



등록특허 10-2482826



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년12월28일
(11) 등록번호 10-2482826
(24) 등록일자 2022년12월26일

(51) 국제특허분류 (Int. Cl.)
C07D 471/08 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 471/08 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7008169
(22) 출원일자(국제) 2017년08월25일
심사청구일자 2020년08월25일

(85) 번역문제출일자 2019년03월21일
(65) 공개번호 10-2019-0040988

(43) 공개일자 2019년04월19일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/071471

(87) 국제공개번호 WO 2018/037124
국제공개일자 2018년03월01일

(30) 우선권주장
16185913.7 2016년08월26일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌
WO2002010172 A1*
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 11 항

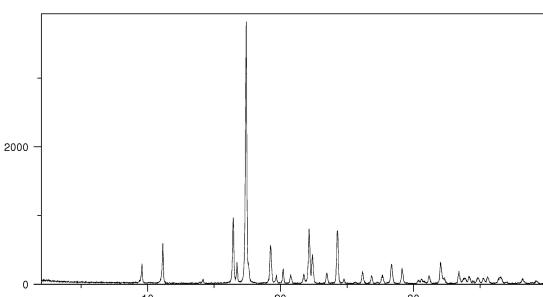
심사관 : 조한솔

(54) 발명의 명칭 아비박탐 유리 산

(57) 요 약

본 발명은 아비박탐 유리 산, 아비박탐 유리 산을 제조하는 방법, 및 아비박탐 유리 산을 추가적으로 반응시키는 것에 의해 아비박탐 나트륨을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아비박탐 유리 산, 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들) 및 1종 이상의 베타-락탐 항생제(들)를 포함하는 제약 조성물에 관련한 것이다. 본 발명의 제약 조성물은 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 사용될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

WO2011042560 A1*

WO2012172368 A1*

[(2S,5R)-2carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl] hydrogen sulfate, CAS Registry No. 1192500-31-4(2009.11.16.)*

<https://www.avycasz.com>의 wayback machine
(2015.06.30., 검색일 2022.01.30.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, (9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)° 및 (17.4 ± 0.2)°의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 분말 X-선 회절도를 갖는 것; 및/또는

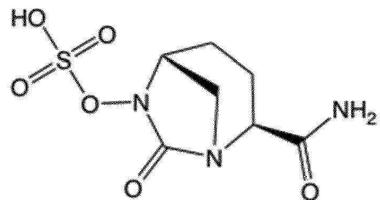
(ii) 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, (3391 ± 2) cm⁻¹, (1820 ± 2) cm⁻¹ 및 (1688 ± 2) cm⁻¹의 파수에서의 피크를 포함하는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것

을 특징으로 하거나, 또는

(i) 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, (9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)° 및 (16.7 ± 0.2)°의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 분말 X-선 회절도를 갖는 것; 및/또는

(ii) 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, (3403 ± 2) cm⁻¹, (1825 ± 2) cm⁻¹ 및 (1686 ± 2) cm⁻¹의 파수에서의 피크를 포함하는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것

을 특징으로 하는, 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태.



화학식 (I)

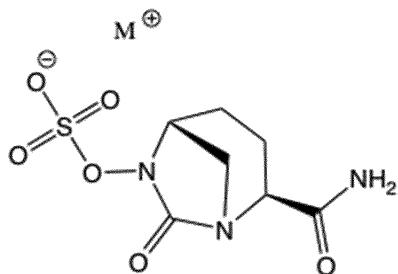
청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 95%의 순도를 갖는, 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태.

청구항 3

하기 단계를 포함하는, 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태를 제조하는 방법:

(a) 화학식 (II)에 따른 화합물을 < -1의 pK_a를 갖는 1종 이상의 산(들)과 반응시키는 단계:



화학식 (II)

상기 식에서 M[⊕]는 N[⊕]RR'R"R'''이며, 여기서 R, R', R" 및 R''' 각각은 독립적으로 수소, 및 1 내지 6개의 탄소

원자를 갖는 알킬 기로부터 선택됨; 및

(b) 임의적으로, 화학식 (I)에 따른 화합물 중 적어도 일부를 단리하는 단계.

청구항 4

제3항에 있어서, M^{\oplus} 가 $N^{\oplus}RR'R''R'''$ 이며, 여기서 R , R' , R'' 및 R''' 각각은 n -부틸인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, $pK_a < -1$ 의 pK_a 를 갖는 산이 염산, 질산 및 p -톨루엔 솔忿산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태를 포함하고 세균 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 7

유효한 양 및/또는 예정된 양의 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태, 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들) 및 1종 이상의 항박테리아제(들)를 포함하며,

여기서 1종 이상의 항박테리아제는 베타-락탐 항생제, 세프타지딘 또는 세프타롤린 포사밀인,

세균 감염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

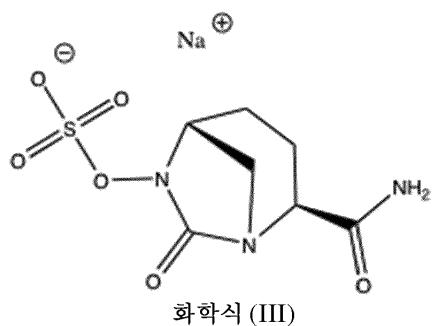
제7항에 있어서, 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들)이 나트륨 카르보네이트 및 나트륨 히드로겐 카르보네이트로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 제약 조성물.

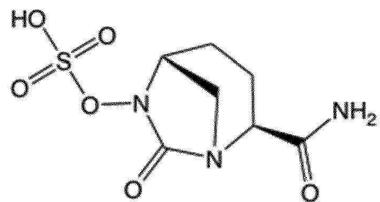
청구항 10

하기 단계를 포함하는, 화학식 (III)에 따른 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법:



(a) 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태를 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 유기 산의 1종 이상 나트륨 염(들)과 반응시키는 단계; 및

(b) 임의적으로, 결정질 형태의 화학식 (III)에 따른 화합물 중 적어도 일부를 단리하는 단계.



화학식 (I)

청구항 11

제10항에 있어서, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 유기 산의 나트륨 염이 나트륨 2-에틸헥사노에이트인 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

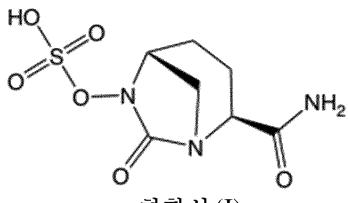
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아비박탐 유리 산, 아비박탐 유리 산을 제조하는 방법, 및 아비박탐 유리 산을 추가적으로 반응시키는 것에 의해 아비박탐 나트륨을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아비박탐 유리 산, 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들) 및 1종 이상의 베타-락탐 항생제(들)를 포함하는 제약 조성물에 관련한 것이다. 본 발명의 제약 조성물은 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0002] 아비박탐의 IUPAC 명칭은 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 슬페이트이다. 아비박탐은 화학식 (I)에 따른 하기 화학 구조로 나타내어진다.



화학식 (I)

[0004] 아비박탐은 그 자체로는 임상적으로 적절한 투여량에서 항박테리아 활성을 갖지 않는 것으로 보고되어 있는 비-베타-락탐 베타-락타마제 억제제이다. 그러나, 아비박탐은 베타 락타마제 효소에 의한 분해로부터 베타-락탐 항생제를 보호하며, 따라서 베타-락탐 항생제의 항박테리아 활성을 유지한다. 따라서, 이는 베타-락탐 항생제와 연계되었을 때 세균 감염의 치료에 유용하다.

[0005] WO 02/10172 A1은 아비박탐 테트라부틸암모늄 염을 이온 교환 수지 (다우엑스(DOWEX) 50WX8 나트륨 형태)에 적용하는 것에 의해 수득되는 아비박탐 나트륨의 합성 경로를 기재하고 있다. 유리 산 형태의 아비박탐도 언급하

고 있기는 하지만, 상기 문헌은 그의 제조 방법은 물론, 아비박탐 유리 산에 대한 어떠한 분석 데이터도 제공하지 않고 있다.

[0006] WO 2012/172368 A1은 이온 교환 수지에 대한 필요성이 없는 아비박탐 나트륨을 제조하는 대안적인 방법을 기재하고 있다. 문헌에 따르면, 아비박탐 나트륨은 아비박탐 테트라부틸암모늄 염을 나트륨 2-에틸헥사노에이트와 반응시키는 것에 의해 수득될 수 있다. 역시 어떠한 아비박탐 유리 산 및 그의 제조에 대한 개시내용도 제공되지 않는다.

[0007] 그러나, 본 발명의 발명자들에 의해, WO 2012/172368에 따른 방법은 정제 효과를 갖고 있지 않기 때문에, 수득되는 아비박탐 나트륨의 화학적 순도가 오로지 사용되는 테트라부틸암모늄 염의 화학적 순도에 의해 결정된다는 것이 발견되었다.

[0008] 이에 따라, 본 발명의 하나의 목적은 개선된 아비박탐 나트륨을 제조하는 방법, 특히 적용되는 아비박탐 테트라부틸암모늄 염의 품질과 관계없이 고도로 순수한 아비박탐 나트륨의 제조를 가능하게 하는 방법을 제공하는 것이었다.

[0009] 게다가, WO 2011/042560 A1은 아비박탐 나트륨의 결정질 형태에 관련한 것이다. 예를 들면, WO 2011/042560 A1은 무수 형태 B 및 D는 물론, 수화된 형태 A 및 E도 개시하고 있다. 또한, 상기 출원에 따르면 (페이지 3, 라인 6 내지 7), 오로지 형태 A와의 혼합물로서만, "형태 C"로 지칭되는 제5의 형태가 관찰되었다. 구체적으로, WO 2011/042560 A1은 "형태 C는 순수한 형태로는 단리되지 않으며, 오로지 1종 이상의 다른 형태, 특히 형태 A와의 혼합물로서 수득된다" (페이지 12, 라인 5-7)고 명시적으로 언급하고 있다. 그러나, 상기 출원은 임의의 그와 같은 혼합물을 어떻게 제조하는지에 대한 어떠한 교시도 제공하지 않고 있다.

[0010] 마지막으로, 또한 WO 2014/135930 A1은 분말 X-선 회절에 의해 특성화되는 아비박탐 나트륨의 결정질 형태를 개시하고 있다. 상기 출원의 페이지 6에 제공되어 있는 피크 목록 및 도 1에 제시된 상응하는 분말 X-선 회절도에 따르면, 그와 같은 고체는 WO 2011/042560 A1의 형태 B 및 형태 D를 포함하는 혼합물로 규정될 수 있다.

[0011] WO 2017/025526은 특히 다형체적으로 순수하거나 다형체적으로 본질적으로 순수한 형태인 아비박탐 나트륨의 결정질 형태 C는 물론, 산업적으로 적용가능하며 신뢰성 있고 강력한 그의 제조 방법, 그리고 그의 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 문헌은 아비박탐 나트륨의 다형체적으로 순수한 형태 C의 신뢰성있는 제조 및 단리에 대한 첫 번째 개시내용을 제공한다.

