



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월31일
(11) 등록번호 10-0799821
(24) 등록일자 2008년01월24일

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0011556

(22) 출원일자 2007년02월05일

심사청구일자 2007년02월05일

(56) 선행기술조사문헌

WO 05/75454 A

US 5521184 A

(73) 특허권자

동화약품공업주식회사

서울 중구 순화동 5번지

(72) 발명자

오윤석

경기 안양시 동안구 호계2동 893-1 한마음아파트
202동 1401호

임재경

경기 수원시 장안구 율전동 543 벽산블루밍아파트
101동 1103호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민, 허은순

전체 청구항 수 : 총 7 항

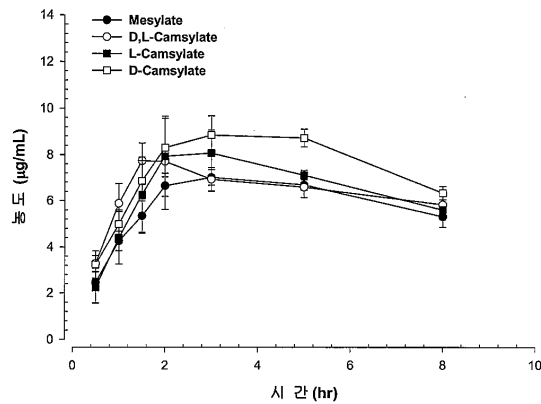
심사관 : 김용

(54) 신규한 이마티닙 캡실레이트 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 신규한 이마티닙 캡실레이트 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 이마티닙 캡실레이트는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 약물동태학적 측면에서 약물 흡수가 빠르고 흡수 농도가 높게 나타나며, 물에 대한 용해도가 우수하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

신동혁

경기 안양시 동안구 부림동 한가람 신라아파트 404동 406호

성승규

인천 연수구 연수3동 풍림1차아파트 104동 1104호

이상호

경기 수원시 장안구 파장동 591-17

이학수

경기 안양시 동안구 부흥동 은하수 한양아파트 505동 813호

조은희

경기 수원시 권선구 권선동 상록아파트 344동 1602호

유제만

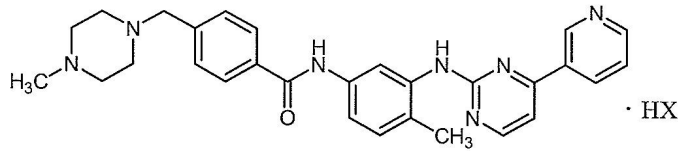
경기 안양시 동안구 부흥동 1103 은하수아파트 207동 101호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 이마티닙 캄실레이트:

<화학식 1>



상기 화학식 1에서, HX는 D-(+)-캄포 설펜산, L-(-)-캄포 설펜산 또는 D,L-(±)-캄포 설펜산이다.

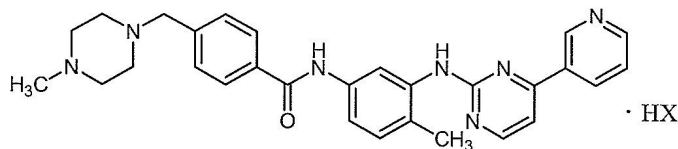
청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 이마티닙 캄실레이트는 이마티닙의 D-(+)-캄실레이트, L-(-)-캄실레이트 또는 D,L-(±)-캄실레이트인 것을 특징으로 하는 이마티닙 캄실레이트.

청구항 3

- 1) 하기 화학식 2의 이마티닙을 유기용매에 용해시키는 단계;
- 2) 하기 화학식 3 또는 4 중 선택된 하나의 산, 또는 화학식 3과 화학식 4의 1:1 혼합물인 산을 유기용매에 용해시키거나 그대로 상기 반응액에 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계;
- 3) 상기 혼합물을 교반하여 석출시킨 고체를 여과하여 산부가염을 형성하는 단계;
- 4) 필요시 산부가염을 유기용매에 녹이고 재여과하여 결정을 석출시킨 후, 정제하는 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 이마티닙 캄실레이트의 제조방법.

<화학식 1>

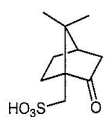


상기 화학식 1에서, HX는 D-(+)-캄포 설펜산, L-(-)-캄포 설펜산 또는 D,L-(±)-캄포 설펜산이다.

