



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년07월13일
(11) 등록번호 10-1048024
(24) 등록일자 2011년07월04일

(51) Int. Cl.

C07D 473/34 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0095944

(22) 출원일자 2009년10월09일

심사청구일자 2009년10월09일

(65) 공개번호 10-2011-0038780

(43) 공개일자 2011년04월15일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020010014284 A

(73) 특허권자

주식회사 삼오제약

서울특별시 강남구 역삼동 751-10

(72) 발명자

권웅

경기 수원시 장안구 천천동 비단마을 베스트타운
736동 1004호

이재형

경기 안산시 상록구 사1동 월드아파트 708동 103
호

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 24 항

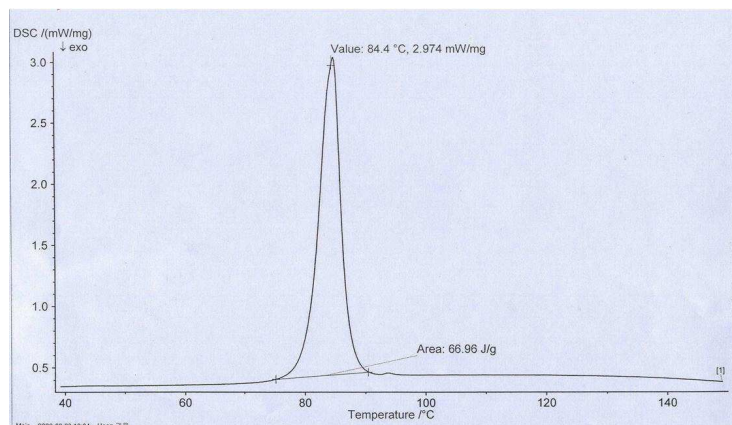
심사관 : 김범수

(54) 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA), 아데포비아 디피복실(AD) 및 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법에 관한 것으로서, 이에 의하면 간단한 합성 방법을 통하여 공정의 경제성 및 효율성을 향상시킬 수 있으며, 높은 순도 및 수율로 PMEA, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실을 제조할 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌을 산(acid)의 존재하에서 가수 분해하는 단계; 및

상기 가수 분해된 화합물을 알킬렌 옥사이드 유도체와 반응시키는 단계를 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 가수 분해 단계에서 사용되는 산(acid)은 트리할로알킬 설펜산 트리할로아세틸산, 염화알루미늄, 염화철 및 할로젠산으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 산을 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 산(acid)은 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌의 대비 2 내지 5배의 부피비로 사용되는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 알킬렌 옥사이드 유도체는 하기 화학식2의 화합물을 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법:

<화학식2>



상기 R은 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬(alkyl), 알릴(allyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl) 그룹 이다.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 가수 분해된 화합물과 알킬렌 옥사이드 유도체가 반응하여 생성되는 화합물을 포함하는 용액의 pH가 2 내지 5인 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 가수 분해된 화합물을 분별 증류하는 단계를 더 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 가수 분해된 화합물과 알킬렌 옥사이드 유도체가 반응하여 생성되는 화합물을 알코올에 용해하여 결정화하는 단계를 더 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법.

청구항 8

9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 형성하는 단계; 및

상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 알킬화하는 단계를 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염은 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌 또는 이의 유도체와 테트라알킬암모늄 할라이드가 반응하여 형성되는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 테트라알킬암모늄 할라이드는 하기 화학식 3의 화합물을 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법:

<화학식 3>



상기 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이며, X는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)이다.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 테트라알킬암모늄 할라이드를 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌에 대해 2 내지 3당량으로 사용하는 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

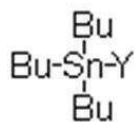
상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 형성하는 단계는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌을 트리부틸주석 화합물과 반응시키는 단계; 및 상기 트리부틸주석과 반응하여 형성된 유도체를 테트라알킬암모늄 할라이드와 반응시키는 단계를 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 트리부틸주석 화합물은 하기 화학식6의 화합물을 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법:

<화학식 6>



상기 Y는 OSnBu₃, 메톡시기(methoxy), 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)이다.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 트리부틸주석 화합물을 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌에 대해 1 내지 2.5 당량으로 사용하는 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 15

제8항에 있어서,

상기 알킬화 단계는 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 할로메틸 피발레이트(halromethyl

pivalate) 또는 할로메틸 피발레이트 무수물(Halomethyl pivalate Anhydride)과 반응시키는 단계를 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 16

아데포비아 디피복실을 물에 혼합하고, 산 처리하는 단계;

상기 산 처리 된 혼합물에 염기를 첨가하여 결정화하는 단계; 및

상기 결정화된 혼합물을 알코올 또는 할로메탄(halomethane)에 용해시키고, 물을 첨가하여 재결정화하는 단계를 포함하는 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 아데포비아 디피복실을 물에 혼합하고, 산 처리하는 단계에서의 상기 아데포비아 디피복실과 물의 혼합 부피비가 1:1 내지 20:1인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 산 처리 단계에서는 할로젠산을 사용하는 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 19

제16항에 있어서,

상기 산 처리된 혼합물의 pH는 0 내지 2인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 20

제16항에 있어서,

상기 염기는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 암모니아수, 수산화비듬, 수산화세슘, 탄산수소나트륨 및 탄산나트륨으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 염기를 포함하는 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 21

제16항에 있어서,

상기 결정화된 혼합물의 pH가 5 내지 8인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 22

제16항에 있어서,

상기 재결정화 단계에서 사용되는 알코올과 물의 부피 비율은 1:10 내지 3:2인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

청구항 23

제16항에 있어서,

상기 아데포비아 디피복실과 할로메탄의 혼합 부피비가 1:2 내지 1:5인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법

청구항 24

제16항에 있어서,

상기 재결정화 단계에서 사용되는 할로젠메탄과 물의 부피 비율은 1:1 내지 1:10 인 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

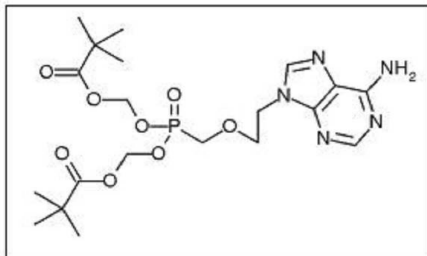
기술 분야

[0001] 본 발명은 PMEa, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 간단한 합성 방법을 통하여 공정의 경제성 및 효율성을 향상시킬 수 있으며, 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실을 높은 수율과 순도로 제조할 수 있는 신규한 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

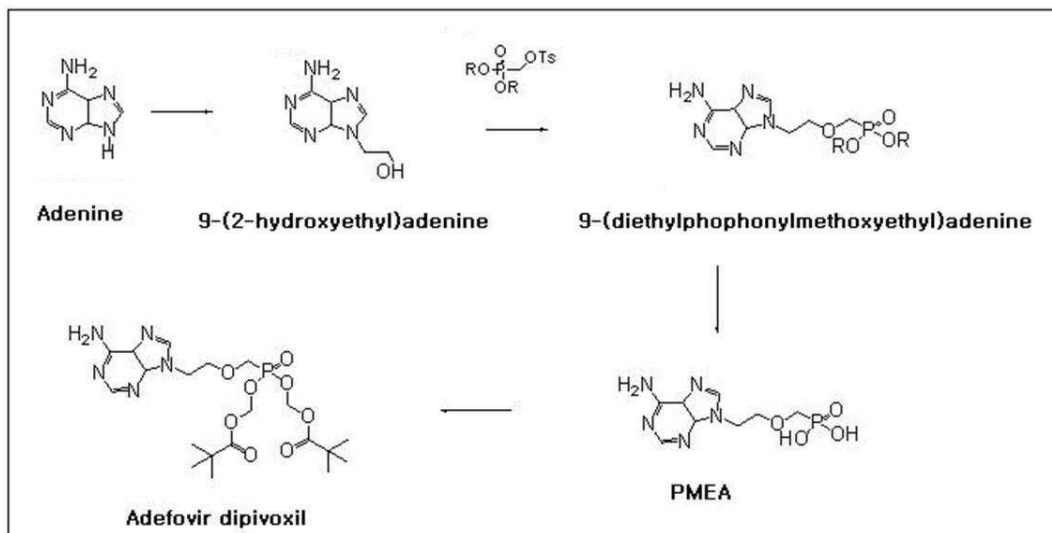
[0002] 아데포비아 디피복실(Adefovir dipivoxil 또는 'AD')은 항바이러스제로서, 혈성 아미노 전이효소가 지속적으로 상승되거나 조직학적 활성 질환을 나타내는 만성 활동형 B형 간염 바이러스 치료제로 알려져 있다. 이러한 아데포비아 디피복실의 정확한 명칭은 '9-[2-[[bis[(pivaloyloxy)-methoxy] phosphinyl] methoxy] ethyl]adenine' 이고, 아래 화학식 1과 같은 구조를 갖는다.