[0012] 온도 스트레스 시, 또는 산성 또는 염기성 조건 하에서 수화된 형태가 종종 가수분해되는 경향이 있다는 것은 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다. 수화물은 또한 탈수되기가 쉬운데, 예를 들면 그것은 건조 조건 및/또는 증가된 온도에 적용되는 경우, 쉽게 그의 수분을 상실한다. 예를 들어, WO 2011/042560 A1은 형태 E가 수분을 상실하고 가수분해되는 경향이 있다고 언급하고 있다 (페이지 17, 라인 1 내지 2). 상기 출원에서는 또한 아비박탐 나트륨 이수화물 형태 E가 약 70%의 상대 습도 초과에서 특히 안정한 것으로 언급되고 있으며, 이는 이와 같은 수화된 형태는 수분의 존재 하에서만 안정하다는 것을 나타내는 것이다. 또한, 약 60°C 초과의 온도에서는 형태 E가 일수화물 형태 A로 탈수된다는 것, 그리고 형태 A가 추가적인 온도 스트레스 시 무수 형태 B로 탈수된다는 것이 발견되었다. 이는 중요한데, 제분 및 건조와 같은 특정 제약 가공 단계는 통상적으로 열의 발생을 포함하며, 따라서 열적으로 불안정한 형태의 고체 형태 변환을 촉발할 수 있기 때문이다. 이에 따라, 제약 목적으로는, 무수 형태의 아비박탐 및 그의 제약상 허용되는 염이 수화물에 비해 바람직하다.

[0013] 그러나, 또한 WO 2011/042560 A1에 개시된 무수 형태의 아비박탐 나트륨은 각각 그의 물리적 특성 및 제조가능성과 관련하여 소정의 결점을 안고 있다. 예를 들면, 본 발명의 발명자들에 의해 놀랍게도, 아비박탐 나트륨의 형태 B 및 D 양자가 수분의 존재 하에서 안정하지 않으며, 증가된 상대 습도 수준에 적용될 경우 오히려 수분을 상당히 흡수함으로써 예전대 수화물 형태 A로의 상 변환에 적용된다는 것이 발견되었다.

[0014] 적정한 물리적 특성 이외에, 고체 형태의 제조가능성이 그것이 약물 제품의 제조를 위한 실현가능한 후보인지 여부를 결정한다. WO 2011/042560 A1 (페이지 16, 라인 30 내지 31)에 따르면, 무수 형태 D는 매우 작은 결정으로만 수득됨으로써, 여과를 어렵고 느리게 만든다. 이에 따라, 단리와 관련한 그의 한계로 인하여, 형태 D는 산업적인 규모로는 제조될 수 없다. 통상적으로, 그와 같이 작은 결정으로 이루어진 벌크 재료는 불량한 유동성 및 압축 특성과 같은 불만족스러운 분말 특성도 나타낸다. 게다가, 제조 공정의 견고성 및 신뢰성이 물리적 형태 선택에 있어서 핵심적인 기준이 된다. 예를 들어, WO 2011/042560 A1 (페이지 17, 라인 8 내지 14)는 무수 형태 B가 제조하기가 어려워서 매우 좁은 수분 활성 범위에서만 수득된다고 언급하고 있다. 따라서, WO 2011/042560 A1의 교시에 따르면, 무수 형태 B의 신뢰성있는 산업적 제조는 상당히 까다로운 것으로 보인다.

[0015] 따라서, 본 발명의 다른 목적은 물리적 및 화학적으로 안정한, 즉 제약 처리 및/또는 저장 동안 화학적으로 분해되고/거나 다른 고체 형태로 전환되지 않는 개선된 형태의 아비박탐을 제공하는 것이었다. 본 발명의 추가적인 목적은 높은 벌크 밀도, 우수한 유동성 및 분진발생 없음과 같은 개선된 분말 특성을 가지며 그에 따라 제약 가공 동안 취급하기가 더 편리한 개선된 형태의 아비박탐을 제공하는 것이었다. 본 발명의 다른 목적은 산업 규모에서도 신뢰성 있게 그리고 일상적으로 제조될 수 있는 개선된 형태의 아비박탐을 제공하는 것이었다. 또한, 다양한 조건 하에, 예를 들면 주변 조건에서의 저장 시 화학적 및 물리적으로 안정한 개선된 형태의 아비박탐을 포함하는 고체 제약 조성물을 제공하는 것이 목적이었다.

발명의 내용

[0016] 본 발명은 아비박탐을 그의 유리 산 형태로 제공하는 것에 의해 상기 언급된 문제 중 하나 이상을 해결한다. 본 발명의 아비박탐 유리 산은 낮은 흡습성을 가지며, 수분 및 온도 스트레스에 대하여 안정하다. 또한, 본 발명의 아비박탐은 유리한 형태구조, 균질한 입자 크기 분포를 나타내며, 그에 따라 탁월한 분말 특성, 예컨대 벌크 밀도, 유동성 및 압축성을 특징으로 하고, 분진발생을 나타내지 않는다.

[0017] 이에 따라, 제1 측면에서, 본 발명은, 바람직하게는 결정질 형태로 존재하는, [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐)에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 또한 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐)를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0019] 본 발명은 또한 유효한 및/또는 예정된 양의 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐), 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들) 및 1종 이상의 베타-락탐 항생제(들)를 포함하는 제약 조성물, 그리고 특히 세균 감염의 치료 및/또는 예방에 의약으로서 사용하기 위한 상기 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 제약 조성물을 제조하는 방법이 또한 본 발명의 대상이다.

[0020] 놀랍게도, 유리 산 형태의 아비박탐이 고순도로 수득되며, 따라서 탁월한 정제 수단을 제공한다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 아비박탐 테트라부틸암모늄 염을 본 발명의 아비박탐 유리 산으로 반응시키고, 상기 유리 산을 나트륨 염으로 추가로 반응시킬 경우, 적용되는 테트라부틸암모늄 염의 품질에 관계없이 높은 화학적 순도로 최종 아비박탐 나트륨이 수득된다. 이는 테트라부틸암모늄 염으로부터 직접적으로 아비박탐 나트륨이 제조되며 수득되는 생성물의 순도가 사용되는 테트라부틸암모늄 염의 화학적 순도에 대하여 직접적으로 의존성이어서 정제 효과는 나타내지 못하는 지금까지 기재된 방법과는 반대되는 것이다.

[0021] 이에 따라, 본 발명은 또한 아비박탐 염, 특히 아비박탐 나트륨의 제조를 위한 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐)의 용도에 관한 것이다.

[0022] 마지막으로, 본 발명의 또 다른 측면은 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐)으로부터 아비박탐 나트륨을 제조하는 방법에 관한 것이다.

정의

[0024] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 하기의 의미를 갖는다:

[0025] 본원에 사용된 "아비박탐"이라는 용어는 본원의 화학식 (I)에 따른 화학 구조로 나타내어질 수 있는 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트를 지칭한다. 본 발명에서, "아비박탐"은 황산 기의 수소 원자가 또 다른 종류의 원자, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨에 의해 치환되어 있지 않은 유리 산 형태를 나타낸다.

[0026] 본원에 사용된 "실온"이라는 용어는 20 내지 30°C 범위의 온도를 지칭한다.

[0027] 본원에 사용된 분말 X-선 회절과 관련한 "반사"라는 용어는 고체 물질 중 원자들의 평행 평면에 의해 산란되는 X-선으로부터 구조적인 간섭에 의해 특정 회절 각도 (브래그 각도)에서 야기되며 장거리 위치 규칙도의 규칙적이고 반복되는 패턴으로 분포되는 X-선 회절도의 피크를 의미한다. 그와 같은 고체 물질은 결정질 물질로 분류되는 반면, 무정형 물질은 장거리 규칙도가 결핍되어 있으며 단거리 규칙도만을 제시함으로써 광범위한 산란으로 이어지는 고체 물질로 정의된다. 문헌에 따르면, 장거리 규칙도는 예를 들면 대략 10^3 내지 10^{20} 개의 원자에 걸쳐 연장되는 반면, 단거리 규칙도는 수개의 원자에만 걸쳐 연장된다 (문헌 ["Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y.

Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, page 3] 참조).

- [0028] 분말 X-선 회절과 관련한 "본질적으로 동일한"이라는 용어는 피크 위치 및 피크의 상대적 강도의 가변성이 고려되어야 한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 2-세타 값의 전형적인 정밀도는 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타 범위이다. 따라서, 예를 들어 통상적으로 6.5° 2-세타에서 나타나는 회절 피크는 표준 조건 하에 있는 대부분의 X-선 회절측정기에서 6.3° 내지 6.7° 2-세타의 범위로 나타날 수 있다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 상대적 피크 강도가 장치간 가변성은 물론, 결정화도, 선호 배향, 샘플 제조 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있는 다른 인자로 인한 가변성도 나타낼 것이기 때문에, 정성적인 수단으로만 고려되어야 한다는 것을 알고 있을 것이다.
- [0029] 푸리에 변환 적외선 분광법과 관련한 "본질적으로 동일한"이라는 용어는 피크 위치 및 피크의 상대적인 강도의 가변성이 고려되어야 한다는 것을 의미한다. 예를 들어 파수의 전형적인 정밀도는 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 범위이다. 따라서, 통상적으로 1820 cm^{-1} 에서 나타나는 피크는 표준 조건 하에 있는 대부분의 적외선 분광측정기에서 1818 내지 1822 cm^{-1} 의 범위로 나타날 수 있다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 상대적 피크 강도가 장치간 가변성은 물론, 결정화도, 샘플 제조 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있는 다른 인자로 인한 가변성도 나타낼 것이기 때문에, 정성적인 수단으로만 고려되어야 한다는 것으로 알고 있을 것이다.
- [0030] 본원에 사용된 "고체 형태"라는 용어는 물질의 임의의 결정질 및 무정형 상을 지칭한다.
- [0031] 본원에 사용된 "형태 A" 또는 "결정질 형태 A"라는 용어는 WO 2011/042560 A1에 개시되어 있는 아비박탐 나트륨의 결정질 일수화물을 지칭하는 것으로서, 0.15419 nm 의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시 $(8.5 \pm 0.2)^\circ$, $(15.3 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(16.4 \pm 0.2)^\circ$ 의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 PXRD를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0032] 본원에 사용된 "형태 B" 또는 "결정질 형태 B"라는 용어는 WO 2011/042560 A1에 개시되어 있는 아비박탐 나트륨의 결정질 형태를 지칭하는 것으로서, 0.15419 nm 의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시 $(13.0 \pm 0.2)^\circ$, $(16.5 \pm 0.2)^\circ$, $(17.2 \pm 0.2)^\circ$ 의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 PXRD를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 본원에 사용된 "형태 D" 또는 "결정질 형태 D"라는 용어는 WO 2011/042560 A1에 개시되어 있는 아비박탐 나트륨의 결정질 형태를 지칭하는 것으로서, 0.15419 nm 의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시 $(12.4 \pm 0.2)^\circ$, $(16.2 \pm 0.2)^\circ$, $(17.4 \pm 0.2)^\circ$, $(17.8 \pm 0.2)^\circ$, $(18.5 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(22.2 \pm 0.2)^\circ$ 의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 PXRD를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0034] 본원에 사용된 "형태 C" 또는 "결정질 형태 C"라는 용어는 WO 2017/025526 A1에 개시되어 있는 아비박탐 나트륨의 결정질 형태를 지칭하는 것으로서, 실온에서 0.15419 nm 의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시 $(6.5 \pm 0.2)^\circ$, $(14.4 \pm 0.2)^\circ$, $(15.5 \pm 0.2)^\circ$, $(18.0 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(19.3 \pm 0.2)^\circ$ 의 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 PXRD를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0035] 본원에 사용된 "약"이라는 용어는 나타내어진 값 또는 범위의 5% 이내, 보다 전형적으로 1% 이내, 가장 전형적으로 0.5% 이내를 의미한다.
- [0036] 본원에 사용된 "세균 감염을 치료하는 것"이라는 용어는 세균, 특히 베타-락타마제 생산 세균에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 이상의 치유, 예방 및/또는 개선을 포함한다.
- [0037] 본원에 사용된 아비박탐의 "예정된 양"이라는 용어는 해당 조성물을 제조하는 시점에 조성물, 예를 들면 제약 조성물 중에 존재하는 아비박탐의 양을 지칭한다.
- [0038] 본원에 사용된 아비박탐의 "유효한 양"이라는 용어는 질환 또는 장애의 치료에서 치료적 이점을 제공하기에, 또는 질환 또는 장애와 연관된 1종 이상의 증상을 치료하거나 최소화하기에 충분한 양을 의미한다.
- [0039] 아비박탐과 관련한 본원에 사용된 "단리된"이라는 용어는 그것이 형성되는 반응 혼합물로부터 물리적으로 분리된 아비박탐에 상응한다.
- [0040] 입자 또는 결정 형상과 관련한 본원에 사용된 "플레이트" 또는 "플레이트-유사"이라는 용어는 유사한 폭 및 너비를 갖는 편평한 튜브형 입자 또는 결정을 지칭한다.

