

특 허 법 원

제 4 부

판 결

사 건 2024허12425 등록무효(특)

원 고 A

일본국

대표자 B

소송대리인 변호사 강경태, 이시열

변리사 이유리

소송복대리인 변리사 기아영

피 고 주식회사 C

소송대리인 법무법인 그루제일 담당변호사 정영선

변리사 심미성

변 론 종 결 2025. 6. 12.

판 결 선 고 2025. 8. 28.

주 문

1. 원고의 청구를 기각한다.
2. 소송비용은 원고가 부담한다.

청 구 취 지

특허심판원이 2024. 3. 28. 2023당2854호 사건에 관하여 한 심결을 취소한다.

이 유

1. 기초사실

가. 이 사건 특허발명(갑 제2호증)

- 1) 발명의 명칭: 고순도의 퀴놀린 유도체 및 이를 제조하는 방법
- 2) 국제출원일/ 우선권주장일/ 번역문제출일/ 등록일/ 등록번호: 2015. 8. 26./ 2014. 8. 28., 2015. 2. 25./ 2021. 11. 17./ 2023. 3. 17./ 제2512940호

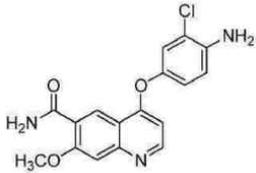
3) 청구범위¹⁾

【청구항 1】 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물의 메탄설폰산 염의 함량이 98.0 질량% 이상이고,

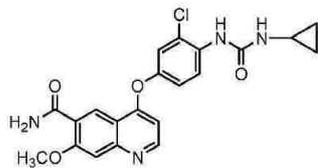
하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물의 함량이 183 질량ppm(ppm by mass) 이하인, 종양을 치료하기 위한 조성물(이하 '이 사건 제1항 발명'이라 하고, 나머지 청구항도 같은 방식으로 부르며, 이 사건 제1, 2, 3항 발명을 통틀어서는 '이 사건 특허발명'이라 한다).

1) 이 사건 특허발명과 선행발명의 청구범위, 발명의 내용 등은 맞춤법이나 띄어쓰기 부분은 고려하지 않고 명세서에 기재된 대로 설시함을 원칙으로 한다. 외국어 문헌의 경우 제출된 번역문을 기준으로 하되 일부 표현은 원문에 충실한 표현으로 다시 기재한다.

[화학식 I]



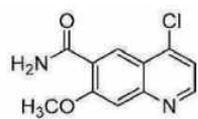
[화학식 IV]



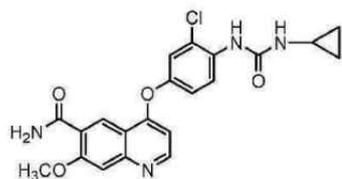
【청구항 2】 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물의 메탄설폰산 염의 함량이 98.0 질량% 이상이고,

하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물의 함량이 60 질량ppm 이하인, 증양을 치료 하기 위한 조성물.

[화학식 A-1]



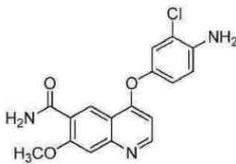
[화학식 IV]



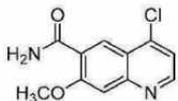
【청구항 3】 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물의 메탄설폰산 염의 함량이 98.0 질량% 이상이고,

하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물의 함량이 183 질량ppm 이하이고,
하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물의 함량이 60 질량ppm 이하인, 종양을 치료하기 위한 조성물.

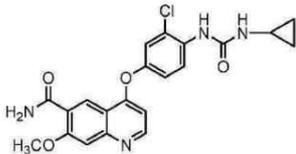
[화학식 I]



[화학식 A-1]



[화학식 IV]



4) 발명의 주요 내용

[별지 1] 기재와 같다.

나. 선행발명들

1) 선행발명 1(갑 제4호증)은 2003. 5. 22. 공개특허공보 제2003-0040522호로 공개된 "질소 함유 방향환 유도체"에 관한 것으로 주요 내용은 [별지 2] 기재와 같다.

2) 선행발명 2(갑 제5호증)는 2006. 11. 2. 공개특허공보 제2006-0113759호로 공개된 "4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복

사미드의 염 또는 그 용매화물의 결정 및 이들의 제조 방법"에 관한 것으로 주요 내용은 [별지 3] 기재와 같다.

다. 심결의 경위

1) 피고는 2023. 8. 24. 특허심판원에 원고를 상대로 '이 사건 특허발명은 그 신규성 및 진보성이 부정된다.'라고 주장하면서 무효심판을 청구하였다(이하 '이 사건 심판 청구'라고 한다).

2) 특허심판원은 이 사건 심판청구를 2023당2854호로 심리하여, 2024. 3. 28. '이 사건 특허발명은 비교대상발명 1 또는 2)에 의하여 신규성 및 진보성이 부정된다.'라는 이유로, 피고의 이 사건 심판청구를 인용하는 심결(이하 '이 사건 심결'이라 한다)을 하였다.

[인정 근거] 다툼 없는 사실, 갑 제1 내지 5호증의 각 기재, 변론 전체의 취지

2. 당사자들 주장의 요지

가. 원고

1) 신규성에 관하여

선행발명 1 및 2에는 이 사건 특허발명에서 특정한 순도 및 불순물 함량을 갖는 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 제공하는 것이 내재적으로 개시되어 있다고 볼 수 없고, 선행발명 1 및 2에 개시된 제조방법이나 일반적인 정제 수단으로는 위와 같은 함량 수준을 갖는 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 얻을 수도 없다.

2) 진보성에 관하여

선행발명 1 및 2에는 각각 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염에서 화합물 (I) 및 (A-1)을

2) 이 사건 선행발명 1, 2와 같다.

출여야 할 불순물로 인식하거나 이를 이 사건 특허발명의 범위로 줄일 동기가 없고, 선행발명 1, 2 에 각각 개시된 제조방법이나 일반적인 기술상식으로부터는 이 사건 특허발명과 같은 함량을 갖는 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 얻을 수도 없다. 또한 이 사건 특허발명은 유전독성 물질의 위해성이 저감되어 안전하고 유효한 약물을 제공하는 것으로서 선행발명 1, 2로부터 쉽게 예측할 수 없는 현저한 효과를 나타낸다.

3) 명세서 기재요건에 관하여

이 사건 특허발명의 명세서에는 기술적 과제를 해결하기 위한 구체적인 수단이 명확하게 기재되어 있고, 이 사건 특허발명의 조성물을 제조 및 확인하는 구체적인 실시예도 기재되어 있으므로, 이 사건 특허발명은 특허법 제42조 제3항 및 제4항 제1호에 따른 명세서 기재요건을 충족한다.

나. 피고

1) 신규성에 관하여

이 사건 특허발명은 실질적으로 순수한 100% 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 청구범위에 포함하므로 이는 선행발명 1 또는 선행발명 2에 명시적으로 개시되어 있고, 이 사건 특허발명에서 특정한 순도 및 불순물 함량 수준은 선행발명 1 또는 2의 제조방법을 수행할 때 내재적으로 달성될 수 있거나 일반적인 정제 수단으로도 달성될 수 있다.

2) 진보성에 관하여

약학적 조성물을 제조함에 있어 불순물의 함량을 감소시키고 순도를 높이는 것은 일반적인 기술적 과제로서 이 사건 특허발명에 목적의 특이성이 있다고 볼 수 없고, 이 사건 특허발명에서 특정한 순도 및 불순물 함량 수준을 달성하기 위한 과제 해결

수단은 그 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 사람(이하 '통상의 기술자'라고 한다)이 선택할 수 있는 범위 내에 있어 선행발명 1 또는 선행발명 2로부터 불순물인 화합물 화합물 (I) 및 (A-1)의 함량을 감소시켜 이 사건 특허발명의 각 청구항에서 한정된 순도에 관한 구성의 곤란성이 인정되지 않으며, 이 사건 특허발명은 선행발명들에 비하여 효과의 현저성도 인정되지 않는다.

3) 명세서 기재요건에 관하여

이 사건 특허발명 고유의 과제 해결수단이 일의적으로 특정되지 않고, 원고가 주장하는 반응조건 등과 같은 과제 해결수단은 이 사건 특허발명 명세서의 명시적 기재와도 모순된다. 따라서 통상의 기술자는 명세서의 기재만으로는 이 사건 특허발명의 목적달성을 위한 필수적인 과제해결 수단을 알 수 없으므로, 특허법 제42조 제3항에 따른 명세서 기재요건을 충족하지 못한다.

또한 이 사건 특허발명의 청구범위에 포함되는 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염에 대한 순도 범위는 100% 순도도 포함하는 것으로 이 사건 특허발명에 의해 달성된 순도보다 더 높은 순도는 이 사건 특허발명의 명세서 기재에 의해 뒷받침되지 않으므로, 이 사건 특허발명은 특허법 제42조 제4항 제1호에 따른 명세서 기재요건도 충족하지 못한다.

3. 이 사건 심결의 위법 여부에 대한 판단

이 사건 제1 내지 3항 발명은 모두 독립항이고, 이 사건 제3항 발명은 이 사건 제1, 2항 발명의 모든 구성요소를 포함하고 있으므로, 이하에서는 이 사건 제3항 발명을 중심으로 신규성 및 진보성을 판단한다.

가. 구성요소의 대비

1) 이 사건 제3항 발명과 선행발명 1

구성 요소	이 사건 제3항 발명	선행발명 1
1	<p>하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물(이하 '화합물 (IV)'라 한다)의 메탄설폰산 염의 함량이 98.0 질량% 이상이고,</p>	<p>○ 화합물 (IV)의 제조에 개시: 실시에 368. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 실시에 11과 같은 식의 수법에 의해, 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트...와 시클로프로필아민으로부터 표제 화합물...을 백색 결정으로서 얻었다. (188 내지 189면)</p> <p>○ 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염 개시 본 명세서에 있어서 「약리학적으로 허용할 수 있는 염」으로서, 특별히 종류는 한정되지 않지만, 예를 들면... 메탄술폰산염...등을 예로 들 수 있다. (49면 5번째 단락)</p> <p>○ 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염의 함량 기재 없음</p>
2	<p>하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물(이하 '화합물 (I)'이라 한다)의 함량이 183 질량ppm 이하이고,</p>	<p>○ 화합물 (I) → 화합물(III)의 제조공정 개시: 제조예 368-1 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트 제조예 17과 같은 방법으로 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드...로부터 표제 화합물...을 담갈색 결정으로서 얻었다. (189면)</p> <p>○ 화합물 (I)의 함량 기재 없음</p>
3	<p>하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물(이하 '화합물 (A-1)'이라 한다)의 함량이 60 질량ppm 이하인,</p>	<p>○ 화합물 (A-1) → 화합물(I)의 제조공정 개시: 제조예 366-1. 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 4-아미노-3-클로로페놀...을 디메틸설폭시드...에 용해시키고, 실온에서 수소화나트륨...을 서서히 가하여 30분간 교반했다. 제조예 152-3에서 얻어진 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드...를 가하여, 100°C에서 2시간동</p>

		안 교반하에 가열했다. ... 표제 화합물...을 담갈색 결정으로서 얻었다. (188면) ○ 화합물 (A-1)의 함량 기재 없음
4	종양을 치료하기 위한 조성물.	본 발명 화합물은 혈관 신생 저해 작용이 유효한 질환에 대한 예방·치료제, 혈관 신생 저해제, 항종양제 ... 혈관 신생 저해 작용에 기초한 항종양제 로서도 유용하다. (354면)

2) 이 사건 제3항 발명과 선행발명 2

구성 요소	이 사건 제3항 발명	선행발명 2
1	하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물(이하 ' 화합물 (IV) '라 한다)의 메탄설폰산염의 함량이 98.0 질량% 이상이고,	○ 화합물 (IV) 의 제조에 개시: 제조예 1. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 의 제조(1) 국제공개 제02/32872호 팜플렛에 기재한 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르밤산염...을 N,N-디메틸포름아미드...에 용해하고, 질소 분위기하에서 반응액에 시클로프로필아민...을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. ... 표기 결정...을 얻었다. (17면) ○ 화합물 (IV) → 화합물 (IV)의 메탄설폰산염 개시(실시에 5 내지 7): 실시에 5. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄설폰산염의 결정(A) (20면) ○ 화합물 (IV)의 메탄설폰산염의 순도 기재 없음
2	하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물(이하 ' 화합물 (I) '이라 한다)의 함량이 183 질량ppm 이하이고,	○ 상기 제조예 1에서 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르밤산염의 출발물질 을 제조하는 방법으로 선행발명 1(국제공개 제02/32872호)을 인용함. ³⁾ ○ 화합물 (I)의 함량 기재 없음

3	<p>하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물(이하 '화합물 (A-1)')이라 한다)의 함량이 60 질량ppm 이하인,</p>	<p>○ 상기 제조예 1에서 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르밤산염의 출발물질을 제조하는 방법으로 선행발명 1(국제공개 제02/32872호)을 인용함</p> <p>○ 화합물 (A-1) → 화합물(IV)의 제조공정 개시: 제조예 3. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드{화합물(IV)에 해당}의 제조(3) 질소 분위기하에서 반응 용기에 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드...를 순차 투입하였다. 그 후, ... 표기 화합물 7.78 kg을 얻었다(수율 96.3%). (18면)</p> <p>○ 화합물 (A-1)의 함량 기재 없음</p>
4	<p>증양을 치료하기 위한 조성물.</p>	<p>본 발명 화합물은 혈관 신생 저해 작용이 유효한 질환에 대한 예방·치료제, 혈관 신생 저해제, 항증양제 ... 혈관 신생 저해 작용에 기초한 항증양제로서도 유용하다. (354면)</p>

나. 공통점 및 차이점

이 사건 제3항 발명과 선행발명 1 및 선행발명 2는 모두 화합물 (IV)의 메탄설폰산염과 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)을 포함하는 증양 치료 용도의 조성물이라는 점에서 동일하다. 그러나 이 사건 제3항 발명은 화합물 (IV)의 메탄설폰산염의 순도를 98.0 질량% 이상, 화합물 (I)의 함량을 183 질량ppm 이하, 화합물 (A-1)의 함량을 60 질량ppm 이하로 한정된 반면, 선행발명 1과 선행발명 2는 모두 위 각 화합물의 순도 및 함량을 한정하지 아니하였다는 점에서 차이(이하 '**차이점**'이라 한다)가 있다.

다. 이 사건 제3항 발명의 신규성 부정 여부

3) 선행발명 2의 '제조예 1'에는, 화합물 (III)에 대응되는 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르밤산염을 시클로프로필아민과 반응시켜, 화합물 (IV)에 대응되는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드를 제조하는 예가 기재되어 있고, 위 화합물 (III)에 대응되는 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르밤산염은 선행발명 1인 국제 공개 제02/32872호에 기재된 것이라는 기재가 있다(갑 제5호 증의 17면 참조).