[0003] <화학식1>



[0004]

[0005] 아데포비아 디피복실은 아데닌(adenine) 또는 9-[2-(포스포노메톡시)에틸]아데닌 (PMEA)으로부터 하기 반응식1에서와 같은 과정을 거쳐 제조되는 것으로 알려져 있다. 구체적인 제조 방법으로, 아데닌을 히드록시알킬화하여 9-(2-히드록시에틸)아데닌을 얻고, 이를 포스페이트화 시켜 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌을 형성한 후, 이를 가수분해 하여 PMEa를 제조하는 방법 및 PMEa를 알킬화 시켜 AD를 합성하는 방법이 알려져 있다.



[0006] <반응식1>

[0007] 한편, 유럽특허 제 0,481,214호와 제 1,256,584호에서는 PMEa를 클로로메틸피발레이트로 알킬화 시켜 AD를 합성하는 방법에 대하여 개시하였다.

[0008] 유럽 특허 제 0,481,214호에 따르면, PMEa를 합성하기 위해서는 과량의 유기용매 하에서 8 당량의 트리메틸브로모실란을 이용하여 장시간(16시간)반응시키고, 결정화시 아세톤에서 실온으로 장시간(14시간) 교반하는 단계를 거쳐야 한다. 이러한 합성 방법은 과량의 유기 용매를 필요로 하며 장시간 수행되어야 할 뿐 아니라, 결정화 단

계에서 생성되는 무기물의 제거가 어려우며, 이로 인한 생성물의 순도가 90%이하로 저하되는 등의 문제점을 가지고 있다.

- [0009] 또한, 유럽 특허 제 0,481,214호에 기재된 AD의 합성 방법에 의하면, 과량의 유기용매 DMF하에서 2당량의 N,N-디시클로헥실-4-모포린 카르복사민과 5당량의 클로로메틸피발레이트를 이용하여 실온에서 교반하고, 5% 메탄올/메틸렌클로라이드를 이용한 실리카겔 컬럼을 통해 정제화 단계를 거쳐 AD를 합성할 수 있다. 그러나, 이러한 제조 방법은 장시간 시간(36 ~ 40시간)의 합성 과정이 필요할 뿐만 아니라, 상업적으로 도입이 힘든 정제화 과정이 필요하며 생성물의 수율(32%)이 낮은 문제점을 가지고 있다.
- [0010] 보다 개선된 합성 방법인 유럽특허 제 1,256,584호 에 의하면, 유기용매 하에서 4당량의 트리메틸프로모실란을 이용하여 1내지 3시간 환류하고, 결정화 시 정제수에서 환류 후 저온(4℃)으로 결정화를 3회 이상 실행하여 PMEА을 합성할 수 있다. 그러나, 이러한 합성 방법에 의해도 생성물의 수율이 80%이하로 나타나는 문제점이 있다.
- [0011] 또한, 유럽특허 제 1,256,584호에 기재된 AD의 합성방법에 의하면, 유기용매 1-메틸-2-피롤리딘 하에서 3당량의 트리에틸아민과 5당량의 클로로메틸피발레이트를 63℃로 1 내지 4시간 교반하여 AD를 제조할 수 있다. 그러나, 이러한 제조 방법도 생성되는 AD의 수율이 낮은 문제점이 있다.
- [0012] 아데포비어 디피복실의 알려진 결정 형태로는 무정형, 무수결정형 및 기타 결정형 등이 있고, 이러한 결정 형태는 XRD 및 DSC의 온도 기록도에 의해 구분이 가능하다. 무정형의 합성 방법과 관련하여, 논문(*J. Med. Chem.* 1994, 37:1857-1864)과 중국 특허 제 1935818호, 1374314호, 1621408호 및 1670025호에 개시 되어 있으며, 무수결정형 및 수화물의 합성은 유럽 특허 제 1,256,584호에 개시 되어 있고 기타 결정형의 합성은 국제특허 제 2004/043972호에 개시 되어 있다.
- [0013] 최초 무정형의 제법인 논문(*J. Med. Chem.* 1994, 37:1857-1864)에서는 아데포비어 디피복실을 메탄올(약 4%)과 메틸렌 클로라이드(약 96%)의 혼합 용액을 사용하여 실리카겔 컬럼으로부터 용출시키고, 회전식 기화에 의해 35℃하에서 감압하여 무정형 아데포비어 디피복실이 제조된다는 사실을 개시하였다. 중국특허 제 1374314호에서는 에탄올 및 벤젠 등을 용매로 사용하여 -75~10℃하에서 동결건조법을 이용하여 80%이상의 무정형 아데포비어 디피복실이 제조된다는 사실을 개시하였다. 또한, 중국특허 제 1621408호에서는 메틸렌클로라이드와 아세톤을 용매로 사용하여 스프레이 방법으로 75%이상의 순도를 갖는 무정형 아데포비어 디피복실의 제법을 개시하였다. 그러나 상기의 방법들은 극저온(-70~-50℃)에서 결정화하여야 하거나, 무정형 AD의 순도가 75%정도에 머무르는 등의 문제점을 가지고 있어 제조 공정에 적용하기 부적합한 방법이다.
- [0014] 보다 더 개선된 방법으로, 중국특허 제 1670025호에서는 무수에탄올과 에테르 또는 메틸렌클로라이드와 에테르를 용매로 사용하여 저온(-20 ~ -5℃)에서 85 ~ 93%의 무정형을 제조하는 방법을 개시하였고, 중국특허 제 1935818호에서는 알코올과 에틸아세트로 1차 결정화 후 메틸렌클로라이드를 용매로 사용하여 실온에서 70 ~ 90% 순도의 무정형을 제조하는 방법을 개시하였다. 그러나, 상기의 방법 또한 무정형의 아데포비아 디피복실이 낮은 순도 및 수율로 제조되는 문제점을 가지고 있다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0015] 본 발명은 간단한 합성 과정으로 인하여 공정의 경제성 및 효율성을 향상시킬 수 있으며, PMEА, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실을 높은 수율과 순도로 제조할 수 있는 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.

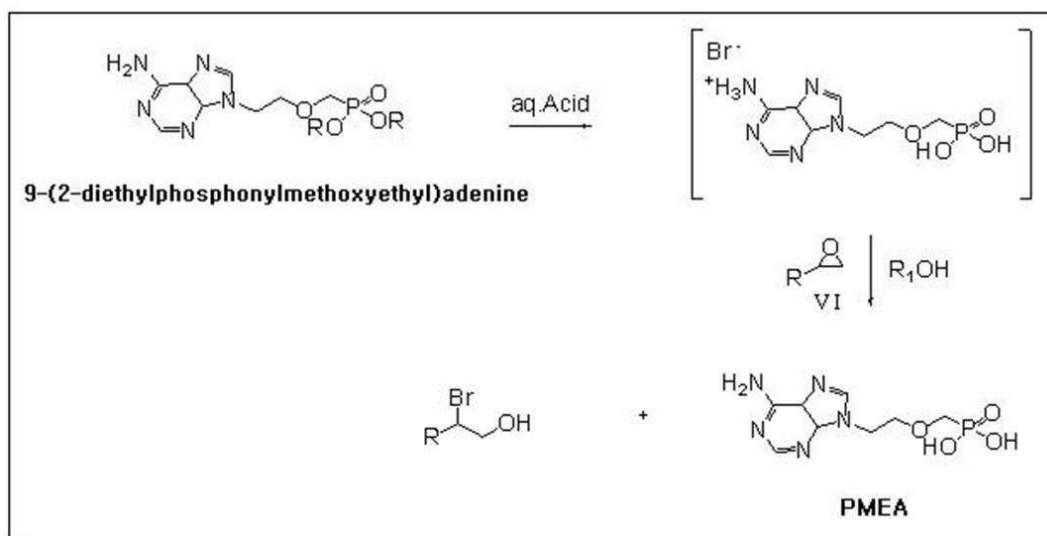
과제 해결수단

- [0016] 본 발명은 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법을 제공한다.
- [0017] 또한, 본 발명은 아데포비아 디피복실의 제조 방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명은 또한, 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법을 제공한다.
- [0019] 이하, 발명의 구체적인 구현예에 따른 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법에 대하여 설명하기로 한다.

[0020] 발명의 일 구현예에 따라, 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌을 산(acid)의 존재하에서 가수 분해하는 단계; 및 상기 가수 분해된 화합물을 알킬렌 옥사이드 유도체와 반응시키는 단계를 포함하는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법이 제공될 수 있다.

[0021] 본 발명자들의 실험 결과, 발명의 일 예의 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA)의 제조방법에 의하면, 고온, 극저온 또는 고압 등의 특별한 반응 조건이나 과량의 용매를 적용하지 않고도 짧은 합성시간 안에 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌을 97%이상의 수율과 98%이상의 순도로 제조할 수 있음이 확인되었다. 이에 따라, 발명의 일 예의 PMEA의 제조 방법은 제조 공정을 단순화하고 비용절감을 할 수 있어서 공정의 경제성을 향상시킬 수 있으며, PMEA를 높은 수율과 순도로 제조할 수 있어서 공정의 효율성을 증대시킬 수 있다.