[0041] 입자 또는 결정 형상과 관련하여 본원에 사용된 "라스"라는 용어는 연장된 얇은 블레이드-유사 입자 또는 결정을 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 "진탕"이라는 용어는 용액 또는 혼탁액의 또 다른 거시적 구성요소에 대비한, 외부로부터 유도되는 용액 또는 혼탁액 거시적 구성요소의 임의의 움직임과 관련된다. 본원에 사용된 "기계적 진탕"이라는 용어는 용액의 또 다른 거시적 구성요소에 대비한, 쉐이킹 또는 교반 또는 초음파처리와 같이 장치를 통하여 외부로부터 유도되는 용액 또는 혼탁액 거시적 구성요소의 임의의 움직임과 관련된다. 본원에 사용된 "교반"이라는 용어는 용액 또는 혼탁액의 또 다른 거시적 구성요소에 대비한, 교반 장치를 통하여 외부로부터 유도되는 용액 또는 혼탁액 거시적 구성요소의 임의의 움직임과 관련된다.

도면의 간단한 설명

도 1: 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 1)의 대표적인 분말 X-선 회절도를 예시한다. x-축은 ° 2-세타로 나타낸 산란 각도를 제시하며, y-축은 검출된 광자의 계수로 나타낸 산란된 X-선 광선의 강도를 제시한다.

도 2: 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 1)의 투과 모드에서의 대표적인 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 예시한다. x-축은 파수 (cm^{-1})로 나타낸 주파수를 제시하며, y-축은 퍼센트 (%)로 나타낸 피크의 상대적 강도를 제시한다.

도 3: 25 내지 130°C의 온도 범위에서의 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 1)의 대표적인 시차 주사 열량측정 곡선을 예시한다. x-축은 섭씨 온도 (°C)로 나타낸 온도를 제시하며, y-축은 흡열 피크가 진행함에 따른 그램당 와트 (W/g)으로 나타낸 열 유량을 제시한다.

도 4: 25 내지 130°C의 온도 범위에서의 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 1)의 대표적인 열중량측정 분석 곡선을 예시한다. x-축은 섭씨 온도 (°C)로 나타낸 온도를 제시하며, y-축은 중량 퍼센트 (중량%)로 나타낸 샘플의 질량 (손실)을 제시한다.

도 5a: 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 1)의 주사 전자 현미경검사 이미지를 예시한다.

도 5b: WO 2011/042560 A1에 따른 아비박탐 나트륨의 결정질 형태 B의 주사 전자 현미경검사 이미지를 예시한다.

도 5c: WO 2011/042560 A1에 따른 아비박탐 나트륨의 결정질 형태 D의 주사 전자 현미경검사 이미지를 예시한다.

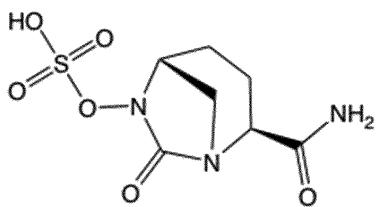
도 6: 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 2)의 대표적인 분말 X-선 회절도를 예시한다. x-축은 ° 2-세타로 나타낸 산란 각도를 제시하며, y-축은 검출된 광자의 계수로 나타낸 산란된 X-선 광선의 강도를 제시한다.

도 7: 본 발명에 따른 아비박탐의 결정질 형태 (형태 2)의 투과 모드에서의 대표적인 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 예시한다. x-축은 파수 (cm^{-1})로 나타낸 주파수를 제시하며, y-축은 퍼센트 (%)로 나타낸 피크의 상대적 강도를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명의 여러 측면을 실시양태에 의해 더 상세하게 하기에 기재하는 바, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 각 측면은 하나의 실시양태에 의해, 또는 2개 이상의 실시양태를 조합하는 것에 의해 기재될 수 있다.

[0045] 제1 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트에 관한 것이다.



화학식 (I)

[0046]

한 실시양태에서, 본 발명은 단리된 형태로 존재하는 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트에 관한 것이다.

[0048]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고체 형태로 존재하는 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트에 관한 것이다.

[0049]

다른 실시양태에서, 본 발명은 결정질 형태로 존재하는 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트에 관한 것이다.

[0050]

바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 1)에 관한 것으로서, 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, 하기 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 분말 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다:

[0051]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)° 및 (17.4 ± 0.2)°, 또는

[0052]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)°, (16.4 ± 0.2)° 및 (17.4 ± 0.2)°, 또는

[0053]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)°, (16.4 ± 0.2)°, (17.4 ± 0.2)° 및 (19.2 ± 0.2)°, 또는

[0054]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)°, (16.4 ± 0.2)°, (17.4 ± 0.2)° (19.2 ± 0.2)° 및 (22.1 ± 0.2)°, 또는

[0055]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)°, (16.4 ± 0.2)°, (17.4 ± 0.2)° (19.2 ± 0.2)°, (22.1 ± 0.2)° 및 (24.2 ± 0.2)°, 또는

[0056]

(9.6 ± 0.2)°, (11.1 ± 0.2)°, (16.4 ± 0.2)°, (16.7 ± 0.2)°, (17.4 ± 0.2)° (19.2 ± 0.2)°, (22.1 ± 0.2)° 및 (24.2 ± 0.2)°.

[0057]

또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 1)에 관한 것으로서, 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, 본 발명의 도 1에 제시된 것과 본질적으로 동일한 분말 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0058]

또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 2)에 관한 것으로서, 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, 하기 2-세타 각에서의 반사를 포함하는 분말 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다:

[0059]

(9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)° 및 (16.7 ± 0.2)°, 또는

[0060]

(9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)°, (16.7 ± 0.2)° 및 (18.8 ± 0.2)°, 또는

[0061]

(9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)°, (16.3 ± 0.2)°, (16.7 ± 0.2)° 및 (18.8 ± 0.2)°, 또는

[0062]

(9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)°, (16.3 ± 0.2)°, (16.7 ± 0.2)° (18.8 ± 0.2)° 및 (24.4 ± 0.2)°, 또는

[0063]

(9.3 ± 0.2)°, (10.1 ± 0.2)°, (16.3 ± 0.2)°, (16.7 ± 0.2)° (18.8 ± 0.2)°, (19.5 ± 0.2)° 및 (24.4 ± 0.2)°, 또는

[0064] $(9.3 \pm 0.2)^\circ$, $(10.1 \pm 0.2)^\circ$, $(16.3 \pm 0.2)^\circ$, $(16.7 \pm 0.2)^\circ$, $(18.8 \pm 0.2)^\circ$, $(19.5 \pm 0.2)^\circ$, $(23.0 \pm 0.2)^\circ$ 및 $(24.4 \pm 0.2)^\circ$.

[0065] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 2)에 관한 것으로서, 0.15419 nm의 파장을 갖는 Cu-K알파_{1,2} 방사선을 이용하여 측정 시, 본 발명의 도 6에 제시된 것과 본질적으로 동일한 분말 X-선 회절도를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0066] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 1)에 관한 것으로서, 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, 하기 파수에서의 퍼크를 포함하는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다:

[0067] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0068] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0069] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0070] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0071] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0072] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0073] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1241 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0074] $(3391 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3274 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1820 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1688 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1619 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1304 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1241 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1054 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$.

[0075] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 1)에 관한 것으로서, 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, 본 발명의 도 2에 제시된 것과 본질적으로 동일한 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.

[0076] 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 2)에 관한 것으로서, 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, 하기 파수에서의 퍼크를 포함하는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다:

[0077] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0078] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0079] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

[0080] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

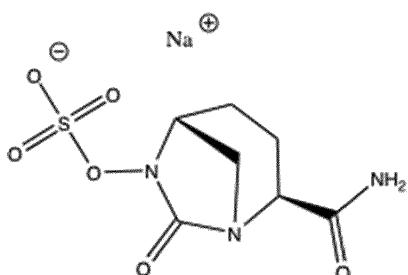
[0081] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1297 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는

- [0082] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1297 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는
- [0083] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1297 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1251 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, 또는
- [0084] $(3403 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3326 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3277 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(3214 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1825 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1686 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1616 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1297 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$, $(1251 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$ 및 $(1053 \pm 2) \text{ cm}^{-1}$.
- [0085] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태 (형태 2)에 관한 것으로서, 다이아몬드 ATR 셀을 이용하여 측정 시, 본 발명의 도 7에 제시된 것과 본질적으로 동일한 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0086] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 결정질 형태에 관한 것으로서, 약 25 내지 130°C 범위의 온도 및 약 10 K/분의 가열 속도에서 열중량측정 분석에 의해 측정 시, 아비박탐의 결정질 형태의 중량을 기준으로 약 0.5 중량% 이하, 바람직하게는 약 0.4 중량% 이하, 보다 바람직하게는 약 0.3 중량% 이하의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 상기 결정질 형태는 상기 정의된 바와 같은 아비박탐의 결정질 형태 1로 존재한다.
- [0087] 열 분석은 본 발명의 아비박탐 유리 산이 온도 스트레스에 대하여 매우 안정하다는 것을 밝혔다. 예를 들어, 본 발명의 아비박탐 유리 산은 적어도 약 130°C의 온도까지 (본원의 도 3 참조), 바람직하게는 적어도 약 160°C의 온도까지, 가장 바람직하게는 적어도 약 200°C의 온도까지 시차 주사 열량측정 곡선에서 열적 사건을 나타내지 않는다. 또한, 본 발명의 아비박탐은 열중량측정 분석에 의해 측정 시 약 130°C의 온도까지 겨우 약 0.3 중량%의 중량 손실을 제시하며 (도 4 참조), 이는 본 발명의 아비박탐 유리 산이 아비박탐의 무수이며 비-용매화된 형태라는 것을 나타내는 것이다. 또한, 본 발명의 아비박탐 유리 산은 수분에 대해서도 매우 안정하다. 저장 시의 형태 전환이 배제될 수 있기 때문에, 이러한 특성은 저장 수명 전체에 걸친 일정한 제품 품질을 보장한다.
- [0088] 온도 및 수분 스트레스에 대하여 안정하다는 것 이외에, 본 발명의 아비박탐 유리 산은 또한 탁월한 분말 특성을 특징으로 한다. 본원의 도 5a에 제시된 주사 전자 현미경검사 이미지에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명의 아비박탐 유리 산은 주로 높은 별크 밀도 및 우수한 압축 특성을 갖는 자유-유동 분말을 초래하는 매우 균질한 입자 크기 분포를 갖는 라스-형상 결정으로 이루어진다. 그와 같은 분말 특성은 격납용기, 예를 들면 바이알, 예컨대 단일 단위 바이알에의 충전 과정을 포함한 제약 공정에 특히 편리하다.
- [0089] 아비박탐 나트륨의 형태 B는 다양한 입자 크기를 갖는 플레이트-유사 결정을 나타낸다 (본원의 도 5b 참조). 마지막으로, 무수 형태 D가 매우 작은 결정으로 이루어진다는 WO 2011/042560 A1에서 제시된 언급이 확증될 수 있었다 (도 5c 참조). 그와 같은 분말은 통상적으로 정전기적으로 하전되며 분진을 발생하며, 이에 따라 제약 가공에는 바람직하지 않다.
- [0090] 한편, 본 발명은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 하기 단계를 포함한다:

- [0091] (a) 화학식 (II)에 따른 화합물을 < -1 의 pK_a 를 갖는 1종 이상의 산(들)과 반응시키는 단계:
- 화학식 (II)
- [0092]
- [0093] 상기 식에서 M^{\oplus} 는 $N^{\oplus}RR'R''R'''$ 이며, 여기서 R , R' , R'' 및 R''' 각각은 독립적으로 수소, 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬로부터 선택됨; 및
- [0094] (b) 임의적으로, 화학식 (I)에 따른 화합물 중 적어도 일부를 단리하는 단계.
- [0095] 본 발명의 과정에서, 알킬 기는 상호연결된 탄소 및 수소 원자를 포함하는 기이다. 알킬 기는 선형 또는 분지형 알킬 기일 수 있다.
- [0096] 1 내지 6개의 탄소를 갖는 선형 알킬 기는 메틸 ($-CH_3$), 에틸 ($-CH_2CH_3$), 프로필 ($-(CH_2)_2CH_3$), 부틸 ($-(CH_2)_3CH_3$), 펜틸 ($-(CH_2)_4CH_3$) 및 헥실 ($-(CH_2)_5CH_3$)일 수 있다. 본 발명에서, 3 내지 6개의 탄소를 갖는 선형 알킬 기는 접두어 " n -"을 사용하여 나타내어질 수 있는 바, 예를 들면 n -프로필, n -부틸, n -펜틸 및 n -헥실이다.
- [0097] 분지형 알킬 기의 예는 이소프로필 ($-CH(CH_3)_2$), 이소부틸 ($-CH_2CH(CH_3)_2$), *tert*-부틸 ($-CH(CH_3)_3$), 이소펜틸 ($-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$) 및 네오헥실 ($-(CH_2)_2CH(CH_3)_3$)이다.
- [0098] 바람직한 실시양태에서, R , R' , R'' 및 R''' 각각은 동일한 알킬 기이다. R , R' , R'' 및 R''' 각각이 선형 알킬 기, 바람직하게는 동일한 선형 알킬 기인 것이 또한 바람직하다. 특히 바람직한 실시양태에서, R , R' , R'' 및 R''' 각각은 n -부틸이다. 이에 따라, M^{\oplus} 는 $(Bu)_4N^{\oplus}$ 인 것이 특히 바람직하다.
- [0099] 단계 (a)에서, 화학식 (II)에 따른 화합물은 < -1 의 pK_a 값을 갖는 산과 반응된다. pK_a 값이 더 작을수록, 산은 더 강하다. < -1 의 pK_a 값을 갖는 산은 장산으로 간주될 수 있다.
- [0100] < -1 의 pK_a 를 갖는 1종 이상의 산(들)은 바람직하게는 *p*-톨루엔술폰산, *p*-톨루엔술폰산 일수화물, *p*-크실렌-2-술폰산 수화물, 벤젠술폰산, *p*-플루오로벤젠술폰산, 2,4,6-트리메틸벤젠술폰산, 캄포-10-술폰산, 노나플루오로부탄-1-술폰산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, *n*-프로판술폰산, *n*-부탄술폰산, *n*-헥산술폰산, 시클로펜탄-술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 황산, 염산, 브롬화수소산, 아이오딘화수소산, 질산 및 이들 1종 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 산은 *p*-톨루엔술폰산, *p*-톨루엔술폰산 일수화물, 염산 및 질산의 군으로부터 선택된다. 특별히 바람직한 것은 *p*-톨루엔술폰산 일수화물이다. 대안적으로, 특히 바람직한 것은 *p*-톨루엔술폰산이다.
- [0101] 인산, 트리플루오로아세트산 및 포름산은 바람직하게는 산으로 사용되지 않는다.
- [0102] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (II)에 따른 화합물과 산은 약 1:1 내지 1:1.8, 보다 바람직하게는 약 1:1.01 내지 1:1.6, 보다 더 바람직하게는 약 1:1.02 내지 1:1.4, 특히 약 1:1.03 내지 1:1.15 범위의 분자비로 반응된다.
- [0103] 바람직한 실시양태에서, 상기 반응은 알콜, 예컨대 에탄올, *n*-프로판올, 이소부탄올, 2-부탄올, 아밀알콜, 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행된다. 바람직한 용매는 메틸렌 클로라이드, 이소부탄올, 아세톤 및 에탄올이다. 메틸렌 클로라이드 및 에탄올이 특히 바람직하다. 용매는 바람직하게는 2%*w/w* 미만, 보다 바람직하게는 1%*w/w* 미만, 특히 0.3%*w/w* 미만의 물을 포함한다. 특히 바람직한 것은 용매에 실질적으로 물이 없는 경우이다.

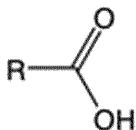
- [0104] 또한, 반응은 약 -10°C 내지 35°C , 바람직하게는 약 -8°C 내지 25°C , 보다 더 바람직하게는 약 -6°C 내지 15°C , 특히 약 -5°C 내지 5°C 범위의 온도에서 수행되는 것이 바람직하다.
- [0105] 반응은 바람직하게는 약 5 내지 240분, 바람직하게는 약 10 내지 180분, 보다 바람직하게는 약 15 내지 90분, 특히 약 20 내지 45분 범위의 기간 동안 수행될 수 있다.
- [0106] 추가로, 반응 혼합물은 바람직하게는 진탕, 기계적 진탕 및/또는 교반에 적용된다.
- [0107] 임의의 단계 (b)에서는, 화학식 (I)에 따른 화합물 중 적어도 일부가 단리될 수 있다.
- [0108] 화학식 (I)에 따른 화합물을 단리하는 것은 바람직하게는 단계 (a)에서 수득된 침전물을 여과 분리하는 것을 포함할 수 있다. 침전물을 여과 분리하는 것은 예를 들면 흡입 장치, 체 저부가 구비된 깔때기 또는 여과지의 도움으로 수행될 수 있다. 추가로 바람직하게는, 여과된 침전물은 바람직하게는 단계 (a)의 반응이 수행되었던 용매, 특히 메틸렌 클로라이드 또는 에탄올을 사용하여 세척될 수 있다. 또한, 화학식 (I)에 따른 화합물은 바람직하게는 건조될 수 있다. 건조는 바람직하게는 약 5 내지 200 mbar 범위의 감압 하에서 수행될 수 있다. 추가로, 건조는 약 10°C 내지 35°C 범위의 온도, 바람직하게는 대략 실온에서 수행될 수 있다.
- [0109] 예상외로, 상기한 방법이 고순도로 아비박탐 유리 산을 산출한다는 것이 발견되었다. 예를 들면, 테트라부틸암모늄 염 출발 물질이 겨우 약 76%의 상당히 더 낮은 순도를 갖는다 할지라도, 97%의 순도를 갖는 아비박탐 유리 산이 수득되었다 (또한 본원의 실시예 1.4 참조).
- [0110] 이에 따라, 본 발명은 또한 적어도 95%, 바람직하게는 적어도 97%, 보다 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%, 예컨대 적어도 99.5%, 예를 들면 100%의 높은 순도를 갖는 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트는 상기 정의된 바와 같은 아비박탐의 결정질 형태 1로 존재한다. 순도는 본원에 개시된 바와 같은 정량적 $^1\text{H-NMR}$ 및/또는 통상의 기술자에게 널리 알려져 있는 다른 분석 방법, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 질량 분광측정법 (MS) 또는 이들의 임의 조합에 의해 측정될 수 있다.
- [0111] 높은 순도는 활성 제약 성분에 있어서 필수적인데, 부산물은 원하는 약학적 활성을 갖지 않으며, 게다가 심지어는 독성일 수 있기 때문이다.
- [0112] 이에 따라, 본 발명의 추가적인 대상은 제약 조성물의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 아비박탐 유리 산의 용도에 관한 것이다.
- [0113] 다른 측면에서, 본 발명은 유효한 및/또는 예정된 양의 상기 정의된 바와 같은 아비박탐 유리 산, 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들) 및 1종 이상의 항박테리아제(들)를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0114] 상기 1종 이상의 알칼리성 나트륨 염(들)은 바람직하게는 나트륨 카르보네이트 (Na_2CO_3), 나트륨 히드로겐 카르보네이트 (NaHCO_3), 나트륨 아세테이트, 나트륨 포르미에이트 및 나트륨 벤조에이트로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 나트륨 카르보네이트 및 나트륨 히드로겐 카르보네이트가 특히 바람직하며, 나트륨 카르보네이트가 가장 바람직하다.
- [0115] 바람직하게는, 상기 1종 이상의 항박테리아제(들)는 페남류, 페넴류, 세펩류, 카르바세펩류, 옥사세펩류, 세파마이신류, 페니실린류 예컨대 아목시실린, 암피실린, 아즐로실린, 메즐로실린, 아팔실린, 헤타실린, 바캄피실린, 카르베니실린, 술베니실린, 티카르실린, 피페라실린, 메실리남, 피브메실리남, 메티실린, 시클라실린, 탈람피실린, 아스폭시실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 나프실린, 피브암피실린, 세팔로스포린류 예컨대 세팔로틴, 세팔로로딘, 세파클로로, 세파드록실, 세파만돌, 세파졸린, 세팔렉신, 세프라딘, 세프티족심, 세프메녹심, 세프메타졸, 세팔로글리신, 세포니시드, 세포디짐, 세프피롬, 세프타지덤, 세프타롤린, 세프타롤린 포사밀, 세프트리악손, 세프파라미드, 세프부페라존, 세포조프란, 세페팜, 세포셀리스, 세플루프레남, 세푸조남, 세프피미졸, 세프클리딘, 세핀심, 세프티부텐, 세프디니르, 세프포독심 악세틸, 세프포독심 프록세틸, 세프테람 피복실, 세페타메트 피복실, 세프카펜 피복실, 세프디토렌 피복실, 세푸록심, 세푸록심 악세틸, 로라카르바세프, 라타목세프, 카르바페넴류 예컨대 이미페넴, 메로페넴, 비아페넴, 파니페넴 및 모노박탐류 예컨대 아스트레오남 및 카루모남은 물론 이들의 염을 포함한 베타-락탐 항생제이다. 가장 바람직하게는, 베타-락탐 항생제는 예를 들면 그의 오수화된 형태인 세프타지덤 및/또는 예를 들면 그의 모노아세테이트 일수화물의 형태인 세프타롤린 포사밀로부터 선택된다.