1) 관련 법리

구성요소의 범위를 수치로써 한정하여 표현한 특허발명이 그 출원 전에 공지된 발명과 비교하여 수치한정의 유무 또는 범위에서만 차이가 있는 경우, 그 한정된 수치범위가 공지된 발명에 구체적으로 나타나 있거나, 그렇지 않더라도 그러한 수치한정이 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단에 불과하고 이에 따른 새로운 효과도 발생하지 않는다면 그 특허발명은 신규성이 부정된다(대법원 2013. 5. 24. 선고 2011후2015 판결 등 참조). 반대로 수치가 한정된 화합물의 특허발명에 있어서 공지된 정제기술에 의하더라도 특허발명에서 한정된 순도의 화합물을 얻을 수 없었고, 그 특허발명에서 비로소 그러한 순도의 화합물을 얻는 기술을 개시하였다면, 그러한 화합물 순도의 한정은 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단으로 볼 수 없으므로 그 특허발명은 선행발명에 의하여 신규성이 부정되지 아니 한다(특허법원 2017. 7. 14. 선고 2017허1373 판결⁴⁾).

2) 구체적 판단

가) 이 사건 제3항 발명이 선행발명 1 또는 2에 명시적으로 개시되어 있는지 여부

피고는, 이 사건 제3항 발명에서 특정한 "98.0 질량% 이상"이라는 수치범위에는 100% 순도도 포함되므로, 실질적으로 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염 자체를 청구하는 것과 같고, 이는 선행발명 1 또는 2에 명시적으로 개시되어 있다고 주장한다.

그러나 화합물의 합성공정에 있어 순도 100%를 실현하는 것은 기술적 제약이나 불가피한 불순물의 존재 가능성 등으로 인해 사실상 달성하기 어렵고, 통상의 기술자 역시 이러한 기술적 한계를 인식하고 있다. 순도 98.0 질량% 이상의 화합물 (IV)의 메

4) 상고기간 도과로 그대로 확정되었다.

탄설펀산 염, 183 질량ppm 이하의 화합물 (I), 60 질량ppm 이하의 화합물 (A-1)을 포함하는 이 사건 제3항 발명의 조성물은, 위 각 수치범위에 기술적으로 실현 가능한 범위 내에서의 내재적 상한과 하한이 모두 존재한다고 봄이 타당하다. 그런데 선행발명 1 또는 선행발명 2에는 이 사건 제3항 발명이 한정하고 있는 화합물 (IV)의 메탄설펀산 염의 순도, 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 각 함량에 관한 기재가 없으므로 이 사건 제3항 발명의 조성물이 명시적으로 개시되어 있다고 보기는 어렵다.

따라서 위 수치범위에 순도 100%를 갖는 화합물 (IV)의 메탄설펀산 염을 포함하는 것을 전제로 한 피고의 이 부분 주장은 받아들이지 않는다.

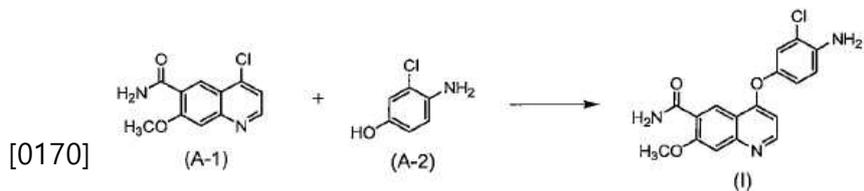
나) 이 사건 특허발명에서 비로소 이 사건 제3항 발명이 한정하고 있는 순도 및 함량의 화합물을 얻는 기술이 개시되었는지 여부

앞에서 본 바와 같이 선행발명 1 또는 2는 이 사건 제3항 발명이 한정된 화합물의 순도 및 함량에 관해 기재하고 있지는 않으나, 해당 화합물을 포함하는 조성물 자체와 그 합성공정은 개시하고 있다. 따라서 이 사건 제3항 발명에서 한정된 순도 및 함량의 수준을 공지된 정제기술로는 실현할 수 없고, 이 사건 특허발명에서 비로소 이를 실현할 수 있는 기술이 개시된 경우에 해당되는 경우에 한하여 이 사건 제3항 발명의 신규성을 인정할 수 있다.

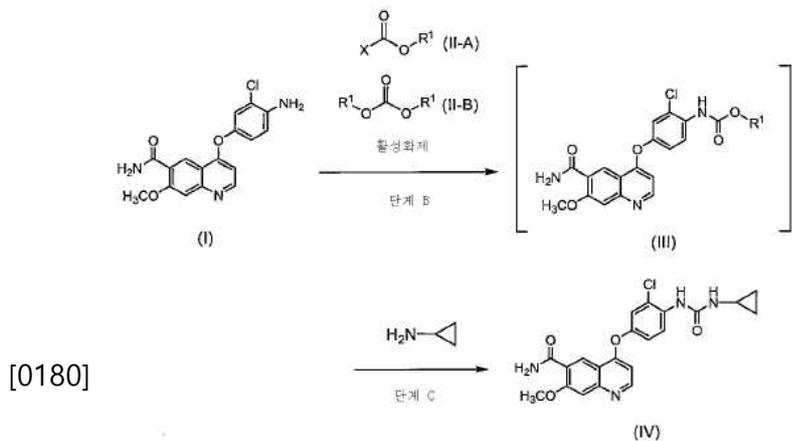
그러나 다음과 같은 사실과 사정에 비추어 보면, 이 사건 제3항 발명에서 한정된 순도 및 함량의 수준은 선행발명 1 또는 2, 공지된 정제기술로도 실현 가능한 수준으로 봄이 타당하고, 이 사건 특허발명에서 비로소 이를 실현할 수 있는 기술이 개시된 경우에 해당한다고 볼 수 없다. 따라서 이 사건 제3항 발명은 선행발명 1 또는 2와 대비하여 신규성이 인정된다고 보기 어렵다.

(1) 이 사건 특허발명의 명세서에 따르면, 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염은 화합물 (A-1)과 화합물 (I)을 출발물질 및 중간체로 하여, 아래 표 기재 '단계 A → B → C → D'의 다단계 합성공정⁵⁾을 통해 제조된다.

이 사건 특허발명(갑 제2호증)
<p>[0020] 본 발명자들은, 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염이 특허문헌 1 내지 특허문헌 5에서 기술된 제조 방법의 사용에 의해 형성되는 경우에, 생성물은 불순물로서 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물, 하기 화학식 (C-1)으로 표현되는 화합물 등을 함유하고, 크로마토그래피(chromatography) 및 결정화(crystallization)와 같은 통상적인 정제 방법에 의해 이러한 불순물들을 제거하는 것이 어렵다는 것을 발견하였다:</p>
<p>[0122] [23] 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방법으로서,</p>
<p>[0123] 염기의 존재 하에 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물을 화학식 (A-2)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염과 반응시킨 후에, 반응 용액에 함수 유기 용매를 도입함으로써 반응 용액으로부터 화학식 (I)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염을 침전 시키고 분리시키는 단계 A;</p>
<p>[0124] 염기의 존재 하에 단계 A에서 수득된 화학식 (I)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염을 화학식 (II-A) 또는 화학식 (II-B)으로 표현되는 화합물과 반응시켜 화학식 (III)으로 표현되는 화합물을 수득하는 단계 B; 및</p>
<p>[0125] 단계 B에서 수득된 화학식 (III)으로 표현되는 화합물을 분리 없이 시클로프로필아민과 반응시킨 후에, 반응 용액에 함수 유기 용매를 도입함으로써 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염을 침전시키고 분리시키는 단계 C를 포함하는 방법:</p>
<p>[0139] [24] [23]에 있어서, 단계 C에서 수득된 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물을 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물의 염으로 변환시키는 단계 D를 추가로 포함하는 방법.</p>
<p>[0140] [25] [24]에 있어서, 단계 D에서 수득된 염이 메탄설포네이트⁶⁾인 방법.</p>
<p>[0153] 본 명세서에서, "화합물 또는 이의 염"은 90 질량% 이상의 화합물을 포함하고 불순물로서 형성될 수 있는 부산물 또는 출발 물질을 포함할 수 있는 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 예를 들어, "화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염"은 90 질량% 이상의 화합물 (IV) 또는 이의 염을 포함하고, 화합물 (I), 화합물 (A-1)와 같은 출발 물질, 및 각 제조 단계에서 형성될 수 있는 화합물 (C-1)과 같은 부산물을 포함할 수 있다.</p>
<p>[0169] 제조 방법 1: 화합물 (I) 또는 이의 염을 제조하는 방법(단계 A)</p>



[0179] 제조 방법 2: 화합물 (IV) 또는 이의 염을 제조하는 방법(단계 B 및 단계 C)



[0200] 단계 D는 단계 C에서 수득된 화합물 (IV)가 염으로 전환되는 단계이다. 화합물 (IV)의 염은 바람직하게, 메탄설포산 염이다.

그런데 앞서 살펴본 바와 같이 선행발명 1 및 2에서도 화합물 (A-1)과 화합물 (I)이 각각 출발물질 및 중간체로, 화합물 (IV)의 메탄설포산 염이 최종 생성물로 개시되어 있고, 이 사건 특허발명과 실질적으로 동일한 다단계 합성공정이 개시되어 있다.

선행발명 1(갑 제4호증)

제조예 366-1

4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드[**화합물 (I)**]⁷⁾

4-아미노-3-클로로페놀(1.213 g, 8.45 mmol)을 디메틸설폭시드(10 ml)에 용해시키고, 실온에서 수소화나트륨(290 mg, 8.45 mmol)을 서서히 가하여 30분간 교반했다. 제조예 152-3에서 얻어진

- 5) 단계 A: 화합물 (A-1)로부터 화합물 (I)을 제조하는 단계
 단계 B: 화합물 (I)로부터 화합물 (III)을 제조하는 단계
 단계 C: 화합물 (III)으로부터 화합물 (IV)를 제조하는 단계
 단계 D: 화합물 (IV)로부터 화합물 (IV)의 메탄설포산 염을 제조하는 단계
- 6) 화합물 (IV)의 메탄설포산 염을 화합물 (IV)의 메탄설포네이트 염으로 표현할 수 있다.

7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드(1.00 g, 4.23 mmol)[**화합물 (A-1)**]를 가하여, 100°C에서 2시간동안 교반하에 가열했다. ... 표제 화합물(1.216 g, 3.54 mmol, 83.7%)을 담갈색 결정으로서 얻었다.

→ [**화합물 (A-1) + 화합물 (A-2) → 화합물 (I); 단계 A에 대응**]

제조예 368-1

페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트[**화합물 (III)**]
제조예 17과 같은 방법으로 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (600 mg, 1.745 mmol)[**화합물 (I)**]로부터 표제 화합물(708 mg, 1.526 mmol, 87.4%)을 담갈색 결정으로서 얻었다.

제조예 17

페닐 N-(4-(6-시아노-7-(2-메톡시에톡시)-4-퀴놀릴)옥시페닐)카르바메이트

제조예 10에 의해 생성된 4-(4-아미노페녹시)-6-시아노-7-(2-메톡시에톡시)퀴놀린(3.354 g, 10.0 mmol)을 질소 분위기하에서, 디메틸포름아미드(35 ml)에 용해시킨 후, 빙수욕 냉각하고, 피리딘(2.43 ml, 30.0 mmol), 페닐 클로로포르메이트(1.38 ml, 11.0 mmol)을 순차적으로 가하여, 실온에서 3시간동안 교반했다. ... 표제 화합물(4.334 g, 9.52 mmol, 95.2%)을 얻었다.

→ [**화합물 (I) + 화합물 (II-A) → 화합물 (III); 단계 B에 대응**].

실시에 368

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 [**화합물 (IV)**]

실시에 11과 같은 식의 수법에 의해, 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트(70 mg, 0.15 mmol)[**화합물 (III)**]와 시클로프로필아민으로부터 표제 화합물(22.4 mg, 0.052 mmol, 34.8%)을 백색 결정으로서 얻었다.

→ [**화합물 (III) + 시클로프로필아민 → 화합물 (IV); 단계 C에 대응**].

(49면)

본 명세서에 있어서 「약리학적으로 허용할 수 있는 염」으로서, 특별히 종류는 한정되지 않지만, 예를 들면 염산염, 황산염, 탄산염, 중탄산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등의 무기산의 부가염; 초산염, 말레인산염, 젖산염, 타르타르산염, 트리플루오로초산염 등의 유기카르복실산의 부가염; 메탄술폰산염, 히드록시메탄술폰산염, 히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 타우린염 등의 유기 술폰산의 부가염; 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 프로카인염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노)메탄염, 페네틸벤질아민염 등의 아민의 부가

염; 아르기닌염, 리신염, 세린염, 글리신염, 아스파라긴산염, 글루타민산염 등의 아미노산의 부가염 등을 예로 들 수 있다.

→ [화합물 (IV) → 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염; 단계 D에 대응]

선행발명 2(갑 제5호증)

제조예 1.

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 [화합물 (IV)]의 제조(1)

국제 공개 제02/32872호 팜플렛(선행발명 1)에 기재한 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르복산염(17.5 g, 37.7 mmol) [화합물 (III)]을 N,N-디메틸포름아미드(350 ml)에 용해하고, 질소 분위기하에서 반응액에 시클로프로필아민(6.53 ml, 94.25 mmol)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물(1.75 l)에 첨가하고 교반하였다. 석출한 조결정을 여과하여 취하고, 물로 세정한 후, 70°C에서 50분간 건조시켰다. 얻어진 조결정에 에탄올(300 ml)을 첨가하고 약 30분간 가열 환류하여 용해시키고, 그 후, 교반하에서 하룻밤에 걸쳐 실온까지 서서히 냉각시켰다. 석출한 결정을 여과하여 취한 후, 흡인 건조시키고, 70°C에서 8시간 더 건조 시켜 표기 결정(12.91 g, 80.2%)을 얻었다.

→ [화합물 (I) + 화합물 (II-A) → 화합물 (III); 단계 B까지 선행발명 1을 원용, 화합물 (III) + 시클로프로필아민 → 화합물 (IV); 단계 C에 대응].

(2면)

본 발명의 목적은 의약품으로서의 유용성이 높은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 염 또는 그 용매화물의 결정 및 이들의 제조 방법을 제공하는 것에 있다. 상기 목적을 달성하기 위해서 본 발명은 하기 <1> 내지 <50>을 제공한다.

<1> 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 [화합물 (IV)]의 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔술폰산염, 황산염, 메탄술폰산염 혹은 에탄술폰산염 또는 이들의 용매화물의 결정.

→ [화합물 (IV) → 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염; 단계 D에 대응]

(2) 이에 대하여 원고는, 다단계 합성공정에 '원-포트 반응⁸⁾을 채택하여 다음과

같은 반응조건 ① 내지 ⑤를 모두 적용하는 제조방법'을 통해야만 비로소 이 사건 제3

7) []은 이 사건 특허발명에 대응하는 선행발명의 구성요소이다(이하 같다).

8) '원-포트 반응'은 하나의 반응 용기 내에서 여러 반응 단계를 연속적으로 수행하여 최종 생성물을 얻는 합성 방법을 의미하며, 이 과정에서 중간 생성물을 분리하거나 정제하지 않고, 다음 반응 단계로 바로 진행한다.

항 발명이 한정된 순도 및 함량의 화합물을 포함하는 조성물을 얻을 수 있었고, 이러한 방법은 선행발명 1 및 2에는 개시되어 있지 않으므로, 이 사건 제3항 발명은 신규성이 부정되지 아니한다고 주장한다.

반응 조건
① 단계 A에서 염기로서 칼륨히드록사이드(KOH)를 사용
② 단계 B에서 물의 양을 조절
③ 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용
④ 단계 D 이전에 화합물 (IV)의 재결정화를 수행
⑤ 메탄설폰산을 최소 필요량으로 나누고 이를 단계 D에서 화합물 (IV)와 혼합

그러나 다음과 같은 이유에서 원고의 위 주장은 받아들이기 어렵다.

