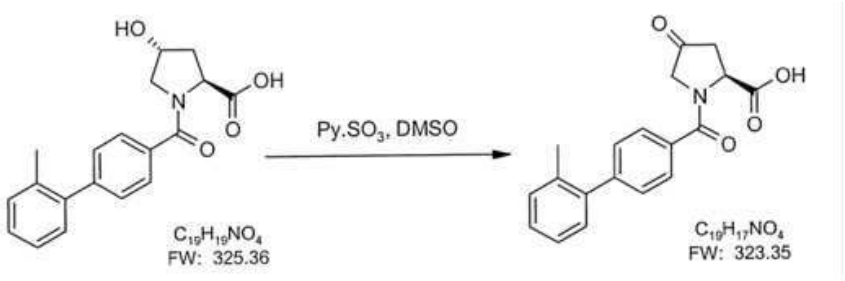


[0108]

[0109] 물(0.57L, 1.3 vol) 중의 포타슘 카르보네이트(0.526Kg, 3.81 mol, 1.2 wt)의 용액을 15 내지 25℃에서 테트라하이드로푸란(2.20L, 5.0 vol) 및 물(0.44L, 1.0 vol) 중의 4-하이드록시-L-프롤린(0.274Kg, 2.09 mol, 0.625 wt)의 용액에 충전한 다음에, 물(0.44L, 1.0 vol)의 라인 세정을 수행하였다. 혼합물을 신속하게 교반하면서 0 내지 5℃로 냉각시키고, 톨루엔(2.19L, 5.0 vol) 중의 4-(2-메틸페닐)벤조산 클로라이드(0.438Kg, 1.90 mol, 1.0 wt)의 용액을 그 온도에서 충전한 다음에, 톨루엔 (0.44L, 1.0 vol)의 라인 세정을 수행하였다. 반응 혼합

물을 1 내지 2 시간에 걸쳐서 15 내지 25℃로 가온하고, TLC에 의해서 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지 그 온도에서 교반하였다. 물(2.20L, 5.0 vol)을 15 내지 25℃에서 반응 혼합물에 충전하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 염산 수용액(6M, 0.66L, 1.5 vol)으로 pH 5 내지 6으로 산성화시키고, 이어서, 15 내지 25℃에서 염산 수용액(2M, 0.88L, 2.0vol)으로 pH 1로 산성화시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 30 내지 60분 동안 에이징시키고, 침전된 고체를 여과에 의해서 수거하고, 필터-케이크를 물(2x 1.75L, 2x 4.0 vol) 및 톨루엔(0.88L, 2.0 vol)으로 세척하고, 12 내지 24 시간 동안 필터 상에서 건조시켰다. 수거된 고체를 KF에 의한 수분 함량이 ≤0.2%w/w일 때까지 40 내지 45℃에서 진공하에 건조시켜 (4R)-4-하이드록시-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-L-프롤린[0.599Kg, 97.0%th, 136.8%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR (d_6-DMSO)]을 오프-화이트 고체로서 수득하였다.

[0110] 단계 4: 1-(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐-4-옥소-L-프롤린의 제조

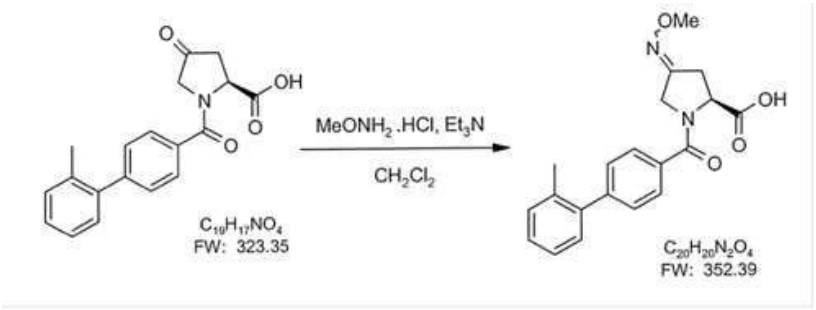


[0111]

[0112] 트리에틸아민(1.80L, 13.56 mol, 3.0 vol)을 15 내지 20℃에서 디메틸 설폭사이드(4.42L, 7.4 vol) 중의 (4R)-4-하이드록시-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-L-프롤린(0.598Kg, 1.84 mol, 1.0 wt)의 용액에 충전하였다. 피리딘-설퍼 트리옥사이드 복합체(0.879Kg, 5.52 mol, 1.47 wt)를 15 내지 25℃에서 조금씩 충전하고, 반응 혼합물을 TLC 분석에 의해서 측정하는 경우에 반응이 완료될 때까지(전형적으로는 1 내지 3 시간) 그 온도에서 교반시켰다. 반응물을 0 내지 30℃에서 염산 수용액(3M, 4.80L, 8.0 vol)으로 켄칭시키고, 테트라하이드로푸란(3.00L, 5.0 vol) 및 헵탄 (0.60L, 1.0 vol)을 충전하고, 층을 분리하고, 수성 상을 테트라하이드로푸란(2x 3.00L, 2x 5.0 vol)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염산 수용액(1 M, 2x 1.20L, 2x 2.0 vol) 및 소듐 클로라이드 포화용액(2x 1.20L, 2x 2.0 vol)으로 세척하고, 수성 세척액을 합하고, 테트라하이드로푸란 (2x 0.60L, 2x 1.0 vol)으로 역추출하였다. 합한 유기물을 마그네슘 설페이트(1.794Kg, 3.0 wt)상에서 건조시키고, 여과하고, 필터케이크를 테트라하이드로푸란(0.60L, 1 .0 vol)로 세척하고, 여액을 40 내지 45℃에서 진공하에 농축시켜 담갈색 포말을 얻었다. 에틸 아세테이트(6.00L, 10.0 vol)를 포말에 충전하고, 내용물을 5 내지 10분 동안 교반시켜 용해되게 하고, 용매를 40 내지 45℃에서 진공하에 제거하였다. 테트라하이드로푸란이 ^{1}H NMR 분석(d6-DMSO)에 의해서 검출되지 않을 때까지 이러한 과정을 에틸 아세테이트(6.00L, 5.0 vol)를 사용하여 반복하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(4.80L, 8.0 vol)에 슬러리화시키고, 활성탄(0.084Kg, 0.14 wt)을 첨가한 다음에, 에틸 아세테이트(3.00L, 5.0 vol)의 라인 세정을 수행하고, 생성물을 가열하고, 70 내지 80℃에서 20 내지 30분 동안 유지시키고, 40 내지 55℃로 냉각시키고, 유리 마이크로파이퍼 페이퍼를 통해서 여과하였다. 필터-케이크를 에틸 아세테이트(1.50L, 2.5 vol)로 세척하고, 합한 여액 및 세척액을 40 내지 45℃에서 진공하에 2.5 내지 3.5 vol로 농축시켰다.

[0113] 농축 동안에 결정화가 시작되었다. 농축물을 에틸 아세테이트(0.30L, 0.5 vol)의 라인 세정이 있는 적합한 용기에 옮기고, 70 내지 80℃로 가열하였다. 추가의 에틸 아세테이트(0.30L, 0.5 vol)를 필요에 따라서 첨가하여 용해를 달성시켰다. 헵탄(1.80L, 3.0 vol)을 70 내지 80℃에서 첨가하고, 내용물을 1 내지 2시간에 걸쳐서 15 내지 25℃로 냉각되게 하였다. 슬러리를 추가로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 2 내지 3시간 동안 에이징시키고, 여과하고, 필터케이크를 0 내지 5℃에서 에틸 아세테이트:헵탄(1:1, 0.60L, 1.0 vol)으로 세척한 다음에, 헵탄(3.0L, 2.5 vol)으로 세척하였다. 수거한 고체를 40 내지 45℃에서 진공하에 건조시켜 1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-4-옥소-L-프롤린[0.444Kg, 74.7%th, 74. 2%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR (d_6-DMSO)]을 오프-화이트 고체로서 수득하였다.

