

명세서

발명의 명칭:

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 신규염 및 이의 결정형

기술분야

- [1] 본 발명은 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 신규염 및 이의 결정형에 대한 것이다.

배경기술

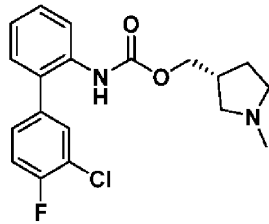
- [2] 무스카린 수용체는 사람의 뇌에서부터 침샘에 이르기까지 전신에 다양하게 존재하며 이 수용체는 G-단백질 커플링된 수용체의 구성원이며, M1에서 M5까지 5개의 아형으로 세분화된다. 이들 중 M1, M2, 및 M3 수용체는 동물 및 인간 조직에서 광범위하게 그 약리상 특징이 규명되어 있다. 무스카린 M1 수용체는 대뇌 피질에서 주로 발현되고, 고도의 인지 기능을 조절하는데 관여한다. M2 수용체는 심장 및 방광 평활근에서 주로 존재하며 심박 조절에 관여한다. M3 수용체는 많은 말초 조직에서 광범위하게 발현되며, 위장관 및 요로관자극, 타액분비에 관여하는 것으로 알려져 있다. M4, M5 수용체는 뇌에 존재하며 주로 M4 수용체는 운동에 관여하지만 M5 수용체의 역할에 대해서는 거의 알려진 바가 없다.
- [3] 일반적으로, 무스카린 수용체 길항제들은 다양한 질환, 예를 들어 만성 폐쇄성 폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease), 천식 (asthma), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome), 요실금(urinary incontinence), 비염(rhinitis), 경련성 대장염(spasmodic colitis), 만성 방광염(chronic cystitis) 알츠하이머 병(alzheimer's disease), 노인성 치매(senile dementia), 녹내장(glaucoma), 조현병(schizophrenia), 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease), 심장 부정맥(cardiac arrhythmia) 및 타액분비항진증(hyper salivation syndromes) 등의 치료에 유용한 것으로 밝혀졌다. (참조: Invest. Drugs, 1997, 6 (10), 1395-1411, Drugs Future, 1997, 22 (2) 135-137, Drugs Future, 1996, 21 (11), 1105-1108, Drugs Future, 1997, 22 (7), 733-737).
- [4] 또한 사람의 방광내에는 무스카린 수용체 아형 중 M2 와 M3가 우세하게 존재하며 이들은 방광수축 기전을 조절하는 역할을 하고 있는 것으로 알려져 있다. M2 수용체는 방광에서 M3 수용체보다 3배 이상 많은 양이 존재하지만 이는 직접 방광수축에 관여하기 보다 베타수용체를 통해 방광이완을 억제하는 역할을 함으로써 방광수축에 가장 주도적인 역할을 수행하는 수용체는 M3 수용체로 간주되고 있다. 따라서 M3 수용체의 선택적 길항제가 무스카린성 방광 수축에 대해 우수한 억제 효과를 나타내게 되나 이와 동시에 이는 침샘 분비를

억제함으로써 입마름증을 유발하게 된다.

- [5] 대한민국 공개특허공보 2015-0014673호에는 무스카린 M3 수용체에 선택적으로 결합하여 작용적 활성을 나타내는 하기 화학식 A로 표시되는 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트가 개시되어 있다.

[6] [화학식 A]

[7]



- [8] 한편, 약제로서 개발하기 위한 후보물질로 고려되기 위해서 화합물은 바람직한 생물학적 성질들뿐 아니라 약학 조성물 제조에서 그의 이용을 가능하게 하는 물성들도 가져야만 한다. 특히 그러한 화합물은 쉽게 제조되고 제형화 할 수 있는, 안정하고, 바람직하게는 결정성인 고체를 형성하여야 한다.

- [9] 그러나 화학식 A의 화합물은 폼(foam) 또는 오일(oil) 화합물로서 약제로서 개발하기 위하여 적합하지 않고, 공업적으로도 핸들링이 용이하지 않는 단점이 있다. 이에 본 발명자들은 약제로서 개발하기 적합하고, 공업적으로 핸들링이 더욱 용이하도록 개선된

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 새로운 염 및 이의 결정 다형을 탐색하였다. 그 결과, 결정성이 강하고, 비흡습성이며, 제조 시 불순물의 함량이 현저히 감소되는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 신규염과 이의 결정형을 완성하였다.

[10] [선행기술문헌]

[11] [특허문헌]

[12] 대한민국 공개특허공보 2015-0014673호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명의 목적은 종래의

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 유리 염기보다 제품의 안정성 등의 개선된 물성을 가진

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 신규염 및 이의 결정형을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명자들이 연구한 결과, 제품의 안정성이

개선되고, 결정성이 강하고, 비흡습성이며, 제조 시 불순물의 함량이 현저히 감소된

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 및 이의 결정형을 완성하였다.

[15] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

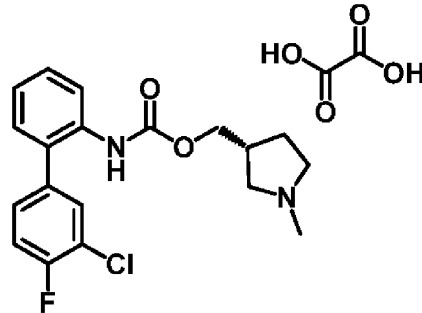
[16] 본 명세서에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[17] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염을 제공한다.

[18] [화학식 1]

[19]



[20] 본 발명의 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염은 결정성이다. 구체적으로 본 발명의 옥살산염은 결정형 I 내지 결정형 VIII로 존재할 수 있으며, 본 발명은 상기 결정형 I 내지 결정형 VIII를 제공한다.

[21] 본 명세서에 기재된 용어 "결정형"은 결정 격자 내에 실질적으로 고정된 물 비율의 용매 분자를 포함하지 않는 결정성 고체, 즉 용매화물이 아닌 결정성 고체를 의미한다.