(가) 이 사건 제3항 발명은 특정한 제조방법이나 정제수단에 의해 한정된 방법 발명이 아니라, 최종적으로 수득되는 조성물의 화학적 구성(즉, 순도 및 불순물 함량)을 한정하고 있는 물질발명이고, 이 사건 특허발명의 명세서에서도 98.0 질량% 이상의 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 얻기 위한 기술적 수단에 대하여 원고의 주장과 같은 반응 조건 ① 내지 ⑤를 구체적인 제조방법으로 한정하고 있지 않다. 다만, 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량을 낮추기 위한 수단으로는, "화합물 (IV)의 메탄설포네이트 중의 화합물 (I)의 함량은 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용함으로써(반응조건 ③), 또는 화합물 (IV)의 메탄설포네이트가 합성되기 전에 화합물 (IV)의 재결정화를 수행함으로써(반응조건 ④) 183 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다."(갑 제2호증 단락 [0223]), "본 발명에 따른 제조 방법에 따르면, 화합물 (IV) 또는 이의 염 중 화합물 (A-1)의 함량은 단계 A로부터 단계 B를 통해 단계 C까지의 다단계 합성 경로를 거침으로써 감소될 수 있다."(갑 제2호증 단락 [0224]), "화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량은 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용함으로써, 또는 최소 필요량의 메탄

설펜산을 나누고 화합물 (IV)의 염이 단계 D에서 합성될 때 소정 양을 화합물 (IV)와 혼합함으로써(반응조건 ⑤) 추가로 감소될 수 있다."라는 기재만이 확인될 뿐이다.

(나) 그런데 앞에서 살펴본 바와 같이 선행발명 1 또는 2에는 이미 이 사건 제3항 발명과 동일한 출발물질, 중간체, 최종 생성물 및 그 다단계 합성공정까지 개시되어 있고, 반응조건 ③, ④와 같이 반응물질인 시클로프로필아민을 과량 사용하거나 최종 생성물의 재결정화를 수행하는 방법은 유기화학 분야에서 화합물의 순도나 수율을 높이기 위하여 널리 쓰이는 방식이므로, 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지·관용의 수단에 해당한다.

(다) 이 사건 특허발명의 실시예 1 내지 3에 따르면, 원고가 주장하는 제조방법을 적용하여 수득한 화합물 (IV)의 메탄설펜산 염은 순도 99.3 질량%를 나타내고, 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량도 이 사건 제3항 발명이 한정된 수치 범위를 충족하는 것으로 확인되기는 한다(갑 제2호증 단락 [0306], [0307], [0335]).

그런데 이 사건 특허발명의 명세서에는, 원고가 주장하는 반응조건 ① 내지 ⑤를 모두 적용한 "로트 9 내지 10"뿐 아니라, 반응조건 ⑤를 적용하지 않은 "로트 5 내지 8", 나아가 반응조건 ① 내지 ⑤를 전혀 적용하지 않은 "로트 2 내지 4"에서도 화합물 (I)의 함량이 이 사건 제3항 발명이 한정된 수치범위인 183 질량ppm 이하를 충족하고 있음이 확인된다(갑 제2호증 단락 [0229] 내지 [0232], 표 1 및 2 참조).

이 사건 특허발명(갑 제2호증)
[0229] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC 이하로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 합리적으로 실행 가능한 한 낮은(As Low As Reasonably Practicable; ALARP) 수준, 즉 제조 로트(production lot) 1 내지 제조 로트 8의 측정치의 평균을 기초로 하여 350 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다. 본 발명

의 제조 방법의 일 구현예에 따르면, 표 1에 나타난 바와 같이, 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트에 함유된 화합물 (I)의 함량은 350 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다. 특히, 화합물 (I)의 함량은 로트 5 내지 로트 8에서 단계 A에서의 염기로서 칼륨 히드록사이드를 사용하고 추가적으로 단계 A 후 이의 무수물의 결정으로서 화합물 (I)을 분리시키는 것, 및 로트 6 내지 로트 8에서 단계 B에서의 반응 용액에 물을 첨가하고 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용하고 로트 5 내지 로트 8에서 단계 D 이전에 화합물(IV)의 재결정화를 수행하는 것 등을 적절하게 결합시킴으로써 350 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다.

표 1

로트	화합물 (I) ^a
1	280
2	180
3	171
4	173
5	61
6	120
7	118
8	114
평균	152.1
표준 편차	65.3
평균 + 신뢰 구간의 상한치 ^b	348
수용 기준	≤350

[0230]

단위: 질량 ppm

^a 정량 한계(하한치)는 7 질량 ppm 이다.

^b 신뢰 구간의 상한치 = 배치 분석 데이터의 표준 편차의 3 배

[0231] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 합리적으로 실행 가능한 한 낮은(ALARP) 수준, 즉 제조 로트 5 내지 제조 로트 10의 측정치의 평균을 기초로 하여 183 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다. 특히, 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트에 함유된 화합물 (I)의 함량은 로트 5 내지 로트 10에서 단계 A에서의 염기로서 칼륨 히드록사이드를 사용하고 추가적으로 단계 A 이후 이의 무수물의 결정으로서 화합물 (I)을 분리시키고 로트 6 내지 로트 10에서 단계 B에서의 반응 용액에 물을 첨가하는 것, 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용하고 로트 5 내지 로트 10에서 단계 D 이전에 화합물 (IV)의 재결정화를 수행하는 것, 및 메탄설폰산을 나누고 이를 로트 9 및 로트 10에서 단계 D에서 화합물 (IV)와 혼합하는 것 등을 적절하게 결합시킴으로써 표 2에 나타난 바와 같이 183 질량ppm 이하까지 추가로 감소될 수 있다.

표 2

로트	화합물 (I) ^a
5	61
6	120
7	118
8	114
9	93
10	52
평균	93.0
표준 편차	30
평균 + 신뢰 구간의 상한치 ^b	183
수용 기준	≤183

[0232]

단위: 질량 ppm

^a 정량 한계(하한치)는 7 질량 ppm 이다.

^b 신뢰 구간의 상한치 = 배치 분석 데이터의 표준 편차의 3 배

또한 원고가 제출한 이 사건 제3항 발명의 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 유효성분으로 포함하는 렌비마 캡슐 허가자료인 '원료 의약품의 배치 분석 자료'(갑 제18호증) 중 'Table 3.2.S.4.4-3, GMP No. 5th-8th'에 따르면, "GMP No. 6th-8th"에서 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량이 각 183 질량ppm 이하, 60 질량ppm 이하로 확인되어 모두 이 사건 제3항 발명이 한정하고 있는 수치범위를 충족함을 알 수 있다.⁹⁾ 그런데 위 "GMP No. 5th-8th"는 원고의 주장에 따르면 이 사건 특허발명의 명세서 표 1에 기재된 로트 1 내지 4에 해당하는 것으로서, 반응조건 ① 내지 ⑤를 적용하지 않은 상태에서 '원-포트 반응'만을 사용하여 제조된 것이다.¹⁰⁾

갑 제18호증

5면 표 3.2.S.4.4-3 2세대 제조 방법으로 제조된 렌바티닙 메실레이트의 배치 분석

로트 번호	18ZP0101	193P0301	195P2501	195P2502	
GMP 번호	5번째	6번째	7번째	8번째	
제조 날짜	2009.06.06.	2009.04.10.	2009.06.26.	2009.06.26.	
시험 항목	허용 기준	시험 결과			
...	
유전독성	ER-236274-00: ≤60ppm	26	≤12	31	31
불순물	ER-227640-00: ≤183ppm	280 ^b	180	171	173
...	
순도 분석 (HPLC)	98.0% 내지 102.0% (메실레이트, 무수물 기준)	99.9	100.3	99.7	99.9

9) 해당표에서 화합물 (A-1)과 화합물 (I)은 가 유전독성불순물 "ER-236274-00"과 "ER-227640-00"이다.

결국, 이 사건 특허명세서 및 원고가 제출한 허가자료에 따르면, 원고가 주장하는 반응조건 ① 내지 ⑤를 모두 적용하지 않더라도 이 사건 제3항 발명이 정한 함량 범위의 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 얻는 것이 가능하다. 또한 이 사건 제3항 발명이 함량 범위만을 한정하고 있을 뿐 재현율이나 수득율을 한정하고 있지 않은 점까지 고려하면, 반응조건 ① 내지 ⑤를 모두 적용한 제조방법만이 이 사건 제3항 발명에서 정한 함량 범위를 달성하기 위한 필수적 수단이라고 볼 수도 없다.

(라) 원고는, 이 사건 특허발명은 다단계 합성공정을 택하면서도 단계 B에서 화합물 (III)을 분리하지 않는 '원-포트 반응'을 사용하는데(갑 제2호증 단락 [0181]), 위와 같은 방식은 일반적으로 화학반응의 수율을 높이기 위한 기술 수단이면서 단계별로 생성된 불순물이 제거되지 않은 채 누적될 우려가 있는 방식에 해당되어, 통상의 기술자가 고순도 화합물을 얻기 위하여 원 포트 반응을 채택하기는 어렵다고 주장한다.

그러나 원-포트 반응은 통상의 기술자가 화학 수율을 높일 수 있어 화학반응의 효율성을 개선하기 위해 화합물 합성공정에서 널리 활용되는 방법에 해당하고¹¹⁾, 원고의 주장¹²⁾ 및 원고가 제출한 갑 제13호증 기재¹³⁾에 의하더라도, 원-포트 반응이 공정의 효율성 제고에 기여함이 인정되며, 원고가 제출한 갑 제19호증의 기재만으로는

10) 원고 2025. 2. 24.자 준비서면 3 내지 4면 참조.

11) 원 포트 반응: 2단계 이상의 반응과정에 의해 목표 화합물을 합성하는 경우, 도중 각 단계의 생성물(중간 생성물)을 단리 정제함이 없이 하나의 반응용기 속에서 다음 단계의 반응물을 가하여 반응시키는 방법을 계속적으로 하여 목표 화합물을 얻는 합성조작. 중간 생성물의 단리 정제에 따른 물질의 손실을 피할 수 있으므로 부생물이 다음 단계의 반응을 방해하지 않는 한, 하나하나 중간 생성물을 단리 정제하여 다음 단계로 진행하는 방법에 비해 모든 수율이 향상되는 것이 일반적이다(네이버 지식백과, 화학용어사전).

12) 원고 2024. 9. 10.자 준비서면 16면 참조.

13) 분리 공정을 제거하면 단계 수가 효과적으로 줄어들며, 이는 일반적으로 증류, 여과, 결정화 및 건조와 같은 단위 작업이 포함된 공정에서 사이클 타임(cycle time)과 용매 사용량을 감소시키는 결과를 가져온다. 그러나 이러한 방식이 반드시 전체 수율을 향상시키거나 합성 경로의 바람직함을 증가시키는 것은 아니며, 여러 단계를 하나로 합치는 과정에서 제품 품질을 개선할 수 있는 추가적인 관리 지점을 희생하는 경우가 자주 발생한다(원문: Elimination of such an isolation does effectively reduce the step count(telescoping), with the usual consequence of decreased cycle time and solvent usage, contributed by unit operations including distillations, filtrations, crystallization, and drying. However, this practice does not necessarily improve the overall yield (vide infra) or the desirability of the synthetic route, and quite often piling steps together sacrifices additional control points for improving product quality.).

순도를 높이기 위한 화합물 합성공정에서는 원-포트 반응 방식이 일반적으로 배제되는 방식이라고 보기는 부족하고, 달리 이를 인정할 만한 증거가 없다. 더구나 이 사건 제3항 발명은 특정한 제조방법이나 정제수단에 의해 한정된 방법발명이 아닌 물질발명이므로, 설령 통상의 기술자가 정제보다는 반응 시간 단축이나 공정 간소화 등의 목적을 위해 원-포트 반응 방식을 채택하여 화합물 (I)에서 출발하여 화합물 (III)을 거쳐 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 제조하는 다단계 합성공정을 수행하여 이를 통해 이 사건 제3항 발명의 조성물을 얻을 수 있었다면 이는 이 사건 특허의 우선일 당시 적절히 선택할 수 있었던 주지·관용 수단을 이용한 것에 불과하므로, 이 사건 특허발명의 신규성이 부정된다고 봄이 타당하다.

(마) 원고는, 이 사건 특허발명의 명세서 표 6에 따르면, 특허문헌 4(선행발명 2에 해당)의 생산예 314) 방법으로 제조된 화합물 (IV) 중 화합물 (A-1)의 함량이 "1311 질량ppm"이고(갑 제2호증 단락 [0303]), 이 사건 특허발명의 심사 과정에서 제출된 추가 데이터에 따르면, 선행발명 2의 제조예 2, 3 및 실시예 7의 방법으로 제조된 화합물 (IV) 중 화합물 (I)의 함량은 "256 내지 373 질량ppm"이며, 화합물 (A-1)의 함량은 "408 내지 830 질량ppm"이므로(갑 제6호증 10 내지 11면), 이에 의하면, 선행발명 2의 제조방법으로는 이 사건 제3항 발명이 한정된 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량 범위를 충족하는 조성물을 얻을 수 없다고 주장한다.

또한 이 사건 특허발명의 명세서 표 3에 따르면, 특허문헌 1(선행발명 1에 해당)의 방법으로 제조된 화합물 (IV)는 전체 불순물 함량이 4.5 질량%로, 이는 선행발명 2의 1단계 방법으로 제조된 생성물의 전체 불순물 함량(1.3 질량%)보다 높은 수준이므로

14) 선행발명 2에 기재된 "제조예 3"과 같다.

로, 선행발명 1의 방법으로도 화합물 (A-1)의 함량을 이 사건 제3항 발명이 한정하는 수준으로 달성하기 어렵다고 주장한다.

이 사건 특허발명(갑 제2호증)

표 6

	생산 방법	
	실시에 2	특허 문헌 2, 3, 4 및 5 에 기술된 생산 방법**
화합물 (A-1)의 함량	≤ 20 질량 ppm	1311 질량 ppm

*각각은 반응 용액으로부터의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함
 ** 특허 문헌(참조에 3), 특허 문헌 3(실시에 4), 특허 문헌 4(생산에 3) 및 특허 문헌 5(실시에 1a)에 기술된 생산 방법

표 3

함량		생산 방법		
		실시에 2 ^a	특허 문헌 1 에 기술된 생산 방법 ^b	특허 문헌 2, 3, 4 및 5 에 기술된 생산 방법 ^c
면적 %	전체 불순물	0.355	5.39	1.702
	화합물 (IV)	99.645	94.61	98.298
질량%	전체 불순물	0.17	4.5	1.3
	화합물 (IV)	98.5	91.9	96.3

^a 실시에 2 에서 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함
^b 특허 문헌 1(실시에 368)에 기술된 생산 방법에 의해 수득된 화합물 (IV)를 사용하여 측정함
^c 특허 문헌 2(참조에 3), 특허 문헌 3(실시에 4), 특허 문헌 4(생산에 3) 및 특허 문헌 5(실시에 1a)에 기술된 생산 방법에 의해 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함

추가 데이터(갑 제6호증)

더 나아가, 인용발명 2의 제조예 2, 3 및 실시예 7에 기재된 방법으로 제조된 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염 Lot-1부터 Lot-4에 대해, 본원 명세서의 순도 시험 3에 기재된 측정 방법에 따라 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량을 측정한 결과는 아래 표와 같습니다. ...

