



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년10월31일
(11) 등록번호 10-1324340
(24) 등록일자 2013년10월25일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2006-7026722
- (22) 출원일자(국제) 2005년06월22일
심사청구일자 2010년06월17일
- (85) 번역문제출일자 2006년12월19일
- (65) 공개번호 10-2007-0030222
- (43) 공개일자 2007년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2005/022408
- (87) 국제공개번호 WO 2006/016995
국제공개일자 2006년02월16일
- (30) 우선권주장
60/583,757 2004년06월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US06576648 B2*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
헬신 세라퓨틱스 (유.에스.) 인크.
미국, 뉴저지 08807, 브리지워터, 스위트 104,
1160 유에스 하이웨이 22
- (72) 발명자
로리메르, 케이트
미국, 인디애나 47906, 웨스트 라파에테, 노스웨
스턴 애버뉴 1000
파인스, 시몬 에이치.
- (74) 대리인
이경민, 강명구

전체 청구항 수 : 총 16 항

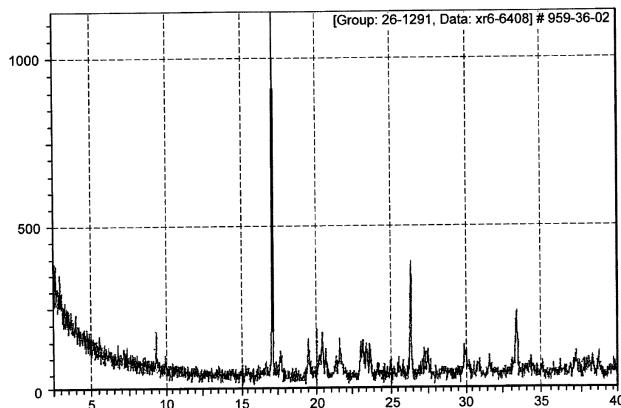
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라이드의 결정 형태

(57) 요약

약제로서 유용한 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라이드의 결정형 다형체를 제시한다. 이들 다형체의 생산과 분리 방법, 이들 다형체를 함유하는 제약학적 조성물, 상기 제약학적 조성물을 이용한 치료 방법 역시 제시한다. 본 발명의 결정형 다형체는 성장 호르몬을 방출하는 뇌하수체 샘세포(gland cell)에 직접적으로 작용한다는 점에서 유용하다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 세 개의 2θ 수치가 10.1, 11.1, 17.6, 20.0, 20.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 수화물 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

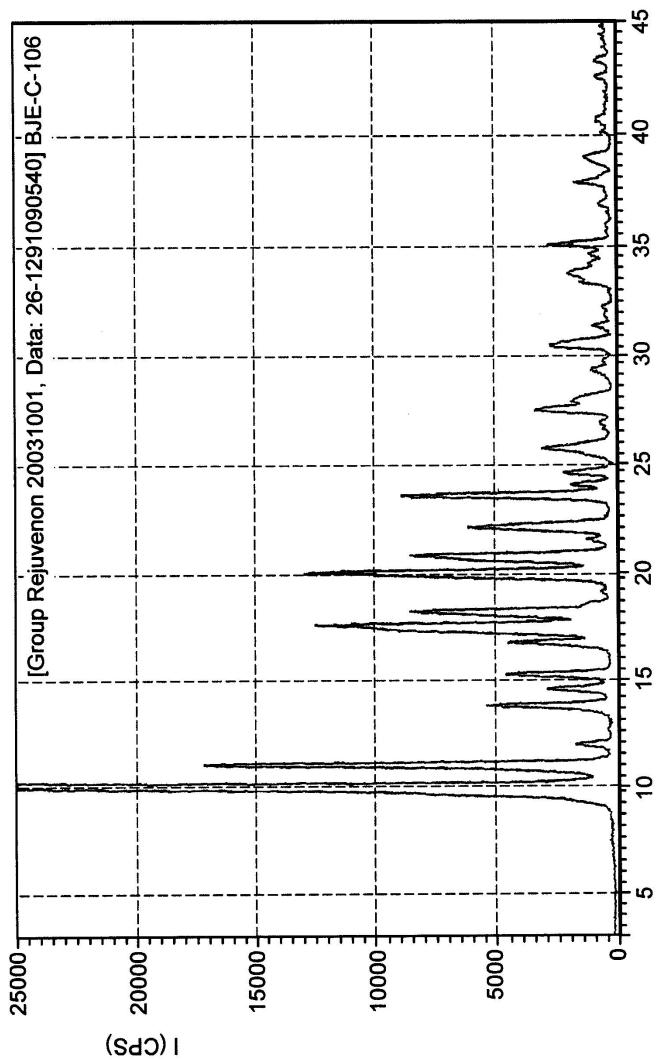
삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 네 개 또는 다섯 개의 2θ 수치가 10.1, 11.1, 17.6, 20.0, 20.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 7

Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 하기 도면과 같은 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 수화물 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드:



청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

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

제 1항의 수화물 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 제조 방법에 있어서,

a) (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를, 메탄을, 물 및 이들의 혼합물에서 선택되는 용매에 용해시키는 단계;

b) 상기 용매로부터 결정을 석출시키는 단계; 및

c) 상기 결정을 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서, 용매는 20% v/v 메탄을 내지 80% v/v 메탄을을 함유하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 26

삭제

청구항 27

제 24항에 있어서, 용매는 40% v/v 메탄을 내지 60% v/v 메탄을을 함유하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 28

제 24항에 있어서, 용매는 a) 단계에서 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산

1,2,2-트리메틸하이드라지드를 용해시키는 동안, 상승된 온도에 존재하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 29

제 24항에 있어서, 용매는 a) 단계에서 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드와를 용해시킨 후, 상승된 온도로 가열되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 30

제 28항 또는 29항에 있어서, 상승된 온도는 65°C 내지 75°C인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

제 1항의 수화물 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 제조 방법에 있어서,

- a) {1-[((1R)-2-](3R)-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일]-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-에틸카르바모일]-1-메틸에틸}카르바민산 tert-부틸 에스테르를 용매에 용해시키는 단계;
- b) a) 단계로부터 혼합물을 산(acid)과 조합하는 단계;
- c) b) 단계에서 형성된 혼합물을 중화시키는 단계;
- d) 상기 용매로부터 결정을 석출시키는 단계; 및
- e) 상기 결정을 분리하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 37

제 36항에 있어서, a) 단계에서 용매는 메탄올이고, c) 단계에서 혼합물은 수산화칼륨과 물의 혼합물로 중화되는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 38

제 36항에 있어서, 산은 메탄술론산(methanesulfonic acid)인 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

제 1항 및 제 6항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 일수화물의 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 49

제 1항 및 제 6항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 이수화물의 형태인 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 50

삭제

청구항 51

제 1항 및 제 6항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 메탄올을 유기 휘발성 불순물로서 포함하는 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 52

제 1항 및 제 6항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 99% 이상의 순도를 갖는 결정형 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드.

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

명세서

기술분야

[0001]

본 출원은 2004년 6월 29일자로 제출된 미국 가출원 제 60/583,757에 우선권을 주장한다.

배경기술

[0002]

성장 호르몬은 성장과 대사를 비롯한 여러 복합적 생리 과정의 조절에서 중요한 참여자이다. 성장 호르몬은 대사 과정에 대한 다양한 효과, 예를 들면, 단백질 합성의 자극과 유리 지방산 유동(free fatty acid mobilization)을 나타내고, 탄수화물로부터 에너지 대사(energy metabolism)의 지방산 대사(fatty acid metabolism)로의 전환을 유도하는 것으로 알려져 있다. 성장 호르몬 결핍은 다수의 중증도 질환, 예를 들면, 왜소증(dwarfism)을 유발할 수 있다.

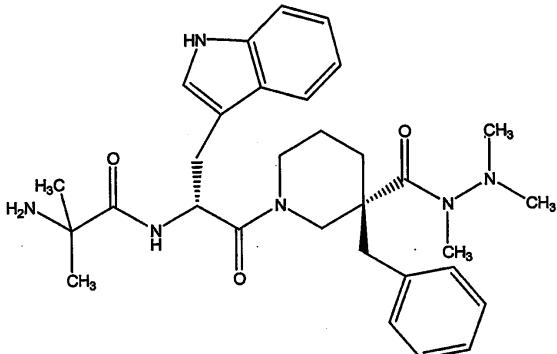
[0003]

뇌하수체(pituitary)로부터 성장 호르몬의 방출은 다수의 호르몬과 신경전달물질에 의해 직접적으로 또는 간접

적으로 제어된다. 성장 호르몬 방출(growth hormone release)은 성장 호르몬 분비촉진 호르몬(growth hormone releasing hormone, GHRH)에 의해 촉진되고 소마토스타틴(somatostatin)에 의해 저해될 수 있다. 이들 두 경우에, 호르몬은 시상하부(hypothalamus)로부터 방출되지만, 이들의 작용은 뇌하수체에 위치하는 특정 수용체를 통하여 주로 매개된다.