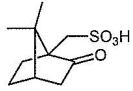
<화학식 2>



<화학식 3>



<화학식 4>



청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 단계 1)에서 반응액 내 이마티닙의 농도는 반응액 총중량 중 2 내지 60 중량%인 것을 특징으로 하는 이마티닙 캄실레이트의 제조방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 단계 2)에서 산의 사용량은 이마티닙 1당량에 대해 0.5 내지 3당량인 것을 특징으로 하는 이마티닙 캄실레이트의 제조방법.

청구항 6

청구항 3에 있어서, 상기 단계 1), 2) 및 4)에서 유기용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 펜탄, 헥산, 시클로헥산, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰 및 이들 용매의 혼합용매로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 이마티닙 캄실레이트의 제조방법.

청구항 7

청구항 3에 있어서, 상기 단계 3) 및 4)에서 산부가염의 형성 및 정제과정은 -10 내지 120℃ 온도범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 이마티닙 캄실레이트의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <2> 본 발명은 신규한 이마티닙 캄실레이트 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <3> 이마티닙(Imatinib)은 4-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딜)-2-피리미디닐]아미노]페닐]벤즈아미드의 일반명으로, 정상 세포에는 거의 작용하지 않고, 필라델피아 염색체(9번과 22번 염색체가 유전자를 교환해 새로 만들어진 기형적 염색체)라는 비정상적인 염색체를 가진 백혈병 암세포에만 선택적으로 작용하여 암세포의 증식을 억제하고 사멸시키는 최초의 항암 치료제이다.
- <4> 이마티닙과 그의 제조방법에 관한 것은 미국특허 제 5,521,184호에 기술되어 있다. 약학적인 용도로 사용되는 경우 이마티닙은 약제학적으로 허용가능한 산과의 염 형태로 가장 적합하게 투여된다. 예를 들어, 이마티닙은 많은 국가에서 글리벡 (GLIVEC 또는 GLEEVEC)이라는 상품명으로 메탄설포네이트염(monomethanesulfonate salt; imatinib mesylate)이 시판되고 있다.
- <5> 이후 노바티스에서 출원한 특허 WO 2005/075454 A2 에는 이마티닙의 약제학적으로 허용가능한 염의 상이한 형태가 다양하게 기술되어 있다. 이 특허에는 다양한 염의 종류로 타르트레이트염(D,L), 염산염, 시트레이트염, 말레이트염, D-말레이트염, 푸마레이트염, 석시네이트염, 벤조에이트염, 베실레이트염, 과모에이트염, 포르메이트염, 말로네이트염, 1,5-나프탈렌설포네이트염, 살리실레이트염, 시클로헥산설포네이트염, 락테이트염, (S)-락테이트염, 만델레이트염, (R)-(-)-만델레이트염, 글루타레이트염, 에디페이트염, 스쿠아레이트염, 바닐레이트염, 옥살로아세테이트염, 아스코베이트염, (L)-아스코베이트염 및 셀페이트염 등이 기술되어 있고 그의 제조방법과 물에 대한 용해도가 기재되어 있으나, 여러 면에서 특별히 우수한 염을 지정하지도 않았고 약물동태학적인 면에 대해서는 어떠한 언급도 없다.
- <6> 한편, 이마티닙의 여러 산부가염 중 이마티닙의 D-(+)-캄실레이트, L-(-)-캄실레이트 및 D,L-(±)-캄실레이트 등에 대해서는 알려져 있지 않다.

<7> 이에, 본 발명자들은 비교적 독성이 적다고 알려진 10-캠포 설펜산을 이용하여 이마티닙 캄실레이트를 제조하였으며, 상기 제조한 이마티닙 캄실레이트가 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 약물동태학적 측면에서 약물 흡수가 빠르고 흡수 농도가 높게 나타나며, 물에 대한 용해도가 우수함을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

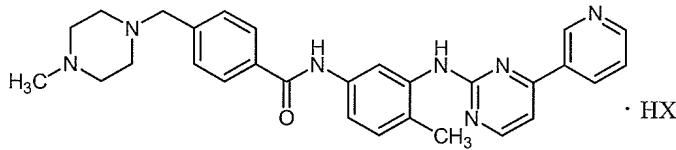
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<8> 본 발명은 신규한 이마티닙 캄실레이트 및 그의 제조방법을 제공하고자 한다.

발명의 구성 및 작용

<9> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 이마티닙 캄실레이트를 제공한다.

화학식 1



<10>

<11> 상기 화학식 1에서, HX는 D-(+)-캠포 설펜산, L-(-)-캠포 설펜산 또는 D,L-(±)-캠포 설펜산이다.