<추가데이터: 인용발명 2에 개시된 방법에 의한 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염 중 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량>

	Lot-1	Lot-2	Lot-3	Lot-4
화합물 (IV)	98.0 질량%	98.5 질량%	98.5 질량%	99.1 질량%
화합물 (I)	373 질량 ppm	331 질량 ppm	293 질량 ppm	256 질량 ppm
화합물 (A-1)	633 질량 ppm	651 질량 ppm	830 질량 ppm	408 질량 ppm

그러나 아래와 같은 이유에서, 원고의 주장은 받아들이기 어렵고, 그 밖에 선행발명 1 또는 2에 의해 이 사건 제3항 발명의 순도 및 함량 범위를 충족하는 화합물

을 얻을 수 없다고 단정할 만한 자료도 확인되지 않는다.

① 선행발명 2의 제조예 2, 3¹⁵⁾은 제조예 1과 달리 모두 화합물 (A-1)로부터 단일 단계 합성공정으로 화합물 (IV)를 합성하는 방법{즉, 화합물 (A-1) → 화합물 (IV)}을 개시하고 있는 것으로서, 다단계 합성공정과는 다른 것이다.

선행발명 2(갑 제5호증)
<p>제조예 2. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드[화합물 (IV)]의 제조(2) ...</p> <p>(3) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 제조</p> <p>디메틸설폭시드(20ml)에 <u>7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드[화합물 (A-1)](0.983g), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(1.13 g) 및 탄산세슘(2.71 g)을 첨가하여 70°C에서 23시간 가열 교반하였다. 반응액을 실온으로 되돌린 후, 물(50ml)을 첨가하여 생성된 결정을 여과하여 취함으로써 표기 화합물 1.56 g을 얻었다(수율 88%).</u></p> <p>제조예 3. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드[화합물 (IV)]의 제조(3)</p> <p>질소 분위기하에서 반응 용기에 <u>7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드[화합물 (A-1)](5.00 kg, 21.13 mol), 디메틸설폭시드(55.05 kg), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(5.75 kg, 25.35 mol) 및 칼륨 t-부톡시드(2.85 kg, 25.35 mol)를 순차 투입하였다. 그 후, 20°C에서 30분 교반하고, 그 후, 2.5시간에 걸쳐 온도를 65°C까지 상승시켰다. ... 얻어진 결정을 코니컬식 감압건조기를 이용하여 60°C에서 22시간 건조시켜 표기 화합물 7.78kg을 얻었다(수율 96.3%).</u></p>

따라서 표 6 및 추가 데이터에서 제시된 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량은 모두 선행발명 2의 단일 단계 합성공정을 실시한 결과에 불과하므로, 이를 근거로 선행발명 2에 개시된 '다단계 합성공정{화합물 (A-1) → 화합물 (I) → 화합물 (IV)}'을 통해서도 이 사건 제3항 발명의 함량 범위를 달성할 수 없다고 단정할 수는 없다. 원고가

15) 실시예 7은 "4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 결정(C)"의 제조에 관한 것으로, 화합물 (IV)를 합성하는 방법에 대해 기재하고 있지 않다.

제출한 자료만으로는 선행발명 2의 다단계 합성공정을 적용한 경우에도 이 사건 제3항 발명의 조성물을 얻을 수 없다는 점을 뒷받침할 객관적인 내용이 확인되지 않고, 달리 이를 인정할 만한 근거도 없다.

② 선행발명 1과 관련한 원고의 주장은, 선행발명 2의 단일 단계 합성공정에 따른 실험 결과와의 비교를 전제로 하고 있으나, 위에서 본 바와 같이 해당 전제 자체가 타당하지 않으므로 이를 그대로 받아들이기 어렵다. 더구나 표 3에 기재된 '전체 불순물 함량'을 기준으로 화합물 (A-1) 및 화합물 (I)의 개별 함량을 명확히 비교하기도 어렵다.

③ 오히려 앞에서 본 바와 같이 이 사건 특허발명의 명세서 및 원고가 제출한 허가자료(갑 제18호증)에 의하면, 반응조건 ① 내지 ⑤를 전혀 적용하지 않은 "로트 2 내지 4"에서도 이 사건 제3항 발명이 정한 함량 범위의 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염을 얻는 것이 가능한 것으로 확인되었는바, 해당 로트는 선행발명 1 또는 2에 개시된 다단계 합성공정에 주지·관용 기술인 원 포트 반응만을 적용한 것이라는 점을 고려하면, 선행발명 1 또는 2에서 다단계 합성공정을 실시하는 경우에도 위 로트 2 내지 4와 같은 함량과 가까운 결과가 달성될 것으로 보이고, 앞에서 본 바와 같이 다단계 합성공정에 주지관용기술인 원-포트 반응을 채택하는 것은 통상의 기술자에게 어렵지 않다.

④ 여기에다 선행발명 2의 단일 단계 방법에 따른 화합물 (IV)의 질량 %는 메탄설폰산염 형태가 아님에도 96.3%에 달하는 것으로 확인된 점, 화합물 제조과정에서 통상의 기술자가 여러 차례 반복적인 실험을 통해 반응 조건을 조절하거나 재결정화, 크로마토그래피 등과 같은 기존에 알려진 정제기술들을 이용하여 필요 또는 요구에 따라 제조공정에서 얻어진 화합물의 순도를 높이기 위한 여러 가지 시도를 하는 것은 통상

적으로 수행되는 연구에 해당하는 점, 이 사건 제3항 발명은 특정한 제조방법이나 정제 수단에 의해 한정된 방법발명이 아니라, 최종적으로 수득되는 조성물의 화학적 구성(즉, 순도 및 불순물 함량)을 한정하고 있는 물질발명인 점까지 감안하면, 이 사건 특허의 우선일 당시 선행발명 1 또는 2 및 공지된 주지·관용 기술(크로마토그래피, 재결정 등)에 의해서 이 사건 제3항 발명과 같이 순도 98% 이상을 갖는 화합물 (IV)의 메탄술폰 산염을 달성하는 것은 통상의 기술자가 반복 실험 등을 통해 충분히 수행할 수 있는 범위에 속한다고 봄이 타당하다.

3) 검토 결과의 정리

이 사건 제3항 발명은 선행발명 1, 2와 비교하여 수치한정의 유무에만 차이가 있고, 이와 같은 수치한정은 이 사건 특허발명의 명세서와 원고가 제출한 허가자료(갑 제 18호증), 선행발명 1, 2 및 공지된 정제기술 등을 종합하여 볼 때, 통상의 기술자가 적절히 선택할 수 있는 주지관용 수단에 의하여 달성 가능한 것이다. 따라서 이 사건 특허발명에서 비로소 해당 발명의 순도 및 함량의 화합물을 얻는 기술을 개시하였다고 보기 어려우므로, 이 사건 제3항 발명은 선행발명 1 또는 선행발명 2에 의해 그 신규성이 부정된다.

라. 이 사건 제1, 2항 발명의 신규성 부정 여부

이 사건 제3항 특허발명의 신규성이 부정되는 이상, 이 사건 제1, 2항 발명은 이 사건 제3항 발명에서 불순물에 해당하는 구성요소 중 일부만을 특정하여 그 청구범위가 보다 넓게 설정된 것에 불과하므로, 이들 발명 또한 동일한 이유로 신규성이 각 부정된다.

마. 이 사건 제3항 발명의 진보성 부정 여부

1) 관련 법리

특허등록된 발명이 그 출원 전에 공지된 발명이 가지는 구성요소의 범위를 수치로써 한정하여 표현한 경우에 있어, 그 특허발명의 과제 및 효과가 공지된 발명의 연장선상에 있고 수치한정의 유무에서만 차이가 있는 경우에는 그 한정된 수치범위 내외에서 현저한 효과의 차이가 생기지 않는다면 그 특허발명은 통상의 기술자가 통상적이고 반복적인 실험을 통하여 적절히 선택할 수 있는 정도의 단순한 수치한정에 불과하여 진보성이 부정된다(대법원 1993. 2. 12. 선고 92다40563 판결, 대법원 2007. 11. 16. 선고 2007후1299 판결 등 참조). 다만, 그 특허발명에 진보성을 인정할 수 있는 다른 구성요소가 부가되어 있어서 그 특허발명에서의 수치한정이 보충적인 사항에 불과하거나, 수치한정을 제외한 양 발명의 구성이 동일하더라도 그 수치한정이 공지된 발명과는 상이한 과제를 달성하기 위한 기술수단으로서의 의의를 가지고 그 효과도 이질적인 경우라면, 수치한정의 임계적 의의가 없다고 하여 특허발명의 진보성이 부정되지 아니한다(대법원 2010. 8. 19. 선고 2008후4998 판결).

2) 구체적 판단

앞서 살펴본 바와 같이, 이 사건 제3항 발명은 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염의 순도를 98.0 질량% 이상으로, 화합물 (I)의 함량을 183 질량ppm 이하로, 화합물 (A-1)의 함량을 60 질량ppm 이하로 각각 한정하고 있는 반면, 선행발명 1 및 2에는 위 각 화합물의 순도 및 함량 범위를 한정하고 있지 않다는 점에서 차이가 있다. 그러나 다음과 같은 사실과 사정들에 비추어 보면, 위와 같은 차이점은 통상의 기술자가 선행발명 1 또는 선행발명 2로부터 쉽게 극복할 수 있을 것으로 보인다.

가) 구성의 곤란성 여부

(1) 이 사건 제3항 발명은 소량의 불순물을 갖는 매우 순수한 퀴놀린 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다(갑 제2호증 단락 [0029]). 이에 대응하여 선행발명 1 및 2는 모두 퀴놀린카르복사미드의 염 결정 및 이들의 제조 방법을 제공하고 있으며, 앞서 살펴본 바와 같이, 화합물 (A-1) 및 화합물 (I)은 화합물 (IV)의 메탄설폰산 염 합성 공정에서의 출발 물질 및 중간체로 개시되어 있다. 따라서 통상의 기술자라면, 최종 생성물의 순도를 높이기 위하여 반응 과정에서 남을 수 있는 출발 물질 또는 중간체의 함량을 낮추려는 기술적 동기를 충분히 가질 수 있다.

(2) 원고는, 선행발명 1 및 2에는 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)이 유전독성 불순물에 해당한다는 인식이 개시되어 있지 않으므로, 이 사건 제3항 발명과는 해결과제가 다르며, 선행발명들로부터 위 각 화합물의 함량을 낮출 동기를 도출할 수 없다고 주장한다. 그러나 다음과 같은 이유로 원고의 위 주장은 받아들이기 어렵다.

① 의약 화합물의 합성공정에서 있어 출발물질 또는 중간체는 그 반응성으로 인해 유전독성 등의 위해성을 가질 가능성이 있으며, 이에 따라 최종 생성물에 잔존하는 유전독성 불순물의 함량을 낮출 필요가 있다는 점은 이 사건 특허의 우선일 이전부터 해당 기술 분야에서 널리 인식된 기술상식에 해당하는 것으로 보인다(을 제6호증).

을 제6호증
[3 내지 4면] 의약품 합성에는 최종 원료의약품이나 완제의약품에 불순물로 존재할 수 있는 반응성 출발 물질과 중간체를 사용하는 경우가 많습니다. 반응성 특성으로 인해 이러한 불순물은 본질적으로 잠재적인 유전독성 특성을 가질 수 있습니다. 활성 제약 성분의 합성 공정에 사용되는 모든 중간체의 20~25%가 Ames 분석에서 돌연변이 유발성이 있는 것으로 추정됩니다.
[4면] 유럽 의약청 인체용 의약품 위원회(CHMP)는 2006년에 “유전독성 불순물 제한에 대한 지침”을 발표했습니다.

② 이 사건 특허발명의 명세서에는, 화합물 (I)이 일본의 후생노동성이 운영하는 산업안전 사이트에서 강력한 변이원성¹⁶⁾ 물질로 2012. 3. 27. 공시되었다고 기재되어 있다(갑 제2호증 단락 [0228]). 이에 비추어 보면, 화합물 (I)의 유전독성은 이 사건 특허의 우선일 이전에 이미 알려진 사실로 볼 수 있다.

이에 대해 원고는, 위 공시는 작업 현장의 산업 안전을 위한 것으로서 의약품 안전과 직접적인 관련이 없으며, 의약품을 개발하는 통상의 기술자가 이를 참고할 동기가 없다고 주장한다. 그러나 의약품은 체내에 직접 투여되므로 소량의 독성 물질도 위험성이 더 클 수 있다는 점을 고려할 때, 의약품의 안전 기준은 일반적으로 산업 현장의 작업 환경에서 요구되는 안전 기준보다 더욱 엄격하다고 보는 것이 타당하다. 더욱이 종양 치료를 위한 조성물인 이 사건 특허발명의 명세서에서도 위 공시 내용을 인용하면서, 화합물 (I)의 함량을 낮추는 것이 중요하다고 기재하고 있는 점(갑 제2호증 단락 [0228])을 고려하면, 원고의 주장은 타당하지 않다.

이 사건 특허발명
[0228] (생략) ... 특히, 화합물 (I)은 일본의 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare)의 산업안전 사이트(Workplace Safety Site) " <u>강력한 변이원성이 인지되는 화학 물질(Cheical substances on which strong mutagenicity was recognized)</u> " 상에 포스팅된 화학 물질이며[2012년 3월 27일의 후생노동성의 공시번호 166], 화합물 (IV) 중의 화합물 (I)의 함량을 감소시키는 것이 중요하다.

③ 이 사건 특허발명의 명세서 기재(갑 제2호증 단락 [0225])에 의하면, 이 사건 제3항 발명에서 한정된 화합물 (A-1)의 함량은 유럽 의약청에서 발행한 "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities"에 명시된 독성학적 역치(Thresholds of Toxicological Concern, TTC)를 기초로 설정된 것임을 알 수 있다.

16) 원고 또한 '변이원성'과 '유전독성'을 같은 의미로 설명하고 있다(원고 2025. 2. 24.자 준비서면 29면 참조).

이 사건 특허발명(갑 제2호증)

[0225] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (A-1)의 함량이 유럽 의약청(European Medicines Agency)에 의해 발행된 "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities"에 명시된 독성학적 역치(Thresholds of Toxicological Concern; TTC)를 기초로 하여 60 질량ppm 이하인 것이 바람직하다.

[0226] [식 1]

$$\begin{array}{l}
 \text{독성학적} \\
 \text{역치}
 \end{array}
 = \frac{1.5 \mu\text{g}/\text{사람}/\text{일}}{\text{최대 내성 용량}} = 60 \text{ 질량 ppm} \\
 \text{[0227]} \quad \quad \quad = 0.025 \text{ g}/\text{일}$$

또한 이 사건 특허의 우선일 이전에 공개된 유럽 의약청의 지침(을 제7호증)에 따르면 "심각한 발암성 또는 기타 독성 영향의 위험을 초래하지 않는 연구되지 않은 화학물질에 대한 공통 노출 수준을 정의하기 위해 TTC가 개발되었습니다... 이 TTC 값은 1.5µg/인/일로 추정되었습니다."(3면), "TTC에서 유래된 원료의약품의 유전독성 불순물 농도 한계(ppm)는 식(1)을 사용하여 환자에 대한 예상 일일 복용량을 기준으로 계산할 수 있습니다. (1) 농도한계(ppm) = TTC[µg/일] / 투여량(g/일)"(4면) 등의 내용이 기재되어 있다. 이에 비추어 보면, 이 사건 제3항 발명에서 한정된 화합물 (A-1)의 함량은 공지된 TTC 개념과 그 적용 방식에 따라 계산된 수치에 해당한다. 결국 이는 공지된 독성 평가 기준을 제품 설계에 적용한 결과에 불과하므로, 그 자체로 특별한 기술적 의의를 가진다고 보기 어렵다.