- [0116] 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물은 추가적으로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제(들)를 포함할 수 있다.
- [0117] 본 발명의 제약 조성물은 격납용기, 예를 들면 바이알, 예컨대 단일 단위 바이알에 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물의 단일 성분들을 연속적으로 충전하는 것에 의해 제조될 수 있다.
- [0118] 바람직한 실시양태에서, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 제약 조성물은 바람직하게는 단일-사용 바이알에 포함된 주사용 멀균 분말이다. 필요로 하는 환자에의 적용 전에, 분말은 예를 들면 주사용 멀균수, 0.9% 나트륨 클로라이드, 5% 텍스트로스, 2.5% 텍스트로스/0.45% 나트륨 클로라이드 또는 락테이트화 링거 용액을 사용하여 재구성된 후, 임의적으로 이어서 적합한 주입 유체를 사용하여 추가적으로 희석될 수 있다.
- [0119] 추가적인 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0120] 본 발명의 또 다른 측면은 세균 감염의 치료 및/또는 예방을 위한, 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 세균 감염은 베타-락타마제 생산 세균에 의해 야기될 수 있다. 세균 감염은 복합 복강-내 감염 (cIAI) 및 복합 요로 감염 (cUTI)으로부터 선택될 수 있다.
- [0121] 상기에서 이미 언급된 바와 같이, 본 발명의 아비박탐 유리 산은 상기 언급된 방법에 따라 제조될 경우 높은 순도로 수득되며, 따라서 또한 유리하게는 순수 아비박탐 나트륨의 제조를 위한 중간물로서 사용될 수 있다.
- [0122] 이에 따라, 추가적인 측면에서, 본 발명은 또한 이전에 정의된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의, 아비박탐 염의 제조, 특히 아비박탐 나트륨의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0123] 본 발명의 또 다른 측면은 하기 단계를 포함하는, 화학식 (III)에 따른 화합물을 제조하는 방법이다:



화학식 (III)

- [0124]
- [0125] (i) 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트를 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 유기 산의 1종 이상 나트륨 염(들)과 반응시키는 단계; 및
- [0126] (ii) 임의적으로, 화학식 (III)에 따른 화합물 중 적어도 일부를 단리하는 단계.
- [0127] 출발 물질인 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트는 아비박탐 유리 산 제조에 대하여 이상에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0128] 화학식 (III)에 따른 화합물의 제조 방법의 맥락에서, "유기 산"이라는 용어는 카르복실산 기를 갖는 유기 화합물을 지칭한다. 유기 화합물은 탄소, 수소 및 산소 원자 이외에 실질적으로 질소, 할로겐 및 황 원자를 추가 함유하는 화합물로 지칭될 수 있다. 카르복실산 기는 하기 화학식으로 나타내어질 수 있는 것이다.



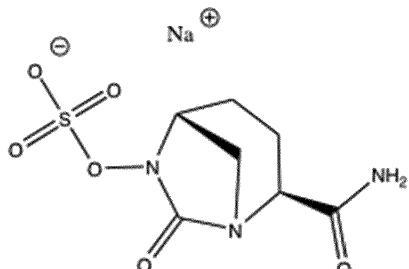
- [0129]
- [0130] 따라서, 카르복실산 기는 탄소 원자가 공유 이중 결합에 의해 1개의 산소 원자에, 그리고 다른 결합에 의해 따로 수소 원자와 추가 결합되어 있는 또 다른 산소 원자에 연결되어 있는 기이다. 유기 산의 나트륨 염은 카르복실산 기의 산소에 연결되어 있는 수소 원자가 나트륨으로 치환되어 있는 카르복실산 기로 지칭될 수 있다.
- [0131] 바람직한 실시양태에서, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 상기 유기 산은 탄소, 수소 및 산소 원자로

이루어진다.

- [0132] 유기 산은 1개 초파의 카르복실산 기, 예를 들면 옥살산의 경우에서와 같이 2개의 카르복실산 기를 가질 수 있다. 그러나, 유기 산은 1개의 단일 카르복실산 기만을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0133] 유기 산이 1개의 카르복실산 기를 포함하는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 유기 산의 예는 아세트산, 프로판산, 부티르산, 피발산, 헥산산, 2-에틸 헥산산 및 옥탄산이다.
- [0134] 유기 산은 4 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다.
- [0135] 특히 바람직한 실시양태에서, 유기 산은 헥산산이다. 상응하는 나트륨 염은 나트륨 헥사노에이트로 지칭된다.
- [0136] 대안적인 특히 바람직한 실시양태에서, 유기 산은 2-에틸헥산산이다. 상응하는 나트륨 염은 나트륨 2-에틸헥사노에이트로 지칭된다.
- [0137] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)에 따른 화합물과 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 유기 산의 나트륨 염은 약 1:1.3 내지 1:2.5, 보다 바람직하게는 약 1:1.4 내지 1:2.4, 보다 더 바람직하게는 약 1:1.6 내지 1:2.3, 특히 약 1:1.8 내지 1:2.2 범위의 분자비로 반응된다. 상기 분자비는 유기 산의 나트륨 카르복실레이트 기의 수를 기준으로 결정된다. 이에 따라, 예를 들어 헥산디산의 디나트륨 염이 화학식 (I)에 따른 화합물과 함께 반응에 제공되는 경우, 유기 산의 몰량은 헥산산과 같이 1개의 카르복시 기를 갖는 유기 산의 모노나트륨 염에 비해 반감된다. 화학식 (I)에 따른 화합물과 헥산디산의 디나트륨 염의 분자비는 이에 따라 약 1:0.65 내지 1:1.25, 보다 바람직하게는 약 1:0.7 내지 1:1.2, 보다 더 바람직하게는 약 1:0.8 내지 1:1.15의 범위, 특히 약 1:0.9 내지 1:1.1의 범위이다.
- [0138] 바람직한 실시양태에서, 반응은 유기 용매, 바람직하게는 1.013 bar에서 약 60 내지 135°C 범위의 비점을 갖는 유기 용매 중에서 수행된다. 유기 용매의 예는 에탄올, *n*-프로판올, 이소프로판올, *n*-부탄올, 이소부탄올, 2-부탄올, 이소아밀알콜, 2-메틸-2-부탄올, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물이다. 바람직한 것은 이소프로판올, 이소부탄올 및 2-부탄올이다. 이소부탄올이 특히 바람직하다. 용매는 바람직하게는 5%w/w 미만, 보다 바람직하게는 3%w/w 미만, 특히 0.5%w/w 미만의 물을 포함한다. 특히 바람직한 것은 용매에 실질적으로 물이 없는 경우이다.
- [0139] 또한, 반응은 약 60°C 내지 135°C, 바람직하게는 약 75°C 내지 130°C, 특히 약 85°C 내지 125°C 범위의 온도에서 수행되는 것이 바람직하다. 예를 들어, 특히 이소부탄올 또는 2-부탄올이 용매로 사용되는 경우, 반응은 약 90°C 내지 115°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다.
- [0140] 반응은 바람직하게는 약 5 내지 240분, 바람직하게는 약 10 내지 180분, 보다 바람직하게는 약 20 내지 120분, 특히 약 30 내지 90분 범위의 기간 동안 수행될 수 있다.
- [0141] 추가로, 반응 혼합물은 바람직하게는 진탕, 기계적 진탕 및/또는 교반에 적용된다.
- [0142] 임의적인 단계 (ii)에서는, 화학식 (III)에 따른 화합물 중 적어도 일부가 단리될 수 있다.
- [0143] 화학식 (III)에 따른 화합물을 단리하는 것은 바람직하게는 단계 (i)의 반응 혼합물을 예를 들면 약 -10°C 내지 23°C, 바람직하게는 약 -7°C 내지 15°C, 특히 약 -5°C 내지 10°C 범위의 온도로 냉각시키는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 단계 (i)의 반응 혼합물을 냉각시키는 것은 바람직하게는 교반과 같은 기계적 움직임 하에 수행될 수 있다.
- [0144] 바람직한 실시양태에서, 임의의 단계 (ii)는 바람직하게는 단계 (i)에서 수득된 침전물을 여과 분리하는 것을 포함할 수 있거나, 또는 상기 언급된 바와 같은 냉각 후에 침전물이 여과 분리될 수 있다. 침전물을 여과 분리하는 것은 예를 들면 흡입 장치, 체 저부가 구비된 깔때기 또는 여과지의 도움으로 수행될 수 있다. 추가로 바람직하게는, 여과된 침전물은 바람직하게는 단계 (i)의 반응이 수행되었던 용매, 특히 이소부탄올을 사용하여 세척될 수 있다. 또한, 화학식 (III)에 따른 화합물은 바람직하게는 건조될 수 있다. 건조는 바람직하게는 약 5 내지 200 mbar 범위의 감압 하에서 수행될 수 있다. 추가로, 건조는 약 10°C 내지 35°C 범위의 온도, 바람직하게는 대략 실온에서 수행될 수 있다.
- [0145] 상기한 방법에 따라, 화학식 (III)에 따른 화합물이 무정형 형태, 결정질 형태 또는 무정형 및 결정질 형태의 혼합물로서 수득될 수 있는 바, 바람직하게는 그것은 결정질 형태로 수득된다. 결정질 형태로 수득되는 경우, 화학식 (III)에 따른 화합물은 바람직하게는 결정질 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D 또는 이들의 혼합물로 존재한다. 가장 바람직하게는, 화학식 (III)에 따른 화합물은 결정질 형태 C로 수득된다.

[0146]

바람직한 실시양태에서, 화학식 (III)에 따른 화합물을 제조하는 방법은 하기 단계를 포함한다:



화학식 (III)

[0147]

[0148]

(i) 화학식 (I)에 따른 [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로젠 술페이트를 무-수 이소부탄을 중에서 환류 하에 나트륨 에틸헥사노에이트와 반응시키는 단계; 및

[0149]

(ii) 임의적으로, 화학식 (III)에 따른 화합물, 특히 결정질 형태 C의 화학식 (III)에 따른 화합물 중 적어도 일부를 단리하는 단계.

[0150]

일반적으로, 단계 (i) 및 임의적인 단계 (ii)의 다른 조건이 관련되는 한, 상기한 바와 동일한 것이 적용된다.

[0151]

실시예

[0152]

본 발명에서 개시되는 분석 데이터의 생성에는 하기 분석 방법 및 파라미터가 적용되었다.

[0153]

분말 X-선 회절

[0154]

분말 X-선 회절은 투과 형상구조의 세타/세타 커플링된 고니오미터, 포커싱 미러를 동반한 Cu-K알파_{1,2} 방사선 (파장 0.15419 nm) 및 고체 상태 핵셀(PIXcel) 검출기가 장착된 패널리티칼 엑스페트 프로(PANalytical X'Pert PRO) 회절측정기를 사용하여 수행하였다. 회절도는 45 kV의 투브 전압 및 40 mA의 투브 전류에서, 주변 조건으로 2° 내지 40° 2-세타의 각도 범위에서 스텝당 40초인 0.013° 2-세타의 스텝사이즈 (255 채널)를 적용함으로써 기록하였다. 회절도는 실온에서 측정하였다. 2-세타 값의 전형적인 정밀도는 ± 0.2° 2-세타의 범위이다. 이에 따라, 예를 들면 17.4° 2-세타에서 나타나는 본 발명의 아비박탐의 결정질 형태의 회절 피크는 표준 조건 하에 있는 대부분의 X-선 회절측정기에서는 17.2 내지 17.6° 2-세타 사이에서 나타날 수 있다.