[22] 결정형 I

[23] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I을 제공한다.

[24] 본 발명의 한 구체예에서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I은 X선 분말 회절 패턴이 $13.402 \pm 0.2^\circ$, $14.300 \pm 0.2^\circ$, $18.519 \pm 0.2^\circ$, $19.577 \pm 0.2^\circ$ 및 $21.499 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[25] 하나의 실시상태에 있어서, 상기

- (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I은 X선 분말 회절 패턴이 $13.402\pm0.2^\circ$, $14.300\pm0.2^\circ$, $18.519\pm0.2^\circ$, $19.577\pm0.2^\circ$ 및 $21.499\pm0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.
- [26] 본 발명은 또 하나의 실시상태에 있어서,
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I은 X선 분말 회절 패턴이 $7.182\pm0.2^\circ$, $8.379\pm0.2^\circ$, $8.679\pm0.2^\circ$, $11.180\pm0.2^\circ$, $16.320\pm0.2^\circ$, $16.659\pm0.2^\circ$, $17.321\pm0.2^\circ$, $17.861\pm0.2^\circ$, $20.632\pm0.2^\circ$, $22.180\pm0.2^\circ$, $22.922\pm0.2^\circ$, $23.339\pm0.2^\circ$, $24.019\pm0.2^\circ$, $24.297\pm0.2^\circ$, $24.699\pm0.2^\circ$, $25.441\pm0.2^\circ$, $27.239\pm0.2^\circ$ 및 $29.880\pm0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.
- [27] 본 발명의 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I은 X선 분말 회절패턴의 피크 위치가 도 1의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.
- [28] 본 발명의 다른 일 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I은 승온속도가 $20^\circ\text{C}/\text{분}$ 인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 $121.85^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 개시온도(onset)와 $126.96^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 흡열피크를 갖는다. 보다 바람직하게는 시차주사열량(DSC) 흡열 피크가 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 일치할 수 있다.
- [29] 결정형 II
- [30] 본 발명은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II를 제공한다.
- [31] 본 발명의 일 실시상태에 있어서,
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II는 X선 분말 회절 패턴이 $13.439\pm0.2^\circ$, $14.481\pm0.2^\circ$, $18.501\pm0.2^\circ$, $21.779\pm0.2^\circ$ 및 $23.358\pm0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 회절 피크를 포함한다.
- [32] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II는 X선 분말 회절 패턴이 $13.439\pm0.2^\circ$, $14.481\pm0.2^\circ$, $18.501\pm0.2^\circ$, $21.779\pm0.2^\circ$ 및 $23.358\pm0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.
- [33] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II는 X선 분말 회절 패턴이 $8.360\pm0.2^\circ$, $11.340\pm0.2^\circ$, $16.401\pm0.2^\circ$, $16.739\pm0.2^\circ$, $17.360\pm0.2^\circ$, $17.938\pm0.2^\circ$, $22.179\pm0.2^\circ$, $24.299\pm0.2^\circ$, $24.641\pm0.2^\circ$, $25.500\pm0.2^\circ$, $26.422\pm0.2^\circ$, $27.260\pm0.2^\circ$, $28.201\pm0.2^\circ$ 및 $29.878\pm0.2^\circ$ 의

회절각 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.

- [34] 본 발명의 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II는 X선 분말 회절패턴의 피크 위치가 도 10의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.
- [35] 본 발명의 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기 결정형 II는 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II는 승온속도가 20 °C/분인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 127.39°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 개시온도(onset)와 130.20°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 흡열피크를 갖는다. 보다 바람직하게는 시차주사열량(DSC) 흡열 피크가 도 11에 나타난 것과 실질적으로 일치할 수 있다.
- [36] 결정형 III
- [37] 본 발명은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III을 제공한다.
- [38] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III은 X선 분말 회절 패턴이 10.720 $\pm$ 0.2°, 11.018 $\pm$ 0.2°, 14.239 $\pm$ 0.2°, 17.880 $\pm$ 0.2° 및 21.440 $\pm$ 0.2°의 회절각 2 θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.
- [39] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III은 X선 분말 회절 패턴이 10.720 $\pm$ 0.2°, 11.018 $\pm$ 0.2°, 14.239 $\pm$ 0.2°, 17.880 $\pm$ 0.2° 및 21.440 $\pm$ 0.2°의 회절각 2 θ 에서 회절 피크를 포함한다.
- [40] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III은 X선 분말 회절 패턴이 8.700 $\pm$ 0.2°, 13.098 $\pm$ 0.2°, 14.959, $\pm$ 0.2°, 15.382 $\pm$ 0.2°, 16.701 $\pm$ 0.2°, 17.309 $\pm$ 0.2°, 18.680 $\pm$ 0.2°, 19.561 $\pm$ 0.2°, 20.560 $\pm$ 0.2°, 22.042 $\pm$ 0.2°, 22.762 $\pm$ 0.2°, 23.940 $\pm$ 0.2°, 24.141 $\pm$ 0.2°, 26.855 $\pm$ 0.2°, 27.379 $\pm$ 0.2° 및 29.006 $\pm$ 0.2°의 회절각 20으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.
- [41] 본 발명의 다른 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III은 X선 분말 회절패턴의 피크 위치가 도 12의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.
- [42] 본 발명의 다른 일 실시상태에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메

이트 옥살산염의 결정형 III은 승온속도가 20 °C/분인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 123.68°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 개시온도(onset)와 128.37°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 흡열피크를 갖는다. 보다 바람직하게는 시차주사열량(DSC) 흡열 피크가 도 13에 나타난 것과 실질적으로 일치할 수 있다.

[43] 결정형 IV

[44] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV를 제공한다.

[45] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV는 X선 분말 회절 패턴이 $16.642 \pm 0.2^{\circ}$, $17.839 \pm 0.2^{\circ}$, $20.981 \pm 0.2^{\circ}$, $21.580 \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.701 \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[46] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV는 X선 분말 패턴이 $16.642 \pm 0.2^{\circ}$, $17.839 \pm 0.2^{\circ}$, $20.981 \pm 0.2^{\circ}$, $21.580 \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.701 \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.