④ 이 사건 특허발명의 명세서에는 "화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 합리적으로 실행 가능한 낮은(ALARP) 수준, 즉 제조 로트 5 내지 제조 로트 10의 측정치의 평균을 기초로 하여 183 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다."(갑 제2호증 단락 [0231])라고 기재되어 있다. 이에 의하면, 이 사건 제3항 발명에서 한정된 화합물 (I)의

함량은 TTC 기준 이하로 함량을 조절하는 것이 어려운 상황에서 그 차선책으로 ALARP 원칙에 따라 설정된 수치로 볼 수 있다. 나아가 ALARP 원칙 수준으로 제어하는 것은, 해당 기술 분야의 기술상식에 해당한다(을 제7호증). 따라서 이 사건 제3항 발명의 해당 수치범위는 기존에 공지된 기준을 바탕으로 설정된 것이므로, 특별한 기술적 의의를 인정하기 어렵다.

이에 대해 원고는, 유럽 의약품 평가청(EMA)이 갑 제23호증에서, 제조된 배치 데이터를 기초로 350 질량ppm의 화합물 (I)의 함량이 매우 높아서 현저하게 저감되어야 한다("too high and should be significantly reduced")라고 평가한 바 있으므로, 183 질량ppm과 350 질량ppm 사이에는 현저한 차이가 존재한다고 주장한다. 그러나 위 평가는 제조공정 역량(process capability) 및 제조 배치/안정성 데이터(batch/stability data)를 고려하여 더 낮은 수준으로 조정되어야 한다는 취지를 제시한 것으로 보일 뿐, 350ppm이라는 함량 자체가 유전독성 관점에서 과도하다고 평가한 것으로 단정하기 어렵다. 실제로, 이 사건 특허발명의 명세서에서도 350 질량ppm을 바람직한 상한 범위로 명시하고 있는바(갑 제2호증 단락 [0229]), 원고의 위 주장은 타당하지 않다.

갑 제23호증
<p>3. 원료 의약품(CTD 모듈 3.2.S)</p> <p>그러므로, 유전독성 불순물 ER-227640-00에 대한 제안된 허용치(350ppm)은 매우 높다고 여겨지고 <u>현재 공정의 가능성 및 배치/안정성 결과를 근거로 상당히 저감되어야</u> 합니다. (질문 리스트 참조; S.4.1.)</p>
이 사건 특허발명(갑 제2호증)
<p>[0229]</p> <p>화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC 이하로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 <u>합리적으로 실행 가능한 한 낮은(As Low As Reasonably Practicable; ALARP) 수준, 즉 제조 로트(production lot) 1 내지 제조 로트 8의 측정치의 평균을 기초로</u></p>

하여 350 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다.

⑤ 나아가 의약품 분야에서 보다 고순도의 유효 성분을 확보하고, 부작용이나 독성을 유발할 가능성이 있는 불순물의 함량을 낮추려는 시도는 해당 기술 분야에서 통상적으로 요구되는 기술적 과제에 해당한다. 이와 달리 이 사건 제3항 발명에서 특정 화합물의 순도 및 함량을 한정된 것이 실질적 효과를 발생시키거나 임계적 의의를 가진다고 볼 만한 사정도 확인되지 않는다.

(3) 앞서 살펴본 바와 같이, 선행발명 1 및 2에는 이 사건 제3항 발명과 동일한 화합물 구성 및 다단계 합성공정이 개시되어 있으므로, 이와 같은 상태에서 통상의 기술자는 이 사건 특허의 우선일 당시 공지된 정제기술이나 제조조건을 통상적이고 반복적인 실험을 통해 적절히 적용함으로써, 이 사건 제3항 발명이 한정된 수준의 순도 및 함량의 화합물을 포함하는 조성물을 쉽게 발명할 수 있을 것으로 판단된다.

(4) 아울러 원고가 제출한 증거 및 이 사건 특허발명의 명세서 기재만으로는, 원고가 주장하는 특정 제조방법에 의해서만 이 사건 제3항 발명이 한정된 순도 및 불순물 함량이 구현될 수 있다고 볼 수 없다는 점은 앞에서 살펴본 바와 같다. 더구나 이 사건 제3항 발명은 조성물 발명으로서, 제조방법의 차이로 인하여 조성물 또는 이를 구성하는 화합물의 물성이 달라지는 것이 아니라면, 특정 정제방법이나 공정의 차이는 진보성 판단의 고려 요소로 삼기도 어렵다.

나) 효과의 현저성 여부

원고는, 이 사건 제3항 발명이 유전독성 불순물인 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 함량을 선행발명 1 및 2에 비해 현저히 감소시킴으로써, 환자에 대한 유전독성 위험을 낮추고, 그 함량이 안정적으로 유지됨에 따라 안전하고 유효한 항종양제를 제공할 수

있다는 점에서, 선행발명들로부터 예측할 수 없는 현저한 효과를 가진다고 주장한다.

그러나 앞서 살펴본 바와 같이, 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 유전독성 가능성은 기술상식에 비추어 통상의 기술자가 인식할 수 있었고, 이 사건 제3항 발명이 한정된 순도 및 불순물 함량도 통상의 기술자가 선행발명 1 및 2의 구성과 공지된 정제기술을 이용하여 충분히 달성 가능한 수준에 해당한다. 이에 의하면, 이 사건 제3항 발명이 선행발명 1, 2로부터 예측이 어려운 현저한 효과를 가진다고 보기 어렵다.¹⁷⁾

다) 검토 결과의 정리

위와 같은 사정들을 종합하면, 이 사건 제3항 발명은 선행발명 1 또는 선행발명 2에 의해 진보성이 부정된다고 판단된다.

바. 이 사건 제1, 2항 발명의 진보성 부정 여부

이 사건 제3항 발명의 진보성이 부정되는 이상, 이 사건 제1, 2항 발명은 이 사건 제3항 발명에서 불순물에 해당하는 구성요소 중 일부만을 특정하여 그 청구범위가 보다 넓게 설정된 것에 불과하므로, 이들 발명 또한 동일한 이유로 진보성이 각 부정된다.

사. 소결론

이 사건 특허발명은 선행발명 1 또는 선행발명 2에 의해 신규성 및 진보성이 각 부정되므로 나머지 무효 사유에 관하여는 나아가 판단할 필요 없이 이 사건 특허발명을 무효로 판단한 이 사건 심결은 이와 결론을 같이하여 적법하다.

4. 결론

17) 원고는 또한 이 사건 특허발명을 적용한 렌비마 제품과 관련 의약품 분야에 속한 기존 의약품인 넥사바 제품 간의 비교를 통해, 넥사바에는 1500 ppm(0.15%) 수준의 변이원성(유전독성) 물질이 포함되어 있다고 주장하면서(갑 제26호증), 현저한 효과의 근거로 제시한다. 그러나 이 사건 제3항 발명의 효과가 기존의 넥사바 제품보다 상대적으로 우수하다고 하더라도, 그 사정만으로 선행발명 1, 2와 대비하여 현저한 효과가 인정된다고 보기 부족하다.

그렇다면 원고의 이 사건 청구는 이유 없으므로 이를 기각하기로 하여 주문과 같이 판결한다.

재판장 판사 우성엽

 판사 이지영

 판사 임현화

[별지 1]

이 사건 특허발명의 주요 내용

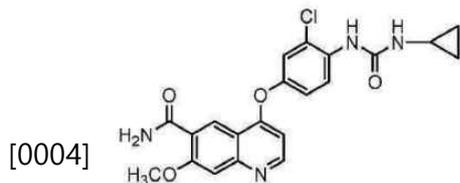
[1] 기술분야

[0001] 본 발명은 퀴놀린 유도체, 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게, 본 발명은 고순도의 퀴놀린 유도체, 및 퀴놀린 유도체를 효율적으로 수득하기 위한 제조에 관한 것이다.

[2] 배경기술

[0002] 하기 화합물 (IV)로 표현되는 퀴놀린 유도체는 우수한 항종양 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다(특허문헌1):

[0003] [화합물 IV]

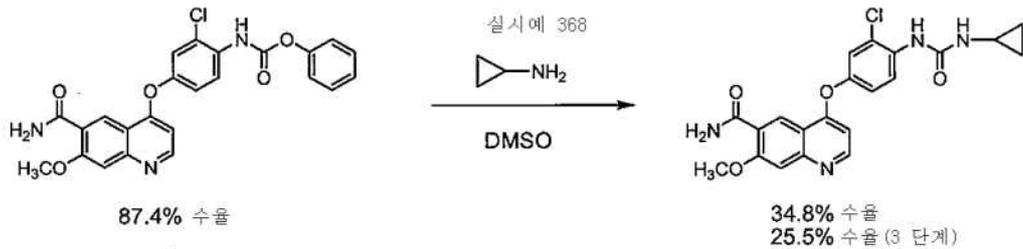


[0005] 특허문헌 1, 특허문헌 2, 특허문헌 3, 특허문헌 4 및 특허문헌 5에는 이러한 퀴놀린 유도체를 제조하는 방법들이 기재되어 있다. 상세하게, 특허문헌 1(예를 들어, 실시예 368에 기술됨)의 제조 방법에서, 4-아미노-3-클로로페놀 히드로클로라이드는 4-클로로-7-메톡시-퀴놀린-6-카복사미드와 반응하며(단계 A), 페닐 클로로포르메이트는 수득된 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-퀴놀린-6-카복사미드와 반응하며, 얻어진 페닐 N-{4-(6-카바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐}카바메이트는 분리되며(단계 B), 이후에, 시클로프로필아민은 카바메이트와 추가로 반응하여(단계 C) 타겟 화합물, 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드(하기에서, "화합물 (IV)"로서 지칭됨)를 세 단계에 대해 25.5%의 전체 수율로 수득한다.

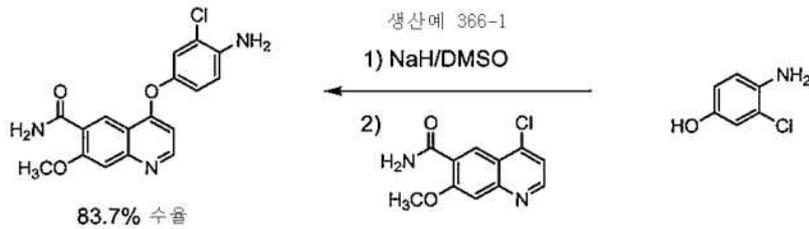
[0006] 특허문헌 2(참조예 1) 및 특허문헌 4(제조예 1)에서 기술된 제조 방법에서, 시클로프로필아민은 페닐 N-{4-(6-카바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐}카바메이트와 반응하여 80.2%의 수율로 화합물 (IV)를 수득한다.

[0007] 특허문헌 2(참조예 3), 특허문헌 3(실시예 4), 특허문헌 4(제조예 3) 및 특허문헌 5(실시예 1a)에서 기술된 제조 방법에서, 타겟 화합물 (IV)는 4-클로로-7-메톡시-퀴놀린-6-카복사미드로부터 단일 단계에 의해, 특허문헌 2 내지 특허문헌 4에서 86.3%의 수율로 및 특허문헌 5에서 91.4%의 수율로 수득된다.

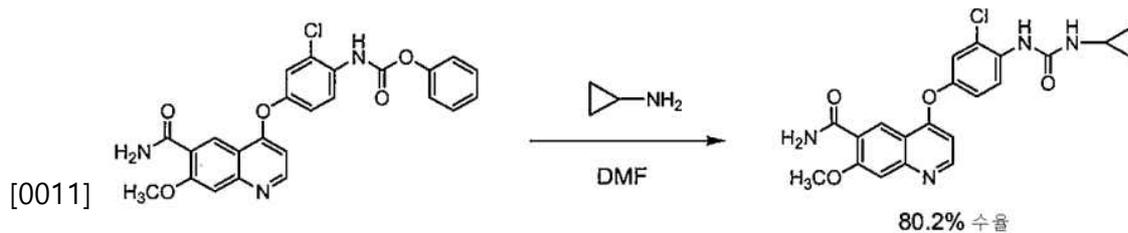
[0008] 후속하여, 특허문헌 1 내지 특허문헌 5에서 기술된 제조 방법이 상세하게 기술될 것이다. 특허문헌 1(실시예 368, 등)에서 기술된 제조 방법은 하기 반응식과 같다:



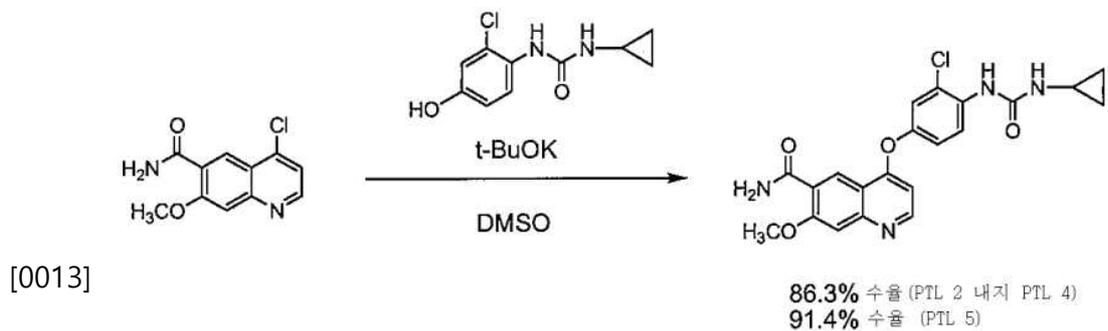
[0009] 특허문헌 1(실시예 368, 등)에서 기술된 제조 방법은 하기 반응식과 같다:



[0010] 특허문헌 2(참조예 1) 및 특허문헌 4(제조예 1)에서의 제조 방법에 대한 반응식은 하기와 같다:



[0012] 특허문헌 2(참조예 3), 특허문헌 3(실시예 4), 특허문헌 4(제조예 3) 및 특허문헌 5(실시예 1a)에서의 제조 방법은 하기 반응식을 갖는다:



[3] 선행기술문헌

[0014] [특허 문헌]

[0015] [특허문헌 1] US2004/0053908

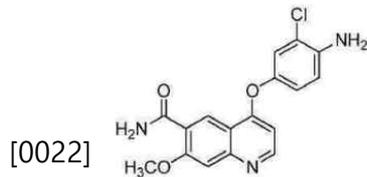
[0018] [특허문헌 4] US2007/0078159

[4] 발명의 내용

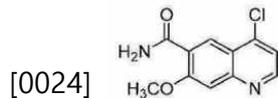
해결하려는 과제

[0020] 본 발명자들은, 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염이 특허문헌 1 내지 특허문헌 5에서 기술된 제조 방법의 사용에 의해 형성되는 경우에, 생성물은 불순물로서 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물, 하기 화학식 (C-1)으로 표현되는 화합물 등을 함유하고, 크로마토그래피(chromatography) 및 결정화(crystallization)와 같은 통상적인 정제 방법에 의해 이러한 불순물들을 제거하는 것이 어렵다는 것을 발견하였다:

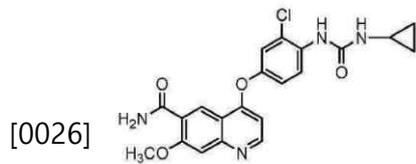
[0021] [화학식 I]



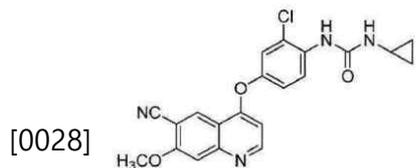
[0023] [화학식 A-1]



[0025] [화학식 IV]



[0027] [화학식 C-1]



[0029] 이에 따라, 본 발명의 목적은 소량의 불순물을 갖는 매우 순수한 퀴놀린 유도체를 제공하는 것이다. 본 발명의 다른 목적은 매우 순수한 퀴놀린 유도체를 고수율로 수득하기 위해 대량 제조에 적합한 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0030] 본 발명자들은, 상술된 상황을 고려한 집중적인 연구의 결과로서, 상술된 퀴놀린 유도체를 제조하는 신규한 방법을 발견하였으며, 이에 의해 본 발명을 완성시켰다. 이에 따라, 본 발명은 하기 [1] 내지 [27]을 제공한다:

[0036] [2] 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물의 함량이 183 질량ppm 이하인, 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염:

[0041] [3] 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물의 함량이 60 질량ppm 이하인, 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염:

[0046] [4] 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물의 함량이 350 질량ppm 이하이며, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물의 함량이 60 질량ppm 이하인, 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염:

[0053] [5] 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물의 함량이 183 질량ppm 이하이며, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물의 함량이 60 질량ppm 이하인, 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염:

[0065] [7] [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물의 함량이 98.0 질량% 이상인, 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염:

[0073] [9] 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 98.0 질량% 이상이며, 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 183 질량ppm 이하인 조성물:

[0078] [10] 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 98.0 질량% 이상이며, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 60 질량ppm 이하인 조성물:

[0090] [12] 하기 화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 98.0 질량% 이상이며, 하기 화학식 (I)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 183 질량ppm 이하이며, 하기 화학식 (A-1)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염의 함량이 60 질량ppm 이하인 조성물:

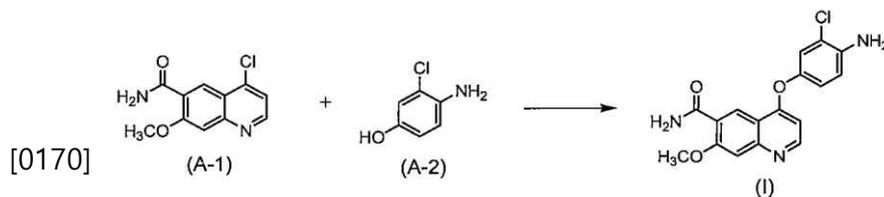
발명의 효과

[0150] 본 발명에 따르면, 고수율 및 고순도의 화합물 (IV)가 제공될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0153] 본 명세서에서, "화합물 또는 이의 염"은 90 질량% 이상의 화합물을 포함하고 불순물로서 형성될 수 있는 부산물 또는 출발 물질을 포함할 수 있는 화합물 또는 이의 염을 지칭한다. 예를 들어, "화학식 (IV)으로 표현되는 화합물 또는 이의 염"은 90 질량% 이상의 화합물 (IV) 또는 이의 염을 포함하고, 화합물 (I), 화합물 (A-1)와 같은 출발 물질, 및 각 제조 단계에서 형성될 수 있는 화합물 (C-1)과 같은 부산물을 포함할 수 있다. 이에 따라, 본 명세서에서, 불순물로서 부산물 등을 포함할 수 있는 "화합물 또는 이의 염"은 "조성물"의 일 양태를 갖는다. 본원에서 화합물 (I), 화합물 (A-1), 및 화합물 (C-1)과 같은 불순물의 함량을 표현하는 경우에, 함량은 화합물 (IV) 또는 이의 염의 총 질량을 기준으로 한 것이다.

[0169] 제조 방법 1: 화합물 (I) 또는 이의 염을 제조하는 방법(단계 A)

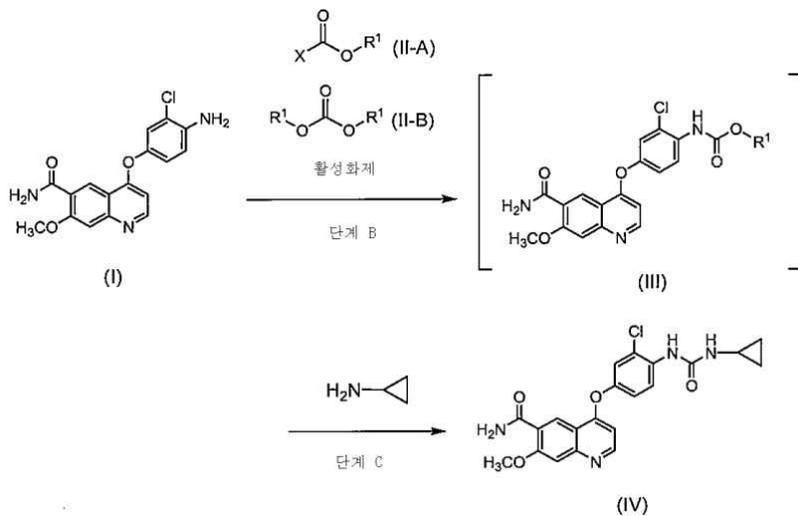


[0171] 단계 A는 화합물 (A-2) 또는 이의 염이 화합물 (A-1)과 반응하여 화합물 (I) 또는 이의 염을 수득하는 단계이다.

[0177] 반응의 완료 시에, 물-함유 유기 용매는 화합물 (I) 또는 이의 염을 침전시키고 분리시키기 위해 반응 혼합물에 도입될 수 있다. 도입되는 물-함유 유기 용매의 양은 화합물 (A-1)의 질량에 대해 10배 내지 20배(v/w) 부피일 수 있다. 또한, 사용되는 물-함유 유기 용매는 예를 들어, 물/아세톤(부피비: 50/50 내지 80/20)일 수 있다.

[0178] 화합물 (I) 또는 이의 염은 건조 조건, 즉, 온도 및 압력 감소 정도와 같은 조건을 변화시킴으로써 무수물, 수화물, 또는 용매화물로서 얻어질 수 있다.

[0179] 제조 방법 2: 화합물 (IV) 또는 이의 염을 제조하는 방법(단계 B 및 단계 C)



[0180]

[0181] 이러한 방법은 상술된 제조 방법 1에서 수득된 화합물 (I) 또는 이의 염이 화합물 (II)와 반응하여 화합물 (III)을 수득하는 단계(단계 B), 및 화합물 (I)의 활성화된 형태로서 화합물 (III)이 분리되지 않고 시클로프로필아민과 반응하여 화합물 (IV) 또는 이의 염을 수득하는 단계(단계 C)를 포함한다. 용어 "화합물 (II)"는 화합물 (I)의 이의 활성화된 형태로서 화합물 (III)으로의 전환을 위한 시약을 지칭하는 일반적인 용어로서, 이는 화합물 (II-A), 화합물 (II-B) 또는 다른 활성화 시약이다.

[0194] 화합물 (III)은 단계 B에서 반응 혼합물로부터의 분리 없이 단계 C로 공급된다. 시클로프로필아민은 화합물 (II)의 몰수에 대해 1.0 내지 7.2 당량으로 사용된다.

[0195] 단계 C에서의 반응은 시클로프로필아민 단독으로 진행할 것이지만, 또한, 시클로프로필아민 및 다른 염기의 공동-존재 하에 진행할 것이다. 다른 염기가 특별히 제한되지 않으며, 이는 3차 아민, 예를 들어, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 또는 트리부틸아민, 또는 헤테로시클릭 화합물, 예를 들어, 피리딘일 수 있다. 여기서, 시클로프로필아민은 화합물 (II)의 몰수에 대해 1.0 내지 5.0 당량으로 사용될 수 있으며, 다른 염기는 화합물 (II)의 몰수에 대해 1.0 내지 5.0 당량으로 사용될 수 있다.

[0200] 단계 D는 단계 C에서 수득된 화합물 (IV)가 염으로 전환되는 단계이다. 화합물 (IV)의 염은 바람직하게, 메탄설포산 염이다.

[0201] 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드 메탄설포네이트와 같은 염의 결정은 특허문헌 4에 기술된 방법에 의해 형성될 수 있다.

[0202] 보다 상세하게, 예를 들어, 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드 메탄설포네이트를 제조하는 경우에, 메탄설포네이트(특

허문헌 4에 기술된 결정(C)는, 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드, 아세트산, 및 메탄설폰산이 혼합되어 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드를 용해시킨 후에, 1-프로판올을 빈 용매(poor solvent)로서 첨가하고, 이러한 용액을 점진적으로 냉각시킴으로써 형성될 수 있다. 시드 결정으로서 메탄설폰네이트 결정 (C)가 빈 용매와 함께 첨가되며 이소프로필 아세테이트가 침전을 촉진시키기 위해 첨가되는 것이 바람직하다는 것이 주지될 것이다. 시드 결정으로서, 특허문헌 4에 기술된 방법에 따라 또는 본 명세서에 기술된 방법에 따라 형성된 메탄설폰네이트 결정 (C)가 사용될 수 있다.

[0223] 특히, 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트 중의 화합물 (I)의 함량은 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용함으로써, 또는 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트가 합성되기 전에 화합물 (IV)의 재결정화를 수행함으로써 183 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다.

[0224] 화합물 (A-1)은 단계 A의 출발 물질이지만, 유기 용매 중의 이의 용해도는 낮다. 이에 따라, 재결정화에 의해 화합물 (IV) 또는 이의 염으로부터 화합물 (A-1)을 제거하는 것은 어렵다. 그러나, 본 발명에 따른 제조 방법에 따르면, 화합물 (IV) 또는 이의 염 중 화합물 (A-1)의 함량은 단계 A로부터 단계 B를 통해 단계 C까지의 다단계 합성 경로를 거침으로써 감소될 수 있다. 특히, 본 발명자의 고려사항에 따르면, 화합물 (A-1)이 유전독성(genotoxicity)을 나타낼 가능성이 있기 때문에, 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (A-1)의 함량을 감소시키는 것이 중요하다.

[0225] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (A-1)의 함량이 유럽 의약청(European Medicines Agency)에 의해 발행된 "Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities"에 명시된 독성학적 역치(Thresholds of Toxicological Concern; TTC)를 기초로 하여 60 질량 ppm 이하인 것이 바람직하다.

[0226] [식 1]

$$[0227] \text{독성학적 역치} = \frac{1.5 \mu\text{g}/\text{사람}/\text{일}}{\text{최대 내성 용량} = 0.025 \text{ g}/\text{일}} = 60 \text{ 질량 ppm}$$

[0228] 화합물 (I)은 단계 B의 출발 물질이며, 미반응된 화합물 (I)은 화합물 (III)에 불순물로서 잔류하거나, 단계 B에서 화합물 (III) 또는 화합물 (IV) 또는 이의 염의 분해에 의해 형성된다. 특히, 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트가 용매 중에 용해된 후에 가열될 때, 화합물 (I)은 화합물 (IV) 등의 분해 산물로서 형성된다. 본 발명에 따른 제조 방법에 따르면, 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량은 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사

용함으로써, 또는 최소 필요량의 메탄설폰산을 나누고 화합물 (IV)의 염이 단계 D에서 합성될 때 소정 양을 화합물 (IV)와 혼합함으로써 추가로 감소될 수 있다. 추가적으로, 화합물 (IV)의 염 중의 화합물 (I)의 함량은 화합물 (IV)의 염이 합성되기 전에 화합물 (IV) 중의 화합물 (I)의 함량을 감소시키기 위하여 화합물(IV)의 재결정화를 수행함으로써 추가로 감소될 수 있다. 특히, 화합물 (I)은 일본의 후생노동성(Ministry of Health, Labour and Welfare)의 산업안전 사이트(Workplace Safety Site) "강력한 변이원성이 인지되는 화학물질(Cheical substances on which strong mutagenicity was recognized)" 상에 포스팅된 화학 물질이며[2012년 3월 27일의 후생노동성의 공시번호 166], 화합물 (IV) 중의 화합물 (I)의 함량을 감소시키는 것이 중요하다.

[0229] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC 이하로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 합리적으로 실행 가능한 한 낮은(As Low As Reasonably Practicable; ALARP) 수준, 즉 제조 로트(production lot) 1 내지 제조 로트 8의 측정치의 평균을 기초로 하여 350 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다. 본 발명의 제조 방법의 일 구현예에 따르면, 표 1에 나타낸 바와 같이, 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트에 함유된 화합물 (I)의 함량은 350 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다. 특히, 화합물 (I)의 함량은 로트 5 내지 로트 8에서 단계 A에서의 염기로서 칼륨 히드록사이드를 사용하고 추가적으로 단계 A 후 이의 무수물의 결정으로서 화합물 (I)을 분리시키는 것, 및 로트 6 내지 로트 8에서 단계 B에서의 반응 용액에 물을 첨가하고 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용하고 로트 5 내지 로트 8에서 단계 D 이전에 화합물(IV)의 재결정화를 수행하는 것 등을 적절하게 결합시킴으로써 350 질량ppm 이하까지 감소될 수 있다.

표 1

로트	화합물 (I) ^a
1	280
2	180
3	171
4	173
5	61
6	120
7	118
8	114
평균	152.1
표준 편차	65.3
평균 + 신뢰 구간의 상한치 ^b	348
수용 기준	≤350

[0230]

단위: 질량 ppm

^a정량 한계(하한치)는 7 질량 ppm 이다.

^b신뢰 구간의 상한치 = 배치 분석 데이터의 표준 편차의 3 배

[0231] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (I)의 함량을 TTC로 일정하게 조절하는 것이 어렵기 때문에, 함량이 합리적으로 실행 가능한 한 낮은(ALARP) 수준, 즉 제조 로트 5 내

지 제조 로트 10의 측정치의 평균을 기초로 하여 183 질량ppm 이하, 및 신뢰 구간의 상한치인 것이 바람직하다. 특히, 화합물 (IV)의 메탄설포네이트에 함유된 화합물 (I)의 함량은 로트 5 내지 로트 10에서 단계 A에서의 염기로서 칼륨 히드록사이드를 사용하고 추가적으로 단계 A 이후 이의 무수물의 결정으로서 화합물 (I)을 분리시키고 로트 6 내지 로트 10에서 단계 B에서의 반응 용액에 물을 첨가하는 것, 단계 C에서 시클로프로필아민을 과량으로 사용하고 로트 5 내지 로트 10에서 단계 D 이전에 화합물 (IV)의 재결정화를 수행하는 것, 및 메탄설포산을 나누고 이를 로트 9 및 로트 10에서 단계 D에서 화합물 (IV)와 혼합하는 것 등을 적절하게 결합시킴으로써 표 2에 나타난 바와 같이 183 질량ppm 이하까지 추가로 감소될 수 있다.