[0004] 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 다른 화합물 역시 보고되었다. 가령, 아르기닌, L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-Dopa), 글루카곤(glucagon), 바소프레신(vasopressin), 뇌하수체 아데닐릴 사이클라아제 활성화 웨პ티드(pituitary adenylyl cyclase activating peptide, PACAP), 무스카린 수용체 항진제(muscarinic receptor agonist), 합성 헥사웨პ티드 GHRP(성장 호르몬 분비촉진 웨პ티드, growth hormone releasing peptide)는 뇌하수체에 대한 직접적인 효과로, 또는 시상하부로부터 GHRH 및/또는 소마토스타틴의 방출에 영향을 줌으로써 내인성 성장 호르몬(endogenous growth hormone)의 분비를 촉진한다.

[0005] 포유동물에서 성장 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 특정 화합물의 이용은 이미 제안되었다. 가령, U.S. 특허 제 6,303,620호와 제 6,576,648호에서는 아래의 화학식을 보유하는 화합물: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 기술하는데,



[0006]

[0007] 상기 화합물은 정상적인 시험관내 실험 조건하에 뇌하수체 세포에 직접적으로 작용하여 이로부터 성장 호르몬의 분비를 촉진한다. 이와 같은 성장 호르몬 분비촉진 화합물은 특히, 성장 호르몬 분비가 뇌하수체 수준에서 어떻게 조절되는지를 이해하기 위한 독특한 연구 도구로서 시험관내에서 이용될 수 있다. 더 나아가, 상기 성장 호르몬 분비촉진 화합물은 내인성 성장 호르몬 방출을 증가시키기 위하여 포유동물에 생체내 투여될 수도 있다.

[0008] 본 발명의 요약

[0009] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 결정화될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 99 area%(area percent) 이상의 순도를 갖는 적어도 4개의 결정형 형태가 생산되었다. (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 이들 결정형 형태는 제약학적 조성물로서 유용할 것으로 기대되는데, 이들 조성물은 내인성 성장 호르몬 방출을 증가시키는데 이용될 수 있다.

[0010] 한 구체예에서, 본 발명은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다.

[0011] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사(radiation)를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 10.1, 11.1, 17.6, 20.0, 20.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 9.6, 17.3, 18.2, 22.1, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0012] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 17.0, 19.4, 21.5, 26.2, 33.3에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-

-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 9.3, 23.3, 20.4, 22.9, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0013] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 19.2, 20.1, 23.0, 26.2, 27.0에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 16.3, 21.4, 24.0, 29.8, 31.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0014] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 10.2, 11.2, 18.7, 20.6, 23.4에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 또는 적어도 두 개의 2θ 수치가 대략 9.9, 13.8, 14.3, 16.7, 19.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0015] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나의 2θ 수치가 10.1, 17.0, 20.6, 23.0에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 두 번째 2θ 수치가 대략 17.6, 19.2, 23.0, 23.4, 26.2, 33.3에서 선택되거나, 또는 선택적으로, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 두 번째 2θ 수치가 9.5, 16.7, 17.5, 17.9, 20.0, 21.5, 23.5, 23.9, 27.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다.

[0016] 더 나아가, 본 발명은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 제조하는 방법에 관계한다. 상기 제조 방법은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드와 용매를 혼합하고; 상기 용매로부터 결정을 침전시키고; 이들 결정을 분리하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 용매는 물, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이들의 혼합물에서 선택된다. 다른 구체예에서, 용매는 메탄올과 물의 혼합물이다. 또 다른 구체예에서, 용매는 40% v/v 메탄올과 60% v/v 메탄올을 함유한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 상기한 방법으로 생산된 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 관계한다.

[0017] 더 나아가, 본 발명은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 제조하는 방법에 관계한다. 상기 제조 방법은 {1-[(1R)-2-](3R)-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일-]-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-에틸카르바모일]-1-메틸에틸}카르바민산 tert-부틸 에스테르를 용매와 산과 혼합하고; 형성된 혼합물을 중화시키고; 상기 용매로부터 결정을 침전시키고; 이들 결정을 분리하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 용매는 메탄올이고, 혼합물은 수산화칼륨과 물의 혼합물로 중화된다. 다른 구체예에서, 산은 메탄솔폰산(methanesulfonic acid)이다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 상기한 방법으로 생산된 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 관계한다.

[0018] 더 나아가, 본 발명은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 및 적어도 한가지 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 함유하는 제약학적 조성물에 관계한다.

[0019] 더 나아가, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량(therapeutically effective amount)을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

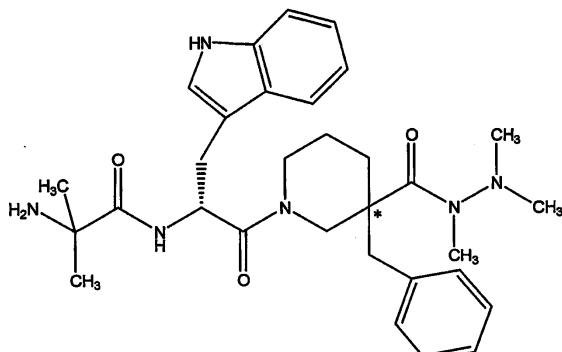
[0020] 본 발명에서는 무정형 형태에 비하여, 더욱 안정하고 유익한 제조 특성을 갖는 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토

필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 다형 형태(crystalline polymorphic form)를 제시한다. 이들 결정형 형태는 높은 순도로 인하여, 제약학적 약제에 종종 요구되는 제약 규정과 명세를 더욱 엄격하게 충족할 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 다형체(polymorph)는 용매에 쉽게 부유되고, 쉽게 건조되고 여과되기 때문에, 대규모 생산이 가능하다. 부가적으로, 이들 결정형 형태는 특수한 보관 조건의 필요 없이, 연장된 기간 동안 안정하다.

발명의 상세한 설명

- [0026] 본 발명의 이들 목적, 특징, 이점은 동반된 도면에 도시된 바와 같이, 본 발명의 선호되는 구체예의 아래의 더욱 상세한 설명으로부터 명백한데, 여기서 유사 참조 문자(reference character)는 상이한 도면을 통하여 동일한 부분을 인용한다. 이들 도면은 본 발명의 원리를 예시할 뿐이며, 본 발명을 한정하지 않는다.
- [0027] 본 발명은 아래 화학식의 결정형 화합물에 관계한다.

화학식 I

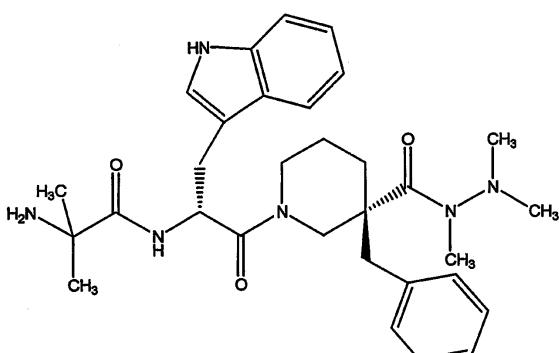


[0028]

[0029] 화학식 I의 화학명은 1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드인데, 이는 2-아미노-N-[((1R)-2-[-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일]-1-((1H-인돌-3-일)메틸)-2-옥소에틸]-2-메틸프로파온아마이드의 등가물이다.

[0030] 바람직한 구체예에서, 화학식 I 화합물은 화학식 I에서 별표(*)로 표시된 키랄 탄소(chiral carbon)에서 (R) 배열(configuration)을 보유한다. 표시된 키랄 탄소에서 (R) 배열을 보유하는 화학식 I 화합물의 화학명은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드이다:

화학식 II



[0031]

[0032] 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에는 특정하게 배제되지 않는다면, 수화물(hydrate)이 포함된다. 바람직한 구체예에서, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 이수화물 형태로 존재한다. 본 명세서에서, “이수화물(dihydrate)”은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 각 분자가 대략 2개의 물 분자와 결합되어 있음을 의미한다. 본 명세서에서, “일수화물(monohydrate)”은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 각 분자가 대략 1개의 물 분자와 결합되어 있음을 의미한다.