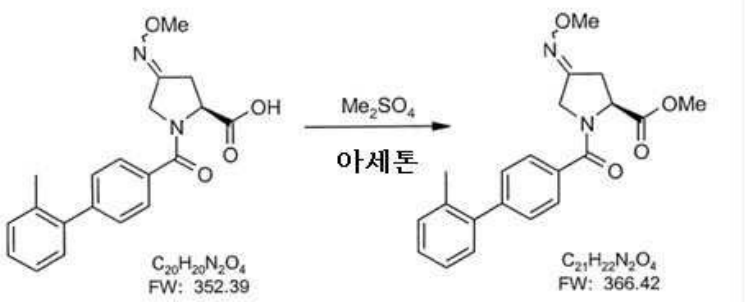
[0114] 단계 5: (4Z/E)-4-메톡시이미노-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-L-프롤린의 제조



[0115]

[0116] 트리에틸아민(0.40L, 2.85 mol, 0.92 vol)을 10 내지 25℃에서 디클로로메탄 (4.40L, 10.0 vol) 중의 1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-4-옥소-L-프롤린(0.434Kg, 1.34 mol, 1.0 wt)의 용액에 첨가한 다음에, 디클로로메탄(0.43L, 1.0 vol)의 라인 세정을 수행하였다. 메톡실아민 하이드로클로라이드(0.130Kg, 1.56 mol, 0.30 wt)를 10 내지 25℃에서 조금씩 첨가한 다음에, 디클로로메탄(0.43L, 1.0 vol)의 라인 세정을 수행하고, TLC 분석에 의해서 측정하는 경우에 반응이 완료될 때까지(전형적으로는 3 내지 5시간, TLC 용리: 디클로로메탄:메탄올:아세트산 (90:10:1); uv 가시화), 반응 혼합물을 10 내지 25℃에서 교반하였다. 용매를 35 내지 40℃에서 진공하에 제거하고, 생성물을 에틸 아세테이트(4.40L, 10.0 vol) 중에 용해시키고, 염산 수용액(1 M, 2x 2.20L, 2x 5.0 vol)으로 세척하였다. 산성 세척액을 에틸 아세테이트(2.20L, 5.0 vol)로 역추출하고, 합한 유기 상을 소듐 클로라이드 포화수용액(3.10L, 7.0 vol)으로 세척하고, 마그네슘 설페이트(0.300Kg, 0.69 wt) 상에서 건조시키고, 여과하고, 필터케이크를 에틸 아세테이트(2.20L, 5.0vol)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 합하고, 35 내지 40℃에서 진공하에 농축시켜 4-메톡시이미노-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-L-프롤린[0.476Kg, 100.6%th, 109.6%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR ($CDCl_3$)]을 오프-화이트 고체로서 수득하였다.

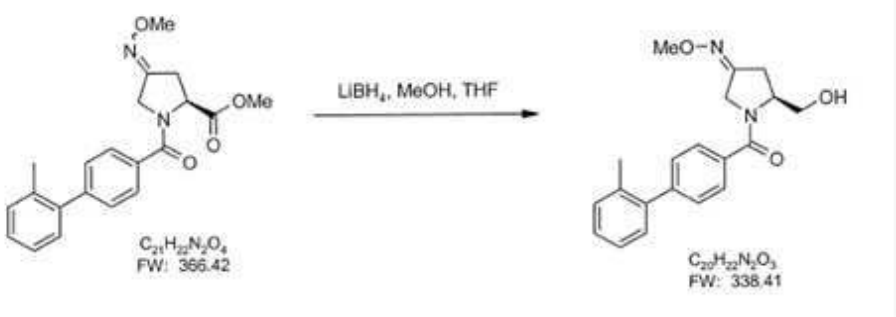
[0117] 단계 6: (4Z/E, 2S)-메틸-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-카르보닐]-4-메톡시이미노 피롤리딘-2-카르복실레이트의 제조



[0118]

[0119] 포타슘 카르보네이트(0.476Kg, 3.44 mol, 1.0 wt)를 아세톤 (4.75L, 10.0 vol) 중의 4-메톡시이미노-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]-L-프롤린 (0.475Kg, 1.35 moI, 1.0 wt)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시켰다. 디메틸 설페이트(0.128L, 1.35 mol, 0.27 vol)를 0 내지 15℃에서 첨가하고, TLC 분석에 의해서 측정하는 경우에 반응이 완료될 때까지, 전형적으로는 3 내지 16시간 동안 혼합물을 15 내지 25℃에서 교반시켰다. 용매를 40 내지 45℃에서 진공하에 제거하고, 생성물을 에틸 아세테이트(3.80L, 8.0 vol)와 물(3.80L, 8.0 vol) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 상을 소듐 클로라이드 포화수용액(2.85L, 6.0 vol)으로 세척하고, 소듐 설페이트(0.953Kg, 2.0 wt) 상에서 건조시키고, 여과하였다. 필터-케이크를 에틸 아세테이트(0.48L, 1.0 vol)로 세척하고, 합한 여액 및 세척액을 40 내지 45℃에서 진공하에 농축시켰다. 과량의 에틸 아세테이트를 40 내지 45℃에서 진공하에 테트라하이드로푸란(2x 0.95L, 2x 2.0 vol)과 함께 공비 증류시킴으로써 제거하여 (4Z/E, 2S)-메틸-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-카르보닐]-4-메톡시이미노 피롤리딘-2-카르복실레이트[0.492Kg, 99.6%th, 103.6%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR ($CDCl_3$)]를 점성 갈색 오일로서 수득하였다.

[0120] 단계 7: (3Z/E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 제조



[0121]

[0122] 리튬 보로하이드라이드(0.049Kg, 2.26 mol, 0.1 wt)를 0 내지 30℃에서 테트라하이드로푸란(2.31L, 4.7 vol) 및 메탄올(2.31L, 4.7 vol) 중의 (4Z/E, 2S)-메틸-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)-카르보닐]-4-메톡시이미노피롤리딘-2-카르복실레이트(0.492Kg, 1.34 mol, 1.0 wt)의 교반 용액에 질소하에 조금씩 첨가하였다. TLC 분석에 의해서 측정하는 경우에 반응이 완료될 때까지(용리액: 에틸 아세테이트; 가시화: 닌하이드린), 전형적으로는 2 내지 6시간 동안 혼합물을 15 내지 25℃에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 15 내지 25℃에서 물(0.40L, 0.8 vol)로 켄칭시키고, 15 내지 25℃에서 16 내지 20시간 동안 교반시켰다. 생성물을 40 내지 45℃에서 진공하에 농축시키고, 잔류물을 물(2.46L, 5.0 vol)과 에틸 아세테이트(4.92L, 10.0 vol) 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 상을 순차적으로 염산 수용액(1M, 2.46L, 5.0 vol), 소듐 하이드로겐 카르보네이트 포화수용액(2.46L, 5.0 vol) 및 소듐 클로라이드 포화수용액(2.46L, 5.0 vol)으로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트(0.985Kg, 2.0 wt) 상에서 건조시키고, 여과하고, 필터-케이크를 에틸 아세테이트(0.50L, 1.0 vol)로 세척하였다. 합한 여액 및 세척액을 진공하에 농축시켜 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 (3E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심[0.395Kg, 86.9%th, 80.3%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR ($CDCl_3$); HPLC에 의한 82.0% 면적, 71.4:28.6 Z/E 비율]을 포함하는 미정제 이성질체 혼합물을 점성 갈색 오일로서 수득하였다. 오일을 톨루엔(0.40L, 1.0vol, 생성물의 중량과 관련하여)에 용해시키고, 요구될 때까지 저장하였다.

[0123] *1.2 실질적으로 순수한 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심*

[0124] *1.2.1 소규모 정제*

[0125] 실질적으로 순수한 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 분리 절차는 옥심 에스테르의 환원 후에 분리된 미정제 이성질체 혼합물(실시예 1의 단계 7)의 Biotage system(Biotage AB, SE-751 03 Uppsala, Sweden)을 사용한 크로마토그래피에 의해서 수행되었다.