[0022] 발명의 일 예의 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조방법은 하기 반응식 2와 같이 나타낼 수 있다.



[0023] <반응식 2>

[0024] 상기 가수 분해에 사용되는 산(acid)은 트리할로알킬 설펡산, 트리할로아세트산, 염화알루미늄 또는 염화철과 같은 루이스산 또는 할로젠산 등을 사용할 수 있는데, 바람직하게는 브롬산을 사용할 수 있다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니고, 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌을 가수 분해하는 단계에 적용할 수 있는 산은 별다른 제한 없이 사용할 수 있다. 또한, 상기 가수 분해 단계에는 산을 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌 대비 부피비2 내지 5배, 바람직하게는 4배로 사용할 수 있다.

[0025] 상기 가수 분해 단계는 60 내지 120℃, 바람직하게는 90 내지 100℃에서 이루어질 수 있으며, 이러한 반응은 30분 내지 5시간, 바람직하게는 1내지 3시간 동안 이루어질 수 있다.

[0026] 한편, 상기 알킬렌 옥사이드 유도체는 하기 화학식2로 표시되는 화합물을 포함할 수 있다. 하기 화학식에서 R은 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬(alkyl), 알릴(allyl), 알케닐(alkenyl), 알키닐(alkynyl) 그룹이다.

[0027] <화학식 2>



[0028]

[0029] 상기 가수 분해된 화합물과 알킬렌 옥사이드 유도체가 반응하여 생성되는 화합물을 포함하는 용액의 pH는 2내지 5, 바람직하게는 3.0 내지 3.5인 범위일 수 있다. 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌과 산(acid)이 혼합됨에 따라, 상술한 가수 분해 단계에서 생성되는 용액은 산성을 띄게 되는데, 이러한 산성 용액이 옥사이드 유도체와 결합함에 따라 중화되어 상기의 적정한 pH범위를 유지하게 된다.

[0030] 한편, 발명의 일 예에서, 상기 가수 분해된 화합물을 분별 증류하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 분별 증류 단계는 30분 내지 5시간동안 60 내지 130℃에서 가열하여 이루어질 수 있다. 이러한 분별 증류 단계를 신속하게 진행하기 위하여, 반응기에 단-스타크 트랩(Dane-Stark trap)을 연결하고 100℃이상으로 가열하여 반응 시 생성되는 물을 제거하는 단계를 적용할 수 있다.

[0031] 또한, 발명의 일 예에서, 상기 가수 분해된 화합물과 알킬렌 옥사이드 유도체가 반응하여 생성되는 화합물을 알코올에 용해하여 결정화하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 결정화 단계는 0 내지 90℃에서, 1 내지 6 시간 동안 이루어질 수 있다. 이러한 결정화 단계에 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올 등의 알코올을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고 결정화 단계에 적용 가능한 1,2차 알코올은 별다른 제한 없이 사용 가능하다.

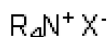
[0032] 발명의 다른 구현예에 따라, 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA)의 알킬암모늄염을 형성하는 단계; 및 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 알킬화하는 단계를 포함하는 아데포비아 디피복실의 제조방법이 제공될 수 있다.

[0033] 본 발명자들의 실험 결과, 상기의 아데포비아 디피복실의 제조방법은 상술한 PMEAs의 알킬암모늄염을 형성하는 단계를 포함함에 따라, 고온, 극저온 또는 고압 등의 특별한 반응 조건이나 과량의 용매를 적용하지 않고도 60% 이상의 수율과 99%이상의 순도를 갖는 아데포비아 디피복실을 상대적으로 짧은 합성 시간 안에 제조할 수 있는 것으로 확인되었다. 이에 따라, 발명의 일 예의 AD제조 방법에 따르면, 제조 공정을 단순화하고 비용절감을 할 수 있어서 공정의 경제성을 향상시킬 수 있고, AD를 높은 수율과 순도로 제조할 수 있어서 공정의 효율성을 증대시킬 수 있다.

[0034] 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염은 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌 또는 이의 유도체와 테트라알킬암모늄 할라이드가 반응하여 형성될 수 있다. 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬 암모늄염은 유기용매 대한 용해도가 높고, 쉽게 알킬화되는 포스포산 음이온을 용이하게 형성할 수 있어서, 발명의 일 구현예에 의하여 제조되는 아데포비아 디피복실의 수율 및 순도를 향상시킬 수 있다.

[0035] 상기 테트라알킬암모늄 할라이드는 하기 화학식 3의 화합물을 포함할 수 있다. 하기 화학식 3에서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이며, X는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)이다.

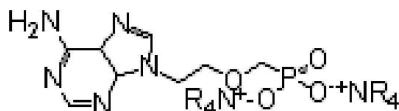
[0036] <화학식 3>



[0037]

[0038] 또한, 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염은 하기 화학식 4의 화합물을 포함할 수 있다. 하기 화학식 4에서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다.

[0039] <화학식 4>



[0040]

[0041] 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염의 형성 단계에서는, 상기 테트라알킬암모늄 할라이드를 상기 PMEAs 또는 이의 유도체 대비 2 내지 3당량, 바람직하게는 2.2당량으로 사용할 수 있다. 상기 테트라알킬암모늄 할라이드를 상기 PMEAs 또는 이의 유도체 대비 2 당량 미만으로 사용하는 경우 반응이 충분히 이루어지지 않아서 미반응 물질이 다량으로 존재할 수 있으며, 상기 PMEAs 또는 이의 유도체 대비 3당량을 초과하여 사용하는 경우 유연 물질 또는 부생성물의 생성을 촉진하여 결과물의 순도 및 수율을 저하시킬 수 있다.

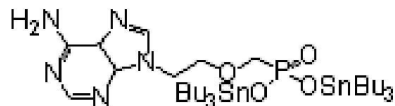
[0042] 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 형성하는 단계에서는 유기용매를 사용할 수 있는데, 이의 구체적인 예로는 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 다이옥산 또는 톨루엔 등이 가능하나 바람직하게는 아세토니트릴을 사용할 수 있다. 다만, 이러한 예들에 한정되는 것은 아니고, 유기 화합물의 알킬암모늄염을 형성하는데 적용 가능한 유기 용매는 별다른 제한 없이 사용 가능하다. 이러한 용매는 PMEAs의 부피 대비 1배 내지 20배, 바람직하게는 5배 내지 7배로 사용할 수 있다.

[0043] 또한, 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 형성하는 단계의 반응 온도는 30 내지 80℃, 바람직하게는 60℃일 수 있으며, 반응 시간은 0.5 내지 14시간, 바람직하게는 0.5 내지 2시간일 수 있다.

[0044] 한편, 발명의 일 예에서, 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA)의 알킬암모늄염을 형성하는 단계는 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌을 트리부틸주석 화합물과 반응시키는 단계 및 상기 트리부틸주석과 반응하여 형성된

유도체를 테트라알킬암모늄 할라이드와 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 PMEА과 트리부틸주석 화합물의 반응을 통하여 하기 화학식 5와 같은 PMEА의 유도체가 생성될 수 있다. 이러한 PMEА의 유도체는 테트라알킬암모늄 할라이드와 특별한 반응 조건 또는 과량의 용매의 적용 없이도 용이하게 반응하기 때문에, PMEА의 알킬암모늄염의 형성 단계의 반응 시간을 단축할 수 있다.

[0045] <화학식 5>



[0046]

[0047] 상기 트리부틸주석 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 포함할 수 있다. 하기 화학식 6에서 Y는 OSnBu₃, 메톡시기(methoxy), 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br) 또는 요오드(I)이다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니고, 상기 화학식 5의 PMEА유도체를 형성하는 단계에 적용 가능한 트리부틸주석 화합물은 별다른 제한 없이 사용 가능하다.