- [0033] 본 명세서에서, “결정형 형태”는 고도로 규칙적인 화학 구조를 보유하는 고체 기질(solid substance)이다. 화합물이 용액이나 슬러리로부터 재결정화될 때, 이는 “다형(polymorphism)”이라고 하는 상이한 공간적 격자 정렬(spatial lattice arrangement)로 결정화되고, 상이한 결정 형태는 개별적으로, “다형체(polymorph)”로 지칭된다. 일정한 물질의 다형체는 동일한 화학적 조성을 보유하지만, 한가지이상의 물리적 특성, 예를 들면, 용해도(solubility)와 해리(dissociation), 진밀도(true density), 융점(melting point), 결정 형상(crystal shape), 압축 거동(compactation behavior), 유동 특성(flow property) 및/또는 고체 상태 안정성(solid state stability)에서 서로 구별된다.
- [0034] 약물의 다형(polymorphic behavior)은 약제학과 약리학에서 매우 중요할 수 있다. 다형체에서 나타나는 물리적 특성에서 차이는 제약학적 파라미터, 예를 들면, 저장 안정성(storage stability), 압축성(compressibility), 밀도(제제화(formulation)와 제품 제조에 중요), 해리 속도(dissolution rate)(생체이용효율(big availability))을 결정하는데 있어 중요한 인자)에 영향을 준다. 안정성에서 차이는 화학적 반응성에서 변화(가령, 한가지 다형체에서 다른 다형체에서보다 제형(dosage form)이 더욱 급속하게 탈색되는 차등적 산화(differential oxidation)), 또는 기계적 변화(가령, 동역학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더욱 안정한 다형체로 전환됨에 따라 정제가 보관 중에 잘게 부서진다), 또는 둘 모두(가령, 한가지 다형체의 정제가 높은 습도에서 파괴에 더욱 취약하다)에 기인할 수 있다. 이에 더하여, 결정의 물리적 특성이 가공에 중요할 수도 있다: 가령, 하나의 다형체가 용매화물(solvate)을 형성할 가능성이 더욱 높아지거나, 또는 불순물이 없도록 여과하고 세척하는데 어려움이 발생할 수도 있다(즉, 입자 형태와 크기 분포가 다형체마다 달라질 수 있다).
- [0035] 특정 구체예에서, 본 발명은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-페페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 다형체에 관계한다. 본 명세서에 기술된 이와 같은 4가지 결정형 다형체는 결정형 형태 A, B, C, D이고, 개별 X-선 분말 회절 패턴으로 구별될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 결정형 형태 A, B, C, D는 무수성 형태 및 수화되고 용매화된 형태로 존재할 수 있는데, 이들 모두 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0037] 한 구체예에서, 이들 다형체의 X-선 분말 회절 패턴은 Cu K_a 방사(radiation)를 이용한 Shimadzu XRD-6000 X-선 분말 회절분석기(diffractometer)에서 측정된다. 상기 장치는 정밀 초점 X-선 튜브가 구비된다. 튜브 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정되었다. 발산 슬릿(divergence slit)과 산란 슬릿(scattering slit)은 1°로 설정되고, 수광 슬릿(receiving slit)은 0.15 mm로 설정된다. 회절된 방사는 Nat 섬광 검출기(scintillation detector)에 의해 검출된다. 2.5에서부터 40° 2θ까지 3° /min(0.4 sec/0.02° 스텝)으로 세타(theta)-2세타(two theta) 연속 스캔이 이용된다. 실리콘 표준(silicon standard)을 분석하여 장치 설정(instrument alignment)을 검사한다. 샘플은 실리콘 삽입물(silicon insert)을 포함하는 알루미늄 홀더(aluminium holder)에 이들을 위치시킴으로써, 분석용으로 제조되었다. 피크 위치(peak position)에서 일부 이동은 샘플 높이에서 차이로 인하여 발생할 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 2-세타 위치는 +/- 0.2°의 오차를 보인다. 더 나아가, 피크 위치에서 일부 이동은 샘플에서 차이, 예를 들면, 입자 크기와 결정 밀도(crystal density)로 인하여 발생할 수 있다.
- [0038] 특정 구체예에서, 본 발명은 실시예 1에 기술된 바와 같이 용액으로부터 완만한 증발에 의해 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-페페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 A에 관계하는데, 상기 화합물은 2θ, 면간거리(d-spacing), 상대 강도(relative intensity)로 표시되는 아래의 X-선 분말 회절 패턴(도 1)으로 특성화된다:

표 1

III	2Theta	d	상대 강도
No.	(deg)	(A)	
1	2.6	33.7	3
2	2.9	30.6	4
3	4.0	22.34	3
4	4.7	18.8	3
5	7.1	12.4	3
6	9.3	9.5	8
7	16.1	5.5	4
8	16.6	5.3	4
9	17.0	5.2	100
10	17.6	5.0	6
11	19.4	4.6	9
12	20.1	4.4	3
13	20.4	4.4	8
14	20.6	4.3	4
15	21.5	4.1	10
16	22.9	3.9	7
17	23.1	3.9	6

[0039]

18	23.3	3.8	6
19	23.5	3.8	9
20	24.1	3.7	4
21	25.4	3.5	4
22	26.2	3.4	37
23	26.5	3.4	4
24	27.1	3.3	6
25	27.4	3.3	5
26	29.8	3.0	6
27	30.0	3.0	4
28	30.7	2.9	4
29	30.9	2.9	3
30	31.5	2.8	5
31	33.3	2.7	18
32	34.7	2.6	4
33	35.1	2.6	3
34	37.2	2.4	4
35	37.3	2.4	5
36	37.5	2.4	4
37	37.9	2.4	3
38	38.1	2.4	3
39	38.4	2.3	4
40	38.8	2.3	4

[0040]

[0041] 표 1: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 A에 대한 피크 데이터 목록

[0042] 다른 구체예에서, 본 발명은 실시예 2에 기술된 바와 같이 용액으로부터 완만한 증발에 의해 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 B에 관계하는데, 상기 화합물은 2θ , 면간거리, 상대 강도로 표시되는 아래의 X-선 분말 회절 패턴(도 2)으로 특성화된다:

표 2

피크 No.	2Theta (deg)	D (Å)	상대 강도
1	8.1	10.9	8
2	9.0	9.8	4
3	9.6	9.2	8
4	10.7	8.3	4
5	13.6	6.5	8
6	14.3	6.2	12
7	16.3	5.4	40
8	17.5	5.1	12
9	18.0	4.9	12
10	19.2	4.6	68
11	20.1	4.4	56
12	21.4	4.2	20
13	23.0	3.9	100
14	24.0	3.7	16
15	24.6	3.6	4
16	25.3	3.5	12
17	26.2	3.4	100
18	27.0	3.3	52
19	29.8	3.0	16
20	31.5	2.8	32
21	33.1	2.7	16
22	34.1	2.6	12
23	35.3	2.5	8
24	37.4	2.4	4
25	38.6	2.3	8

[0043]

[0044] 표 2: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 B에 대한 피크 데이터 목록

[0045] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 실시예 3에 기술된 바와 같이 용액으로부터 완만한 증발에 의해 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C에 관계한다.

[0046] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 실시예 5에 기술된 바와 같이 용액으로부터 완만한 증발에 의해 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 D에 관계하는데, 상기 화합물은 2θ , 면간거리, 상대 강도로 표시되는 아래의 X-선 분말 회절 패턴(도 3)으로 특성화된다:

표 3

피크	2Theta (deg)	d (Å)	상대 강도
1	9.4	9.4	3
2	9.9	9.0	24
3	10.2	8.7	76
4	10.6	8.3	15
5	11.2	7.9	55
6	11.7	7.6	8
7	13.8	6.4	24
8	14.3	6.2	43
9	14.6	6.1	9
10	15.1	5.9	24
11	16.7	5.3	24
12	17.4	5.1	18
13	17.9	5.0	23

[0047]

14	18.2	4.9	15
15	18.7	4.7	53
16	19.8	4.5	40
17	20.6	4.3	100
18	21.1	4.2	5
19	21.6	4.1	9
20	21.8	4.1	10
21	22.5	4.0	7
22	23.4	3.8	56
23	23.8	3.7	6
24	24.9	3.6	9
25	25.8	3.5	13
26	26.4	3.4	6
27	27.5	3.2	11
28	27.7	3.2	21
29	28.8	3.1	13
30	30.0	3.0	14
31	30.4	3.0	18
32	31.3	2.9	13
33	31.9	2.8	6
34	32.9	2.7	4
35	33.6	2.7	18
36	34.1	2.6	9
37	34.4	2.6	4
38	35.5	2.5	7
39	36.8	2.4	10
40	37.4	2.4	11

[0048]

표 3: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 D에 대한 피크 데이터 목록

[0050]

더 나아가, 본 발명은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 제조하는 방법에 관계하는데, 상기 제조 방법은 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화

(crystallization)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 제조 방법은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 석출하는 조건하에, 용매 또는 슬러리로부터 용질의 결정화를 폭넓게 수반한다.

[0051] 따라서, 예로써, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 용매에 녹인 용액이나 슬러리로부터, 무정형 형태의 결정화로 제조될 수 있다. 한 구체예에서, 용매에 녹인 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 용액이나 슬러리는 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 상기 용매와 혼합함으로써 형성된다.

[0052] 다른 바람직한 구체예에서, 용매에 녹인 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 용액은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 상기 용매에 용해시킴으로써 형성된다.

[0053] 적절한 용매는 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드가 본 명세서에 기술된 방법에 의해 결정화될 수 있도록 하는 것들이다. 적절한 용매의 실례는 알코올(가령, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올), 극성 유기 용매(가령, 디메틸 솔록사이드와 에틸렌 글리콜), 물에서 선택된다.

[0054] 바람직한 구체예에서, 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이들의 혼합물에서 선택된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 용매는 메탄올이다. 가장 바람직한 구체예에서, 용매는 예로써, 5% 내지 95% v/v 메탄올, 20% 내지 80% v/v 메탄올, 바람직하게는 40% 내지 60% v/v 메탄올을 함유하는 메탄올과 물의 혼합물이다.

[0055] 다른 구체예에서, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 예로써, 5% 내지 95% v/v 에탄올, 20% 내지 80% v/v 에탄올, 바람직하게는 40% 내지 60% v/v 에탄올을 함유하는 수용성-기초된 용매로부터 제조될 수 있다.