[0126] 미정제 이성질체 혼합물의 5개의 별개의 배치(번호 020, 180, 062, 068, 076)를 Biotage 크로마토그래피에 의해서 정제하였다. 더욱이, 배치 068 및 076과 관련하여 상이한 조건을 이용하였다. 정제를 첨가된 5%w/w 옥심 메틸 에스테르 스파이크(번호 068)와 함께 그리고 과부하 Biotage 컬럼(번호 076)과 함께 수행하였다.

[0127] 각각의 크로마토그래피는 톨루엔으로 사전-세척된 Biotage 40M 카트리지(40 g 실리카)를 사용하여 가동시켰다. 이어서, 톨루엔:MeOH(99:1 v/v)를 용리시키고, 100ml 분획(전체 부피 4L)으로 수거한 다음에, 톨루엔:MeOH(96:4 v/v)의 세척을 수행하였다.

[0128] 분획들을 TLC(용리액: 에틸아세테이트)에 의해서 분석하여 어느 분획이 버려질 수 있으며, 어느 분획이 Z 이성질체를 함유했는지를 측정하였다. 이어서, 이들 Z 분획을 HPLC에 의해서 분석하였다. 분획에 대한 합격 기준은 >96% Z 이성질체 및 <1.2% E 이성질체였다.

[0129] 놀랍게도, 다양한 배치의 Biotage 크로마토그래피를 통한 정제는 매우 효율적이었는데, 그 이유는 실질적으로 순수한 형태의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심이 99.4%(배치 번호 020, 번호 062, 번호 068) 및 99.2% (배치 번호 180, 번호 076)로 정제되었기 때문이다. 특히, 옥심 에스테르의 존재하의 Biotage 크로마토그래피는 회수율 및 품질에 손상 없이 5%w/w 옥심 에스테르를 제거하고(배치 번호 068), Biotage 컬럼의 25 % 과충전은 수율 또는 품질의 저하를 유발시키지 않는다(배치 번호 076).

[0130] **표 2: Biotage 크로마토그래피의 효율**

배치 번호	입력 % E/Z	출력 % E/Z	Z 이성질체의 수율
020	3.0 g 85.7% 면적 순도 % E/Z: 30.5/69.5	순수한 Z-분획: 1.0 g 98.8% 면적 순도 % E/Z: 0.6/99.4	33%
180	2.0 g 92.0% 면적 순도 % E/Z: 32.8/67.2	순수한 Z-분획 0.9 g 99.6%면적 순도 % E/Z: 0.8/99.2	45%
062	3.0 g 83.5% 면적 순도 % E/Z: 32.7/67.3	순수한 Z-분획 1.3 g 99.8%면적 순도 % E/Z: 0.6/99.4 혼합물: 1.2 g 91.0%면적 순도 % E/Z: 69.6/30.4	43% 11%
068	~5% 에스테르 첨가된 3.0g ~78% 면적 순도 % E/Z: 32.7/67.3	순수한 Z-분획: 1.2 g 99.8%면적 순도 % E/Z: 0.6/99.4 혼합물: 0.6 g 98.8%면적 순도 % E/Z: 27.9/72.1 Pure E fractions: 1.1 g 70.7%면적 순도 % E/Z: 98.7/1.3 (19.3% ester)	40% 14% N/A
076	3.8g 83.5%면적 순도 % E/Z: 32.7/67.3	순수한 Z-분획 1.4 g 99.8%면적 순도 % E/Z: 0.8/99.2 혼합물: 1.8 g 95.0%면적 순도 % E/Z: 63.6/36.4	37% 17%

[0131]

[0132] *1.2.2 대규모 정제*

[0133] 다양한 배치의 미정제 (3Z/E,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(0.392kg, 1.16 mol, 1.0 wt)을 톨루엔 중의 적절한 50%w/w 용액으로서 Biotage 150L SIM 유닛에 충전시키고, 톨루엔 (150L) 중의 1% 메탄올을 사용하여 정제한 다음에, 톨루엔 (50L) 중의 2% 메탄올을 사용하여 정제하는데, 분획 크기는 5.0L이다. 수거된 분획을 적절한 경우에 TLC[15] 및 HPLC 분석에 의해서 분석하였다. 클린 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(기준: Z-이성질체 ≥96.00% 면적, E-이성질체 ≤ 1.20% 면적)를 함유하는 것으로 여겨지는 분획을 합하고, 40 내지 45℃에서 진공하에 농축시켰다. 무수 에탄올(2x 2L)을 잔류물에 첨가하고, 포말성 고체가 조작될 수 있을 때까지 용액을 40 내지 45℃에서 진공하에 농축시켰다. 요망되는 생성물, (3Z, 5S)-1-[(바이페닐-4-일-카르보닐)-5-하이드록시-메틸]피롤리딘-3-온-O-메틸옥심(0.089Kg, 22.7%w/w, 구조에 일치하는 ^{1}H NMR ($CDCl_3$), HPLC에 의한 99.3% 면적, 98,4:0.9 Z/E 비율)을 오프-화이트 내지 담갈색 고체로서 얻었다.

[0134] **표 3: 실질적으로 순수한 형태에서의 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피**

롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 상이한 배치의 정제에 대한 요약

배치 번호	입력 (kg)	출력 (kg)	수율 (%w/w)	% Z 형태 (% 면적)	% E 형태 (% 면적)
12	0.392	0.089	22.8	98.65	0.85
116	0.392	0.114	29	98.34	0.89
120	0.441	0.081	18.4	97.90	1.81
122	0.380	0.094	24.3	98.52	1.14
124	0.387	0.096	25.3	98.89	0.73
126	0.390	0.132	33.8	98.40	0.95
128	0.526	0.010	2	98.20	0.83
130	0.453	0.086	19	98.46	1.23
132	0.440	0.082	19.3	98.86	0.85
134	0.39	0.144	36.9	98.73	0.96
138	0.273	0.098	35.9	98.92	0.66
140	0.463	0.059	13.1	98.52	1.13
142	0.462	0.084	18.4	99.37	0.48
144	0.442	0.126	29	99.1	0.68
146	0.409	0.135	33.5	99.21	0.46
148	0.460	0.107	23.8	99.13	0.65
150	0.409	0.071	18	98.92	0.66
152	0.392	0.054	14.3	98.82	0.76
156	0.445	0.039	8.8	98.64	0.87
158	0.392	0.06	15.3	98.73	0.63
162	0.435	0.150	34.5	98.94	0.79
164	0.434	0.192	44.2	99.21	0.58
166	0.415	0.074	17.8	98.79	0.73
174	0.518	0.108	20.8	99.11	0.64
176	0.342	0.072	21	98.88	0.77
178	0.415	0.074	17.8	99.07	0.71
180	0.353	0.174	49.3	99.03	0.82
182	0.270	0.178	65.9	99.10	0.53

[0135]

[0136] Biotage 크로마토그래피로부터 분리된 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 (2.713kg, 1.0 wt)의 적절한 배치를 합하고, 15 내지 25℃에서 무수 에탄올(5.16L, 2.0 vol)에 용해시키고, 유리 마이크로파이버 페이퍼를 통한 여과에 의해서 투명하게 하고, 무수 에탄올 세척액 (0.50L, 0.2 vol)을 필터에 가하였다. 합한 여액을 40 내지 45℃에서 진공하에 조금씩 농축시켰다. 생성물을 건조 트레이에 옮기고, 30℃에서 24시간 동안 진공하에 건조시켰다. 이어서, 오븐 온도를 80시간에 걸쳐서 30℃으로부터 40℃까지 점진적으로 증가시켰다. 잔류 용매의 수준을 ^{1}H NMR 분석($CDCl_3$)에 의해서 측정하고, <1.0%w/w인 것으로 나타나는 때에 고체를 500㎛ 구멍 체에 통과시켰다. 고체를 오븐에 다시 넣고, 40℃ 내지 42℃에서 용매 수준이 ≤0.40%w/w일 때까지 건조시켜 비정질 형태의 (3Z, 5S)-1-[(바이페닐-4-일-카르보닐)-5-하이드록시-메틸]-피롤리딘-3-온-O-메틸옥심(2.633Kg, 97.1%w/w, 구조와 일치하는 ^{1}H NMR($CDCl_3$), HPLC에 의한 98.65% 면적)을 수득하였다.