[0048] <화학식6>



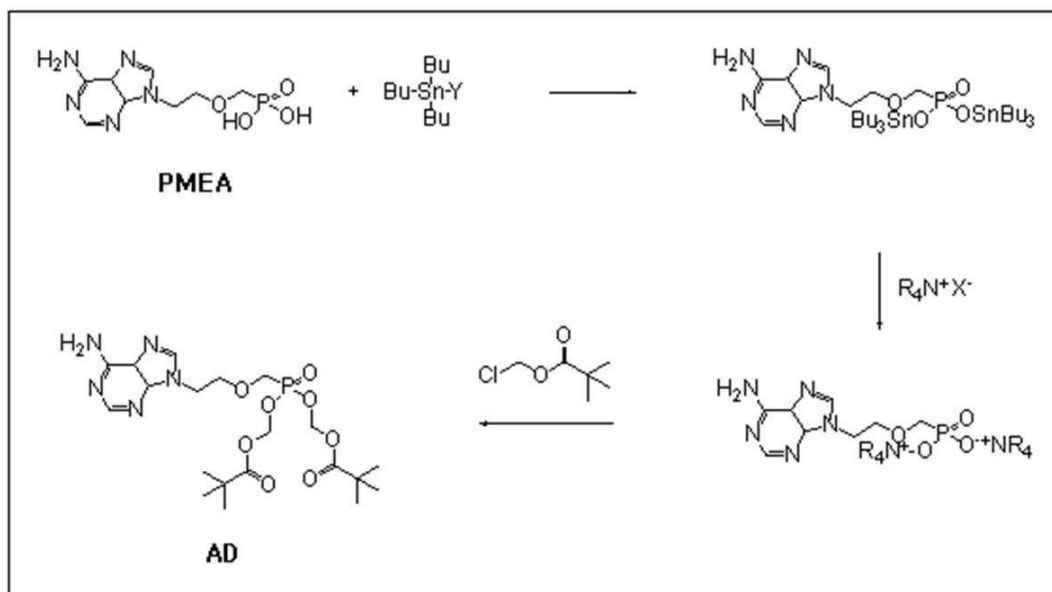
[0049]

[0050] 상기 트리부틸주석 화합물을 상기 PMEА대비 1 내지 2.5 당량으로 사용할 수 있다. 다만, 트리부틸주석 화합물의 치환기가 OSnBu₃인 경우에는 상기 PMEА대비 1.1당량이 바람직하며, 치환기가 메톡시기(methoxy)인 경우에는 상기 PMEА대비 2.1당량이 바람직하다. 상기 트리부틸주석 화합물을 상기 PMEА 대비 1 당량 미만으로 사용하는 경우 반응이 충분히 이루어지지 않아서 미반응 물질이 다량으로 존재할 수 있으며, 상기 PMEА 대비 2.5당량을 초과하여 사용하는 경우 유연 물질 또는 부생성물의 생성을 촉진하여 결과물의 순도 및 수율을 저하시킬 수 있고, 반응 완료 후 남은 트리부틸주석 화합물의 제거가 쉽지 않을 수 있다.

[0051] 상기 PMEА를 트리부틸주석 화합물과 반응시키는 단계에서는 유기용매를 사용할 수 있는데, 이의 구체적인 예로는 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 메탄올, 에탄올 또는 프로판올 등이 가능하나, 바람직하게는 메탄올 또는 아세토니트릴을 사용할 수 있다. 다만, 이러한 예에 한정되는 것은 아니고, PMEА의 암모늄염을 형성하는 과정에서 적용 가능한 유기 용매는 별다른 제한 없이 사용 가능하다. 상기 유기 용매는 PMEА의 부피 대비 1내지 8배, 바람직하게는 3 내지 4배로 사용할 수 있다. 그리고, 상기 PMEА를 트리부틸주석 화합물과 반응시키는 단계의 반응온도는 20 내지 80℃, 바람직하게는 20 내지 40℃일 수 있고, 반응 시간은 0.5 내지 4시간, 바람직하게는 0.5내지 1.5시간일 수 있다.

[0052] 한편, 발명의 일 예에서, 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 알킬화하는 단계는 상기 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 알킬암모늄염을 할로메틸 피발레이트(halromethyl pivalate) 또는 할로메틸 피발레이트 무수물(Halomethyl pivalate Anhydride)과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 알킬화 단계에서는 요오드메틸 피발레이트, 브로모메틸 피발레이트 또는 클로로메틸 피발레이트의 할로메틸 피발레이트 또는 이들의 무수물을 사용할 수 있으며, 요오드칼륨, 요오드나트륨 또는 요오드 등을 촉매로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 촉매의 첨가 없이 클로로메틸 피발레이트(chloromethyl pivalate)을 사용할 수 있다.

[0053] 상술한 발명의 일 예의 아데포비아 디피복실(AD)의 제조방법은 하기 반응식3과 같이 나타낼 수 있다.



<반응식3>

한편, 상기 PMEa의 알킬암모늄염을 알킬화하는 단계 이후에는 유기 화합물 합성과정에서 통상적으로 사용 가능한 교반, 세척, 감압여과, 농축, 포집 또는 결정화 등의 실험 방법을 적용할 수 있으며, 이러한 과정은 당업자에게 자명하다.

한편, 발명의 또 다른 구현예에 따라, 아데포비아 디피복실을 물에 혼합하고, 산 처리 하는 단계; 상기 산 처리된 혼합물에 염기를 첨가하여 결정화하는 단계; 및 상기 결정화된 혼합물을 알코올에 용해시키고, 물을 첨가하여 재결정화하는 단계를 포함하는 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법이 제공될 수 있다.

본 발명자들의 실험 결과, 상기의 무정형 아데포비아 디피복실의 제조방법에 의하면, AD를 순차적으로 산과 염기를 첨가하여 결정한 후 알코올에 용해하여 재결정화하는 단계를 통하여 80%이상의 수율과 99%이상의 순도를 갖는 무정형 아데포비아 디피복실을 상대적으로 짧은 합성 시간 안에 제조할 수 있는 것으로 확인되었다.

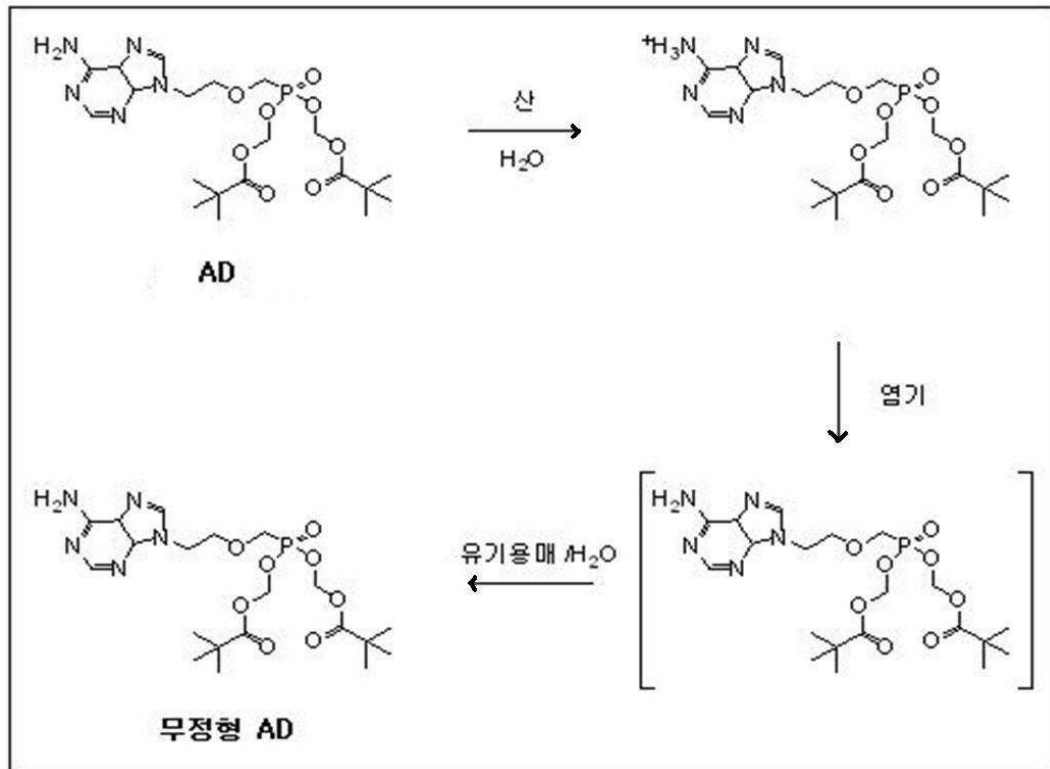
무정형 조성물의 특성을 판별하기 위해서는 일반적으로 X-선 회절(XRD) 를 이용하며, 특히 시료 내에 다른 결정형이 존재하는 경우 상대적 피크의 위치를 확인하여 구분 할 수 있다. 피크의 위치가 다르게 나타나는 경우 그 주요한 이유는 시료의 배합물이 다르거나 자체의 순도가 그 원인이며 대개 넓은 피크의 경우 약 0.3 내지 1의 2θ 수치 내에 위치하고 분리된 날카로운 피크의 경우 그 피크는 대개 연속적 XRD 분석에서 약 0.1의 2θ수치 내에서 발견된다.