[47] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV는 X선 분말 회절 패턴이 $8.355 \pm 0.2^{\circ}$, $11.415 \pm 0.2^{\circ}$, $13.419 \pm 0.2^{\circ}$, $13.956 \pm 0.2^{\circ}$, $15.619 \pm 0.2^{\circ}$, $18.579 \pm 0.2^{\circ}$, $23.219 \pm 0.2^{\circ}$, $24.720 \pm 0.2^{\circ}$, $26.478 \pm 0.2^{\circ}$, $27.195 \pm 0.2^{\circ}$, $28.143 \pm 0.2^{\circ}$ 및 $29.172 \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.

[48] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV는 X선 분말 회절패턴의 피크 위치가 도 14의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.

[49] 본 발명의 다른 실시상태에 있어서, 상기 결정형 IV은 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV는 승온속도가 20 °C/분인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 120.60°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 개시온도(onset)와 126.88°C ($\pm 0.5^{\circ}\text{C}$)의 흡열피크를 갖는다. 보다 바람직하게는 시차주사열량(DSC) 흡열 피크가 도 15에 나타난 것과 실질적으로 일치할 수 있다.

[50] 결정형 V

[51] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V를 제공한다.

[52] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V는 X선 분말 회절 패턴이 $10.925 \pm 0.2^\circ$, $14.200 \pm 0.2^\circ$, $20.559 \pm 0.2^\circ$ 및 $21.396 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[53] 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V는 X선 분말 회절 패턴이 $10.925 \pm 0.2^\circ$, $14.200 \pm 0.2^\circ$, $20.559 \pm 0.2^\circ$ 및 $21.396 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.

[54] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V는 X선 분말 회절 패턴이 $7.049 \pm 0.2^\circ$, $8.592 \pm 0.2^\circ$, $16.081 \pm 0.2^\circ$, $17.226 \pm 0.2^\circ$, $17.840 \pm 0.2^\circ$ 및 $19.565 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.

[55] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V는 X선 분말 회절 패턴의 피크 위치가 도 16의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.

[56] 결정형 VI

[57] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI을 제공한다.

[58] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI은 X선 분말 회절 패턴이 $10.127 \pm 0.2^\circ$, $10.893 \pm 0.2^\circ$, $11.751 \pm 0.2^\circ$ 및 $17.978 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[59] 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI은 X선 분말 회절 패턴이 $10.127 \pm 0.2^\circ$, $10.893 \pm 0.2^\circ$, $11.751 \pm 0.2^\circ$ 및 $17.978 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.

[60] 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI은 X선 분말 회절 패턴이 $7.150 \pm 0.2^\circ$, $14.362 \pm 0.2^\circ$, $14.654 \pm 0.2^\circ$, $15.251 \pm 0.2^\circ$ 및 $16.360 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다.

[61] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI은 X선 분말 회절 패턴의 피크 위치가 도 17의 피크

위치와 실질적으로 일치할 수 있다.

[62] 결정형 VII

[63] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII를 제공한다.

[64] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII은 X선 분말 회절 패턴이 $8.169 \pm 0.2^\circ$, $8.847 \pm 0.2^\circ$, $11.071 \pm 0.2^\circ$ 및 $13.156 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[65] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII은 X선 분말 회절 패턴이 $8.169 \pm 0.2^\circ$, $8.847 \pm 0.2^\circ$, $11.071 \pm 0.2^\circ$ 및 $13.156 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.

[66] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII은 X선 분말 회절 패턴이 $13.3454 \pm 0.2^\circ$, $14.220 \pm 0.2^\circ$, $15.828 \pm 0.2^\circ$, $16.486 \pm 0.2^\circ$ 및 $17.186 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다. 구체적으로

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII은 X선 분말 회절 패턴의 피크 위치가 도 18의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.

[67] 결정형 VIII

[68] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII를 제공한다.

[69] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII은 X선 분말 회절 패턴이 $8.903 \pm 0.2^\circ$, $13.090 \pm 0.2^\circ$, $14.347 \pm 0.2^\circ$ 및 $15.871 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함한다.

[70] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII은 X선 분말 회절 패턴이 $8.903 \pm 0.2^\circ$, $13.090 \pm 0.2^\circ$, $14.347 \pm 0.2^\circ$ 및 $15.871 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 에서 회절 피크를 포함한다.

[71] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII은 X선 분말 회절 패턴이 $6.720 \pm 0.2^\circ$, $10.646 \pm 0.2^\circ$,

11.683±0.2°, 13.490±0.2° 및 17.941±0.2°의 회절각 2θ으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함한다. 구체적으로 상기 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII은 X선 분말 회절패턴의 피크 위치가 도 19의 피크 위치와 실질적으로 일치할 수 있다.

[72] 결정형 I 내지 결정형 VIII의 제조 방법

[73] 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 유리 염기를 아세톤에 용해하는 단계; 상기 용액에 옥살산을 투입하고, 교반하는 단계; 및 메틸-t-부틸 에테르로 결정화시키는 단계를 포함하는 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I의 제조 방법을 제공한다.

[74] 본 발명의 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I을 유기 용매로 재결정하는 단계를 더 포함한다.

[75] 구체적으로 본 발명은

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I을 알코올계 용매, 에테르계 용매, 에스테르계 용매, 케톤계 용매, 할로젠화 탄화수소계 용매, 니트릴계 용매 및 탄화수소계 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종 또는 2 종 이상의 용매로 재결정하는 단계를 포함하는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II 내지 VIII 중 어느 하나의 제조 방법을 제공한다.

[76] 더욱 구체적으로 본 발명은 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I을 디클로로메탄; 아세톤; 헥산; 메틸에틸케톤; 아세토니트릴; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II의 제조 방법을 제공한다.