[0056] 또 다른 구체예에서, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 예로써, 5% 내지 95% v/v 이소프로판올, 20% 내지 80% v/v 이소프로판올, 바람직하게는 40% 내지 60% v/v 이소프로판올을 함유하는 수용성-기초된 용매로부터 제조될 수 있다.

[0057] 한 구체예에서, 용매는 상승된 온도로 가열될 수 있다. 본 명세서에서, “상승된 온도”는 실온보다 높은 온도, 예를 들면, 40°C 내지 100°C, 50°C 내지 80°C, 또는 바람직하게는 65°C 내지 75°C이다. 다른 구체예에서, 용매는 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드와 용매의 혼합이전에, 상승된 온도로 가열로 가열된다. 또 다른 구체예에서, 용매는 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드와 용매의 혼합이후에, 상승된 온도로 가열로 가열된다.

[0058] 한 구체예에서, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 용매로부터 침전된다. 한 구체예에서, 침전은 용매의 부피 감소에 의한, 용매에 녹인 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 용액의 농축으로 유도된다. 용매는 예로써, 용매의 증발로 감소될 수 있다. 다른 구체예에서, 침전은 용매에 녹인 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 용액을 냉각시킴으로써 유도될 수 있다.

[0059] 또 다른 구체예에서, 침전은 용액을 급속하게 냉각하거나, 또는 상기 용액을 천천히 냉각함으로써 유도될 수 있다. 특정 구체예에서, 침전은 대략 0.2°C/hr 내지 대략 20°C/hr, 바람직하게는 대략 1°C/hr 내지 대략 10°C/hr의 비율로, 용액을 대략 20°C까지 천천히 냉각함으로써 유도될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 용액은 최초 상승된 온도로부터 60°C까지 20°C/h의 비율로, 이후 60°C부터 5°C/h의 비율로, 그 다음 45°C부터 실온까지 15°C/h의 비율로 감소된다. 온도 및 냉각 속도는 선택된 용매 및 이의 부피에 맞게 적절히 결정될 수 있다. 본 발명에서, 실온은 대략 20°C 내지 대략 25°C이다.

[0060] 한 구체예에서, 침전된 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드가 용매로부터 분리된다. 본 명세서에서, “분리된”은 다른 재료, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 생산된 매체에 함입된 재료로부터 분리되는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 포괄한다. 한 구체예에서, 분리된 결정은 이들 결정이 유

래되거나 생산된 출처로부터 화학물질 또는 오염 용매가 본질적으로 존재하지 않는다. 한 구체예에서, 이를 결정은 용매의 여과에 의해 용매로부터 분리된다. 바람직한 구체예에서, 결정형 형태는 이들 결정의 침전이후 용매의 여과에 의해 용매로부터 분리된다.

[0061] 한 구체예에서, 분리된 결정은 예로써, 메탄올/물 혼합물로 세척되고 오븐에서 건조된다. 적절하게는, 이를 결정은 대략 실온 내지 대략 70°C, 바람직하게는 대략 40°C 내지 60°C 온도에서 오븐에서 건조된다. 적절하게는, 건조는 진공하에 진행된다.

[0062] 다른 구체예에서, 용매에서 특정 다형체의 형성을 촉진하기 위하여 원하는 다형체의 “종자(seed)”가 용매에 첨가된다. 한 구체예에서, 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드가 용매에 첨가되고, 냉각이 시작된 이후, 상기 용매에 원하는 다형체의 결정이 뿌려진다. 대안으로, 용매가 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드로 포화된 이후 종자 결정이 첨가될 수 있다.

[0063] 한 구체예에서, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 1-[(1R)-2-](3R)-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일-]-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-에틸카르바모일]-1-메틸에틸}카르바민산 tert-부틸 에스테르로부터 형성된다. 1-[(1R)-2-](3R)-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일-]-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-에틸카르바모일]-1-메틸에틸}카르바민산 tert-부틸 에스테르에서 tert-부톡시카르보닐 기는 산의 존재하에 제거되고 유리 아민이 형성된다. 한 구체예에서, 산은 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 플루오르화수소산(hydrofluoric acid), 염화수소산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid) 또는 황산(sulfuric acid)이다. 바람직한 구체예에서, 산은 메탄솔폰산이다. tert-부톡시카르보닐기가 제거되면, 혼합물은 예로써 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화암모늄 또는 탄산칼륨과 같은 염기를 이용하여 중화된다. 바람직한 구체예에서, 혼합물은 물과 염기, 예를 들면, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼슘, 수산화암모늄 또는 탄산칼륨의 혼합물로 중화된다. 결정화 공정의 나머지 단계는 앞서 기술된 바와 같이 수행된다.

[0064] 한 구체예에서, 본 발명은 앞서 기술된 방법으로 생산된 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 관계한다. 결정화 방법에서 변화는 예로써, 입자 크기와 결정 밀도에서 변화를 비롯한 결정에서 변화를 유도하고, 이를 통하여 결정 형태 사이의 XRPD 패턴에서 변화, 예를 들면, 피크 스플리팅(peak splitting)을 유도하는데, 이를 방법으로 생산된 결정 역시 본 발명에 포함된다.

[0065] 한 구체예에서, C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 실시예 4 또는 실시예 6에 기술된 방법으로 생산될 수 있는데, 실시예 3에 기술된 바와 같이 용액의 완만한 증발에 의한 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화에서와 상이한 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼이 산출된다.

[0066] 본 명세서에서, “완만한 증발”은 대기 조건하에 또는 불활성 대기하에, 결정화되는 화합물을 포함하는 용액이나 슬러리로부터 용매 또는 용매 혼합물의 증발을 의미한다.

[0067] 한 구체예에서, 본 발명은 실시예 4에 기술된 방법으로 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C에 관계한다.

[0068] 한 구체예에서, 본 발명은 실시예 6에 기술된 방법으로 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C에 관계한다. 한 구체예에서, (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C는 일수화물이다. 바람직한 구체예에서, (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C는 이수화물이다.

[0069] 다른 구체예에서, 본 발명은 실시예 8에 기술된 방법으로 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태 C 이수화물에 관계하는데, 상기 화합물은 Cu K_a 방사(radiation)를 이용한 Shimadzu XRD-6000 X-선 분말 회절분석기(diffractometer)에서 측정된 아래의 X-선 분말 회절 패턴(도 4)으로 특성화된다. 샘플은 Si 원점 복귀 마이크로샘플 홀더에 놓여진다. 튜브 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정된다. 발산 슬릿(divergence slit)과 산란 슬릿(scattering slit)은 1°로 설정되고, 수광 슬릿(receiving slit)은 0.30 mm로 설정된다. 3.0에서부터 45° 2θ까지 2° /min으로 세타(theta)-2세타(two theta) 연속 스캔, 0.02 deg의 샘플링 피치(sampling pitch), 0.60초의 설정 시간(preset

time)이 이용된다. X-선 분말 회절 패턴은 2θ , 면간거리(d-spacing), 상대 강도(relative intensity)로 표시된다:

표 4

피크 No.	2Theta (deg)	d (A)	상대 강도
1	9.6	9.2	8
2	10.1	8.8	100
3	10.8	8.2	4
4	11.1	8.0	25
5	13.8	6.4	7
6	14.6	6.1	4
7	15.2	5.8	6
8	16.7	5.3	6
9	17.3	5.1	9
10	17.6	5.0	18
11	18.2	4.9	12
12	20.0	4.4	18
13	20.5	4.3	7
14	20.8	4.3	12
15	22.1	4.0	8
16	23.5	3.8	13
17	25.8	3.5	4
18	27.5	3.2	5
19	30.5	3.0	4
20	35.0	2.6	3

[0070]

[0071] 표 4: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 이수화물의 결정형 형태 C에 대한 피크 데이터 목록

[0072] 다른 구체예에서, 결정형 형태 C 이수화물은 시차 주사 열량측정(Differential Scanning Calorimetry, DSC)으로, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법으로 특성화될 수도 있다.

[0073] 한 구체예에서, 본 발명은 시차 주사 열량측정(도 5)으로 특성화되는 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 이수화물에 관계하는데, 상기 화합물은 68.5°C에 중심하는 넓은 흡열반응(endotherm), 이후 110°C의 개시와 116.8°C의 피크를 갖는 용융 흡열반응(melt endotherm)을 보였다.

[0074] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_α 방사(radiation)를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 10.1, 11.1, 17.6, 20.0, 20.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_α 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 9.6, 17.3, 18.2, 22.1, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0075] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_α 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 17.0, 19.4, 21.5, 26.2, 33.3에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_α 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도

어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 9.3, 23.3, 20.4, 22.9, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0076] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 19.2, 20.1, 23.0, 26.2, 27.0에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 16.3, 21.4, 24.0, 29.8, 31.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0077] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 10.2, 11.2, 18.7, 20.6, 23.4에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 9.9, 13.8, 14.3, 16.7, 19.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 조성물에 관계한다.