[0137] 조합 절차를 이하 요약한다:

[0138] 입력: 2.713kg

[0139] 출력: 2.633kg

[0140] 수율: 97.1%w/w

[0141] **결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심("결정질 화합물")의 합성.**

[0142] 성공적이 결정화가 달성되기 전에 일련의 실험을 수행하였다. 실패한 결정화 시도는, 다른 용매 중에서도, 아세톤, ACN, CH_2CL_2, 1,4-디옥산, 에탄올, 헥산, IPA, 메탄올, MEK, TFE, THF, 톨루엔 및 물의 사용을 포함한다. 이들 실험 각각 후에, 생성되는 고체를 시험하였고, XRPD 분석은 화합물이 비정질 형태인 것으로 나타났다.

[0143] *2.1 에틸 아세테이트를 사용한 결정화*

[0144] 에틸 아세테이트를 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 첨가하였다. 현탁액을 주위 배쓰에서 60분 동안 초음파 파쇄하여 투명한 용액을 제공하고, 이를 추가로 초음파 파쇄하고, 10분에 걸쳐서 냉각시켰다. 투명한 용액을 냉동기에 4일 동안 넣었다. 용매를 따라내고, 고체를 헥산으로 세척하고, 이어서, 질소 흐름 하에 30분 동안 건조시켰다. 생성되는 고체를 XRPD에 의해서 분석하였고, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심인 것으로 확인되었다. 도 7 및 도 9는 각각 이러한 샘플을 시험함으로부터 얻은 DSC 및 TGA 곡선이다. 특성화 데이터가 표 4에 나타내어져 있다.

[0145] **표 4: 에틸 아세테이트로부터의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 특성화 데이터**

분석 기술	실험 설명	결과
XRPD	-	결정질 형태
DSC	10°C/min, 25 to 350°C	흡열 72°C, 기준선 이동 127°C, 발열 232°C
TGA		200°C 에서의 3.2 % 중량 손실
Raman	-	-
MB (수분 균형)	-	5% RH 에서 평형시의 0.20% 중량 손실 5% RH 로부터 95% RH 까지 3.25% 중량 증가 95% RH 로부터 5% RH 까지 1.44% 중량 손실
MB XRPD 후	-	결정질 형태 및 비정질
고온 단계	20x 대물랜즈, 10 °C/min 으로 59.0°C 까지, 이어서 3°C/min	23.2°C: 복굴절 및 소멸을 나타냄; 64.9°C: 감소된 샘플 질량; 68.9°C: 용융; 78.1°C: 용융의 종료
NMR	DMSO-d6	구조와 일치, 잔류 EtOAc 및 물

[0146]

[0147] *2.2 디에틸 에테르를 사용한 결정화*

[0148] 디에틸 에테르(40 mL)를 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심(4.0g)에 첨가하였다. 고체를 스월링에 의해서 용해시키고, 투명한 용액을 18-23℃에서 정치시켰다. 약 10-15분 후에 자발적인 핵화가 발생하였으며, 결정화 용기 및 내용물을 18-23℃에서 20시간 동안 손대지 않고 정치시켰다. 결정을 여과에 의해서 분리시키고, 18-23℃에서 4시간 동안 질소하에 건조시켰다. 수율 3.38g (84%), 백색 결정. 화학적 순도 99.43%.

[0149] 생성되는 고체를 XRPD에 의해서 분석하였고, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심인 것으로 확인하였다. 도 6 및 도 8은 각각 이러한 샘플을 시험함으로부터 얻은 DSC 및 TGA 곡선이다. 특성화 데이터가 표 5에 나타내어져 있다.

[0150] **표 5: 디에틸 에테르로부터의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 특성화 데이터**

분석 기술	실험 설명	결과
XRPD	-	결정질 형태
DSC	10°C/min, 25 °C 로부터 350°C 까지	흡열 76°C, 기준선 이동 124°C, 발열 233°C
TGA		200°C 에서 5.3% 중량 손실
TG-IR	20°C/min 으로 190°C 까지	190°C 까지 디에틸 에테르

[0151]

[0152] *2.3 디에틸 에테르를 사용한 다른 결정화 시도*

[0153] 디에틸 에테르를 사용한 결정질 화합물을 제조하는데 있어서의 많은 시도가 표 6에 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0154] **표 6: 디에틸 에테르를 사용한 비정질 3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심로부터의 결정질 제조 시도**

샘플 Wt/ 에테르 부피	조건 [a]	습성/설명 [b]	XRPD 결과
53 mg 0.200 mL	1. 간단한 초음파 파쇄와 함께 에테르 첨가 2. 실온에서 1 일 공기-건조 3. 66 내지 77 °C 에서 진공 1 시간	1. 대부분의 고체가 용해됨, 이어서, 침전: 블레이드, 로제트 클러스터(rosette cluster)(B/E), 경사법에 불충분한 액체 2. 블레이드, 로제트 클러스터, 유리 (B/E), 싱글즈, 블레이드의 결정성에서 변화 없음 3. 액체	—
240 mg 0.897 mL	1. 에테르 첨가 2. 실온에서 1 일(교반 없음) 3. 액체 따라냄, 고체를 옮김 4. 실온에서 5 시간 동안 공기-건조 5. 실온에서 20 시간 동안 진공	1. 대부분의 고체가 용해됨, 이어서, 고체 침전 2. 블레이드, 로제트 클러스터 (B/E), 싱글즈 3. 초기에 축축함, 이어서 건조된 듯함 4. 현미경에 의해서도 가시적 변화 없음 5. 현미경에 의해서도 가시적 변화 없음, 189 mg	결정질 형태
	6. 23 mg 진공 45 °C 65 시간	6. 현미경에 의해서도 가시적 변화 없음	결정질 형태
	7. P-N 오일중에 결정 분리함	7. 블레이트 조각(B/E, 싱글즈)	—

[0155]

3.16 g 8.000 mL	1. 에테르 첨가 6 mL 2. 에테르 첨가 2 mL 3. 간단한 스파투라 교반, 간단한 와동 4. 1 일 동안 실온 (교반 없음) 5. 진공 여과됨, 에테르에 의한 세척 6. 가볍게 크러쉬, 균질환됨 7. 진공 45 °C 62 시간 8. 유리로부터 긁어냄, 크러쉬, 균질화 9. 항량으로 진공 45 °C 71 시간 10. 옮김	1. 고체 용해, 이어서, 침전; 군집으로부터 이동불가능하게 됨 2. 변화 없음 3. "균일한" 불투명 슬러리, 매우 이동성 4. 블레이드, 응집체 (B/E) 5. 건조된 듯함 6. 분말, 용이하게 생성된, 얇은 층 7. 약간의 크러스트 8. — 9. 약간의 크러스트 10. 분말, 용이하게 생성됨, 백색, 현미경에 의한 변화 없음, 2.65 g	결정질 형태

[0156]

[0157] a. RT=주위 온도; vac=진공; P-N=파라톤-N(비-GMP). 보고된 시간 및 온도는 근사치이고; 온도는 NIST-확인 가능 온도계에 의해서 측정됨

[0158] b. B=복굴절; E=소멸; 싱글즈(singles)=샘플이 단일 결정 x-레이에 가하기에 적합한 듯한 결정(들)을 함유함.

[0159] 한 가지 그러한 제법은 0.897 ml의 디에틸 에테르를 240 mg의 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 첨가함을 포함하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 24시간 동안 방치하였다. 액체를 따라내고, 고체를 건조기 용기에 옮겨서 5시간 동안 공기 건조시켰다. 이어서, 고체를 주위 온도에서 20시간 동안 진공-건조시켰다. 생성되는 고체를 XRPD에 의해서 분석하였고, 결정질 화합물인 것으로 확인하였다. 이러한 샘플로부터의 XRPD 패턴이 도 1에 도시되어 있다.

[0160] 이어서, 23 mg의 고체를 45℃에서 추가로 65시간 동안 진공-건조시켰다. 생성되는 고체를 XRPD에 의해서 분석하였고, 결정질 화합물인 것으로 확인하였다. 특성화 데이터가 표 7에 나타내어져 있다.