[77] 하나의 실시상태에 있어서,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II의 제조 방법에서 상기 재결정 용매로 재결정하는 단계는 재결정 용매를 투입하고, 원심 분리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[78] 또한, 본 발명은 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I을 에탄올; 메틸-t-부틸에테르; 헥산; 1,4-디옥산; 이소프로필아세테이트; 디클로로메탄; 이소프로판올; 및 이들의 혼합물로

이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III의 제조 방법을 제공한다.

[79] 하나의 실시상태에 있어서,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III의 제조 방법에서 상기 재결정 용매로 재결정하는 단계는 재결정 용매를 투입하고, 교반한 후, 원심 분리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[80] 또한, 본 발명은 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I을 1,4-디옥산으로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 IV의 제조 방법을 제공한다.

[81] 하나의 실시상태에 있어서,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 IV의 제조 방법에서 상기 재결정 용매로 재결정하는 단계는 재결정 용매를 투입하고, 원심 분리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[82] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II를 부탄올로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 V의 제조 방법을 제공한다.

[83] 또 다른 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II를 메탄올로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VI의 제조 방법을 제공한다.

[84] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II를 에탄올; 벤젠; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VII의 제조 방법을 제공한다.

[85] 하나의 실시상태에 있어서,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VII의 제조 방법에서 상기 재결정 용매로 재결정하는 단계는 상기 재결정 용매를 순차적으로 가하는 단계를 포함할 수 있다.

[86] 또 하나의 실시상태에 있어서, 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II를 에탄올; 벤젠; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VIII의 제조 방법을 제공한다.

[87] 하나의 실시상태에 있어서,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VIII의 제조 방법에서 상기 재결정 용매로 재결정하는 단계는 상기 재결정 용매를 순차적으로 가하는 단계를 포함할 수 있다.

[88] 상기 결정형의 제조 방법에 있어서, 용매의 종류, 용해 시 온도, 습도, 2종 이상의 용매를 사용하는 경우 투입하는 용매의 순서, 건조 온도 등은 습득하고자 하는 결정형의 종류에 따라서 조절할 수 있다.

[89] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형을 포함하는 약학적 조성물

[90] 본 발명의 또 다른 실시상태에 있어서, 전술한

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염을 유효 성분으로 포함하는 무스카린 M3 길항제를 제공한다.

[91] 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염은 결정형일 수 있으며 구체적으로

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 I 내지 VIII 중 어느 하나일 수 있다.

[92] 본 발명에서 상기 무스카린 M3 수용체 길항제는 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 천식(asthma), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome), 요실금(urinary incontinence), 비염(rhinitis), 경련성 대장염(spasmodic colitis), 만성 방광염(chronic cystitis), 알츠하이머병(Alzheimer disease), 노인성 치매(senile dementia), 녹내장(glaucoma), 조현병(schizophrenia), 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease), 심장 부정맥(cardiac arrhythmia), 타액분비항진증(hyper salivation syndroms) 야뇨증, 신경성 빈뇨, 신경 원인성 방광, 불안정 방광, 방광 연축 및 빈뇨로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 조성물일 수 있다.

[93] 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 상기 무스카린 M3 길항제는 상기

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염에 추가하여 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효 성분을 1종 이상 더 포함할 수 있다.

[94] 또한, 본 발명의 일 실시상태에 있어서, 본 발명은 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조되며, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충

식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화 할 수 있다. 더 나아가 당 기술 분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science, Merck Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화 할 수 있다.

- [95] 본 발명에서 약제학적 조성물은 경구 투여하거나 주사제, 좌제, 경피제, 흡입제 또는 방광내 주입 형태로 비경구 투여할 수 있다.
- [96] 또한, 본 발명의 무스카린 M3 수용체 길항제가 경구투여용인 경우, 본 발명의 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염은 제제 내 0.1 중량% 내지 95 중량%로 함유될 수 있다.
- [97] 본 발명은 또한 본 발명의 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염을 유효성분으로 함유하는 무스카린 M3 수용체 길항제를 무스카린 M3 수용체 길항효과를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 투여하여 무스카린 M3 수용체 효과 저하로 인한 질환을 치료 또는 완화시키는 방법을 제공한다.
- [98] 본 발명의 무스카린 M3 수용체 길항제는 무스카린 M3 수용체 효과 저하로 인한 질환의 예방 및 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

발명의 효과

- [99] 본 발명에서 제공하는 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염은 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트의 다른 염 형태와 비교하여 상대적으로 용점이 높고 흡습성이 낮으며 조속한 용출을 가능하게 하는 결정형으로 제제화에 매우 적합하다. 또한, 보존 안정성이 우수하고, 기계적 안정성 및 유동성이 우수하며, 입자가 균일하여 원약으로 매우 적합하다.
- [100] 더 나아가, 제조공정에 사용되는 용매가 저렴하여 경제적인 제조공정 확립이 가능하며, 간편한 제조공정으로 고순도의 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 염을 높은 수율로 제조할 수 있어 산업적 생산에 적합하다.
- [101] 또한, (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메

이트 옥살산염은 다양한 형태의 결정형을 가지는데, 이러한 결정다형은 단일 화합물의 서로 다른 결정 형태의 발생과 몇 가지 화합물의 복합체의 속성이다. 이러한 결정 다형체는 같은 분자식을 공유하는 서로 다른 고체로 인식이 되고 있으며, 용해도, 녹는점, X선 분말 회절 패턴 등의 고유한 물리화학적 특성을 가지고 있어, 이러한 물리화학적 특성에 따라 활성 약품의 안정성, 용해도 등을 향상시켜 의약품의 안정성과 효능을 향상시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [102] 도 1은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [103] 도 2는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [104] 도 3은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I의 핵자기공명 결과를 나타낸 것이다.
- [105] 도 4는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [106] 도 5는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [107] 도 6은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염의 핵자기공명 결과를 나타낸 것이다.
- [108] 도 7은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [109] 도 8은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [110] 도 9는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염의 핵자기공명 결과를 나타낸 것이다.
- [111] 도 10은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.