[0078] 다른 구체예에서, 본 발명은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개 또는 적어도 네 개의 2θ 수치가 대략 10.1, 17.0, 20.6, 23.0에서 선택되고, 선택적으로, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 두 개, 적어도 세 개 또는 적어도 네 개의 추가의 2θ 수치가 17.6, 19.2, 23.0, 23.4, 26.2, 33.3에서 선택되고, 또는 선택적으로 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개, 적어도 다섯 개, 적어도 여섯 개, 적어도 일곱 개, 적어도 여덟 개 또는 적어도 아홉 개의 추가의 2θ 수치가 대략 9.5, 16.7, 17.5, 17.9, 20.0, 21.5, 23.5, 23.9, 27.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 조성물에 관계한다.

[0079] 더 나아가, 본 발명의 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정형 형태는 제약학적 조성물로소 유용하다.

[0080] 한 구체예에서, 본 발명은 본 명세서에 기술된 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 및 적어도 한가지 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 함유하는 제약학적 조성물에 관계한다.

[0081] 본 발명의 다형체를 함유하는 제약학적 조성물은 U.S. 특허 제 6,576,648호에 기술된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0082] 다른 구체예에서, 본 발명은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 본 발명의 다형체를 활성 성분으로 함유하는 제약학적 조성물에 관계한다.

[0083] 이용되는 제약학적 담체 또는 희석제는 통상적인 고체 또는 액체 담체일 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물의 담체, 희석제, 제조, 조성, 용량, 투여는 U.S. 특허 제 6,576,648호에 기술된 바와 동일하다.

[0084] 본 발명의 화합물은 생체내에서 내인성 성장 호르몬의 분비를 촉진하는 능력을 보유하는 것으로 기대된다. 이런 이유로, 상기 화합물은 증가된 혈중 성장 호르몬 수준이 요구되는 질환의 치료, 예를 들면, 성장 호르몬 결핍 개체, 노인 환자 또는 가축에게 사용될 수 있다.

[0085] 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하기 위한 제약학적 조성물에 관계하는데, 상기 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께, 본 발명의 다형체를 활

성 성분으로 함유한다.

- [0086] 한 구체예에서, 포유동물은 인간, 개, 뮤린, 고양이, 소, 양, 돼지 또는 염소이다. 바람직한 구체예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0087] 더 나아가, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 본 발명의 다형체의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0088] 본 명세서에서, “치료 효과량(therapeutically effective amount)”은 치료 또는 예방 효과를 달성하기 위한 활성 성분의 적절한 양을 의미하는데, 이는 세포 배양액 또는 실험동물에서 표준 제약학적 절차로 결정될 수 있다.
- [0089] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0090] 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사(radiation)를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 10.1, 11.1, 17.6, 20.0, 20.8에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴(powder diffraction pattern)을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 앞서 기술된 그룹에서 선택되고, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 9.6, 17.3, 18.2, 22.1, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0091] 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 17.0, 19.4, 21.5, 26.2, 33.3에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 9.3, 23.3, 20.4, 22.9, 23.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0092] 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 19.2, 20.1, 23.0, 26.2, 27.0에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 16.3, 21.4, 24.0, 29.8, 31.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

- [0093] 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 10.2, 11.2, 18.7, 20.6, 23.4에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개 또는 적어도 다섯 개의 2θ 수치가 대략 10.2, 11.2, 18.7, 20.6, 23.4에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0094] 다른 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 방법에 관계하는데, 상기 방법은 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 하나, 적어도 두 개, 적어도 세 개 또는 적어도 네 개의 2θ 수치가 대략 10.1, 17.0, 20.6, 23.0에서 선택되고, 선택적으로, Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 두 개, 적어도 세 개 또는 적어도 네 개의 추가의 2θ 수치가 17.6, 19.2, 23.0, 23.4, 26.2, 33.3에서 선택되고, 또는 선택적으로 Cu K_a 방사를 이용하여 측정된 적어도 두 개, 적어도 세 개, 적어도 네 개, 적어도 다섯 개, 적어도 여섯 개, 적어도 일곱 개, 적어도 여덟 개 또는 적어도 아홉 개의 추가의 2θ 수치가 대략 9.5, 16.7, 17.5, 17.9, 20.0, 21.5, 23.5, 23.9, 27.5에서 선택되는 X-선 분말 회절 패턴을 보유하는 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 치료 효과량을 상기 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0095] 당업자가 인지하는 바와 같이, 인간에서 성장 호르몬의 현재와 장래의 이용은 변화되고 있고 매우 다양하다. 따라서, 본 발명의 다형체는 뇌하수체로부터 성장 호르몬의 방출을 촉진하는 목적으로 투여될 수 있고, 성장 호르몬 자체와 유사한 효과 또는 용도를 갖는다. 본 발명의 다형체는 예로써, 노인에서 성장 호르몬 방출의 촉진, 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 이화(catabolic) 부작용의 예방, 골다공증의 예방과 치료, 만성 피로 증후군(CFS)의 치료, 급성 피로 증후군과 대기 수술(elective surgery)이후 근육 손실의 치료, 면역계의 자극, 상처 치유의 가속화, 뼈 골절 회복의 가속화, 복합 골절의 가속화, 예를 들면, 골신장술(distraction osteogenesis), 골절에 수반되는 허약의 치료, 발육 지연의 치료, 신부전이나 신장 질환에 기인한 발육 지연의 치료, 심근증(cardiomyopathy)의 치료, 만성 간 질환과 연관된 허약의 치료, 혈소판감소증(thrombocytopenia)의 치료, 크론병(Crohn's disease)과 연관된 발육 지연의 치료, 단장 증후군(short bowel syndrome)의 치료, 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)과 연관된 허약의 치료, 장기이식과 연관된 합병증의 치료, 성장 호르몬 결핍 아동 및 만성 질환과 연관된 저신장(short stature)을 비롯한 생리적 저신장의 치료, 비만 및 비만과 연관된 발육 지연의 치료, 식욕 부진(anorexia)의 치료, 프라이-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome) 및 터너 증후군(Turner's syndrome)과 연관된 발육 지연의 치료, 부분적인 성장 호르몬 불감성 증후군을 앓는 환자의 성장을 증가, 화상 환자의 회복 가속화와 입원 감소, 자궁내 발육 지연(intrauterine growth retardation), 골격 이형성(skeletal dysplasia), 고코티솔혈증(hypercortisolism), 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)의 치료, 맥동적 성장 호르몬 방출의 유도, 스트레스를 받은 환자에서 성장 호르몬의 교체, 골연골형성장애(osteochondrodysplasias), 누난 증후군(Noonan's syndrome), 정신분열증(schizophrenia), 우울증(depressions), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 지연된 상처 치유(delayed wound healing), 정신사회적 박탈(psychosocial deprivation)의 치료, 폐 기능장애(pulmonary dysfunction)와 인공호흡 장치 의존(ventilator dependency)과 연관된 이화(catabolism)의 치료, 심부전 또는 관련된 혈관 기능장애의 치료, 손상된 심장 기능의 치료, 심근경색의 치료 또는 예방, 혈압 강하, 심실 기능장애(ventricular dysfunction)로부터 보호 또는 재관류 현상(reperfusion event)의 예방, 장기 투석(chronic dialysis)중인 성인의 치료, 큰 수술이후 단백질 이화 반응의 완화, 암과 AIDS와 같은 만성 질환에 기인한 악액질과 단백질 손실의 감소, 췌도세포증(nesidioblastosis)을 비롯한 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)의 치료, 배란(ovulation) 유도를 위한 보조적 치료, 흉선 벨달의 촉진과 흉선 기능의 연령-관련된 쇠퇴의 예방, 면역억제된 환자의 치료, 근육감소증(sarcopenia)의 치료, AIDS와 연관된 허약의 치료, 연약한 노인에서 근육 세기, 이동성, 피부 두께의 유지, 대사 항상성(metabolic homeostasis), 신장 항상성(renal homeostasis)의 향상, 조골세포의 자극, 골개형(bone remodelling)과 연골 성장, 음식 섭취의 조절, 애완동물에서 면역계의 촉진과 노화 질환의 치료, 가축

에서 성장 촉진과 양에서 양털 성장 촉진, 가축에서 모유 생산 증가, 대사 증후군(syndrome X)의 치료, 포유동물, 예를 들면, 인간에서 NIDDM을 비롯한 인슐린 내성의 치료, 심장에서 인슐린 내성의 치료, 수면 질의 향상과 REM 수면(REM sleep)에서 높은 증가와 REM 수면잠복기(REM latency)에서 감소에 기인한 노쇠(senescence)의 상대적 저소마토트로핀증(hyposomatotropism)의 교정, 노화와 연관된 연약의 치료, 울혈성 심부전의 치료, 엉덩이 골절의 치료, T4/T8 세포 비율이 악화된 개체에서 면역 결핍의 치료, 근위축증(muscular atrophy)의 치료, 노인에서 근골격 손상의 치료, 단백질 키나아제 B(PKB)의 활성 강화, 전체 폐 기능의 향상, 수면 장애의 치료, 천식과 연관된 발육 지연의 치료, 소아 류머티스 관절염과 연관된 발육 장애의 치료, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)과 연관된 발육 장애의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