[0161] **표 7: 디에틸 에테르로부터의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 특성화 데이터**

분석	상세사항	결과 [a]
XRPD	색인됨	결정질 형태
	-	결정질 형태
TGA	10 °C/min	5.4 wt% 손실 25°C 로부터 200°C 까지
^{1}H NMR	$(CD_3)_2SO$	구조와 일치: 잔류 에테르

[0162]

[0163] a. 가장 가까운 정수 온도로 반올림된 온도

[0164] **시험**

[0165] 고체 스트레스 실험

[0166] 고체 스트레스 실험을 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대해서 수행하였고, 결과를 이하 표 8 및 9에 나타냈다. XRPD에 의해서 확인된 결과는 물질을 3일 동안 75% RH에서의 스트레스에 가한 후에 결정형이 변화없이 유지됨을 나타냈다. 동일한 시간 동안의 97% RH에서의 스트레스는 물질이 조해되게 하였다. 샘플을 또한 10,000 psi에서 1분 동안 압박하였고, XRPD는 그것이 결정질 형태로 유지됨을 나타냈다. 그러나 1분 동안의 손에 의한 그라인딩은 XRPD에 의해서 나타난 바와 같이, 결정질 화합물 및 비정질 화합물의 혼합물을 생성시켰다.

[0167] **표 8: 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 고체 스트레스 연구**

결정화를 위해서 사용된 용매	조건	습성/설명	XRPD 결과
에틸 아세테이트	75%RH, 3 일	덩어리, 복굴절의 면적	결정질 형태
에틸 아세테이트	97%RH, 3 일	조해됨	-
디에틸 에테르	10,000psi, 1 분	백색 고체	결정질 형태
디에틸 에테르	1 분 그라인드	백색 고체	결정질 형태 및 비정질

[0168]

[0169] **표 9: 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심에 대한 고체 스트레스 연구**

조건	습성/설명	XRPD 결과
97% RH, 3 일	조해됨	-
75% RH	1일 후 2.5% 중량 증가 5일 후 3.7% 중량 증가 12일 후 6.6% 중량 증가 20일 후 2.9% 중량 증가 백색의 들쭉날쭉한 플레이크, 덩어리, 복굴절 없음	비정질
40 °C/75% RH, 1 일	유적(oil drop)	-
40 °C, 10 일	라운딩된 덩어리(Rounded chunk)	비정질
70 °C, 6 일	라운딩된 덩어리, 투명한 유적	비정질
70 °C, 1 일	오일 웅덩이	-
에테르 스트레스, 주위온도에서 용매중의 고체, 3일(슬러리)	백색 덩어리, 비트(bit)	비정질
에틸 에테르로 습윤화된 고체	25분 후의 소멸과 함께 침상물/클러스터 블레이드 덩어리, 주위온도에서 1일 후의 몇 개의 복굴절 영역 덩어리, 주위온도에서 5일 후의 몇 개의 소멸 영역	-
25μL 물과 함께 밀링, ~10 분	점착성-검 유사 고체	-
10μL 톨루엔과 함께 밀링, ~70 분	10분 후 점착성-검 유사 고체 , 70분까지 점착성 필름	-

[0170]

[0171] 용액 스트레스 실험

[0172] 용액 스트레스 실험을 또한 수행하였고 결과를 표 10에 나타냈다.

[0173] **표 10: 결정화 용액 스트레스 실험**

용매	단계	실험 상세사항	습성/설명	XRPD 파일
DCM	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	투명한 용액	-
	2	초음파 파쇄 및 냉각, ~ 10 분	투명한 용액	
	3	11 일 동안 냉동기에 넣음	투명한 용액	
EtOAc	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	투명한 용액	결정질 형태
	2	초음파 파쇄 및 냉각, ~ 10 분	투명한 용액	
	3	4 일 동안 냉동기에 넣음, 이어서 용매를 따라냄	그룹을 형성한 라운딩된 블레이트, 소멸, 연성 및 점착성	
	4	헥산세척. N_2 하에 건조 ~ 30 분	소멸과 함께 덩어리	
6:1 EtOAc:Water	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	유백색 용액	-
	2	냉동기에 넣음	덩어리, 소멸과 함께 몇 개의 침상물	
디에틸 에테르	1	5 일 동안 냉동기에 넣음	백색 고체, 복굴절과 함께 클러스터 침상물	결정질 형태
	2	용매 따라냄, 주위 온도에서 1 일 동안 방치	덩어리, 몇 개의 침상물 w/소멸	
	3	에테르에서 2 일 동안 슬러리화된 고체	작은 복굴절 침상물	
	4	N_2 하에 건조, 4 일	작은 복굴절 침상물	
1:4 에테르/물	1	1 일 동안 주위 온도에서 방치	흐린 용액, 여과됨, 점착성 필름	-
1,4-디옥산	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	투명한 용액	-
	2	초음파 파쇄 및 냉각, ~ 10 분	투명한 용액	
	3	주위 온도에서 방치	투명한 용액	
IPA	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	투명한 용액	-
	2	초음파 파쇄 및 냉각, ~ 10 분	투명한 용액	
	3	11 일 동안 냉동기에 넣음	투명한 용액	

[0174]

1:2 IPA/물	1	주위 온도에서 밤새 교반 하에 방치	바닥에 황색 액체와 함께 흐림	-
	2	황색 액체 따라냄, 탁한 용액에 물을 첨가함. 교반됨	현탁액	
MEK	1	주위 배쓰에서 초음파 파쇄, ~ 60 분	투명한 용액	-
	2	초음파 파쇄 및 냉각, ~ 10 분	투명한 용액	
	3	11 일 동안 냉동기에 넣음	투명한 용액	
1:1 MeOH/물	1	주위 온도에서 밤새 방치	투명한 용액 w/바닥에 황색 액체	-
	2	황색 액체 따라냄, 물을 첨가하여 투명한 용액 중의 고체를 침전시킴, 교반됨	2 층 시스템, 둘 모두 현탁액	

[0175]

[0176] 에틸 아세테이트에서의 초음파 파쇄의 예는 광학 현미경에 의해서 그룹화된 날(grouped blade)로서 나타나는 물질을 생성시켰다. 헥산에 의한 세척 및 질소하의 건조 후에, 물질은 규칙적인 덩어리(chunk)로서 나타났다. 샘플을 XRPD에 의해서 분석하였으며, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심인 것으로 밝혀졌다. 디에틸 에테르를 사용한 또 다른 예에서, 혼합물은 혼합 및 질소 하의 건조 전에 동결되어 결정질 형태를 생성시켰다.

[0177] 모든 다른 슬러리는 어떠한 고체 물질을 생성시키지 않았다.

[0178] 비교 안정성 연구

[0179] 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심 및 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 슬러리를 바이알 내로 직접적으로 100 mg의 결정질 또는 비정질 물질을 칭량함으로써 제조하였다. 약 3 mL의 pH 7 포스페이트 완충액 USP를 각각의 샘플에 첨가하였다. 슬러리의 각각의 샘플을 pH 7 포스페이트 완충액(USP) 중에서 25℃에서 24시간 동안 교반시켰다. 24시간의 종료 후에, 용매를 피펫으로 뽑아냄으로써 샘플로부터 제거하고, 고체를 가스 배출 후드에서 밤새 공기 건조시켰다. 이어서, 고체를 XRPD 분석에 가하였다. 샘플의 관찰은 다양한 시간 간격으로 이루어졌으며, 표 11에 제공되어 있다. 샘플 둘 모두는 먼저 백색 분말로서 나타났다. 샘플의 사진을 pH 7 포스페이트 완충액을 첨가한 후 0.5분, 15분, 1시간, 3시간 및 24시간에 상응하는 시점에서 찍었다.