- [112] 도 11은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [113] 도 12는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [114] 도 13은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [115] 도 14은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 IV의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [116] 도 15는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 IV의 시차주사열량법의 결과를 나타낸 것이다.
- [117] 도 16은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 V의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [118] 도 17은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VI의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [119] 도 18은
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VII의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- [120] 도 19는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 VIII의 X선 분말 회절(XPRD) 결과를 나타낸 것이다.
- 발명의 실시를 위한 최선의 형태**
- [121] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당 업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [122] <측정방법>
- [123] 하기의 측정방법은 본 발명에 따른 각각의 실시예에 공통적으로 적용된다.
- [124] **1. X선 분말 회절**
- [125] X선 분말 회절패턴을 고체상 검출기로 1.54178Å (40kV, 40mA)에서 CuKα 조사를 이용하여, BRUKER D8 ADVANCE 모델을 이용하여 얻었다. 분석은 2θ

각도에서 3° 내지 50° 범위에 걸쳐 0.02° 스텝사이즈를 가지고 측정하였다.

[126] **2. 열분석**

[127] 시차주사열량법(DSC)을 METTLER TOLEDO DSC1을 이용하여 수행하였다. 약 1-10 mg의 샘플을 칭량하여 뚜껑 달린 알루미늄 팬에 두었다. 상기 샘플을 30 °C 내지 350 °C 범위에서 10 °C/분 또는 20 °C/분의 선형가열램프를 이용하여 평가하였다.

[128] **3. 핵자기공명(NMR)**

[129] 핵자기공명(NMR) 분석은 Varian oxford 400MHz 및 Agilent 600MHz를 이용하여 수행하였다.

[130] **4. 액체크로마토그래피(HPLC)**

[131] - 검출기: 자외부 흡광광도계 (검출파장 244nm)

[132] - 컬럼: Waters, XBridge C18, 4.6 * 150 mm, 5um

[133] - 컬럼 온도: 40°C

[134] - 유속: 1.0 mL/분

[135] - 주입량: 10 uL

[136] - 이동상 buffer: 0.01M (NH₄)HCO₃ 용액을 제조 후 ammonia수로 pH 10.5로 조절한다.

[137] 이동상 A: 버퍼:아세토니트릴(Acetonitrile)=8:2

[138] 이동상 B: 아세토니트릴(Acetonitrile)

[139] 샘플 용액: 1.0 mg/mL in 50% 메탄올

[140] 이동상 조건

[141]

시간	이동상 A	이동상 B
0	75	25
20	75	25
50	25	75
55	25	75
55.1	75	25
60	75	25

[142] <비교예 1> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산 염의 제조

[143] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 유리 염기 (0.5g)를 반응부에 투입한 후 아세톤 (5mL)을 투입하여 용해한 다음 시트르산(0.27g)을 아세톤(5mL)에 용해 후 반응부에 투입하였다. 상온에서

1시간 교반 후 반응물을 농축하였다. 농축물에 메틸-*t*-부틸 에테르(40mL)를 반응부에 가한 후 0 °C에서 12시간 교반하여 생성된 고체를 여과한 후, 상온에서 4시간 동안 진공 건조 후 HPLC로 분석하여 상대순도 97.7 %의 표제의 화합물을 얻었다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 4에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 5에, 핵자기공명(NMR) 분석 결과를 도 6에 나타내었다.

- [144] <비교예 2> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염의 제조
- [145] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 유리 염기 (1.0g)를 반응부에 투입한 후 아세톤 (10mL)을 투입하여 용해한 다음 인산(0.49g)을 반응부에 투입하였다. 0 °C에서 메틸-*t*-부틸 에테르(100mL)를 반응부에 가한 후 0 °C에서 14시간 교반하여 생성된 고체를 여과한 후, 상온에서 2시간 동안 진공 건조 후 HPLC로 분석하여 상대순도 98.4 %의 표제의 화합물을 얻었다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 7에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 8에, 핵자기공명(NMR) 분석 결과를 도 9에 나타내었다.
- [146] <실시예 1> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 제조
- [147] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 유리 염기 (0.5g)를 반응부에 투입한 후 아세톤 (5mL)을 투입하여 용해한 다음 옥살산(0.16g)을 아세톤(5mL)에 용해하여 반응부에 투입하고, 상온에서 1시간 교반하였다. 메틸-*t*-부틸 에테르(20mL)를 반응부에 가한 후 6시간 교반하여 생성된 고체를 여과한 후, 상온에서 6시간 동안 진공 건조 후 HPLC로 분석하여 상대순도 99.3 %의 표제의 화합물을 얻었다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 1에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 2에, 핵자기공명(NMR) 분석 결과를 도 3에 나타내었다.
- [148] <실시예 2> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I의 제조
- [149] 실시예 1의 방법으로
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I 화합물을 얻었다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 1에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 2에, 핵자기공명(NMR) 분석 결과를 도 3에 나타내었다.
- [150] <실시예 3> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [151] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(50mg)을 디클로로메탄(1mL)에 투입 후 3일간 상온에서 교반 후 원심분리하고 40 °C에서 건조하여 결정형 II를 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 10에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도

11에 나타내었다.

- [152] <실시예 4> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [153] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(40mg)을 아세톤(2mL)에 용해 후 헵탄(2mL)을 투입하였다. 상온에서 24시간 교반 후 원심분리하고 40 °C에서 건조하여 결정형 II를 제조하였다.
- [154] <실시예 5> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [155] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(50mg)을 아세톤(0.6mL)에 투입 후 60 °C에서 완전히 용해하였다. 용해 후 상온으로 냉각하여 생성된 결정을 원심분리하고 40 °C에서 건조하여 결정형 II를 제조하였다.
- [156] <실시예 6> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [157] 실시예 5과 동일한 방법으로 아세톤 대신 메틸에틸케톤을 사용하여 결정형 II를 제조하였다.
- [158] <실시예 7> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [159] 실시예 5과 동일한 방법으로 아세톤 대신 아세토니트릴을 사용하여 결정형 II를 제조하였다.
- [160] <실시예 8> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II의 제조
- [161] 실시예 3과 동일한 방법으로 디클로로메탄 대신 아세톤을 사용하여 결정형 II를 제조하였다.
- [162] <실시예 9> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III의 제조
- [163] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(40mg)을 에탄올(1mL)에 용해 후 메틸-t-부틸 에테르(2mL)를 투입하였다. 상온에서 1시간 교반 후 원심분리하고 40°C에서 건조하여 결정형 III을 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 12에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 13에 나타내었다.
- [164] <실시예 10> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III의 제조
- [165] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(40mg)을 에탄올(1mL)에 용해 후 헵탄(1mL)를 투입하였다. 상온에서 1시간 교반 후 원심분리하고 40 °C에서 건조하여 결정형 III을 제조하였다.