- [0096] 선택적으로, 본 발명의 제약학적 조성물은 상이한 활성을 보이는 한가지이상의 화합물, 예를 들면, 항생제 또는 다른 약리학적 활성 물질과 혼합된, 본 발명의 다형체를 함유할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 다형체는 제약학적 이용과 별개로, 성장 호르몬 방출의 조절을 조사하기 위한 시험관내 도구로서 유용할 수 있다.
- [0098] 본 발명의 다형체는 또한, 뇌하수체의 성장 호르몬 방출 능력을 평가하기 위한 생체내 도구로서 유용할 수도 있다. 가령, 상기 다형체의 인간에 대한 투여 전후에 채취된 혈청 샘플에서 성장 호르몬을 분석할 수 있다. 각 혈청 샘플에서 성장 호르몬의 비교는 성장 호르몬을 방출하는 환자 뇌하수체의 능력을 직접적으로 결정하게 된다.
- [0099] 본 발명의 다형체는 성장 속도와 정도를 증가시키고 모유 생산을 증가시키기 위하여 상업적으로 중요한 동물에 투여될 수 있다.
- [0100] 본 발명의 다형체의 다른 용도는 분비촉진제(secretagogue), 예를 들면, GHRP(2 또는 6), GHRH와 이의 유사체, 성장 호르몬과 이의 유사체, 또는 IGF-1과 IGF-2를 비롯한 소마토메딘(somatomedin)과의 조합이다.
- [0101] 본 발명은 아래의 실시예에 의해 더욱 구체적으로 기술된다.

실시 예

- [0102] 실시예 1: A형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화
0.0103 g의 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 유리 용기에 담긴 메탄올(0.1 ml)에 용해시켰다. 이후, 유리 바이알을 단일 구멍이 뚫린 PARAFILM(열가소성 필름)으로 감쌌다. 그 다음, 용매를 실온하에 증발시켰다. X-선 회절 패턴에서, 상기 화합물은 결정형인 것으로 확인되었다(도 1).
- [0104] 실시예 2: B형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화
0.0124 g의 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 유리 바이알에 담긴 메탄올:물(2:1) 혼합물(0.15 ml)에 용해시켰다. 이후, 유리 바이알을 단일 구멍이 뚫린 PARAFILM(열가소성 필름)으로 감쌌다. 그 다음, 용매를 실온하에 증발시켰다. X-선 회절 패턴에서, 상기 화합물은 결정형인 것으로 확인되었다(도 2).
- [0105] 실시예 3: C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화
0.1003 g의 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 유리 바이알에 담긴 메탄올(2 ml)에 첨가하였다. 혼합물은 깨끗한 바이알로 걸렸다. 이후, 유리 바이알을 단일 구멍이 뚫린 PARAFILM(열가소성 필름)으로 감쌌다. 그 다음, 용매를 실온하에 증발시켰다. (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 XRPD 분석에서, 상기 화합물은 결정형인 것으로 확인되었다(데이터 제시하지 않음).
- [0106] 실시예 4: C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화
{1-[((1R)-2-](3R)-3-벤질-3-(N,N',N'-트리메틸하이드라지노카르보닐)피페리딘-1-일-]-1-(1H-인돌-3-일메틸)-2-옥소-에틸카르바모일]-1-메틸에틸}카르바민산 tert-부틸 에스테르(4.72 kg)를 메탄올 (5 l/kg)에 용해시키고

55 +/- 5°C로 가열하였다. 55 +/- 5°C의 온도를 유지하면서 메탄술폰산(1.5 equiv)을 45분간 방울방울 첨가하였다. 첨가가 완결된 이후, 배치 온도(batch temperature)를 증가시키고 60 +/- 5°C에 유지시켰다. HPLC를 이용하여 반응의 진행을 모니터하였다. 탈보호(deprotection)의 완결이후, 배치를 70 +/- 5°C로 가열하고, 상기 온도를 유지하면서 물에 녹인 수산화칼륨(3 equiv)(5 l /kg의 Boc-보호된 화합물) 용액을 2시간동안 방울방울 첨가하였다. 이후, 용기로부터 열기를 제거하고 배치를 41시간동안 22°C로 냉각시켰다. 배치를 여과하고 고형물 덩어리를 50% 수용성 메탄올과 물로 순차적으로 세척하였다. 그 다음, 필터 덩어리를 50 +/- 5°C에서 24시간동안 물에서 슬러리로 만들고, 여과하고, 물로 세척하였다. 상기 필터 덩어리를 다시, 50 +/- 5°C에서 17시간동안 물에서 슬러리로 만들고, 여과하고, 물로 세척하였다. 이후, 생성물을 트레이(tray)에 싣고 진공하에 70 +/- 5°C에서 건조시켰다. 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 최종 수율이 3.25 kg(81%)이었고, HPLC에 의한 순도가 99.8 area%이었다. 2가지 독립된 측정에서 칼 피셔(Karl Fischer)를 이용한 상기 생성물의 수분은 2.4%와 3.2%인 것으로 결정되었는데, 이는 상기 샘플이 일수화물 형태로 존재한다는 것을 암시한다. 대안적 구체예에서, 50 +/- 5°C에서 24시간동안 정제된 물에서 필터 덩어리의 슬러리화(slurring) 단계, 재여과(refiltering) 단계, 정제된 물로 세척 단계 및 슬러리화/여과/세척 과정의 반복이 생략될 수 있다.

- [0110] 실시예 5: D형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 제조
- [0111] 15g의 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 필터 덩어리를 50 +/- 5°C, 물에서 재슬러리화하는 단계가 생략되고 생성물을 실온에서 진공 오븐에 건조시키는 점을 제외하고 실시예 4에 기술된 방법으로 생산하였다. 상기 샘플을 76 ml(5 vol) 물과 함께 용기에 채워넣었다. 혼합물을 하룻밤(16시간)동안 중간 수준의 교반하에 50°C로 가열하였다. 여전히 뜨거운 혼합물을 Whatman #1 필터 종이를 통하여 여과하고, 물(15 ml, 1 vol)로 세척하고, 60°C에서 54시간동안, 이후 70°C에서 120시간동안 진공 오븐에서 건조시켰다. X-선 회절 패턴에서, 상기 화합물은 결정형인 것으로 확인되었다(도 3).
- [0112] 실시예 6: C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 결정화
- [0113] 무정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 메탄올(5 l /kg)에 부유시키고, 교반하면서 혼합물을 65°C로 가열하였다. 이후, 온도를 65-68°C로 유지하면서 물(4 l /kg)을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결된 이후, 혼합물을 60°C까지 20°C/h의 비율로, 60°C에서부터 45°C까지 5°C/h의 비율로, 이후 45°C에서부터 실온까지 15°C/h의 비율로 냉각시켰다. 결정을 여과하고, 메탄올-물(5:4, 1.5 l /kg)로 세척하고, 진공에서 건조시켰다.
- [0114] 상기 프로토콜을 이용하여, 추적가능 조건하에, 정제되지 않은 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드(대략 90 area%)로부터 대략 175g의 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드(99.3 area%의 순도)를 분리하였다.
- [0115] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 XRPD 분석에서, 상기 분자는 결정형인 것으로 확인되었다[데이터 제시하지 않음]. KF 분석에서, 상기 샘플은 2.1% 물을 함유하는 것으로 밝혀졌다. OVI 결과는 상기 생성물이 1.9%의 메탄올을 함유한다는 것을 보여준다.
- [0116] 실시예 7: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드(C형)의 흡습성 연구
- [0117] 실시예 4에 기술된 방법으로 생산된 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 C형(일수화물)의 흡습성을 동적 증기 흡착 분석(dynamic vapor sorption analysis, DVS) 및 열중량 분석(thermogravimetric analysis, TGA)으로 평가하였다.
- [0118] 동적 증기 흡착 분석(DVS)
- [0119] 이들 샘플은 Hiden IGAsorp 증기 흡착 분석기를 이용하여 분석하였다. 각 샘플을 샘플 팬에 위치시키고 건조 질소 흐름(dry nitrogen stream)에서 2시간동안, 25°C에서 건조에 노출시켰다. 이는 분석되는 이들 샘플이 분석의 시작에 앞서 일정한 중량이 되도록 담보하였다. 이후, 이들 샘플을 25.0°C에서 분석하였다. 10%의 스텝 크기(step size)로 10-90% RH에서 등온 흡착(adsorption isotherm)을 수행하였다. 등온이 완결된 이후, 중량 감소

곡선(weight loss curve)이 점근선(asymptote)에 도달할 때까지 또는 4시간동안 이를 각 샘플을 125°C로 가열하였다.

[0120] 열중량 분석(TGA)

[0121] 이들 샘플은 Mettler 851e 열중량 분석기(thermogravimetric analyzer)를 이용하여 분석하였다. 샘플을 도가니에 계량하였다. 이를 샘플을 공기 빼기(air purge)로, 30°C에서 300.0°C로 10.00°C/min의 비율로 가열하였다.