결정성을 확인하기 위한 추가의 분석 기술로서는, 시차 주사 열량계(DSC), 용점 측정 및 적외선 흡수 분광스펙트럼(IR)을 들 수 있다. DSC는 그 결정구조의 변화 또는 용융에 의해 열을 흡수하거나 방출하는 열적 전이 온도를 측정한다. 연속적인 분석에 따르면, 열적 전이 온도 및 용점은 일반적으로 대략 2℃의 범위 내이며, 통상 1℃ 내이다. DSC는 상이한 결정형을 확인하기 위한 대안적 방법을 제공하는데, 상이한 결정형은 (적어도 부분적으로) 서로 다른 전이 온도 프로파일에 의해 구별 가능하다. IR은 광에 반응하여 진동하는 특정 화학적 결합에 의한 적외선 광 흡수를 측정한다.

후술하는 실험예에서 확인되는 바와 같이, 발명의 일 예에 의하여 제조된 아데포비아 디피복실은 종래의 무정형 아데포비아 디피복실과 DSC 열전이 온도, XRD 반사각 및 IR흡수밴드의 형태와 모양이 오차의 범위 이내에서 일치한다. 따라서, 이러한 결과로부터 발명의 일 예의 제조된 아데포비아 디피복실이 무정형을 띄는 것을 확인할 수 있다.

발명의 일 예의 무정형 아데포비아 디피복실(AD)의 제조방법은 하기 반응식4과 같이 나타낼 수 있다.

[0062] <반응식 4>



[0063]

[0064] 상기 아데포비아 디피복실을 물에 혼합하고 산 처리 하는 단계에서는, 산을 첨가한 후에 현탁 교반하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 현탁 교반하는 단계는 10내지 30℃온도에서 10분 내지 60분 동안 교반하는 단계를 포함할 수 있다.

[0065] 상기 아데포비아 디피복실을 물에 혼합하고 산 처리 하는 단계에서는 상기 아데포비아 디피복실의 부피 대비 1배 내지 10배, 바람직하게는 4배 내지 5배의 물을 사용할 수 있다. 상기 아데포비아 디피복실(AD)을 물에 혼합하는 단계에서 상기 AD의 부피 대비 1배 미만으로 물을 사용하는 경우 상기 AD의 산부가염이 물에 충분히 용해되지 않아서 산처리 단계에서의 결과물의 수율이 감소할 수 있다. 그리고, AD의 부피대비 10배를 초과하는 양의 물은 필요 이상의 과량으로 공정의 효율성 및 경제성의 측면에서 바람직하지 못하다.

[0066] 상기 산 처리 하는 단계에서 할로젠산을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 염산을 사용할 수 있다. 상기 단계에서 산이 첨가됨에 따라, 상기 산 처리 된 혼합물의 pH는 0 내지 2.0, 바람직하게는 1.0일 수 있다.

[0067] 상기 산 처리 된 혼합물에 첨가되는 염기는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 암모니아수, 수산화비듬, 수산화세슘, 탄산수소나트륨 또는 탄산나트륨 등일 수 있으며, 바람직하게는 탄산나트륨이나 탄산수소나트륨을 사용할 수 있다. 상기 단계에서 염기가 첨가됨에 따라 중화 반응이 일어나서, 상기 결정화 단계에서 생성되는 화합물의 pH는 5 내지 8, 바람직하게는 6.5 내지 7.5일 수 있다.

[0068] 또한, 상기 결정화 단계의 반응 온도는 5 내지 60℃, 바람직하게는 40 내지 50℃일수 있으며, 반응 시간은 1내지 10시간, 바람직하게는 3 내지 6시간일 수 있다.

[0069] 상기 재결정화 단계에서는 알코올 또는 할로메탄(halomethane)을 상기 결정화된 혼합물을 용해시키기 위하여 사용할 수 있다. 상기 알코올의 구체적인 예로는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올 등이 있고, 상기 할로메탄의 구체적인 예로는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름 등이 있으며, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드를 사용할 수 있다. 다만, 상기 재결정화 단계에 적용 가능한 알코올 또는 할로메탄은 상술한 예에 한정되는 것은 아니며, 결정화된 혼합물을 용해시키는데 적용 가능한 알코올류 또는 할로메탄류는 별다른 제한 없이 사용 가능하다.

[0070] 상기 재결정화 단계에서는 알코올과 물을 혼합용매로 사용할 수 있는데, 이러한 혼합 용매에서 알코올과 물의 부피 비율은 1:10 내지 3:2일 수 있다.

[0071] 또한, 상기 재결정화 단계에서는 할로메탄과 물을 혼합 용매로 사용할 수 있는데, 이러한 혼합 용매에서 할로메탄과 물의 부피 비율은 1:1 내지 1:10, 바람직하게는 1:2일 수 있다. 할로메탄의 부피 대비1배 미만의 물을 사

용하면 생성된 무정형AD가 충분하게 교반되지 않아 뭉치는 현상이 발생하게 되며, 이에 따라 생성물의 여과가 원활치 못할 수 있다. 그리고, 할로메탄의 부피 대비 10배를 초과하는 물은 필요 이상의 과량으로서 공정의 효율성과 경제성 측면에서 바람직하지 못하다. _

[0072] 한편, 상기 재결정화 단계에서는 상기 결정화된 혼합물의 부피 대비 2내지 5배, 바람직하게는 3 내지 4배의 할로메탄을 사용할 수 있다. 상기 AD의 부피 대비 2배 미만으로 할로메탄을 사용하면, 상기 결정화된 혼합물이 충분하게 용해되지 않아 결정 생성시 무정형 이외의 다른 결정형이 포함 될 수 있고, 상기 AD의 부피 대비 5배를 초과로 사용하면 필요 이상의 양을 사용하게 되어 공정의 효율성과 경제성 측면에서 바람직하지 못하다. _

[0073] 한편, 상기 재결정화 단계에서는 상기 결정화된 혼합물을 알코올 또는 할로메탄(halomethane)에 용해시키고, 물을 첨가한 후 감압 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 감압 농축하는 단계를 통하여 알코올 또는 할로메탄(halomethane)을 제거하여 재결정화할 수 있다. 이러한 감압 농축 단계는 25 내지 60℃, 바람직하게는 35 내지 45℃에서 이루어질 수 있다.

[0074] 한편, 발명의 일 구현예에서 재결정화 단계는 2회 이상 반복하여 실시될 수 있으며, 이러한 재결정화 단계 이후에 유기 화합물 합성과정에서 통상적으로 사용 가능한 교반, 세척, 감압여과, 농축, 포집 또는 결정화 등의 실험 방법을 적용할 수 있다.

효 과

[0075] 본 발명에 의하면, 간단한 합성 과정을 통하여 공정의 경제성 및 효율성을 향상시킬 수 있고, 높은 순도 및 수율로 PMEА, 아데포비아 디피복실 및 무정형 아데포비아 디피복실을 제조 할 수 있는 방법이 제공된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0076] 발명을 하기의 실시예에서 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0077] 이하의 실시예 및 비교예에서 제조되는 화합물들은 하기의 조건하에서 고성능 액체 크로마토그래피로 정성 및 정량적으로 측정하였다.

[0078] <액체 크로마토그래피(HPLC)>

[0079] (1) 기구 : 1325 베리안(Varian Corporation)

[0080] (2) 컬럼 : RS tech Optimapak C18, 150mm x 4.6mm, 5μm 100Å

[0081] (3) 용출제 : A용액 메탄올 / KH₂PO₄, K₂HPO₄ 완충액(pH 6.2) = 5 : 95, B용액 메탄올 / KH₂PO₄, K₂HPO₄ 완충액(pH 6.2) = 60 : 40

[0082] (0~3분 A : 100 B : 0 / 3~9분 A : 0 B : 100 / 9~30분 A : 0 B : 100 / 30~40분 A : 100 B : 0)

[0083] (4) 유속 : 1.5ml / 분, 투입량 : 20μl, 검출 : 260nm(UV 검출기), 온도 : 35℃

[0084] <실시예: PMEА 및 아데포비아 디피복실의 제조>

[0085] 실시예1: 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌의 제조

[0086] 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌 100g에 48% HBr 400ml를 투입한 후, 내부온도 100℃로 2시간 가열한 후 반응 중 기화되는 용매는 분별 증류하였다. 분별 증류를 통하여 얻어진 용액을 감압 농축하고, 농축된 용액에 메탄올 400ml를 주입하여 실온에서 교반하였다. 상기 과정을 통하여 얻어진 결과물과 프로필렌 옥사이드를 반응시켜, 혼합용액의 pH를 3.1로 유지하였다. 이후, 고체가 석출되는 시점에서 25℃로 1시간 교반하였다. 그리고, 석출된 고체를 감압 여과하고, 메탄올 200ml로 세척하였다. 여과된 고체를 90℃에서 건조하여 PMEА결정 81g(수율: 98% / HPLC 순도: 99%)을 얻었다.

[0087] **실시예 2: 아데포비아 디피복실의 제조**

[0088] 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA) 100g을 메탄올 400ml 및 트리부틸티메톡사이드 220ml의 혼합용액에 주입하고, 완전히 용해될 때까지 28℃로 1시간동안 교반하였다.