[0180] **표 11: 25℃에서 pH 7 포스페이트 완충액 중에서 교반된 샘플의 관찰**

시간	비정질 형태(pH 7 포스페이트 완충액 중에서)	결정질 화합물(pH 7 포스페이트 완충액 중에서)
완충액 첨가 전	백색 분말	백색 분말
T = 0	바이알의 바닥에 고착된 백색 분말, 분산시키기 어려움	완충액에 분산된 백색 분말
T = 5 분	두꺼운 백색의 점착성 물질	완충액에 분산된 백색 분말
T = 15 분	불투명한 점착성의 둥근 덩어리	완충액에 분산된 백색 분말
T = 1 시간	불투명한 점착성의 둥근 덩어리	백색 고체의 둥근 덩어리, 스파투라로 교반되는 때에 약간 점착성 및 일부 분산된 고체
T = 3 시간	불투명한 점착성 물질	백색의 점착성 물질
T = 24 시간	불투명한 점착성 물질	백색의 점착성 물질

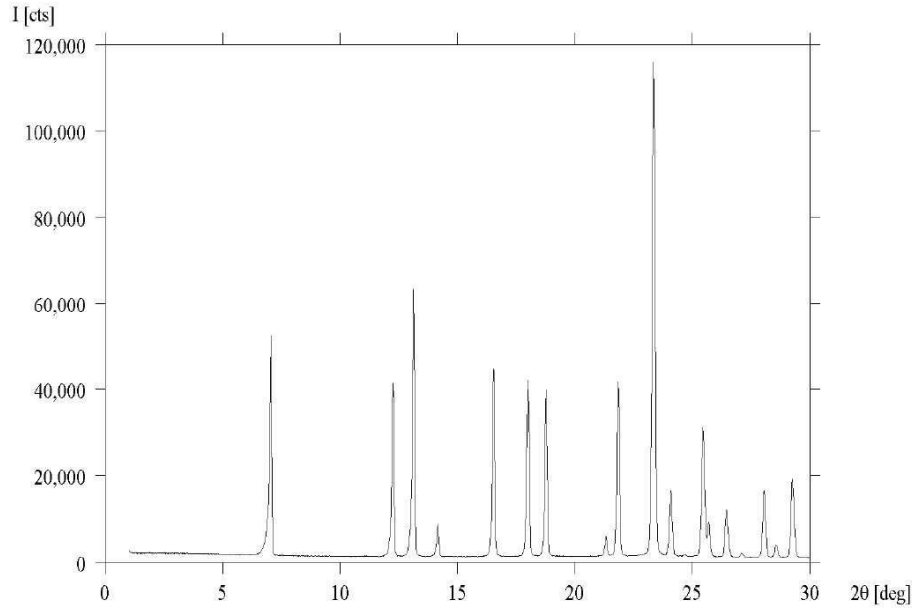
[0181]

[0182] 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심은 약 15분 후에 탁한 점착성 물질로 전환되었다. 약 1시간 후에, 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 슬러리는 백색의 점착성 물질의 형성을 나타냈다. XRPD 패턴의 분석은 비정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심을 24시간 동안 교반한 후에 비정질 상의 존재를 나타낸다. 비교를 위해서, 도 5는 합성 후의 비정질 형태에 대한 XRPD 패턴과 24시간 동안 pH 7 완충액중에서의 교반 후의 비정질 형태에 대한 XRPD 패턴을 도시하고 있다. 도 4는 합성 후의 결정질 화합물에 대한 XRPD 패턴과 24시간 동안 pH 7 완충액중에서의 교반 후의 결정질 화합물에 대한 XRPD 패턴을 도시하고 있다. 완충액 중에서의 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 교반시에 얻은 고체의 XRPD 패턴은 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 분말 패턴에서 나타난 피크와 일치하는 피크를 나타내고 있다(도 4). 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 전 및 후 샘플의 XRPD 패턴을 비교하면 약간의 피크 이동이 더 높은 2Θ 각에서 나타난다. 일부 확산된 산란이 또한 결정질 (3Z,5S)-5-(하이드록시메틸)-1-[(2'-메틸-1,1'-바이페닐-4-일)카르보닐]피롤리딘-3-온 O-메틸옥심의 슬러리로부터 얻은 고체의 분말 패턴에서 나타난다.

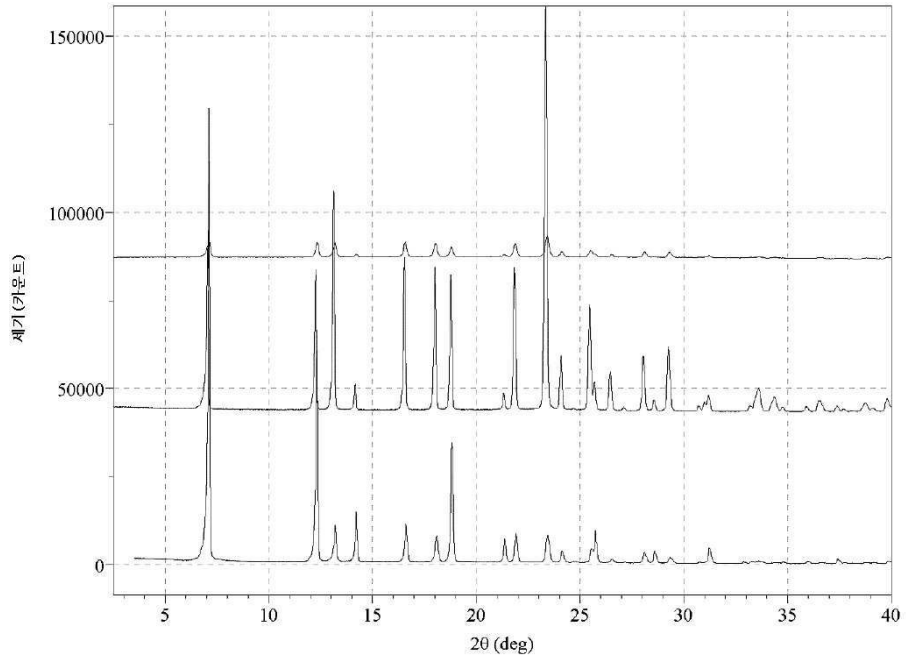
[0183] 본원에 기재된 바람직한 구체예의 다양한 대안, 변화, 및 변수가 당업자에게는 자명할 것이며, 이들은 모두 청구된 발명의 사상 및 범위 내에 있는 것으로 예상되고 여겨진다. 예를 들어, 비록, 특정의 구체예가 상세히 설명되고 있지만, 당업자는 앞선 구체예 및 변경이 다양한 유형의 치환, 추가 또는 대안 물질을 포함하도록 변화될 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 본 발명의 단지 몇 개의 변수가 본원에서 기재될지라도, 그러한 추가의 변화 및 변수 및 이의 등가물의 실행이 청구범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위 내에 있다는 것을 이해해야 한다. 본원에서 열거된 모든 특허 출원, 특허, 및 그 밖의 공보는 그 전체가 참고로 포함된다.