표 2

로트	화합물 (I) ^a
5	61
6	120
7	118
8	114
9	93
10	52
평균	93.0
표준 편차	30
평균 + 신뢰 구간의 상한치 ^b	183
수용 기준	≤183

[0232]

단위: 질량 ppm

^a 정량 한계(하한치)는 7 질량 ppm 이다.

^b 신뢰 구간의 상한치 = 배치 분석 데이터의 표준 편차의 3 배

[0233] 화합물 (C-1)은 주로 단계 B에서 형성된 부산물이다. 단계 B에서, 화합물 (C-1)의 형성은 반응 용액에 1 당량의 물을 추가로 첨가함으로써 더욱 효과적으로 억제될 수 있다. 화합물 (I)·일수화물이 출발 물질로서 사용되는 경우에, 화합물 (C-1)의 형성이 1 당량의 물의 첨가 없이 억제될 수 있다는 것이 주지될 것이다.

[0234] 화합물 (IV) 또는 이의 염 중의 화합물 (C-1)의 함량이 ICH Q3A의 가이드라인(guideline)에 따라 0.10 질량% 이하인 것이 바람직하다.

[0235] 화합물 (IV) 또는 이의 염의 순도가 배치 분석 데이터, 안정성 시험, 및 분석학적 가변성을 고려하여 98.0 질량% 이상인 것이 바람직하다.

[0252] 화합물 (IV) 또는 이의 염을 포함하는 경구 고체 제형에서, 화합물 (I)은 하기에 기술된 실시예에 나타난 바와 같이, 가속 시험(acceleration test)에서 저장하는 동안 최대 0.02% 증가한다. 다시 말해서, 표 1에 나타난 바와 같이, 화합물 (I)의 함량이 350 질량 ppm 이하인 화합물 (IV) 또는 이의 염을 포함하는 경구 고체 제형이 하기에 기술되는 가속 시험의 저장 조건 하에서 저장될 때 또는 실온에서 3년 동안 저장하는 동안, 화합물 (I)의 함량은 경구 고체 제형에서 0.06 질량% 이하로 유지될 수 있다.

[0253] 이에 따라, 본 발명의 일 양태는 화합물 (IV) 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하고 화합물 (I)의 함량이 0.06 질량% 이하인 경구 고체 제형이다.

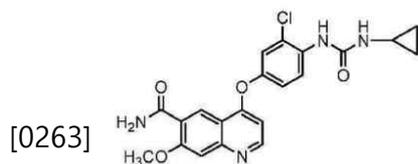
[0254] 대안적으로, 표 2에 나타난 바와 같이, 화합물 (I)의 함량이 183 질량ppm 이하인 화합물 (IV) 또는 이의 염을 포함하는 경구 고체 제형이 하기에 기술되는 가속 시험의 저장 조건하에서 저장될 때 또는 실온에서 3년 동안 저장하는 동안, 화합물 (I)의 함량은 경구 고체 제형에서 0.04 질량% 이하 또는 0.040 질량% 이하로 유지될 수 있다.

[0255] 이에 따라, 본 발명의 일 양태는 화합물 (IV) 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하고 화합물 (I)의 함량이 0.04 질량% 이하 또는 0.040 질량% 이하인 경구 고체 제형이다.

[0257] 실시예

[0258] 본 발명은 하기에서 실시예에 의해 추가로 설명될 것이며, 본 발명이 이러한 실시예로 제한되지 않는 것으로 이해된다.

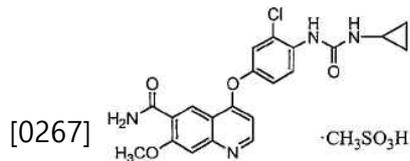
[0262] 실시예 2: 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드



[0264] 26.0 kg의 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-퀴놀린-6-카복사미드, 13.2 kg의 피리딘, 1.36 kg의 물 및 196.0 L의 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물에 질소 분위기 하, -20°C에서 26.6 kg의 페닐 클로로포르메이트를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 다음에, 19.4 kg의 시클로프로필아민을 8°C에서 추가로 첨가하며, 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 13.0 L의 물 및 261.0 L의 아세톤을 반응 혼합물에 첨가한 후에, 퇴적된 침전물을 여과하였다. 침전물을 아세톤으로 세정하고, 수득된 고형물을 감압 하에 건조시켜 28.7 kg의 표제 화합물의 미정제 생성물을 수득하였다(89% 수율). 이를 359.6 L의 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논 및 575.0 L의 2-프로판올로부터 결정화하여, 25.7 kg의 화합물 (IV)를 수득하였다(90% 수율).

[0265] 실시예 1 및 실시예 2에서, 전체 수율은 화합물 (I)의 출발 물질에 대하여, 화합물 (IV)의 미정제 생성물을 수득할 때까지 2 단계를 통해 83%이었으며, 이는 특허문헌 1의 제조 방법에서의 수율(3 단계, 25.5%)과 비교하여 높은 수율이었다. 또한, 화합물 (IV)의 결정화로 인해 90%의 수율로 보다 높은 순도의 화합물 (IV)를 수득할 수 있었다.

[0266] 실시예 3: 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드 메탄설포네이트



[0268] 메탄설포산(5.44 kg) 및 아세트산(150 L)의 혼합된 용액에 20°C 내지 35°C에서 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드(23.0 kg)를 용해시켰다. 메탄설포산(777 g)을 추가로 첨가하고, 용액을 35°C 이하의 온도에서 여과하고, 여액을 아세트산(11.5 L)으로 세척하였다. 여액에, 1-프로판올(46.0 L) 및 시드 결정(230 g)을 25°C 내지 45°C에서 첨가하고, 1-프로판올(161 L) 및 이소프로필 아세테이트(115 L)를 25°C 내지 45°C에서 추가로 적가하였다. 혼합된 용액을 15°C 내지 25°C까지 냉각시키고, 후속하여, 퇴적된 결정을 여과하고, 1-프로판올 및 이소프로필 용액의 혼합된 용액(1-프로판올 농도: 33 v/v%)으로 세척하였다. 얻어진 습윤 결정에, 에탄올(173 L)을 첨가하고, 20°C 내지 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 결정을 모으고 에탄올로 세척한 후에, 결정을 감압 하, 80°C 이하의 온도에서 건조시켜, 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드 메탄설포네이트(27.5 kg, 수율: 94%)를 수득하였다.

[0272] 실시예 5: 4-[3-클로로-4-(시클로프로필아미노카보닐)아미노페녹시]-7-메톡시-6-퀴놀린-카복사미드

[0274] 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-퀴놀린-6-카복사미드·일수화물(800 g), 피리딘(524.8 g), 및 N,N-디메틸포름아미드(8 L)의 혼합물에, 페닐 클로로포르메이트(865.6 g)를 질소 분위기 하, -20°C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 추가적으로, 시클로프로필아민(757.6 g)을 첨가하고, 8°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응용액에, 물(8 L)을 첨가하고, 침전된 퇴적물을 여과하였다. 퇴적물을 함수 N,N-디메틸포름아미드 및 에탄올로 세척하고, 수득된 고형물을 감압 하에 건조시켜 표제 화합물의 미정제 생성물(910 g, 수율: 96%)을 수득하였다. 500 그램의 미정제 생성물을 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(6250 mL) 및 2-프로판올(10 L)로부터 결정화하여 화합물 (IV)(450 g, 수율: 90%)를 수득하였다.

[0275] 순도 시험 1

[0276] 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물, 특허 문헌 1에 기술된

제조 방법에 따라 수득된 화합물 (IV), 및 특허 문헌 2, 특허 문헌 3, 특허 문헌 4, 및 특허 문헌 5에 기술된 제조 방법에 따라 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물에 대하여, 이들의 순도를 액체 크로마토그래피에 의해 분석하고 각각 비교하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 실시예 2에서 형성된 화합물 (IV)의 함량은 특허 문헌 1 내지 특허 문헌 5에 기술된 제조 방법에 따라 수득된 화합물 (IV)의 함량 보다 더욱 높았으며, 불순물의 전체 함량은 더욱 낮았다.

[0277] 결과는 표 3에 나타내었다.

표 3

함량		생산 방법		
		실시예 2 ^a	특허 문헌 1에 기술된 생산 방법 ^b	특허 문헌 2, 3, 4 및 5에 기술된 생산 방법 ^c
면적 %	전체 불순물	0.355	5.39	1.702
	화합물 (IV)	99.645	94.61	98.298
질량%	전체 불순물	0.17	4.5	1.3
	화합물 (IV)	98.5	91.9	96.3

^a 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함

[0278] ^b 특허 문헌 1(실시예 368)에 기술된 생산 방법에 의해 수득된 화합물 (IV)를 사용하여 측정함

^c 특허 문헌 2(참조예 3), 특허 문헌 3(실시예 4), 특허 문헌 4(생산예 3) 및 특허 문헌 5(실시예 1a)에 기술된 생산 방법에 의해 수득된 화합물 (IV)의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함

[0280] 추가적으로, 표 3에서 질량%의 계산은 하기와 같이 수행되었다. 먼저, 화합물 (IV)의 함량에 대하여, 외부 대조군으로서 결정화에 의해 얻어진 화합물 (IV)의 표준물을 이용하고 표준물에서 및 샘플에서 각각 화합물 (IV)에 해당하는 피크의 피크 면적을 비교함으로써, 샘플 중 화합물 (IV)의 함량이 계산되었다. 후속하여, 각 불순물이 순도 시험 2에 기술된 절차에 따라 확인되고 각 불순물의 샘플이 합성된 후에, 단위 질량 당 각 불순물의 흡광도의 차이를 보정하기 위하여, 화합물 (IV)의 흡광도가 1로 셋팅될 때 각 불순물의 흡광도(감도 계수)가 결정되었다. 이후에, 샘플 중 불순물의 피크 면적 및 감도 계수를 사용함으로써, 각 불순물의 질량(%)이 계산되었으며, 0.05 질량%를 초과하는 것으로 검출된 전체 불순물은 불순물의 전체 함량으로서 얻어졌다.

[0293] 순도 시험 1의 측정 조건 하에서의 화합물 (A-1), 화합물 (I), 및 화합물 (C-1)의 정량 한계(하한치)는 각각 0.0020 질량%(20 질량ppm), 0.0020 질량%(20 질량ppm), 및 0.0022 질량%(22 질량ppm)라는 것이 주지되어야 한다.

[0294] 순도 시험 2

[0302] 후속하여, 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV) 및 특허문헌 2, 특허문헌 3, 특허문헌 4, 및 특허문헌 5에 의해 얻어진 화합물 (IV)에 대하여, 화합물 (A-1)의 함량은 액체 크로마

토그래피에 의해 측정되었다. 결과적으로, 표 6에 나타낸 바와 같이, 화합물 (A-1)의 함량은 특허 문헌 2, 특허 문헌 3, 특허 문헌 4, 및 특허 문헌 5에 기술된 제조 방법에 의해 얻어진 화합물 (IV)에서 1311 질량ppm이며, 함량은 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV)에서 20 질량ppm 이하까지 감소하였다.

표 6

	생산 방법	
	실시예 2	특허 문헌 2, 3, 4 및 5에 기술된 생산 방법**
화합물 (A-1)의 함량	≤ 20 질량 ppm	1311 질량 ppm

[0303] *각각은 반응 용액으로부터의 침전된 미정제 생성물을 사용하여 측정함
 ** 특허 문헌(참조에 3), 특허 문헌 3(실시예 4), 특허 문헌 4(생산에 3) 및 특허 문헌 5(실시예 1a)에 기술된 생산 방법

[0304] 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV) 및 특허문헌 1에 기술된 제조 방법에 의해 얻어진 화합물 (IV)에 대하여, 화합물 (C-1)의 함량은 액체 크로마토그래피에 의해 측정되었다. 결과적으로, 표 7에 나타낸 바와 같이, 화합물 (C-1)의 함량은 특허문헌 1에 기술된 제조 방법에 의해 얻어진 화합물 (IV)에서 3.37 질량%이며, 화합물 (C-1)의 함량은 실시예 2에서 수득된 화합물 (IV)에서 0.05 질량% 이하까지 감소되었다.

[0306] 순도 시험 3

[0307] 실시예 3에서 수득된 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트에 대하여, 하기 측정 조건 A 하에서의 화합물 (C-1), 및 하기 측정 조건 B 하에서의 화합물 (A-1) 및 화합물 (I)이 각각 검출되었다. 특히, 화합물 (A-1) 및 화합물 (I)에 대하여, 측정은 표준물로부터 제조된 표준 용액이 하기 조건 하에서 사용되는 외부 표준 방법에 의해 양호한 감도로 수행될 수 있었다. 실시예 3에서 수득된 화합물 (IV)의 메탄설폰네이트의 순도가 99.3 질량%라는 것이 주지되어야 한다.

[0320] 순도 시험 3에서 상기 측정 조건 A 하의 화합물 (C-1)의 정량 한계(하한치)가 0.01 질량%라는 것이 주지되어야 한다.

[0333] 측정 조건 B 하에서 화합물 (I) 및 화합물 (A-1)의 정량 한계(하한치)가 각각 7 질량 ppm 및 12 질량ppm이라는 것이 주지되어야 한다.

[0334] 얻어진 각 화합물의 함량은 표 10에 나타내었다.

표 10

불순물	함량
화합물 (I)	52 질량 ppm
화합물 (A-1)	12 질량 ppm ≥
화합물 (C-1)	0.05 질량% ≥

[0335]

[0336] 실시예 6

[0337] 표 1 또는 표 2에 나타난 화합물 (IV)의 메탄설포네이트를 사용하고 D-만니톨, 침강 칼슘 카보네이트, 저-치환히드록시프로필 셀룰로오스, 결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 탈크 등을 사용하여 4 mg 캡슐 및 10 mg 캡슐의 캡슐들을 형성시켰다. "4 mg 캡슐"이 캡슐 중에 4 mg의 화합물 (IV)를 포함하는 캡슐을 의미한다는 것이 주지되어야 한다. 캡슐의 함량인 과립의 질량은 캡슐 당 100 mg이다. 캡슐을 형성시키는 시간에 캡슐의 전체 질량에 대한 화합물 (I)의 함량(질량%)(또한, "초기 함량"으로서 지칭됨)은 표 11에 나타낸다.

[0339] 로트(lot) 5, 로트 6, 또는 로트 7에서 화합물 (IV)의 메실레이트로 형성된 화합물 (IV)의 4 mg 캡슐 및 10 mg 캡슐(캡슐의 함량인 과립의 질량은 캡슐 당 100 mg임), 가속 시험(40°C/75%RH, PTP(모울딩 물질: 알루미늄 라미네이트 필름(폴리아미드/알루미늄/폴리비닐 클로라이드), 뚜껑 물질: 알루미늄 호일)) 및 장기 저장 시험(25°C/60%RH, PTP(모울딩 물질: 알루미늄 라미네이트 필름(폴리아미드/알루미늄/폴리비닐 클로라이드), 뚜껑 물질: 알루미늄 호일))을 수행하였다.