[0122] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드는 초기에, 2.5 wt%의 결합된 물을 함유하였다(TGA 분석으로 확인). 결합된 물은 TGA 온도 기록도(thermogram)에서 스텝 전이(step transition)로 확인하였다. DVS 분석에서, 등온 흡착 동안, 상기 샘플은 안정적인 이수화물의 존재를 지시하는 35% RH에서 6 wt%를 함유할 때까지 물을 지속적으로 흡착하는 것으로 밝혀졌다. 최대 90% RH까지 현저한 추가적인 흡착은 관찰되지 않았다. 등온 탈습(desorption isotherm) 동안, 이수화물 형태는 30% RH까지 하락하고, 이후 수분의 탈습이 진행되는 것으로 관찰되었다.

[0123] 결론적으로, DVS 결과는 이수화물이 35%의 상대 습도(relative humidity) 이상에서 형성된다는 것을 입증한다.

[0124] 실시예 8: (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 C형 이수화물의 제조 및 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 C형 일수화물과 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 C형 이수화물의 특성화

[0125] 실시예 4의 방법으로 생산된 1 g의 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드(일수화물)를 페트리 접시에 균일하게 펼치고 제습기에서 BaCl₂·2H₂O의 포화 용액에서 2.5일동안 평형화시켰다. 이런 환경에서 상대 습도는 ~90%이었다. 평형화 전후에 샘플 중량 측정으로, 이수화물로의 전환을 확증하였다.

[0126] 이후, 출발 물질(일수화물)과 이수화물을 DSC와 KF로 분석하였다. 수분 흡착(moisture sorption)이 출발 물질의 결정 격자를 변화시키는지를 조사하는 XRPD를 수행하였다.

[0127] X-선 분말 회절(XRPD)

[0128] X-선 분말 회절 패턴은 Cu K_α 방사를 이용하여 Shimadzu XRD 6000 X-선 분말 회절분석기(diffractometer)에서 측정하였다. 샘플을 Si 원점 복귀 마이크로샘플 훌더에 배치하였다. 투브 전압과 전류를 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 발산 슬릿(divergence slit)과 산란 슬릿(scattering slit)을 1°로 설정하고, 수광 슬릿(receiving slit)을 0.30 mm로 설정하였다. 3.0에서부터 45° 2θ까지 2° /min으로 세타(theta)-2세타(two theta) 연속 스캔, 0.02 deg의 샘플링 피치(sampling pitch), 0.60초의 설정 시간(preset time)이 이용되었다.

[0129] 시차 주사 열량측정(Differential Scanning Calorimetry Analysis, DSC)

[0130] 샘플은 Mettler 821e 시차 주사 열량측정계 DSC를 이용하여 분석하였다. 샘플을 접시에 계량하고, 구멍이 뚫린 뚜껑으로 덮고, 이후 지쳤다(밀봉하였다). 분석 조건은 질소 빼기(nitrogen purge)에 의해 10°C/min의 기울기로 30°C에서부터 300.0°C까지 변하였다.

[0131] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 일수화물의 XRPD 분석에서, 상기 분자는 결정형인 것으로 확인되었다. DSC 분석에서, 109.5°C의 개시와 116.4°C의 피크 수치를 갖는 흡열 전이(endothermic transition)가 밝혀졌다. 확대된 개시(extended onset)는 상기 물질의 탈수에 기인하는 것으로 생각되었다. KF 분석에서, 상기 샘플은 2.4% 물을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 이는 물/샘플의 0.8 또는 ~1의 평균 몰 비율(average molar ratio)에 상응하며, 상기 화합물이 일수화물임을 암시한다.

[0132] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드 이수화물의 XRPD 결과는 상기 분자가 결정형인(도 4), 일수화물 출발 물질과 유사한 분말 패턴을 보인다는 것을 암시한다. DSC 분석에서, 수분 손실(water loss)에 기인한 68.5°C에 중심하는 넓은 흡열반응(endotherm), 이후 110°C의 개시와 116.8°C의 피크를 갖는 용융 흡열반응(melt endotherm)이 밝혀졌다(도 5). KF 분석에서, 상기 샘플은 5.6% 물을 함유하는 것으로 밝혀졌다. 이는 물/샘플의 1.7 또는 ~2.0의 평균 몰 비율(average molar ratio)에 상응하며, 상기 화합물이 이수화물임을 암시한다.

[0133] XRPD 결과는 일수화물과 이의 이수화물이 결정형인 유사한 분말 패턴을 보인다는 것을 암시한다. DSC와 KF 결

과는 일수화물로부터 이수화물의 형성을 확증한다.

[0134] 실시예 9: 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 안정성.

[0135] 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드를 이중 플라스틱 가방에 집어 넣고, 질소 블랭킷(nitrogen blanket) 하에 덮고, 작은 섬유판 용기 내에 위치시키고, 다양한 조건하에 12개월 동안 매3개월마다 물리적 외형(physical appearance), 물 함량(water content), 순도(purity), 결정형(crystallinity)을 조사하였다. 본 연구의 결과는 표 5에서 확인할 수 있다.

[0136] (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 순도와 물 함량은 12개월 안정성 연구 이전에, 연구 동안에, 연구 이후에 각각, HPLC와 KF를 이용하여 분석하였다.

[0137] 표 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 결정형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드의 순도는 12개월 이후에도 상대적으로 불변하였다. 칼 피셔 분석(Karl Fischer Analysis)에서, 물 함량은 12개월후, 3.2%에서 대략 6%로 증가하는 것으로 밝혀졌다.

표 5

검사 (검사 방법)	내역	저장 조건	최초	간격(month)							
				1	3	6	9	12	18	24	36
물리적 설정 (TM-106)	백색 내지 회백색 고체	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	회백색 고체 회백색 고체 회백색 고체	-							
칼 피서에 의한 물 함량 (USP<921>, SOP INS002)	정보 제공 목적	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	3.2%	5.3% 5.8%	6.0% 6.0%	5.8% 5.9%	5.8% 5.7%	5.05% 5.15%	5.05% 5.35%	5.05% 5.35%	-
HPLC 종종류 (TM-808)	정보 제공 목적	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	99.8%	92.0% 92.1% 91.9%	93.2% 93.2% 93.0%	93.2% 94.2% 94.1%	94.5% 94.6% 94.1%	94.3% 94.2% 94.1%	94.3% 94.2% 94.1%	94.3% 94.2% 94.1%	-
HPLC Area (TM-808)	정보 제공 목적	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	99.8%	99.7% 99.7% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	99.8% 99.8% 99.7%	99.8% 99.8% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	99.7% 99.7% 99.7%	-
DSC (USP<891>, SOP INS034)	정보 제공 목적	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH	108.2°C 112.7°C	110.4°C 112.1°C 117.1°C	116.0°C 118.4°C 118.9°C	110.3°C 121.3°C 122.2°C	107.0°C 112.6°C 117.7°C	112.5°C 116.9°C 116.9°C	112.3°C 116.9°C 116.9°C	112.3°C 116.9°C 116.9°C	-
광학 경계를 이용한 결정성 (USP<695>)	정보 제공 목적	5°C 25°C/60% RH 30°C/60% RH 40°C/75% RH	110.3°C 129.9°C 134.9°C 157.1°C	110.3°C 112.2°C 117.5°C 165.2°C	110.3°C 112.2°C 117.5°C 165.2°C	112.2°C 117.5°C 117.6°C 165.2°C	112.5°C 116.9°C 117.6°C 165.2°C	112.5°C 116.9°C 117.6°C 165.2°C	112.5°C 116.9°C 117.6°C 165.2°C	112.5°C 116.9°C 117.6°C 165.2°C	-

[0138]

[0139] 표 5: 12개월 안정성 연구

산업상 이용 가능성

[0140] 균등률

[0141] 본 발명이 바람직한 구체예를 참조하여 상세하게 도시되고 기술되긴 했지만, 당업자가 인지하는 바와 같이, 첨부된 특허청구범위에 의해 포섭되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않는, 형태와 상세에서 다양한 변화가 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 실시예 1에 기술된 방법으로 생산된 A형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 대한 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이다(수직축: 강도(CPS); 수평축: 회절 각도(Diffraction Angle), 2θ (theta)(각도)).

[0022] 도 2는 실시예 2에 기술된 방법으로 생산된 B형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 대한 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이다(수직축: 강도(CPS); 수평축: 회절 각도(Diffraction Angle), 2θ (theta)(각도)).