[0155]

푸리에 변환 적외선 분광법

[0156]

푸리에 변환 적외선 분광법 (FTIR)은 4 cm⁻¹의 해상도를 갖는 브루커 텐서(Bruker Tensor) 27 FTIR 분광측정기를 동반한 MKII 골든 게이트(Golden Gate)™ 단일 반사 다이아몬드 ATR (감쇠된 총 반사) 셀을 이용하여 수행하였다. 스펙트럼은 실온에서 기록하였다. 스펙트럼을 기록하기 위하여, 스파츌라 텁의 샘플을 분말의 형태로 다이아몬드 표면에 적용하였다. 다음에, 사파이어 모루를 사용하여 샘플을 다이아몬드 상에 가압한 후, 스펙트럼을 기록하였다. 깨끗한 다이아몬드의 스펙트럼을 바탕 스펙트럼으로 사용하였다. 파수 값의 전형적인 정밀도는 약 ± 2 cm⁻¹의 범위이다. 이에 따라, 1820 cm⁻¹에서 나타나는 본 발명의 아비박탐의 결정질 형태의 적외선 피크는 표준 조건 하에 있는 대부분의 적외선 분광측정기에서는 1818 내지 1822 cm⁻¹ 사이에서 나타날 수 있다.

[0157]

시차 주사 열량측정

[0158]

시차 주사 열량측정은 메틀러 톨레도 폴리머(Mettler Toledo Polymer) DSC R 기기에서 수행하였다. 천공된 알루미늄 뚜껑이 구비된 40 μL 알루미늄 팬에서 10 K/분 속도로 25°C로부터 160°C로 샘플 (1.27 mg)을 가열하였다. 퍼지 기체로는 질소 (퍼지 속도 50 mL/분)를 사용하였다.

[0159]

열중량측정 분석

[0160]

열중량측정 분석 (TGA)은 메틀러 TGA/DSC 1 기기에서 수행하였다. 알루미늄 뚜껑을 사용하여 폐쇄된 100 μL 알루미늄 팬에서 샘플 (6.30 mg)을 가열하였다. 상기 뚜껑은 측정 개시 시에 자동으로 천공되었다. 10 K/분 속도로 25°C로부터 200°C로 샘플을 가열하였다. 퍼지 기체로는 질소 (퍼지 속도 50 mL/분)를 사용하였다.

[0161] 주사 전자 현미경검사

[0162] 주사 전자 현미경검사 이미지는 히타치(Hitachi) TM3030Plus 탁상형 주사 전자 현미경을 사용하여 기록하였다. 탄소 디스크 상에서 샘플을 제조한 후, 혼합 이차 전자/후면 산란 전자 (SE/BSE) 모드에서 5 kV의 가속 전압을 적용하는 차지-업 환원을 사용하여 관찰하였다.

[0163] 핵 자기 공명

[0164] 핵 자기 공명 스펙트럼은 브루커 400 MHz 분광측정기에서 수득하였다. 화학 이동 δ 는 백만분율 (ppm)로 표시되며, 양성자 NMR 스펙트럼용으로 2.50 ppm (DMSO-D6)에서의 잔류 용매 신호를 참조하였음은 물론, ^{13}C NMR 스펙트럼용으로 39.52 ppm (DMSO-D6)에서의 용매 신호를 참조하였다. 커플링 상수는 Hz로 나타내었다. 정량적 ^1H -NMR 측정을 위한 내부 표준으로는 TCNB (2,3,5,6-테트라클로로니트로벤젠)를 사용하였다.

[0165] 하기의 비-제한적인 실시예는 본 개시내용에 대해 예시적인 것이다.

[0166] 실시예 1: [(2*S*,5*R*)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트 (아비박탐)의 제조

[0167] 실시예 1.1

[0168] 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (255 mg, 0.50 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 2.5 mL의 에탄올에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 *p*-톨루엔су阜산 일수화물 (102 mg, 0.53 mmol)을 첨가하자, 백색의 침전물이 형성되었다. 0-5°C에서 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과 분리하여, 에탄올로 세척하고, 진공 하에 실온에서 건조시킴으로써, 다형체 형태 1의 아비박탐 유리 산 90 mg을 산출하였다 (수율: 68%, 순도: QNMR에 의해 100%).

[0169] ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-D6), δ [ppm]: 7.44 (bs, 1H, NH아미드), 7.29 (bs, 1H, NH아미드), 6.97 (bs, SO₃H), 3.98 (s, 1H, CH), 3.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H, CH), 3.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH₂), 2.93 (d, J = 11.4 Hz, 1H, CH₂), 2.13-1.98 (m, 1H, CH₂), 1.91-1.75 (m, 1H, CH₂) 1.72-1.54 (m, 2H, CH₂)

[0170] ^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO-D6), δ [ppm]: 171.5, 165.8, 59.6, 57.5, 47.0, 20.5, 18.1

[0171] 수득된 재료의 분말 X-선 회절도를 도 1에 제시하였으며, 상응하는 반사 목록을 표 1에 제공하였다.

각도 [± 0.2 °2-세타]	상대적 강도 [%]	각도 [± 0.2 °2-세타]	상대적 강도 [%]
9.6	7	22.1	21
11.1	16	22.4	11
14.2	2	23.5	4
16.4	25	24.2	19
16.7	8	24.8	2
17.4	100	25.6	1
19.2	15	26.2	4
19.7	3	26.8	3
20.2	6	27.7	3
20.8	3	28.3	8
21.8	3	29.1	5

[0172]

[0173] 표 1: 2.0 내지 30.0° 2-세타 범위에서의 반사 및 상응하는 상대적 강도

[0174] 수득된 재료의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 도 2에 제시하였으며, 상응하는 피크 목록을 표 2에 제공하였다.

| 파수
[$\pm 2 \text{ cm}^{-1}$] |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 3391 | 1466 | 1143 | 867 |
| 3326 | 1447 | 1109 | 848 |
| 3274 | 1408 | 1074 | 810 |
| 3214 | 1373 | 1054 | 787 |
| 3120 | 1304 | 1021 | 743 |
| 2966 | 1275 | 977 | 723 |
| 1820 | 1241 | 927 | 662 |
| 1688 | 1176 | 898 | 608 |
| 1619 | | | |

[0175]

[0176] 표 2: 4000 내지 600 cm^{-1} 범위에서의 FTIR 피크

[0177] 실시예 1.2

[0178] 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (250 mg, 0.49 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 메틸렌 클로라이드 (2.5 mL)에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 HNO_3 (65%, 33 μL , 0.51 mmol)을 첨가하였다. 0-5°C에서 30분 동안 교반한 후, 형성된 백색의 침전물을 여과 분리하여, 메틸렌 클로라이드 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 실온에서 건조시킴으로써, 유리 산 형태의 아비박탐 79 mg을 산출하였다 (수율: 60%, 순도: QNMR에 의해 100%).

[0179] 실시예 1.3

[0180] 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (250 mg, 0.49 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 메틸렌 클로라이드 (2.5 mL)에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 농축 HCl (37%; 42 μL , 0.51 mmol)을 첨가하였다. 0-5°C에서 30분 동안 교반한 후, 형성된 백색의 침전물을 여과 분리하여, 메틸렌 클로라이드 (1 mL)로 세척하고, 진공 하에 실온에서 건조시킴으로써, 유리 산 형태의 아비박탐 75 mg을 산출하였다 (수율: 55%, 순도: QNMR에 의해 97%).

[0181] 실시예 1.4: 정제 효과

[0182] 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (2.0 g, 순도: QNMR에 의해 76%, 3.00 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 메틸렌 클로라이드 (20 mL)에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 p-톨루엔술폰산 일수화물 (0.80 g, 4.15 mmol)을 첨가하자, 백색의 침전물이 형성되었다. 0-5°C에서 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과 분리하여, 메틸렌 클로라이드로 세척하고, 진공 하에 실온에서 건조시킴으로써, 0.73 g을 산출하였다 (수율: 89%, 순도: QNMR에 의해 97%).

[0183] 실시예 1.5

[0184] 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (251 mg, 0.49 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 4.0 mL의 이소부탄올에 용해시키고, 0-5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 p-톨루엔술폰산 일수화물 (105 mg, 0.53 mmol)을 첨가하자, 백색의 침전물이 형성되었다. 0-5°C에서 30분 동안 교반한 후, 고체를 여과 분리하여, 이소부탄올로 세척하고, 진공 하에 실온에서 건조시킴으로써, 다형체 형태 2의 아비박탐 유리 산 115 mg을 산출하였다 (수율: 87%, 순도: QNMR에 의해 92%).

[0185] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D6), δ [ppm]: 7.45 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{아미드}}$), 7.26 (bs, 1H, $\text{NH}_{\text{아미드}}$), 6.97 (bs, SO_3H), 3.98 (s, 1H, CH), 3.70 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, CH), 3.03 (d, $J=10.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.93 (d, $J=11.4 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.13-1.98 (m, 1H, CH_2), 1.91-1.75 (m, 1H, CH_2), 1.72-1.54 (m, 2H, CH_2)

[0186] 수득된 재료의 분말 X-선 회절도를 도 6에 제시하였으며, 상응하는 반사 목록을 표 3에 제공하였다.

각도 [$\pm 0.2^\circ$ -세타]	상대적 강도 [%]	각도 [$\pm 0.2^\circ$ -세타]	상대적 강도 [%]
9.3	30	21.8	4
10.1	36	23.0	15
13.4	3	24.4	22
16.3	40	24.8	5
16.7	100	25.7	13
18.8	46	26.8	4
19.5	19	29.6	9
20.3	4		

[0187]

[0188] 표 3: 2.0 내지 30.0° 2-세타 범위에서의 반사 및 상응하는 상대적 강도

[0189]

수득된 재료의 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 도 7에 제시하였으며, 상응하는 피크 목록을 표 4에 제공하였다.

| 파수
[$\pm 2 \text{ cm}^{-1}$] |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 3403 | 1616 | 1184 | 846 |
| 3326 | 1464 | 1145 | 809 |
| 3277 | 1413 | 1074 | 746 |
| 3214 | 1325 | 1053 | 718 |
| 2958 | 1297 | 979 | 663 |
| 1825 | 1276 | 927 | 611 |
| 1686 | 1251 | 868 | |

[0190]

표 4: 4000 내지 600 cm^{-1} 범위에서의 FTIR 피크

비교 실시예 1

[0193]

에탄올 (126 mL) 중 아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (20.0 g, 순도: QNMR에 의해 76%, 30.0 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)의 교반 용액에, 30°C 에서 5시간에 걸쳐 에탄올 중 나트륨 2-에틸헥사노에이트 (13.12 g, 78.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 나트륨 2-에틸헥사노에이트 용액의 첨가 동안, 상기 용액에 아비박탐 나트륨 다형체 형태 B (WO 2011/042560 A1에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)를 2회 시딩하였다. 혼탁액을 30°C 에서 추가 12시간 교반하였다. 이어서, 혼탁액을 0°C 로 2시간 동안 냉각시키고, 여과한 후, 0~5°C에서 에탄올로 세척하였다. 감압 하에 25°C 에서 18시간 동안 결정을 건조시킴으로써, 7.45 g의 아비박탐 나트륨 다형체 형태 B를 수득하였다 (순도: QNMR에 의해 74%, 수율: 64%).

[0194]

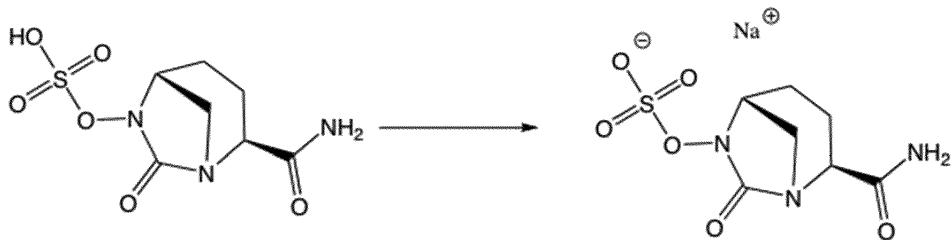
참조 실시예 1

[0195]

아비박탐 테트라부틸암모늄 염 (100 mg, 0.197 mmol, US 8,969,566 B2의 실시예 4a에 개시되어 있는 절차에 따라 제조됨)을 메틸렌 클로라이드 (1 mL)에 용해시키고, 0~5°C로 냉각시켰다. 교반 하에 트리플루오로아세트산 (18 μL , 0.237 mmol)을 첨가하였다. 용액은 탁해지지 않음은 물론, 고체가 침전되지도 않았다.