[0089] 완전 용해된 PMEА용액을 감압 농축한 후, 잔여물에 아세토니트릴 600ml 및 테트라부틸암모늄브로마이드 430g을 주입하고, 내부온도를 62℃로 가열하였다.

[0090] 그리고, 내부온도가 62℃에 도달하였을 때, 클로로메틸피발레이트 314ml를 신속히 투입하고 1시간 교반하였다. 이후, 에틸아세테이트 600ml을 주입하고 25℃에서 30분간 다시 교반하였다.

[0091] 여기서 생성된 고체를 감압여과하고 에틸아세테이트 100ml로 세척한 후, 유기층을 포집하였다. 포집한 유기용매에 정제수를 600ml씩 2회 가하여 세척한 후, 유기층을 포집하였다. 그리고, 남은 물층을 에틸아세테이트를 400ml씩 2회 가하여 세척한 후, 유기층을 포집하였다. 이 유기층을 앞서 포집한 유기용매와 합쳐 정제수 600ml으로 세척한 후, 감압 농축하였다.

[0092] 감압 농축 후, 얻어진 결과물에 정제수 700ml를 혼합하고, 6N 염산을 사용하여 pH 0.98로 보정 후 0.5시간 교반하였다. 교반하여 얻어진 용액에 에틸아세테이트를 300ml씩 2회 가하여 세척하고, 물층은 포집하고 유기층은 0.1N HCl를 200ml씩 2회 가하여 세척하였다. 세척 후 물층은 포집하고, 남은 용액에 에틸아세테이트 200ml를 가하여 세척하고 물층을 다시 포집하였다. 포집한 물층에 포화 탄산나트륨을 첨가하여 pH 7로 보정하고, 30분 동안 교반하였다. 교반 후, 결과물에 메틸렌 클로라이드 400ml를 2회 가하여 결과물을 추출하고, 유기용매를 포집하여 감압 농축하였다.

[0093] 상기의 과정을 통하여, 아데포비아 디피복실 128g(수율 : 70%; HPLC 순도 : 98%)을 수득하였다.

[0094] **실시예 3: 아데포비아 디피복실의 제조**

[0095] 트리부틸주석 메톡사이드 대신 비스 트리부틸주석 옥사이드 204ml를 사용한 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 제조공정을 거쳐 아데포비아 디피복실 120g(수율: 66%; HPLC 순도: 98%)을 수득하였다.

[0096] **실시예 4: 아데포비아 디피복실의 제조**

[0097] 트리부틸주석 메톡사이드 대신 트리부틸주석 클로라이드 108ml를 사용한 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 제조공정을 거쳐 아데포비아 디피복실 91g(수율: 50%; HPLC 순도: 97.5%)을 수득하였다

[0098] **실시예5: 무정형 아데포비아 디피복실의 제조**

[0099] 아데포비아 디피복실 100g에 정제수 500ml를 주입한 후, 6N 염산으로 pH 0.9 ~ 1로 보정하고 0.5시간 교반하였다.

[0100] 교반 후, 얻어진 용액에 포화 탄산나트륨을 첨가하여 pH 7로 보정하고, 1시간동안 다시 교반하였다. 고체가 석출된 결과물을 감압 여과하고, 정제수 100ml로 세척하였다.

[0101] 세척 후, 얻어진 결과물을 메탄올 400ml에 혼합하고 50℃로 가열하여 용해시켰다. 용해가 완료된 시점에서 정제수 1,000ml를 주입하고, 0℃로 냉각한 후 1시간 교반하였다. 고체가 석출된 결과물을 감압 여과하고, 정제수 100ml로 세척하였다.

[0102] 세척 후, 얻어진 결과물을 메탄올 400ml에 50℃로 가열하여 용해시켰다. 용해가 완료된 시점에서 정제수 1,000ml를 주입하고, 0℃로 냉각한 후 1시간 교반하였다. 고체가 석출된 결과물을 감압 여과하고, 정제수 100ml로 세척하였다.

[0103] 이후, 얻어진 결과물을 50℃에서 건조하여, 백색 상태의 무정형 아데포비아 디피복실 80g(수율: 80%; HPLC 순도: 99.5%)을 수득하였다.

[0104] **실시예6: 무정형 아데포비아 디피복실의 제조**

- [0105] 아데포비아 디피복실 100g에 정제수 600ml를 주입한 후, 6N 염산으로 pH 0.9 ~ 1로 조정하고 0.5시간 교반하였다.
- [0106] 교반 후, 얻어진 용액에 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH 7로 조정하고, 1시간동안 다시 교반하였다. 고체가 석출된 결과물을 감압 여과하고, 정제수 100ml로 세척하였다.
- [0107] 세척 후, 얻어진 결과물을 메틸렌 클로라이드 400ml에 혼합한 후, 실온하에서 용해시켰다. 용해가 완료된 시점에서 정제수 800ml를 투입하고, 감압(1 torr)하에서 외부온도를 35℃로 가온하여 교반 농축하였다. 메틸렌 클로라이드의 농축이 완료된 후, 감압을 제거하고 5℃에서 1시간 교반하였다. 여기서 생성된 고체를 감압 여과하고, 정제수 100ml로 세척하였다.
- [0108] 이후, 얻어진 결과물을 50℃에서 건조하여, 백색 상태의 무정형 아데포비아 디피복실 95g(수율: 95%; HPLC 순도: 99.5%)을 수득하였다.
- [0109] 실시예 1내지 6에서 확인되는 바와 같이, 발명의 일 예의 제조방법들에 의하면, 고온, 극저온 또는 고압 등의 특별한 반응 조건이나 과량의 용매를 적용하지 않고도 짧은 합성시간 안에 높은 수율 및 순도로 PMEА, AD 및 무정형 AD를 제조할 수 있음이 확인되었다. 이러한 점은 하기의 비교예에서의 제조 결과와 비교를 통해 명확히 나타난다.
- [0110] **<비교예: PMEА 및 아데포비아 디피복실의 제조>**
- [0111] **비교예 1: PMEА의 제조**
- [0112] 유럽 특허 제 5,514,798호에 기재된 방법에 따라, PMEА를 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.
- [0113] 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌 1.0g을 DMF 5ml에 용해하고, 브로모트리메틸실란 1.5ml를 첨가한 후 21℃에서 4시간 방치하였다. 이후, 얻어진 용액을 반 고체화 될 때까지 감압 농축하고, 5ml의 정제수를 첨가한 후 2회 감압 농축하였다. 백색의 고체가 생성되는 시점에서 정제수 2ml를 혼합한 후, 2N NaOH를 첨가하여 용액의 pH를 8로 조절하였다. 백색의 고체가 완전 용해가 되는 시점에서 에틸 아세테이트 2ml를 첨가하여 세척하였다. 이후, 유기층은 폐기하고 물층에 염산을 첨가하여 pH 3로 조절하고, 석출되는 고체를 정제수와 아세톤으로 세척 여과하여 PMEА결정 0.66g(수율80%, HPLC순도98%)을 수득한다.
- [0114] **비교예 2: PMEА의 제조**
- [0115] 유럽 특허 유럽 특허 제 1,256,584호에 기재된 방법에 따라, PMEА를 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.
- [0116] 9-(2-디에틸포스포닐메톡시에틸)아데닌 1.0kg을 아세토니트릴 2kg, 브로모트리메틸실란 1.63kg을 첨가한 후, 3시간 동안 가열 환류하였다. 이후, 얻어진 용액이 반 고체화 될 때까지 감압농축하고 2kg의 정제수를 첨가한 후, 55℃에서 1시간 동안 교반하여 고체를 모두 녹였다. 생성된 용액을 22℃로 냉각하고, 수산화나트륨 용액으로 용액의 pH를 3.2로 조절한 후, 결정형 입자가 생성될 때까지 75℃로 가열 교반하였다. 가열 교반 하여 얻어진 용액을 3℃로 냉각한 후 약 6시간 교반하였다. 이후, 생성된 고체를 감압 여과하고 정제수 1kg로 세척하였다. 여과된 고체를 다시 정제수 3.75kg과 함께 반응기에 주입하고 75℃하에서 2시간 가열 교반하였다. 가열 교반 하여 얻어진 용액을 3℃로 냉각한 후 약 6시간 교반하였다. 이후, 생성된 고체를 감압 여과 한 후 정제수 0.5kg로 2회 세척하고 아세톤 각각 1kg으로 2회 세척하였다. 생성된 고체를 90℃에서 건조하여 결정 0.71kg(수율: 85%; HPLC 순도: 99%)을 수득하였다.
- [0117] **비교예 3: 아데포비아 디피복실의 제조**
- [0118] 유럽 특허 제0,481,214호에 기재된 방법에 따라 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.
- [0119] 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEА) 1.0g을 DMF 15ml에 용해하고, N,N'-디시클로헥실-4-모포린 카르보사미

딘 2.08g, 클로로메티피발레이트 2.75g을 첨가한 후, 22℃에서 36시간 교반하였다. 교반 후, 감압하에 녹지 않은 고체는 여과하고, 여액은 감압 농축하였다. 이후, 농축된 잔여물에 정제수 50ml와 톨루엔 50ml를 첨가하여, 유기층은 분리하고 물층은 톨루엔 50ml를 2회 첨가하여 추출하였다. 추출한 용액에서 톨루엔층을 포집하여 감압 농축한 후, 얻어진 용액을 5% MeOH/CH₂Cl₂를 이용하여 실리카겔 칼럼하에 분리하였다.