- [166] <실시에 11> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III의 제조
- [167] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(40mg)을 1,4-디옥산(1.7mL)에 용해 후 이소프로필아세테이트(15.3mL)를 투입하였다. 상온에서 24시간 교반 후 원심분리하고 40°C에서 건조하여 결정형 III을 제조하였다.
- [168] <실시에 12> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III의 제조
- [169] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I(40mg)을 디클로로메탄(2mL)에 용해 후 이소프로필아세테이트(2mL)를 투입하였다. 상온에서 1시간 교반 후 원심분리하고 40°C에서 건조하여 결정형 III을 제조하였다.
- [170] <실시에 13> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III의 제조
- [171] 실시예 5와 동일한 방법으로 아세톤 대신 이소프로판올을 사용하여 결정형 III을 제조하였다.
- [172] <실시에 14> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV의 제조
- [173] 실시예 5와 동일한 방법으로 아세톤 대신 1,4-디옥산을 사용하여 결정형 IV를 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 14에, 시차주사열량법(DSC) 결과를 도 15에 나타내었다.
- [174] <실시에 15> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V의 제조
- [175] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II(1.1139g)를 습도 31 %하에서 부탄올(100mL)에 용해시킨 후 45°C까지 교반하며 가열 용해하였다. 용해되지 않은 결정을 여과한 후 여액을 실온에서 보관하였다. 용매가 증발되고 결정이 생기면 실리카겔 데시케이터로 옮겨 약 한 달간 방치하여 완전히 건조하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 V을 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 16에 나타내었다.
- [176] <실시에 16> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI의 제조
- [177] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II(2.2356g)를 메탄올(100mL)에 용해시킨 후 45°C까지 교반하며 가열 용해하였다. 용해되지 않은 결정을 여과한 후 여액을 냉동고(-20°C)에서 약 3달간 보관하였다. 이후 실온의 실리카겔 데시케이터로 옮겨 약 9달간 방치하여 건조하여

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VI을 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 17에 나타내었다.

- [178] <실시에 17> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII의 제조
- [179] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II(0.5154g)를 에탄올(20mL)에 용해시킨 후 45 °C까지 교반하며 가열 용해하였다. 벤젠(38mL)을 가한 후, 30mL씩 3번 벤젠을 가하였다. 즉시 여과하여 용해되지 않은 결정을 여과한 후 여액을 실온에서 보관하였다. 이후 실온의 실리카겔 데시케이터로 옮겨 약 2주간 방치하여 건조하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VII을 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 18에 나타내었다.
- [180] <실시에 18> (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII의 제조
- [181] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 II(0.5519g)를 에탄올(20mL)에 용해시킨 후 45 °C까지 교반하며 가열 용해하였다. 벤젠(128mL)을 한꺼번에 가한 후 즉시 여과하여 용해되지 않은 결정을 여과한 후 여액을 실온에서 보관하였다. 이후 실온의 실리카겔 데시케이터로 옮겨 약 2주간 방치하여 건조하여 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII을 제조하였다. 이의 X선 분말 회절(XPRD) 패턴을 도 19에 나타내었다.
- [182] <실험예 1> 고체 상태에서의 가혹 안정성
- [183] 상기 실시예 1에서 제조한 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염과 비교예 1, 비교예 2에서 제조한 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염 및 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염을 가지고, 가혹시험(가혹조건: 60 °C, 상대습도 90%)을 실시하여 상대 순도(%) /성상의 분석결과를 표 1에 나타내었다.
- [184] [표 1]

[185]

	옥살산염			시트르산염			인산염		
	초기	1주	2주	초기	1주	2주	초기	1주	2주
60℃	99.3/ 고체	99.3/ 고체	99.4/ 고체	97.7/ 고체	97.8/ 용해	97.9/ 용해	98.4/ 고체	98.4/ 용해	98.4/ 용해
RH 90%	고체	99.3/ 고체	99.4/ 고체	고체	97.7/ 용해	97.7/ 용해	고체	98.4/ 용해	98.4/ 용해

[186]

상기 표 1에 나타난 바와 같이

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염 및

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염은 가속조건에서 순도의 변화는 없으나 본원 발명의

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염이 녹지 않은 상태로 유지되는 것으로 보아 흡습성이 낮아 우수한 보존 안정성을 가져 제제화에 적합한 것을 확인할 수 있다.

[187]

<실험예 2> 고체 상태에서의 가속 안정성

[188]

상기 실시예 1에서 제조한

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염과 비교예 1, 비교예 2에서 제조한

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염 및

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염을 가지고, 가속시험(가속조건 : 40 °C/RH 75%)을 실시하여 그 분석결과를 표 2에 나타내었다.

[189]

[표 2]

[190]

시험기간	염	상대순도(%)	성상
초기	옥살산염	99.3	고체
	시트르산염	97.7	고체
	인산염	98.4	고체
1주	옥살산염	99.3	고체
	시트르산염	97.7	고체
	인산염	98.3	용해
2주	옥살산염	99.3	고체
	시트르산염	97.6	고체
	인산염	98.3	용해
3주	옥살산염	99.3	고체
	시트르산염	97.7	용해
	인산염	98.4	용해
4주	옥살산염	99.3	고체
	시트르산염	97.7	용해
	인산염	98.4	용해

[191] 상기 표 2에 나타난 바와 같이

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염,

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 시트르산염 및

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 인산염은 가속 조건에서 가속시험과 마찬가지로 순도의 변화는 없으나 시트르산염과 인산염은 녹는 현상이 발생하여 물리화학적으로 적합하지 않은 염임을 알 수 있다.