[0196]

실시예 2: [(2S,5R)-2-카르바모일-7-옥소-1,6-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-6-일] 히드로겐 술페이트의 나트륨 염 (아비박탐 나트륨)의 합성



[0197]

실시예 2.1

[0199]

아비박탐 유리 산 (100 mg, 0.377 mmol, 본원의 실시예 1에 기재된 절차 중 하나에 따라 제조됨)을 이소부탄올 (2 mL)에 혼탁하였다. 혼탁액을 교반 하에 환류 온도까지 가열하고, 20초 이내에 이소부탄올 (2 mL) 중 나트륨 2-에틸헥사노에이트 (126 mg, 0.754 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50분 동안 환류시킨 후, 얼음 배스에서 혼탁액을 냉각시키고, 백색의 고체를 여과 분리하여, 이소부탄올로 세척함으로써, 아비박탐 나트륨을 산출하였다 (84 mg, 수율: 77%). 분말 X-선 회절은 아비박탐 나트륨 형태 C가 수득되었음을 확증하였다.

[0200]

실시예 2.2

[0201]

아비박탐 유리 산 (100 mg, 0.377 mmol, 본원의 실시예 1에 기재된 절차 중 하나에 따라 제조됨)을 이소부탄올 (2 mL)에 혼탁하였다. 30분 이내에 교반 하에 이소부탄올 (2 mL) 중 나트륨 에틸헥사노에이트 (63 mg, 0.377 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이후, 혼탁액을 실온에서 밤새 (대략 16시간) 교반하고, 백색의 고체를 여과 분리한 후, 이소부탄올로 세척함으로써, 아비박탐 나트륨을 수득하였다 (32 mg, 수율: 29%). 분말 X-선 회절은 아비박탐 나트륨 형태 D가 수득되었음을 확증하였다.

[0202]

실시예 2.3

[0203]

아비박탐 유리 산 (100 mg, 0.377 mmol, 본원의 실시예 1에 기재된 절차 중 하나에 따라 제조됨)을 이소부탄올 (2 mL)과 메탄올 (2 mL)의 혼합물에 혼탁하였다. 혼탁액을 교반 하에 가열하고 (오일 배스 온도: 80°C), 20초 이내에 이소부탄올 (2 mL) 중 나트륨 2-에틸헥사노에이트 (126 mg, 0.754 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼탁액을 80°C에서 밤새 (대략 16시간) 교반한 후, 반응 용기를 얼음 배스에서 냉각시키고, 백색의 고체를 여과 분리하여, 이소부탄올로 세척함으로써, 아비박탐 나트륨을 산출하였다 (65 mg, 수율: 60%). 분말 X-선 회절은 아비박탐 나트륨 형태 B가 수득되었음을 확증하였다.

[0204]

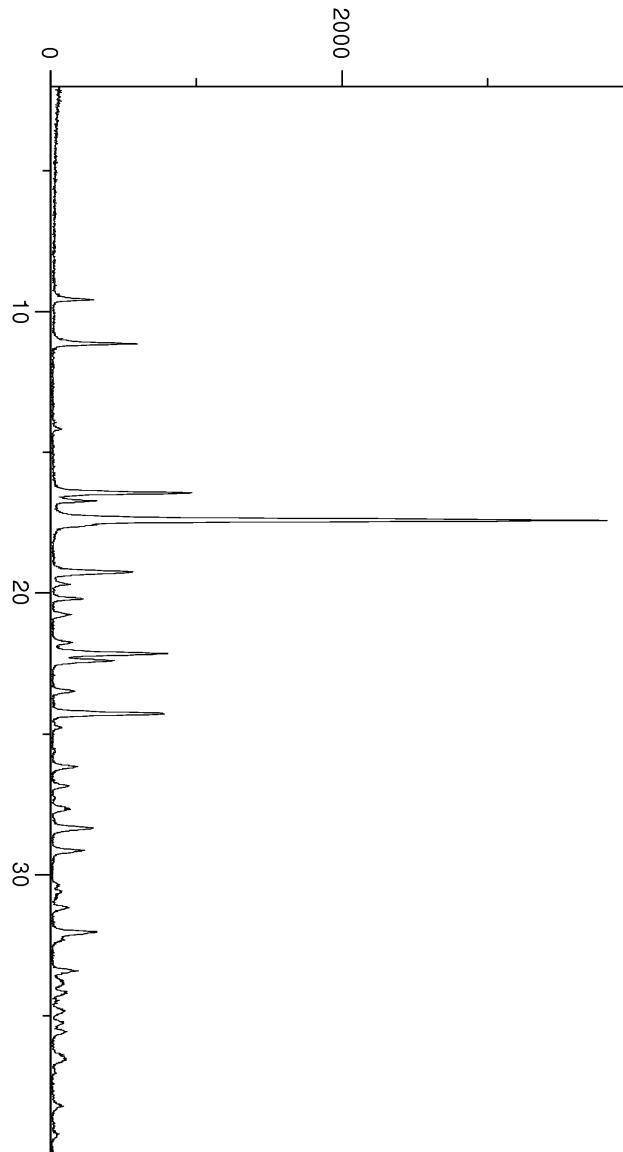
참조 실시예 2

[0205]

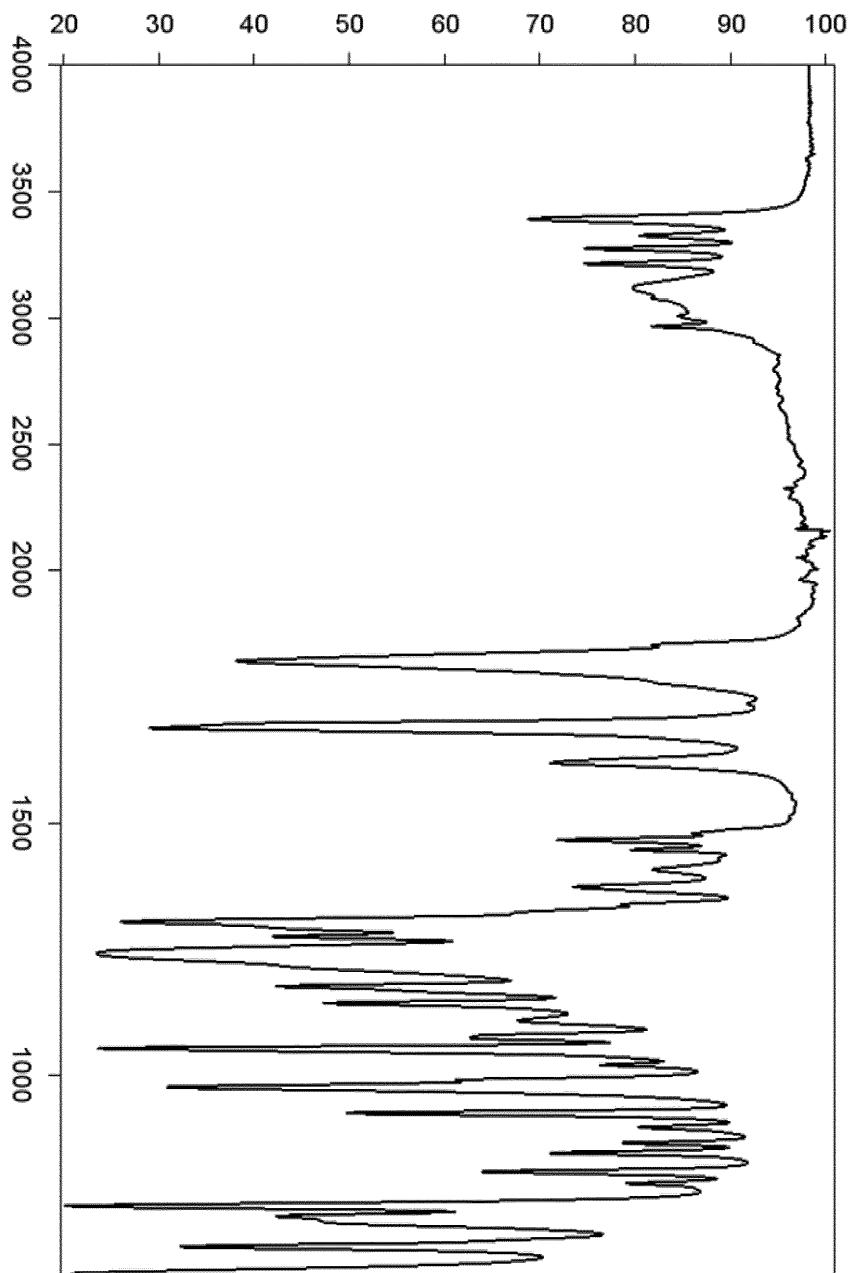
아비박탐 유리 산 (100 mg, 0.38 mmol, 본원의 실시예 1에 기재된 절차 중 하나에 따라 제조됨)을 이소부탄올 (2 mL)에 혼탁하였다. 혼탁액을 교반 하에 환류시까지 가열하고, 60초 이내에 이소부탄올 (2 mL) 중 나트륨 에틸헥사노에이트 (63 mg, 0.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 7분 이내에, 황색의 혼탁액이 형성되었다. 2시간 후, 고체를 여과 분리하여, 세척하였다. 아비박탐 나트륨 및 미정의된 분해 생성물을 함유하는 조성물을 수득하였다.