[0120] 상기의 과정을 통하여 0.59g(수율 32%, HPLC순도 98%)의 AD를 수득하였다.

[0121] **비교예 4: 아데포비아 디피복실 제조**

[0122] 유럽 특허 제 1,256,584호에 기재된 방법에 따라 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.

[0123] 9-(2-포스포닐메톡시에틸)아데닌(PMEA) 1.0kg을 1-메틸-2-피롤리딘논 3.15kg에 용해하고, 트리에틸아민 1.11kg, 클로로메티피발레이트 2.76kg을 첨가한 후 60℃에서 4시간동안 교반하였다. 이후, 얻어진 결과물에 이소프로필아세테이트 12kg을 주입하고 25℃로 30분간 다시 교반하였다. 교반이 완료된 후, 생성된 고체를 감압여과하고 이소프로필아세테이트 5kg로 첨가하여 세척한 후 유기층을 포집하였다. 그리고, 여액에 정제수를 3.7kg씩 2회 첨가하여 세척한 후, 유기층은 포집하고, 물층에는 이소프로필아세테이트를 4kg씩 2회 첨가하여 세척한 후, 유기층만 다시 포집하였다. 포집한 유기층을 정제수 1.8kg으로 세척한 후 감압 하에서 농축하여 아데포비아 디피복실 0.64kg(수율 35%, HPLC순도 97%)을 수득하였다.

[0124] **비교예 5: 무정형 아데포비아 디피복실 제조**

[0125] 중국 특허 제1,374,314호에 기재된 방법에 따라 무정형 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.

[0126] 아데포비아 디피복실 5g에 에탄올 10ml를 주입하고, 15 ~ 20℃에서 용해하였다. 용해가 완료되면, -75℃에서 냉각 방지하였다. 냉각을 통해 고체가 석출된 용액을 0℃에서 감압 여과 후 건조하여, 무정형 아데포비아 디피복실(HPLC 순도: 93%)을 수득하였다.

[0127] **비교예 6: 무정형 아데포비아 디피복실 제조**

[0128] 중국 특허 제1,621,408호에 기재된 방법에 따라 무정형 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.

[0129] 아데포비아 디피복실 1g에 메틸렌클로라이드 150ml와 아세톤 150ml로 용해한 후, -10 ~ -70℃하에서 스프레이법을 이용하여 분무하였다. 생성된 고체를 실온에서 진공 건조하여, 무정형 아데포비아 디피복실(HPLC 순도: 75%)을 수득하였다.

[0130] **비교예 7: 무정형 아데포비아 디피복실 제조**

[0131] 중국 특허 제1,621,408호에 기재된 방법에 따라 무정형 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.

[0132] 아데포비아 디피복실 50g에 메틸렌클로라이드 60ml를 주입한 후 -8℃로 냉각 후 4시간 교반하였다. 이후, 얻어진 용액에 -10℃로 냉각된 디에틸에테르 400ml를 주입하고, 석출된 고체를 실온에서 24시간 건조하여, 무정형 아데포비아 디피복실 45g(수율: 92%, HPLC 순도 90%)을 수득하였다.

[0133] **비교예 8: 무정형 아데포비아 디피복실 제조**

[0134] 중국 특허 제1,935,818호에 기재된 방법에 따라 무정형 아데포비아 디피복실을 제조하였다. 그 구체적인 방법은 다음과 같다.

[0135] 아데포비아 디피복실 81g에 아세톤 215ml를 주입한 후, 활성탄 4g을 주입하여 탈색하였다. 이러한 용액을 감압

하에 농축하고, 잔유물에 에틸아세테이트 215ml를 주입하고 영점으로 냉각한 후, 6시간 교반하였다. 그리고, 석출된 고체를 감압여과하고 60℃에서 4시간 건조 후, 메틸렌 클로라이드 270ml로 용해시키고, 25℃에서 36시간 교반하였다. 이러한 과정에서 석출된 고체를 감압하에 여과한 후 실온에서 24시간 건조하여, 80% 무정형 아데포비아 디피복실(결정내 80%의 무정형 AD포함) 62g (수율: 53.8%, HPLC순도: 99.2%)을 수득하였다.

[0136] <실험예>

[0137] 실험예1: DSC 열전이 온도 비교

[0138] 무정형 아데포비아 디피복실의 결정 형태를 구분하기 위하여, 시차주사 열량 기록도(Differential Scanning Calorimeter Thermogram)를 사용하였다. 본 실험에서는 Netzsch사(독일)의 DSC 200 F3 Maia를 사용하여 열전이 온도를 측정하였다.

[0139] 도1은 실시예 5에서 제조된 무정형 아데포비아 디피복실의 DSC 열전이 온도가 84.4℃임을 나타내고 있다. 도4은 중국 특허 제1,935,818호에 공지된 무정형 아데포비아 디피복실의 DSC 열전이 온도가 82.363℃임을 나타내고 있다. 이에 따라, 상기 도 1과 도 4의 무정형 열전이 온도는 오차의 범위 2℃이내에서 일치하는 것이 확인되었다.

[0140] 실험예2: 박막 X-선 회절분광 스펙트럼 비교

[0141] 무정형 아데포비아 디피복실의 결정 형태를 구분하기 위하여, 박막 X-선 회절분광 스펙트럼(Thin Film X-ray Diffraction Spectrum)를 사용하였다. 본 실험에서는 Philips사(네덜란드)의 Xpert pro MPD를 사용하여 XRD 반사각을 측정하였다.

[0142] 도2에 실시예 5에서 제조된 무정형 아데포비아 디피복실의 XRD 반사각을 나타내었다. 구체적으로, 실시예 5에서 제조된 무정형 아데포비아 디피복실의 대표적XRD 반사각 2 θ 는 3.38 (26.11), 6.64 (13.30), 8.26 (10.09), 12.94 (6.83), 13.70 (6.45), 14.70 (6.82), 15.48 (5.71), 15.84 (5.59), 16.30 (5.43), 16.70 (5.30), 17.58 (5.04), 17.98 (4.92), 18.52 (4.78), 19.74 (4.49), 20.26 (4.37), 20.70 (4.28), 21.16 (4.19), 21.74 (4.08), 22.40 (3.96), 23.16 (3.83), 23.82 (3.73), 24.26 (3.66) 24.88 (3.57), 27.02 (3.29), 27.40 (3.25), 28.08 (3.17)이다.

[0143] 또한, 도 5는 중국 특허 제1,935,818호에 공지된 무정형 아데포비아 디피복실의 대표적 XRD 반사각 2 θ 가 3.26 (27.08), 6.52 (13.54), 8.14 (10.18), 12.90 (6.88), 13.60 (6.51), 14.62 (6.05), 15.38 (5.76), 15.76 (5.62), 16.18 (5.47), 16.92 (5.24), 17.50 (5.06), 17.88 (4.96), 18.40 (4.82), 19.64 (4.52), 20.18 (4.40), 20.64(4.30), 21.04 (4.22), 21.64 (4.10), 22.30 (3.98), 22.86 (3.89), 23.12 (3.84), 23.74 (3.74), 24.16 (3.68) 24.84 (3.58), 26.98 (3.30), 27.30 (3.26), 27.64 (3.22), 27.98 (3.19)임을 나타내고 있다.

[0144] 따라서, 도 2와 5의 대표적 반사각 2 θ 값은 거의 오차 범위 0.2 θ 이내에서 일치하는 것이 확인되었다.

[0145] 실험예3: 적외선 흡수 스펙트럼 비교 실험

[0146] 무정형 아데포비아 디피복실의 결정 형태를 구분하기 위하여, 적외선 흡수 스펙트럼(InfraRed Spectrum)을 사용하였다. 본 실험에서는 SHIMADZU 사(일본)의 FTIR-8300를 사용하여 IR흡수 스펙트럼을 얻었다.

[0147] 도3은 실시예 5에서 제조된 무정형 아데포비아 디피복실의 대표적인 IR 흡수 밴드가 3320cm⁻¹, 3274cm⁻¹, 3175cm⁻¹, 2975cm⁻¹, 1753cm⁻¹, 1658cm⁻¹, 1599cm⁻¹, 1481cm⁻¹, 1255cm⁻¹, 1145cm⁻¹, 968cm⁻¹임을 나타내고 있다.