<12> 또한, 본 발명은

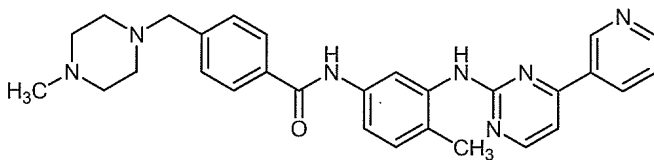
<13> 1) 하기 화학식 2의 이마티닙을 유기용매에 용해시키는 단계;

<14> 2) 하기 화학식 3 또는 4 중 선택된 하나의 산, 또는 화학식 3과 화학식 4의 1:1 혼합물인 산을 유기용매에 용해시키거나 그대로 상기 반응액에 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계;

<15> 3) 상기 혼합물을 교반하여 석출시킨 고체를 여과하여 산부가염을 형성하는 단계;

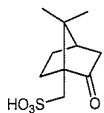
<16> 4) 필요시 산부가염을 유기용매에 녹이고 재여과하여 결정을 석출시킨 후, 정제하는 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 이마티닙 캄실레이트의 제조방법을 제공한다.

화학식 2



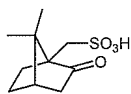
<17>

화학식 3



<18>

화학식 4



<19>

<20> 바람직하게, 상기 제조방법에서, 단계 3)의 산부가염 형성단계 및 단계 4)의 산부가염 정제단계는 각각 생성된 고체를 여과한 후 세척 및 건조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

<21> 상기 단계 1)에서 반응액 내 이마티닙의 농도는 결정화를 효율적으로 촉진하기 위하여 반응액 총중량 중 2 내지 60 중량% 사용하는 것이 바람직하고, 5 내지 20 중량% 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

- <22> 상기 단계 2)에서 산은 화학식 3의 D-(+)-10-캄포 설펜산(camphorsulphonic acid), 화학식 4의 L-(-)-10-캄포 설펜산, 또는 화학식 3과 화학식 4의 1:1 혼합물인 라세미체 D,L-(±)-10-캄포 설펜산을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 캄포 설펜산은 의약품에서 광범위하게 사용되고 있는 안전한 산이며, 안정한 무색 고체로서 흡습성 및 부식성이 없고, 인체에 유해하지 않아 제조상 안전성이 있고 취급이 용이하여 대량 생산에 용이하게 사용할 수 있다. 상기 캄포 설펜산의 사용량은 이마티닙 1당량에 대해 0.5 내지 3당량 사용하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 1.3당량 사용하는 것이다.
- <23> 상기 단계 1), 2) 및 4)에서 사용한 유기용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 C₁-C₄의 저급 알콜류; 헥산, 헥산, 시클로헥산과 같은 탄화수소류; 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산과 같은 에테르류; 아세톤, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰과 같은 극성 용매; 또는 이들 용매의 혼합용매를 사용할 수 있다.
- <24> 상기 단계 3) 및 4)에서 산부가염의 형성 및 정제과정은 -10 내지 120℃, 더욱 바람직하게는 25 내지 90℃ 온도 범위에서 수행되는 것이 바람직하다.
- <25> 본 발명에 따른 이마티닙 캄실레이트는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 약물동태학적 측면에서 약물 흡수가 빠르고 흡수 농도가 높게 나타나며, 물에 대한 용해도가 우수하다.
- <26> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- <27> **실시예 1 : 이마티닙 D,L-(±)-캄포 설펜산 염의 제조**
- <28> 4-[(4-메틸-1-피페라진일)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노]페닐]-벤즈아미드5g과 메탄올 20ml를 넣고 교반하면서 D,L-(±)-캄포 설펜산 2.4g과 활성탄 0.1g을 서서히 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고 메탄올 5ml로 세척하여 감압증류한 후 이소프로판올 50ml를 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 고체 혼합물을 여과하고 이소프로판올 10ml로 세척한 후 감압 건조하여 6.7g의 고체를 수득하였다(91.1%).
- <29> 녹는점(m.p.) : 144~148 ℃
- <30> **실시예 1-1 : 이마티닙 D,L-(±)-캄포 설펜산 염의 다른 제조**
- <31> 4-[(4-메틸-1-피페라진일)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노]페닐]-벤즈아미드5g과 테트라히드로퓨란 20ml를 넣고 교반하면서 D,L-(±)-캄포 설펜산 2.4g을 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응액에 테트라히드로퓨란 10ml를 넣고 1시간 동안 환류교반한 후 냉각하여 여과하고 테트라히드로퓨란 10ml로 세척한 후 감압 건조하여 6.9g의 고체를 수득하였다(93.8%).
- <32> 녹는점(m.p.) : 144~148 ℃
- <33> **실시예 2 : 이마티닙 D-(+)-캄포 설펜산 염의 제조**
- <34> 4-[(4-메틸-1-피페라진일)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노]페닐]-벤즈아미드5g과 메탄올 20ml를 넣고 교반하면서 D-(+)-캄포 설펜산 2.4g과 활성탄 0.1g을 서서히 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고 메탄올 5ml로 세척하여 감압증류한 후 이소프로판올 50ml를 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 고체 혼합물을 여과하고 이소프로판올 10ml로 세척한 후 감압 건조하여 4.8g의 고체를 수득하였다(65.2%).
- <35> 녹는점(m.p.) : 130~132 ℃
- <36> **실시예 3 : 이마티닙 L-(-)-캄포 설펜산 염의 제조**
- <37> 4-[(4-메틸-1-피페라진일)메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노]페닐]-벤즈아미드5g과 메탄올 20ml를 넣고 교반하면서 L-(-)-캄포 설펜산 2.4g과 활성탄 0.1g을 서서히 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고 메탄올 5ml로 세척하여 감압증류한 후 이소프로판올 50ml를 넣고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 고체 혼합물을 여과하고 이소프로판올 10ml로 세척한 후 감압 건조하여 5.8g의 고체를 수득하였다(78.5%).
- <38> 녹는점(m.p.) : 135~136 ℃
- <39> **실험예 1 : 이마티닙 캄실레이트의 약물동태학적 특성**