[192] 따라서, 본원 발명의

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염은 제조공정상 안정성이 있고 취급이 용이하며, 대량 생산에 유용한 것을 확인할 수 있다.

[193] <실험예 3> 결정형 I, II 및 III의 가속 및 가속 안정성

[194] 상기 실시예 2와 같이 제조한

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 I과 실시예 3, 실시예 9에서 제조한

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 II 및

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III을 가지고, 가속시험(가속조건: 40 °C/RH 75%), 가속시험(가속조건: 60 °C)을 실시하여 그 분석결과를 표 3에 나타내었다.

[195] [표 3]

[196]

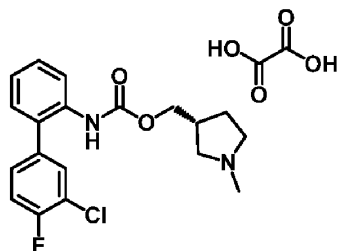
	결정형			상대순도(%)		
	결정형 I	결정형 II	결정형 III	결정형 I	결정형 II	결정형 III
초기	결정형 I	결정형 II	결정형 III	99.66	99.87	99.81
60 ℃ 1주	결정형 I	결정형 II	결정형 III	99.71	99.85	99.82
40℃/RH 75% 1주	결정형 I	결정형 II	결정형 III	99.55	99.83	99.79
60 ℃ 3주	결정형 I	결정형 II	결정형 III	99.61	99.79	99.79
40℃/RH 75% 3주	결정형 I	결정형 II	결정형 III	99.60	99.81	99.80

[197] 상기 표 3에 나타난 바와 같이 결정형 I, II 및 III간의 가속 및 가혹조건에서는 모두 안정한 것으로 나타났다. 또한 결정형도 변화되지 않고 고유의 결정형이 유지됨을 알 수 있다.

[198] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술 하였던 바, 당 업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예 일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염.
[화학식 1]



- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염은 결정성인 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염.
- [청구항 3] X선 분말 회절 패턴이 $13.402 \pm 0.2^\circ$, $14.300 \pm 0.2^\circ$, $18.519 \pm 0.2^\circ$, $19.577 \pm 0.2^\circ$
및 $21.499 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의
회절 피크를 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 I.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $7.182 \pm 0.2^\circ$, $8.379 \pm 0.2^\circ$, $8.679 \pm 0.2^\circ$,
 $11.180 \pm 0.2^\circ$, $16.320 \pm 0.2^\circ$, $16.659 \pm 0.2^\circ$, $17.321 \pm 0.2^\circ$, $17.861 \pm 0.2^\circ$,
 $20.632 \pm 0.2^\circ$, $22.180 \pm 0.2^\circ$, $22.922 \pm 0.2^\circ$, $23.339 \pm 0.2^\circ$, $24.019 \pm 0.2^\circ$,
 $24.297 \pm 0.2^\circ$, $24.699 \pm 0.2^\circ$, $25.441 \pm 0.2^\circ$, $27.239 \pm 0.2^\circ$ 및 $29.880 \pm 0.2^\circ$ 의
회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더
포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 I.
- [청구항 5] 제3항에 있어서, 승온속도가 $20^\circ\text{C}/\text{분}$ 인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시
 $121.85^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 개시온도(onset)와 $126.96^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 흡열피크를
갖는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 I.
- [청구항 6] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 유리 염기를 아세톤에 용해하는 단계; 상기 용액에 옥살산을
투입하고, 교반하는 단계; 및 메틸-t-부틸 에테르로 결정화시키는 단계를

포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염 결정형 I의 제조 방법.

[청구항 7] X선 분말 회절 패턴이 $13.439 \pm 0.2^\circ$, $14.481 \pm 0.2^\circ$, $18.501 \pm 0.2^\circ$, $21.779 \pm 0.2^\circ$ 및 $23.358 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함하는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 II.

[청구항 8] 제7항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $8.360 \pm 0.2^\circ$, $11.340 \pm 0.2^\circ$, $16.401 \pm 0.2^\circ$, $16.739 \pm 0.2^\circ$, $17.360 \pm 0.2^\circ$, $17.938 \pm 0.2^\circ$, $22.179 \pm 0.2^\circ$, $24.299 \pm 0.2^\circ$, $24.641 \pm 0.2^\circ$, $25.500 \pm 0.2^\circ$, $26.422 \pm 0.2^\circ$, $27.260 \pm 0.2^\circ$, $28.201 \pm 0.2^\circ$ 및 $29.878 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 II.

[청구항 9] 제7항에 있어서, 승온속도가 $20^\circ\text{C}/\text{분}$ 인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 $127.39^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 개시온도(onset)와 $130.20^\circ\text{C} (\pm 0.5^\circ\text{C})$ 의 흡열피크를 갖는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 II.

[청구항 10] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 I을 디클로로메탄; 아세톤; 헵탄; 메틸에틸케톤; 아세토니트릴; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염 결정형 II의 제조 방법.

[청구항 11] X선 분말 회절 패턴이 $10.720 \pm 0.2^\circ$, $11.018 \pm 0.2^\circ$, $14.239 \pm 0.2^\circ$, $17.880 \pm 0.2^\circ$ 및 $21.440 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함하는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 III.

[청구항 12] 제11항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $8.700 \pm 0.2^\circ$, $13.098 \pm 0.2^\circ$, $14.959 \pm 0.2^\circ$, $15.382 \pm 0.2^\circ$, $16.701 \pm 0.2^\circ$, $17.309 \pm 0.2^\circ$, $18.680 \pm 0.2^\circ$, $19.561 \pm 0.2^\circ$, $20.560 \pm 0.2^\circ$, $22.042 \pm 0.2^\circ$, $22.762 \pm 0.2^\circ$, $23.940 \pm 0.2^\circ$, $24.141 \pm 0.2^\circ$, $26.855 \pm 0.2^\circ$, $27.379 \pm 0.2^\circ$ 및 $29.006 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인

(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 III.