[0340] 4 mg 캡슐 및 10 mg 캡슐에 대한 가속 시험에서, 화합물 (I)의 함량은 초기 함량과 비교하여 기껏해야 각각 0.02 질량% 및 0.01 질량% 증가하였다. 추가적으로, 24개월 동안의 장기 저장 시험에서 화합물 (I)의 함량은 초기 함량과 비교하여 약간 증가하였다. 장기 저장 시험에서 화합물 (I)의 함량의 증가는 정량 한계의 유효 숫자보다 더욱 작고, 상세하게 0.003 질량% 내지 0.004 질량%이었다. 이러한 캡슐에서 화합물 (I)의 함량의 측정을 액체 크로마토그래피에 의해 수행하고(검출 한계P하한치): 0.0020 질량%), 정량 한계(하한치)는 0.01 질량%이었다.

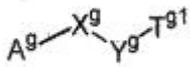
[별지 2]

선행발명 1의 주요 내용

(3면)

[요약]

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물 또는 그 염 또는 이들의 수화물에 관한 것이다.
화학식 I



...

[명세서]

① 기술분야

본 발명은 혈관 신생의 이상 증식을 수반하는 각종 질환에 대한 예방 및 치료에 유효한 신규 화합물 및 이러한 신규 화합물을 포함하는 혈관신생 저해제, 항종양제 등의 의약 조성물에 관한 것이다.

② 발명의 상세한 설명

(4면 단락 2 내지 4)

본 발명의 목적은, (1) 강력한 혈관 신생 억제 작용을 갖거나 또는 강력한 혈관 신생 억제 작용과 종양 세포 증식 억제 작용의 양 작용을 지님으로써 항종양 활성을 나타내며, (2) 물성, 체내 동태, 안전성 등에 있어서도 의약으로서의 자질이 우수한 유용성을 나타내고, (3) 혈관 신생의 이상 증식을 수반하는 각종 질환의 개선, 예방 및 치료에 유용한, 혈관 신생 저해 화합물을 탐색하여 알아내는 데에 있다.

본 발명자들은 상기 목적에 감안하여 집중적으로 연구를 거듭한 결과, 하기식 화학식 I로 표시되는 신규 화합물 또는 그 염 또는 이들의 수화물을 합성하는 데에 성공한 동시에, 또한, 하기식 화학식 I 또는 그 염 또는 이들의 수화물이 우수한 혈관 신생 저해 작용을 보이는 것을 알아냄으로써, 본 발명을 완성하였다. 즉 본 발명은, 하기 화학식 I, II, IIIa, III b, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh의 화합물, 또는 그 염 또는 그 수화물에 관한 것이다.

(49면 단락 4)

이상의 반응 종료후, 원하는 바에 따라 통상의 처리법에 의해서, 예컨대 실리카겔 또는 흡착 수지 등을 이용하는 컬럼 크로마토그래피나 적당한 용매로부터 재결정함으로써 정제하

는 것이 가능하다.

(49면 단락 5)

본 명세서에 있어서 「약리학적으로 허용할 수 있는 염」 으로서는, 특별히 종류는 한정되지 않지만, 예를 들면 ... 메탄술폰산염, 히드록시메탄술폰산염, 히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 타우린염 등의 유기 술폰산의 부가염; ... 등을 예로 들 수 있다.

③ 실시예

(188 내지 189면)

실시예 366

4-(3-클로로-4-((4-플루오로아닐리노)카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 실시예 10과 같은 방법으로 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (50 mg, 0.145 mmol)와 4-플루오로페닐 이소시아네이트로부터 표제 화합물(53.6 mg, 0.111 mmol, 76.9%)을 담갈색 결정으로서 얻었다.

...

출발 물질은 다음의 방법으로 합성했다.

제조예 366-1

4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드

4-아미노-3-클로로페놀(1.213 g, 8.45 mmol)을 디메틸설폭시드(10 ml)에 용해시키고, 실온에서 수소화나트륨(290 mg, 8.45 mmol)을 서서히 가하여 30분간 교반했다. 제조예 152-3에서 얻어진 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드(1.00 g, 4.23 mmol)를 가하여, 100°C에서 2시간동안 교반하에 가열했다. 실온으로 방냉하여, 반응액을 초산에틸과 물에 분배하고, 유기층을 물, 포화식염수로 세척하여, 무수황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증류수 거하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출액; 초산에틸/메탄올 9:1)에 가하여, 목적물을 포함하는 분획을 농축하고, 테트라히드로푸란에 현탁시켜, 이것을 헥산으로 희석하여 결정을 여과 수취하고, 통풍 건조시킴으로써, 표제 화합물(1.216 g, 3.54 mmol, 83.7%)을 담갈색 결정으로서 얻었다.

...

실시예 368

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드

실시예 11과 같은 식의 수법에 의해, 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트(70 mg, 0.15 mmol)와 시클로프로필아민으로부터 표제 화합물

(22.4 mg, 0.052 mmol, 34.8%)을 백색 결정으로서 얻었다.

...

출발 물질은 다음의 방법으로 합성했다.

제조예 368-1

페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르바메이트

제조예 17과 같은 방법으로 4-(4-아미노-3-클로로페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (600 mg, 1.745 mmol)로부터 표제 화합물(708 mg, 1.526 mmol, 87.4%)을 담갈색 결정으로서 얻었다.

(353 내지 354면)

④ 산업상 이용 가능성

따라서, 암 세포 등에 의해 산생되는 복수의 혈관 신생 인자에 의해 유도되는 관강 형성을 억제하는 본 발명 화합물은 생체에 있어서 강력한 혈관 신생 저해 작용을 보이는 것이 기대되며, 혈관 신생 저해제로서 매우 유용하다. 또, 본 발명 화합물은 혈관 신생 저해 작용이 유효한 질환에 대한 예방·치료제, 혈관 신생 저해제, 항종양제, 혈관종 치료제, 암전이 억제제, 망막혈관신생증 치료제 또는 당뇨병성망막증 치료제, 염증성 질환 치료제, 변형성 관절염, 류머티스성 관절염, 건선 또는 지연성 과민 반응으로 이루어지는 염증성 질환 치료제, 아테롬성 동맥경화증 치료제, 혈관 신생 저해 작용에 기초한 항종양제로서도 유용하다.

선행발명 2의 주요 내용

(2면)

[요약]

본 발명은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔술폰산염, 황산염, 메탄술폰산염 혹은 에탄술폰산염 또는 이들 용매화물의 결정을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[명세서]

① 기술분야

본 발명은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 염 또는 그 용매화물의 결정 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.

...

② 발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 의약품으로서의 유용성이 높은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 염 또는 그 용매화물의 결정 및 이들의 제조방법을 제공하는 것에 있다.

상기 목적을 달성하기 위해서 본 발명은 하기 <1> 내지 <50>을 제공한다.

<1> 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔술폰산염, 황산염, 메탄술폰산염 혹은 에탄술폰산염 또는 이들의 용매화물의 결정.

<2> 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 메탄술폰산염 또는 그 용매화물의 결정.

(17 내지 19면 단락 1)

실시예

이하에, 본 발명의 이해를 더욱 쉽게 하기 위해서 실시예를 게재하지만, 본 발명은 물론 이것에 한정되는 것은 아니다.

제조예 1. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 제조(1)

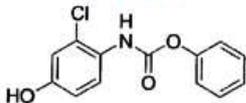
국제 공개 제02/32872호 팜플렛에 기재한 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카르bam산염(17.5 g ,37.7 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(350ml)에 용해하

고, 질소 분위기하에서 반응액에 시클로프로필아민(6.53ml,94.25mmol)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물(1.75ℓ)에 첨가하고 교반하였다. 석출한 조결정을 여과하여 취하고, 물로 세정한 후, 70°C에서 50분간 건조시켰다. 얻어진 조결정에 에탄올(300ml)을 첨가하고 약 30분간 가열 환류하여 용해시키고, 그 후, 교반하에서 하룻밤에 걸쳐 실온까지 서서히 냉각시켰다. 석출한 결정을 여과하여 취한 후, 흡인 건조시키고, 70°C에서 8시간 더 건조시켜 표기 결정(12.91 g, 80.2%)을 얻었다.

제조예 2. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페놀시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 제조(2)

(1) 페닐N-(2-클로로-4-히드록시페닐)카르바메이트의 제조

화학식 1

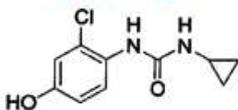


4-아미노-3-클로로페놀(23.7 g)을 N,N-디메틸포름아미드(100ml)에 현탁하고, 빙냉하에 피리딘(23.4 ml)을 첨가한 후, 20°C 이하에서 클로로포름산페닐(23.2 ml)을 적하하였다. 실온에서 30분간 교반한 후, 물(400ml), 아세트산에틸(300ml), 6N-HCl(48ml)을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 분리하였다. 유기층을 10% 식염수(200ml)로 2회 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증류제거함으로써 표기 화합물46g을 고체로서 얻었다.

...

(2) 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아의 제조

화학식 2



페닐 N-(2-클로로-4-히드록시페닐)카르바메이트를N,N-디메틸포름아미드(100ml)에 용해하고, 빙냉하에 시클로프로필아민(22.7 ml)을 첨가하여 실온에서 밤새도록 교반하였다. 물(400ml), 아세트산에틸(300ml), 6N-HCl(55ml)을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 분리하였다. 유기층을 10% 식염수(200ml)로 2회 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 농축하여 얻어지는 프리즘 결정을 헵탄으로 세정 여과하고, 표기 화합물 22.8 g을 얻었다(4-아미노-3-클로로페놀로부터의 수율 77%).

...

(3) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 제조

디메틸설폭사이드(20mℓ)에 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드(0.983g), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(1.13 g) 및 탄산세슘(2.71 g)을 첨가하여 70°C에서 23시간 가열 교반하였다. 반응액을 실온으로 되돌린 후, 물(50mℓ)을 첨가하여 생성된 결정을 여과하여 취함으로써 표기 화합물 1.56 g을 얻었다(수율 88%).

제조예 3. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 제조(3)

질소 분위기하에서 반응 용기에 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복사미드(5.00 kg, 21.13 mol), 디메틸설폭사이드(55.05 kg), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(5.75 kg, 25.35 mol) 및 칼륨 t-부톡사이드(2.85 kg, 25.35 mol)를 순차 투입하였다. 그 후, 20°C에서 30분 교반하고, 그 후, 2.5시간에 걸쳐 온도를 65°C까지 상승시켰다. 같은 온도에서 19시간 교반한 후, 33%(v/v) 아세톤수(5.0ℓ) 및 물(10.0ℓ)을 3.5시간에 걸쳐 적하하였다. 적하종료 후, 60°C에서 2시간 교반하고, 33%(v/v) 아세톤수(20.0 ℓ) 및 물(40.0 ℓ)을 55°C 이상에서 1시간에 걸쳐 적하하였다. 40°C에서 16시간 교반한 후, 석출한 결정을 질소압식 여과기를 이용하여 여과하여 취하고, 33%(v/v) 아세톤수(33.3 ℓ), 물(66.7 ℓ) 및 아세톤(50.0 ℓ)으로 순차적으로 결정을 세정하였다. 얻어진 결정을 코니컬식 감압건조기를 이용하여 60°C에서 22시간 건조시켜 표기 화합물 7.78kg을 얻었다(수율 96.3%).

또한, 상기 제조예 1 내지 제조예 3에서 얻어진 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 ¹H-NMR의 화학 시프트값은 모두 국제공개 제02/32872호 팜플렛에 기재한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 ¹H-NMR의 화학 시프트값과 일치하였다.

(20면 내지 22면 단락 5)

실시예 5. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 결정(A)

(제법 1)

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드(700 mg, 1.64mmol)를 메탄올(14 mL) 및 메탄술폰산(143 μℓ, 1.97 mmol)의 혼합용액에 70°C에서 용해시켰다. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 용해를 확인한 후, 5.5시간에 걸쳐 반응액을 실온까지 냉각시키

고, 실온에서 18.5 시간 더 교반하고 결정을 여과하여 취하였다. 얻어진 결정을 60°C에서 건조시켜 표기 결정(647 mg)을 얻었다.

(제법 2)

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 (600 mg, 1.41 mmol)를 아세트산(6 mL) 및 메탄술폰산(200 μ l, 3.08 mmol)의 혼합용액에 50°C에서 용해시켰다. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 용해를 확인한 후, 에탄올(7.2 mL) 및 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 종결정 (A)(12 mg)을 반응액에 순차첨가하고, 에탄올(4.8 mL)을 2시간에 걸쳐 더 적하하였다. 적하 종료 후, 반응액을 40°C에서 1시간, 실온에서 9시간 교반하고, 결정을 여과하여 취하였다. 얻어진 결정을 60°C에서 건조시켜 표기 결정(545mg)을 얻었다.

실시예 6. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 결정(B)

실시예 10에서 얻어진 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염 아세트산화물의 결정(I)(250 mg)을 30°C에서 3시간, 40°C에서 16시간 통풍 건조시켜 표기 결정(240mg)을 얻었다.

실시예 7. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 결정(C)

(제법 1)

실시예 8의 (제법 1)에서 얻어진 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염 디메틸설폭시드화물의 결정(600 mg, 1.15 mmol)에 아세트산 n-부틸(12mL)을 첨가하고 반응액을 115°C에서 10시간 교반하고, 실온에서 1.5시간 더 교반한 후, 결정을 여과하여 취하였다. 60°C에서 건조시킨 후, 표기 결정(503 mg)을 얻었다.

(제법 2)

실시예 10에서 얻어진 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염 아세트산화물의 결정(I)(1.28 g)에 에탄올(6.4 mL)을 첨가하고 40°C에서 용해시키고, 같은 온도에서 반응액을 36시간 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취한 후, 50°C에서 건조시켜 표기 결정(0.87 g)을 얻었다.

(제법 3)

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드

(2.00 g, 4.69 mmol)를 아세트산(14 mL)과 메탄술폰산(0.37 mL, 5.62 mmol)의 혼합용액에 첨가하고 40°C에서 용해시켰다. 용해를 확인한 후, 반응액에 2-프로판올(9 mL) 및 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 종결정(C)(100 mg)을 순차 첨가한 후, 반응액을 20분 교반하고, 아세트산이소프로필(10 mL)을 30분에 걸쳐 더 적하하였다. 아세트산이소프로필의 적하 종료 후, 반응액을 1.5 시간 교반하고, 15°C에서 14시간 더 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취한 후, 60°C에서 건조시켜 표기 결정(2.22g)을 얻었다.

(제법 4)

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드(1.28 g, 3 mmol) 및 아세트산(12.8 mL)을 혼합하고, 이 현탁액에 메탄술폰산(0.408 mL, 6.3 mmol)을 첨가하고 실온에서 교반하여 용해시켰다. 반응액을 조온도 30°C에서 가열하고, 2-프로판올(7.7 mL)을 첨가하였다. 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 메탄술폰산염의 종결정(C)을 첨가하고, 2-프로판올을 1.28 mL씩 14회에 나누어 44분에 걸쳐 더 첨가하였다. 온조를 제거하고, 실온에서 10분간 교반한 후에, 수조에서 5분간 교반하고, 소량의 얼음을 첨가한 수욕에서 25분간 더 교반하였다(내부온도 17.6°C). 얻어진 결정을 여과하여 취하고, 2-프로판올(10mL)로 세정하였다. 여과하여 취한 후에 얻어진 결정을 에탄올(6.4 mL) 속에서 실온에서 1시간 교반하였다. 얻어진 결정을 여과하여 취한 후, 에탄올(4 mL)로 세정하고, 60°C에서 건조시켜 표기 결정(1068 mg)을 얻었다.

끝.