도면

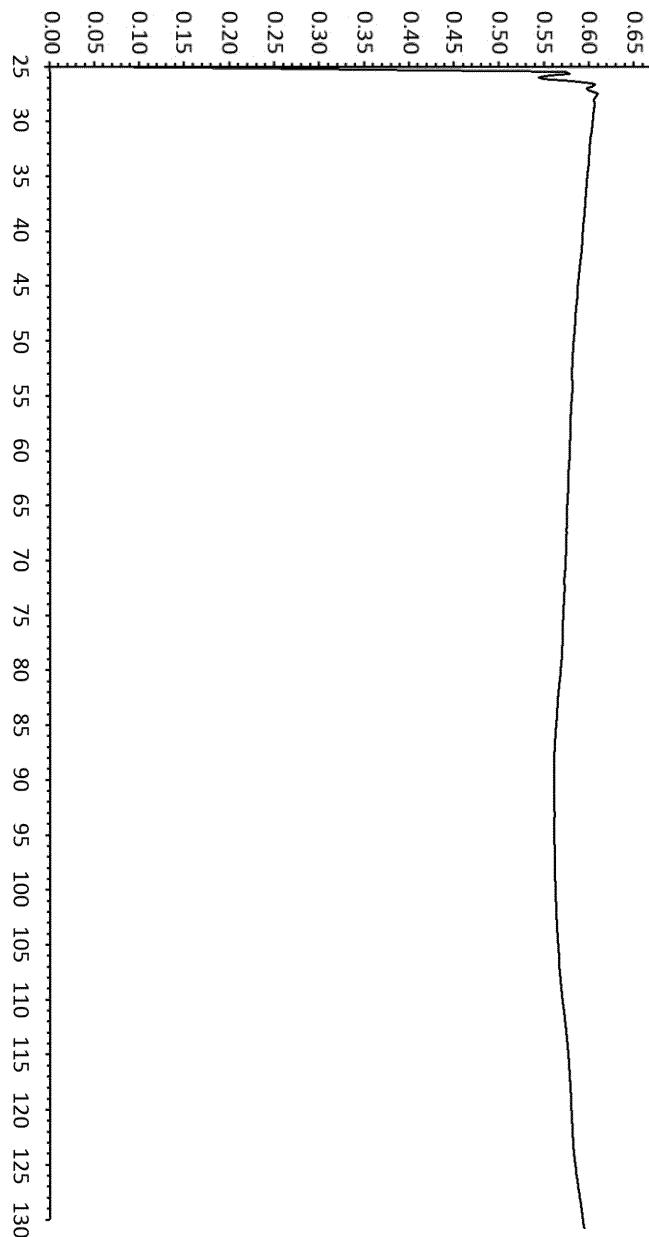
도면1



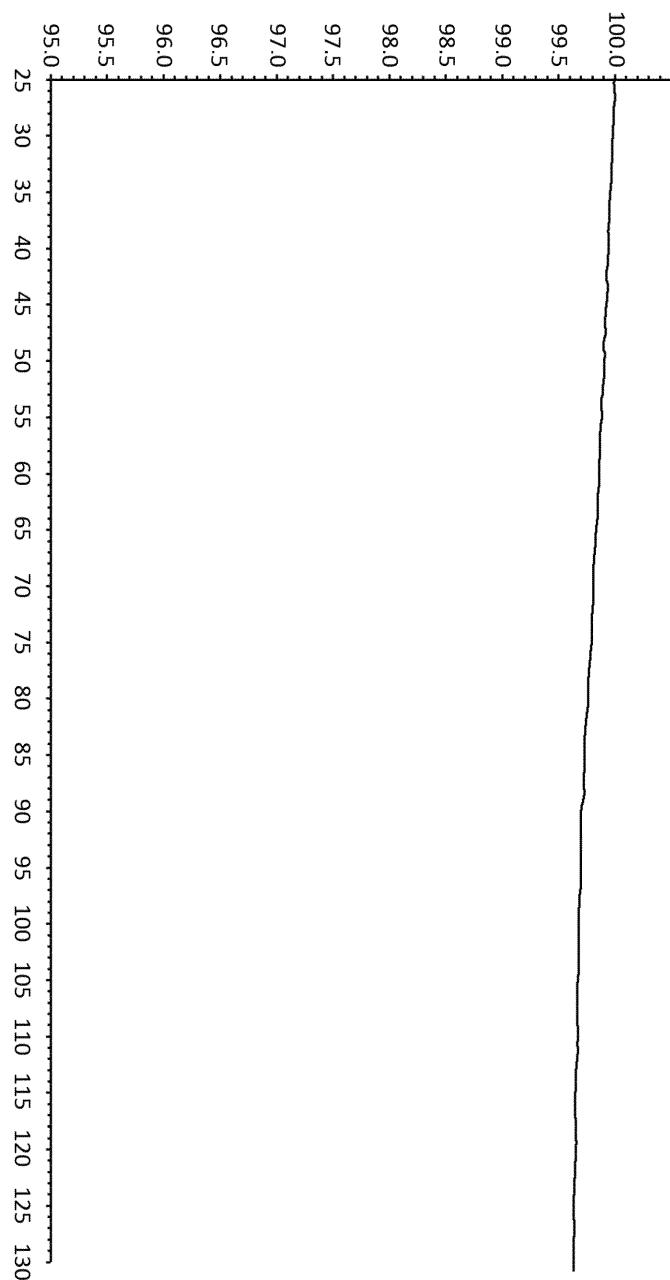
도면2



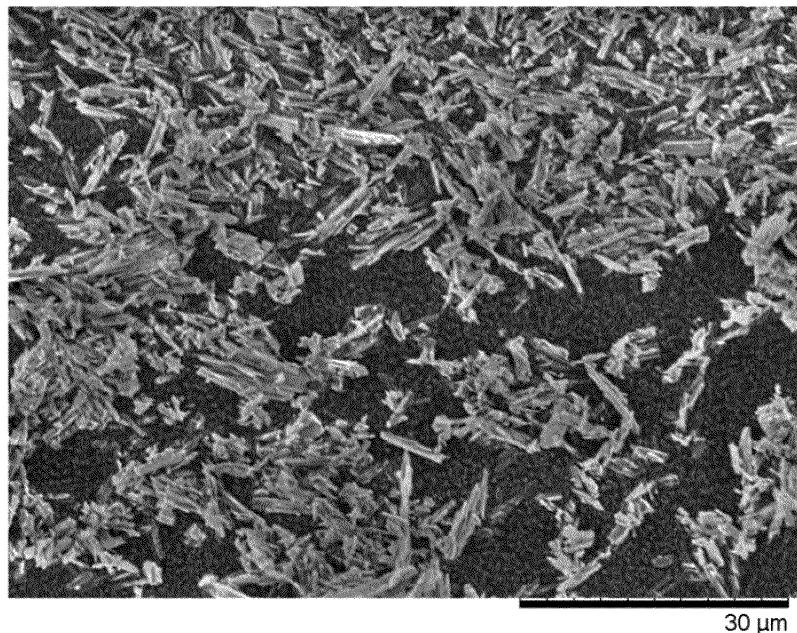
도면3



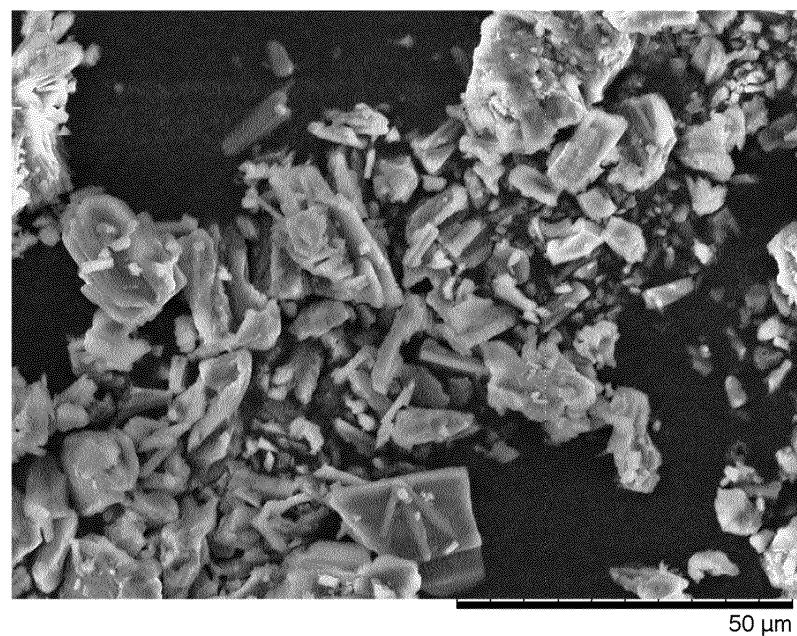
도면4



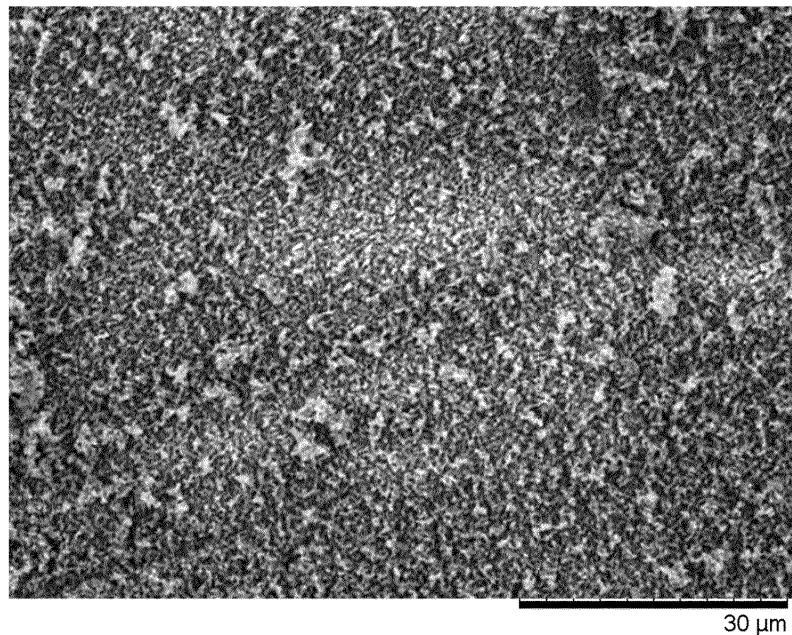
도면5a



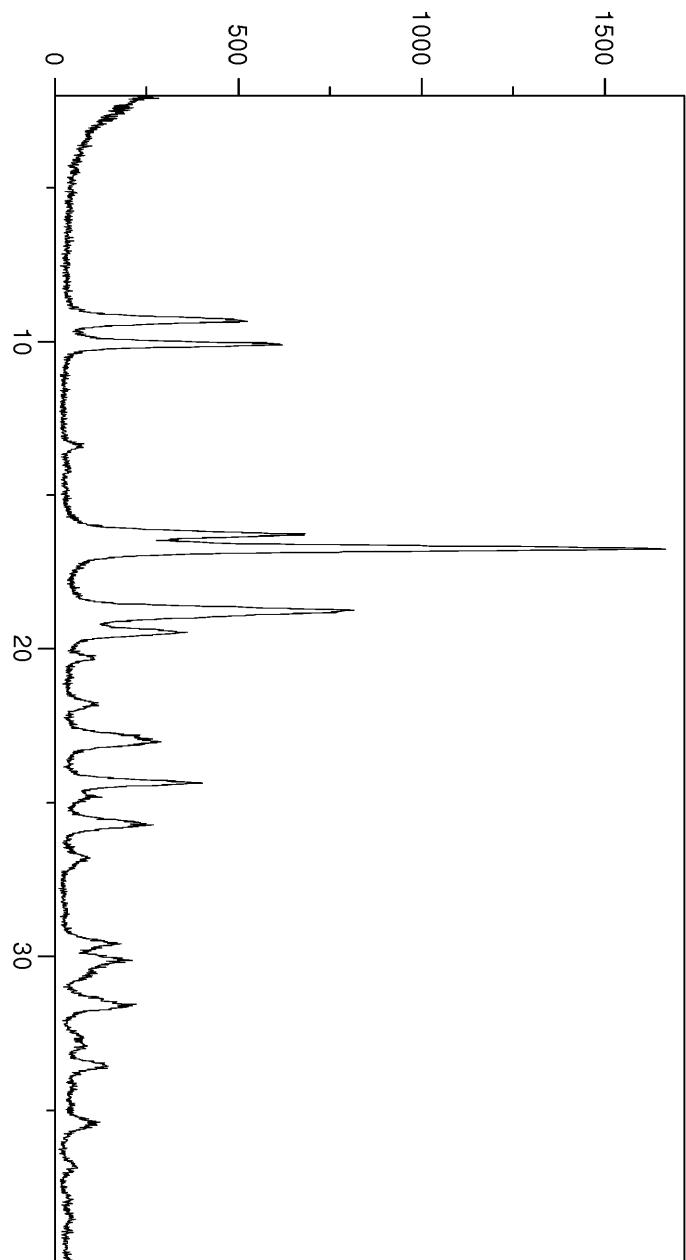
도면5b



도면5c



도면6



도면7