- [청구항 13] 제11항에 있어서, 승온속도가 20 °C/분인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 123.68°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)의 개시온도(onset)와 128.37°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)의 흡열피크를 갖는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 III.
- [청구항 14] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I을 에탄올; 메틸-t-부틸에테르; 헥산; 1,4-디옥산; 이소프로필아세테이트; 디클로로메탄; 이소프로판올; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 III의 제조 방법.
- [청구항 15] X선 분말 회절 패턴이 $16.642 \pm 0.2^\circ$, $17.839 \pm 0.2^\circ$, $20.981 \pm 0.2^\circ$, $21.580 \pm 0.2^\circ$ 및 $22.701 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV.
- [청구항 16] 제15항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $8.355 \pm 0.2^\circ$, $11.415 \pm 0.2^\circ$, $13.419 \pm 0.2^\circ$, $13.956 \pm 0.2^\circ$, $15.619 \pm 0.2^\circ$, $18.579 \pm 0.2^\circ$, $23.219 \pm 0.2^\circ$, $24.720 \pm 0.2^\circ$, $26.478 \pm 0.2^\circ$, $27.195 \pm 0.2^\circ$, $28.143 \pm 0.2^\circ$ 및 $29.172 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV.
- [청구항 17] 제15항에 있어서, 승온속도가 20 °C/분인 경우, 시차주사열량(DSC) 분석시 120.60°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)의 개시온도(onset)와 126.88°C ($\pm 0.5^\circ\text{C}$)의 흡열피크를 갖는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 IV.
- [청구항 18] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염의 결정형 I을 1,4-디옥산으로 재결정하는 단계를 포함하는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)카바메이트 옥살산염 결정형 IV의 제조 방법.
- [청구항 19] X선 분말 회절 패턴이 $10.925 \pm 0.2^\circ$, $14.200 \pm 0.2^\circ$, $20.559 \pm 0.2^\circ$ 및 $21.396 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)

- 카바메이트 옥살산염의 결정형 V.
- [청구항 20] 제19항에 있어서, 상기
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 V는 X선 분말 회절 패턴이 $7.049 \pm 0.2^\circ$,
 $8.592 \pm 0.2^\circ$, $16.081 \pm 0.2^\circ$, $17.226 \pm 0.2^\circ$, $17.840 \pm 0.2^\circ$ 및 $19.565 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각
2 θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더
포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 V.
- [청구항 21] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 II를 부탄올로 재결정하는 단계를
포함하는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염 결정형 V의 제조 방법.
- [청구항 22] X선 분말 회절 패턴이 $10.127 \pm 0.2^\circ$, $10.893 \pm 0.2^\circ$, $11.751 \pm 0.2^\circ$ 및
 $17.978 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의
회절 피크를 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 VI.
- [청구항 23] 제22항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $7.150 \pm 0.2^\circ$, $14.362 \pm 0.2^\circ$,
 $14.654 \pm 0.2^\circ$, $15.251 \pm 0.2^\circ$ 및 $16.360 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 으로 이루어진
군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 VI.
- [청구항 24] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 II를 메탄올로 재결정하는 단계를
포함하는
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염 결정형 VI의 제조 방법.
- [청구항 25] X선 분말 회절 패턴이 $8.169 \pm 0.2^\circ$, $8.847 \pm 0.2^\circ$, $11.071 \pm 0.2^\circ$ 및
 $13.156 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의
회절 피크를 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)
카바메이트 옥살산염의 결정형 VII.
- [청구항 26] 제25항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $13.3454 \pm 0.2^\circ$, $14.220 \pm 0.2^\circ$,
 $15.828 \pm 0.2^\circ$, $16.486 \pm 0.2^\circ$ 및 $17.186 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2 θ 으로 이루어진
군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인
(R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일)

- 카바메이트 옥살산염의 결정형 VII.
- [청구항 27] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 II를 에탄올; 벤젠; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염 결정형 VII의 제조 방법.
- [청구항 28] X선 분말 회절 패턴이 $8.903 \pm 0.2^\circ$, $13.090 \pm 0.2^\circ$, $14.347 \pm 0.2^\circ$ 및 $15.871 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 회절 피크를 포함하는 것인 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII.
- [청구항 29] 제28항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 $6.720 \pm 0.2^\circ$, $10.646 \pm 0.2^\circ$, $11.683 \pm 0.2^\circ$, $13.490 \pm 0.2^\circ$ 및 $17.941 \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2θ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 이상의 회절 피크를 더 포함하는 것인 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 VIII.
- [청구항 30] (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염의 결정형 II를 에탄올; 벤젠; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 재결정 용매로 재결정하는 단계를 포함하는 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염 결정형 VIII의 제조 방법.
- [청구항 31] 제1항 내지 제5항, 제7항 내지 제9항, 제11항 내지 제13항, 제15항 내지 제17항, 제19항, 제20항, 제22항, 제23항, 제25항, 제26항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 따른 (R)-(1-메틸피롤리딘-3-일)메틸(3'-클로로-4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-2-일) 카바메이트 옥살산염을 유효 성분으로 포함하는, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 천식(asthma), 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome), 요실금(urinary incontinence), 비염(rhinitis), 경련성 대장염(spasmodic colitis), 만성 방광염(chronic cystitis), 알츠하이머병(Alzheimer disease), 노인성 치매(senile dementia), 녹내장(glaucoma), 조현병(schizophrenia), 역류성 식도염(gastroesophageal reflux disease), 심장 부정맥(cardiac arrhythmia), 타액분비항진증(hyper salivation syndroms), 야뇨증, 신경성 빈뇨, 신경 원인성 방광, 불안정 방광, 방광 연축 및 빈뇨로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 무스카린 M3 수용체 길항제.