도면

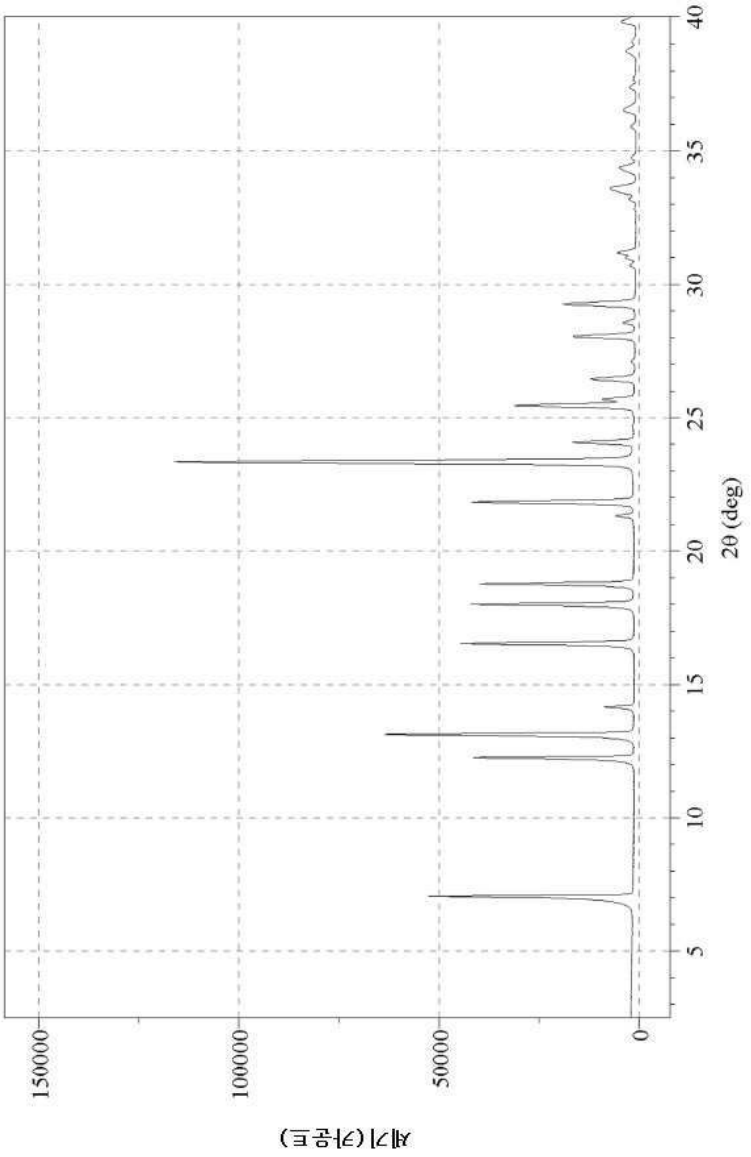
도면1


I [cts]
120,000
100,000
80,000
60,000
40,000
20,000
0
0
5
10
15
20
25
30
2θ [deg]

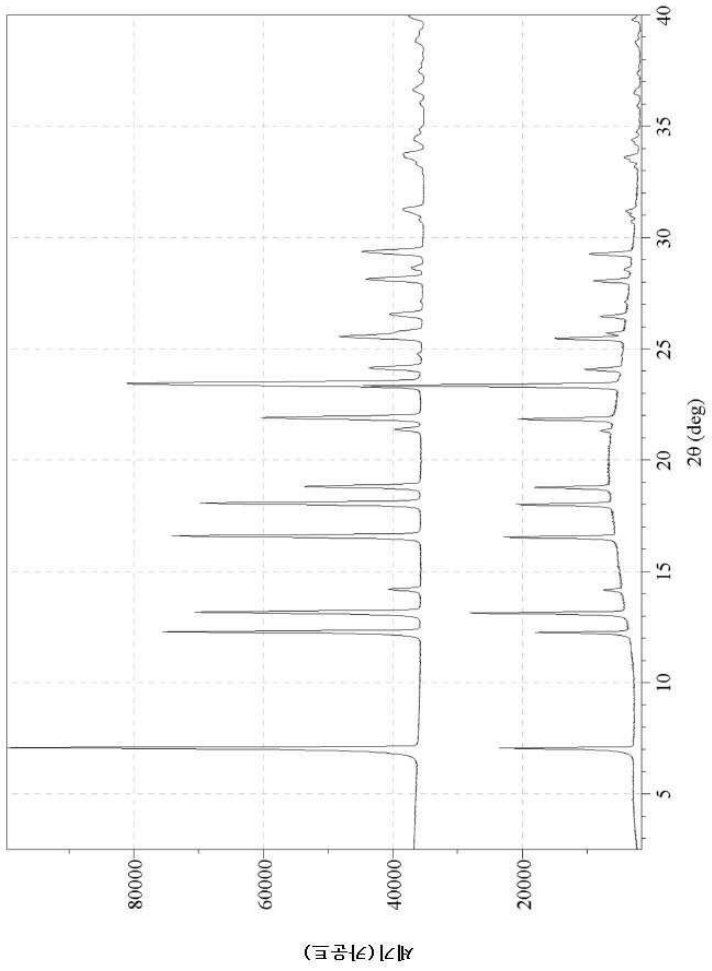
도면2


150000
100000
50000
0
세기(카운트)
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ (deg)