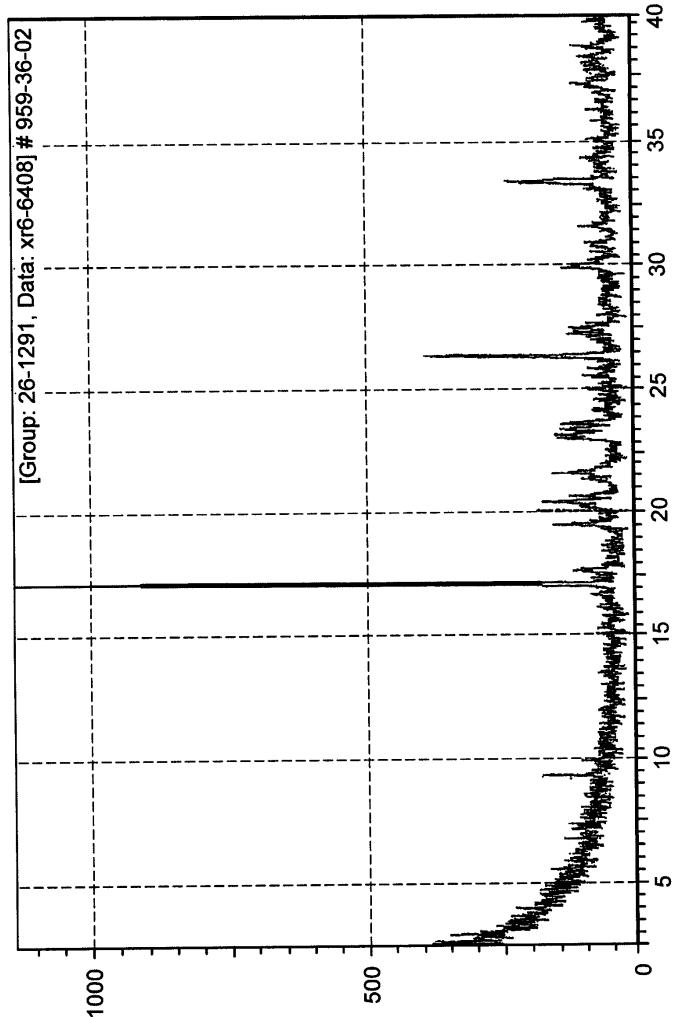
[0023] 도 3은 실시예 5에 기술된 방법으로 생산된 D형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 대한 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다(수직축: 강도(CPS); 수평축: 회절 각도(Diffraction Angle), 2θ (theta)(각도)).

[0024] 도 4는 실시예 8에 기술된 방법으로 생산된 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 대한 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다(수직축: 강도(CPS); 수평축: 회절 각도(Diffraction Angle), 2θ (theta)(각도)).

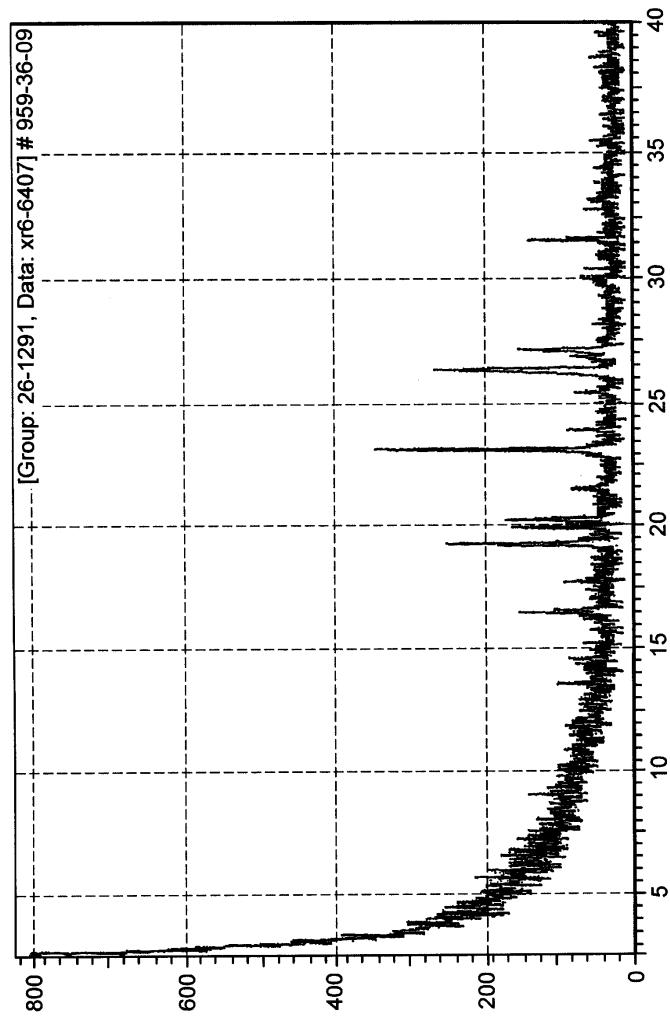
[0025] 도 5는 실시예 8에 기술된 방법으로 생산된 C형 (3R)-1-(2-메틸알라닐-D-트립토필)-3-(페닐메틸)-3-피페리딘카르복실산 1,2,2-트리메틸하이드라지드에 대한 특징적인 시차 주사 열량측정(Differential Scanning Calorimetry, DSC) 온도 기록도(thermogram)이다.

도면

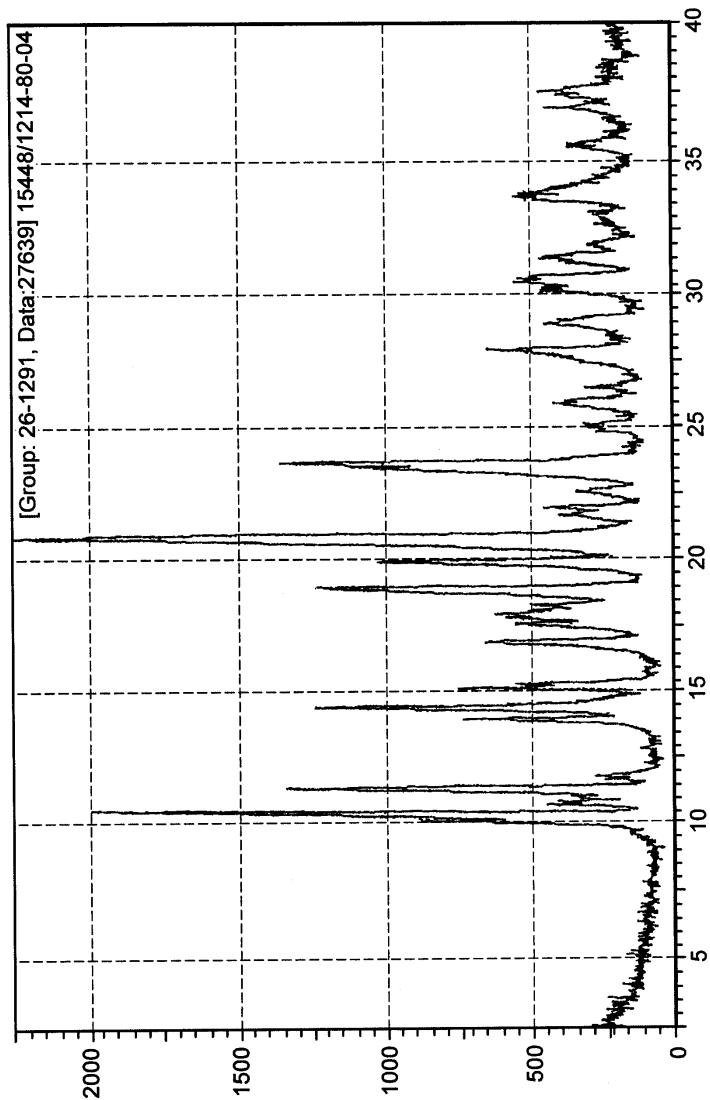
도면1



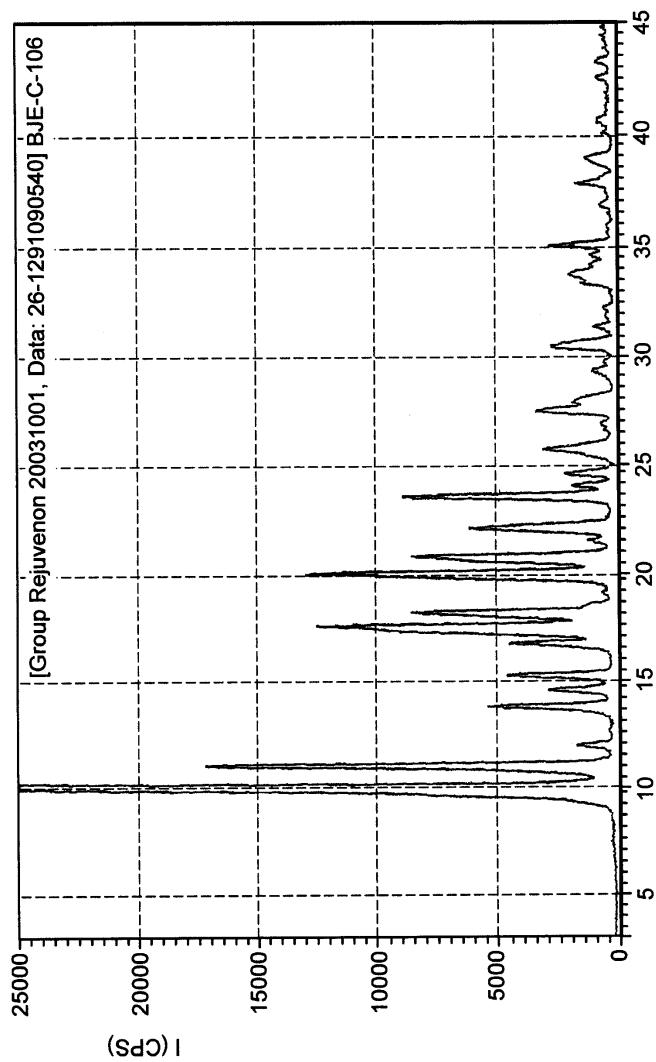
도면2



도면3



도면4



도면5