- <40> 본 발명에 따른 이마티닙 캄실레이트의 약물동태학적 특성을 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- <41> 체중 180~220g의 웅성 SD계 랫트에 상기 실시예 1~3에서 제조한 이마티닙 캄실레이트를 각각 50mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 5, 8 시간 후에 랫트의 혈액을 채취하여 혈장을 분리하고 HPLC를 이용하여 혈장 중 이마티닙의 농도를 측정하였다. 대조군으로는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트를 사용하였다. 실험에 사용한 동물은 약물 투여 전 16시간 동안 절식시켰으며, 약물투여 후 시간에 따른 이마티닙의 농도를 표 1 및 도 1에 나타내었다.

표 1

<42>

시간(hr)	이마티닙의 염			
	메실레이트	D,L-(±)-캄실레이트	L-(-)-캄실레이트	D-(+)-캄실레이트
0.5	2.444	3.275	2.237	3.231
1.0	4.253	5.877	4.387	4.979
1.5	5.334	7.728	6.262	6.860
2.0	6.646	7.704	7.930	8.308
3.0	7.009	6.926	8.075	8.849
5.0	6.691	6.591	7.112	8.731
8.0	5.304	5.829	5.326	6.339

- <43> 표 1 및 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 이마티닙 캄실레이트는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 약물동태학적 측면에서 약물 흡수가 빠르고, 흡수 농도가 높게 나타남을 확인하였다.

<44> **실험예 2 : 용해도 시험**

- <45> 상기 실시예 1~3에서 제조한 이마티닙 캄실레이트의 물에 대한 용해도를 25℃에서 측정하였다. 대조군으로는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트를 사용하였다.
- <46> 결과는 표 2에 나타내었다.

표 2

<47>

실시예	염 종류	용해도(mg/ml)
1	D,L-(±)-캄포 설펜산	≥ 3000
2	D-(+)-캄포 설펜산	≥ 3000
3	L-(-)-캄포 설펜산	≥ 3000
대조군	메탄설펜산	≥ 1200

- <48> 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 이마티닙 캄실레이트의 경우 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 용해도가 월등히 우수함을 확인하였다.

발명의 효과

- <49> 본 발명에 따른 이마티닙 캄실레이트는 시판되고 있는 이마티닙 메실레이트보다 약물동태학적 측면에서 약물 흡수가 빠르고 흡수 농도가 높게 나타나며, 물에 대한 용해도가 우수하다.

도면의 간단한 설명

- <1> 도 1은 본 발명에 따른 이마티닙의 D-(+)-캄실레이트, L-(-)-캄실레이트 및 D,L-(±)-캄실레이트의 약물동태학적 특성을 나타낸 도이다.

도면

도면1