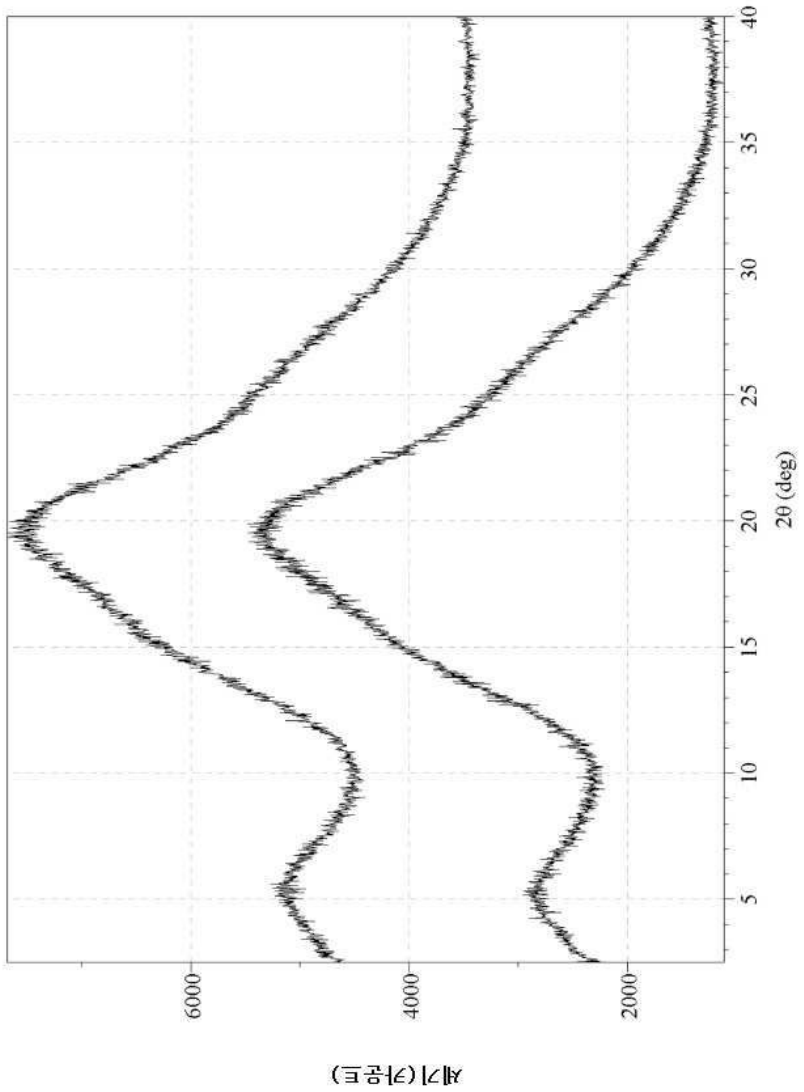
도면3



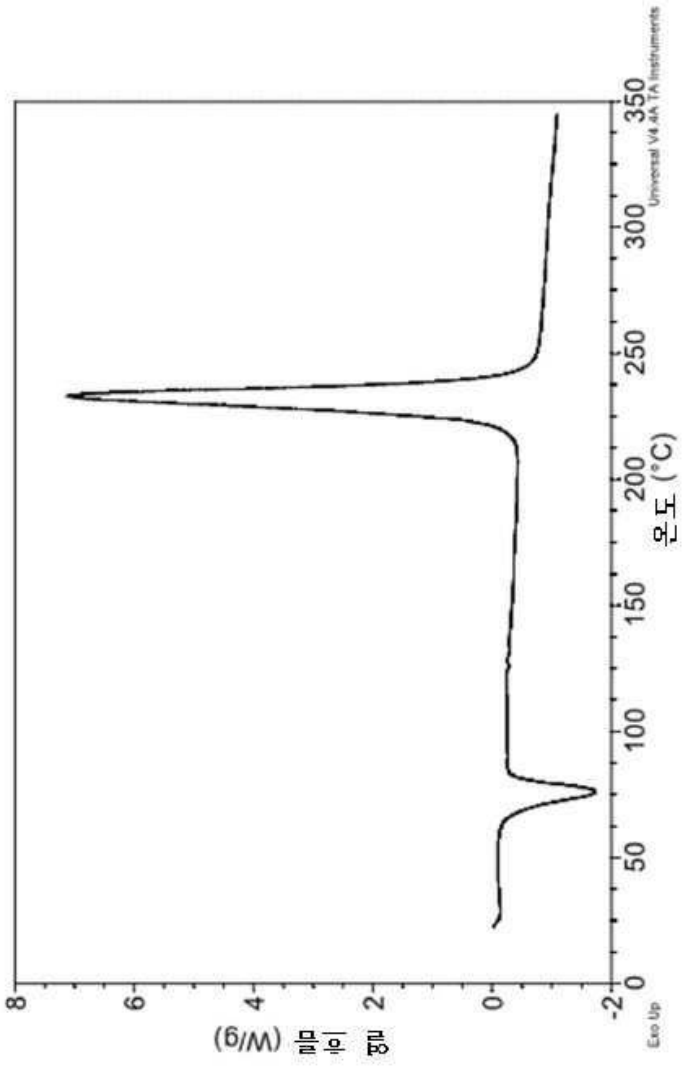
도면4



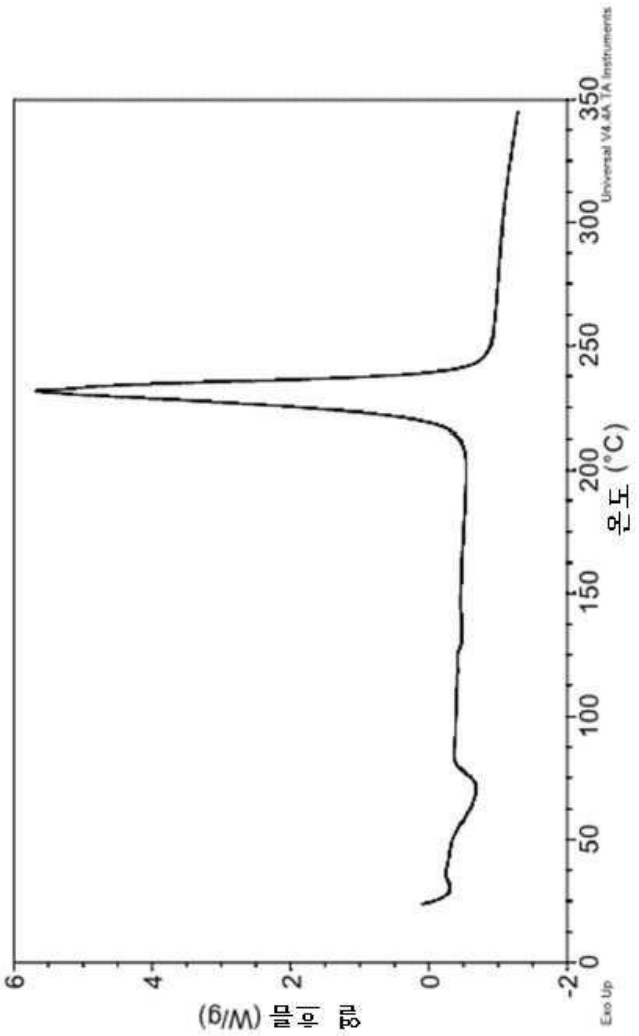
도면5



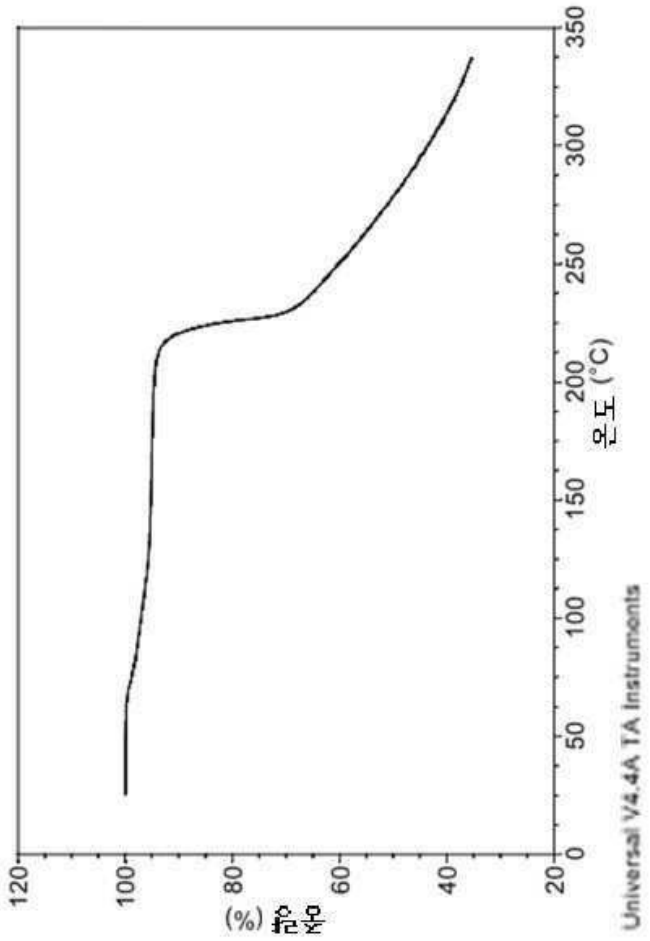
도면6


열 흐름 (W/g)
8
6
4
2
0
-2
Exo Up
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
Universal V4.4A TA Instruments

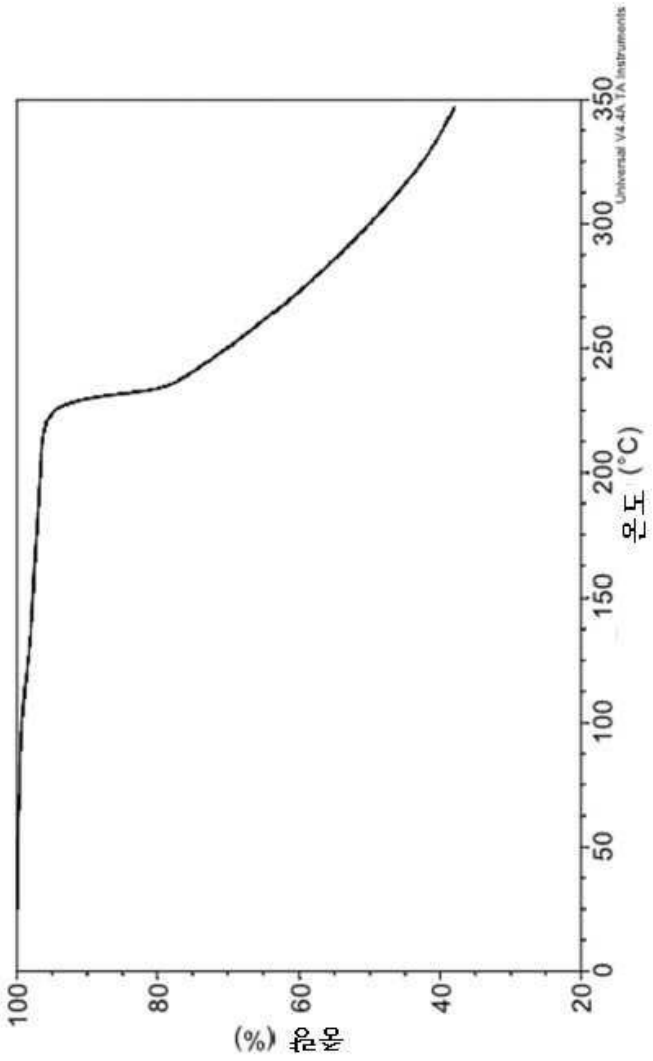
도면7


열 흐름 (W/g)
9
4
2
0
-2
Exo Up
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
Universal V4.4A TA Instruments

도면8


120
100
80
60
40
20
(%) 중량
0
50
100
150
200
250
300
350
온도 (°C)
Universal V4.4A TA Instruments

도면9


Universal V4.4A TA Instruments
350
300
250
200
150
100
50
0
온도 (°C)
100
80
60
40
20
중량 (%)