[0148] 도6은 중국 특허 제1,935,818호에 공지된 무정형 아데포비아 디피복실의 대표적 IR흡수 밴드가 3170cm⁻¹, 2977cm⁻¹, 1753cm⁻¹, 1668cm⁻¹, 1606cm⁻¹, 1481cm⁻¹, 1255cm⁻¹, 1149cm⁻¹, 954cm⁻¹임을 나타내고 있다.

[0149] 따라서, 상기 도 3과 도6의 대표적 IR흡수밴드를 비교해보면 그 밴드의 형태와 모양이 일치한다는 것이 확인되었다.

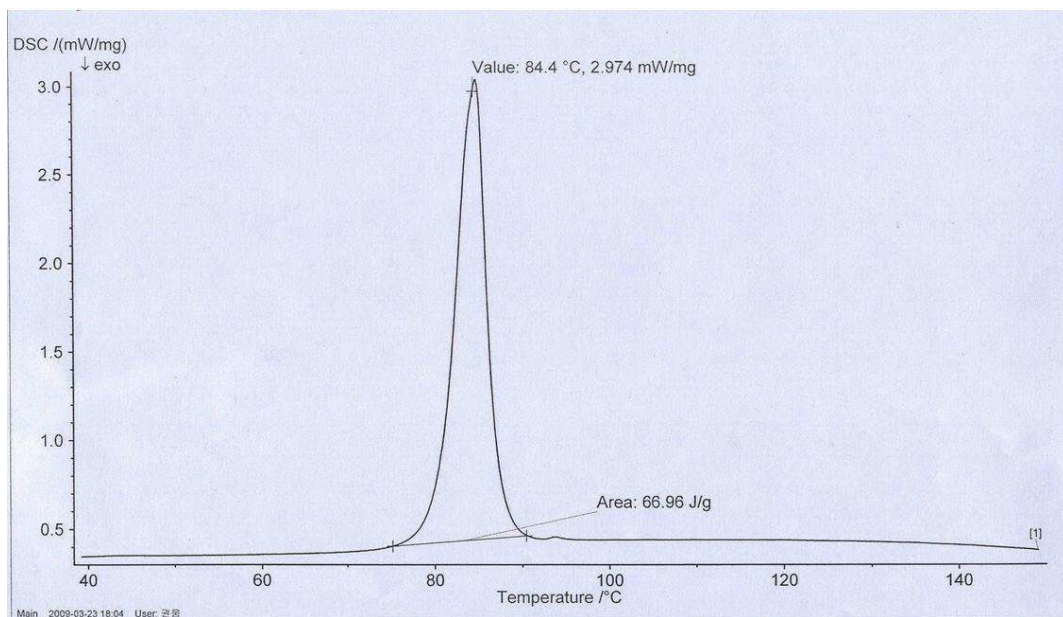
[0150] 상기 실험예 1 내지 3에서 확인되는 바와 같이, 실시예 5에 의하여 제조된 아테포비아 디피복실은 중국 특허 제 1,935,818호에 공지된 무정형 아테포비아 디피복실과 XRD 및 DSC가 오차 범위 내에서 일치하고, IR 흡수밴드의 형태와 모양이 일치한다. 따라서, 실시예 5에 의하면 무정형의 아테포비아 디피복실이 제조된다.

도면의 간단한 설명

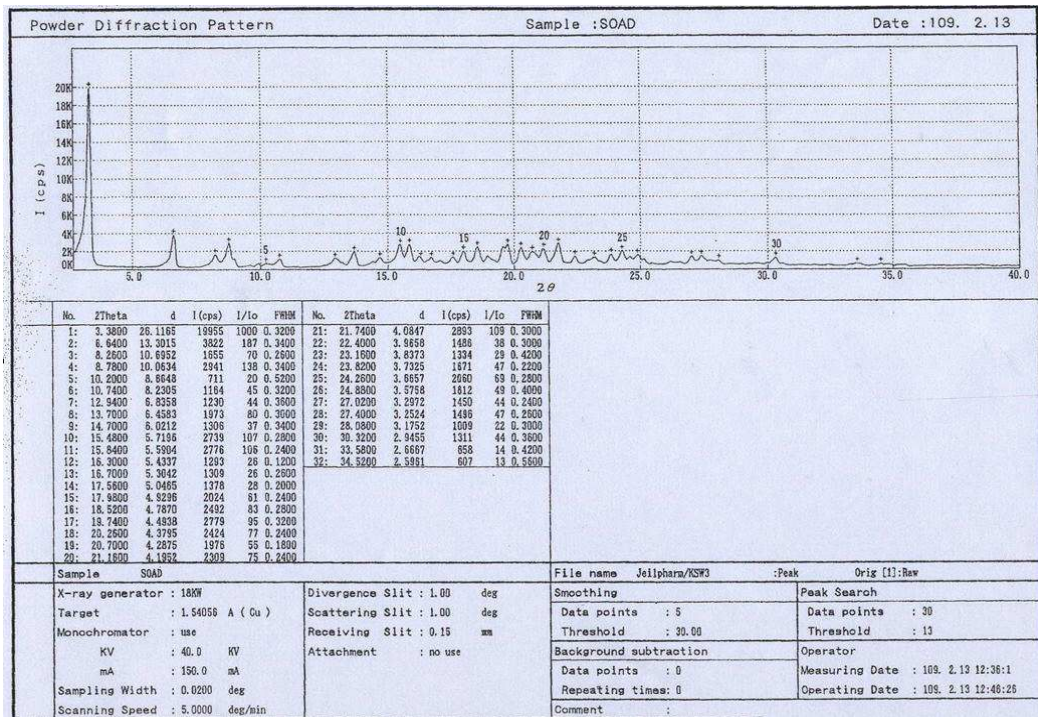
- [0151] 도1은 실시예 5에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 DSC 열전이 온도를 나타낸 것이다.
- [0152] 도2는 실시예 5에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 XRD 반사각을 나타낸 것이다.
- [0153] 도3은 실시예 5에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 IR 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- [0154] 도4은 실시예 6에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 DSC 열전이 온도를 나타낸 것이다.
- [0155] 도5는 실시예 6에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 XRD 반사각을 나타낸 것이다.
- [0156] 도6는 비교예 8에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 DSC 열전이 온도를 나타낸 것이다.
- [0157] 도7는 비교예 8에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 XRD 반사각을 나타낸 것이다.
- [0158] 도 8은 비교예 8 에서 제조된 무정형 아테포비아 디피복실의 IR 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도면

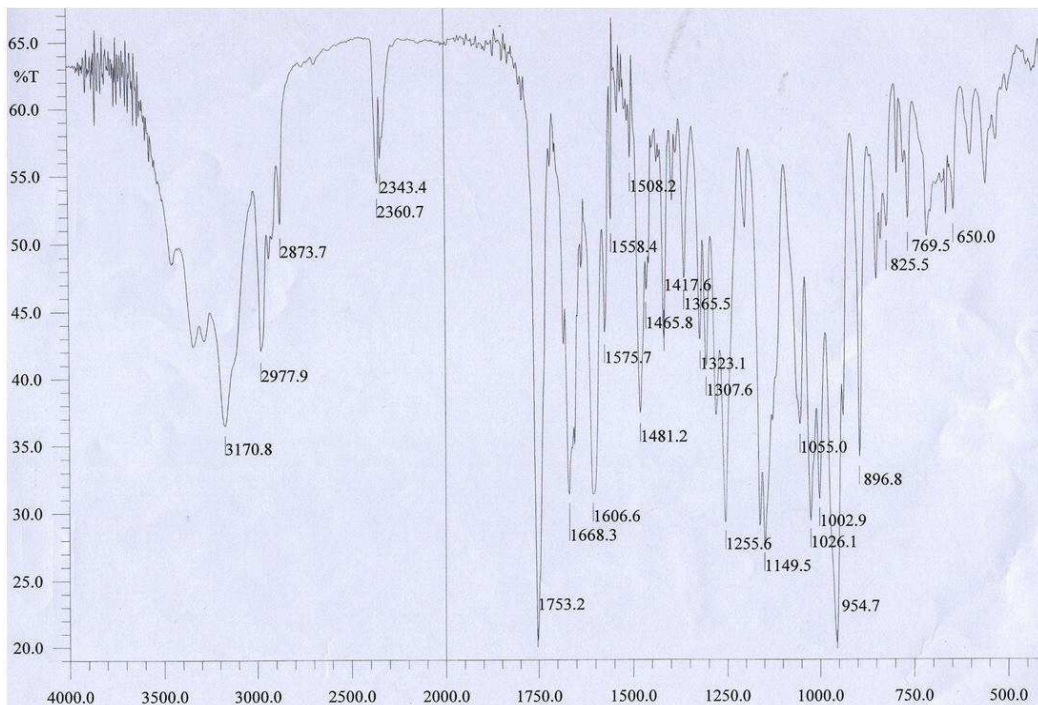
도면1



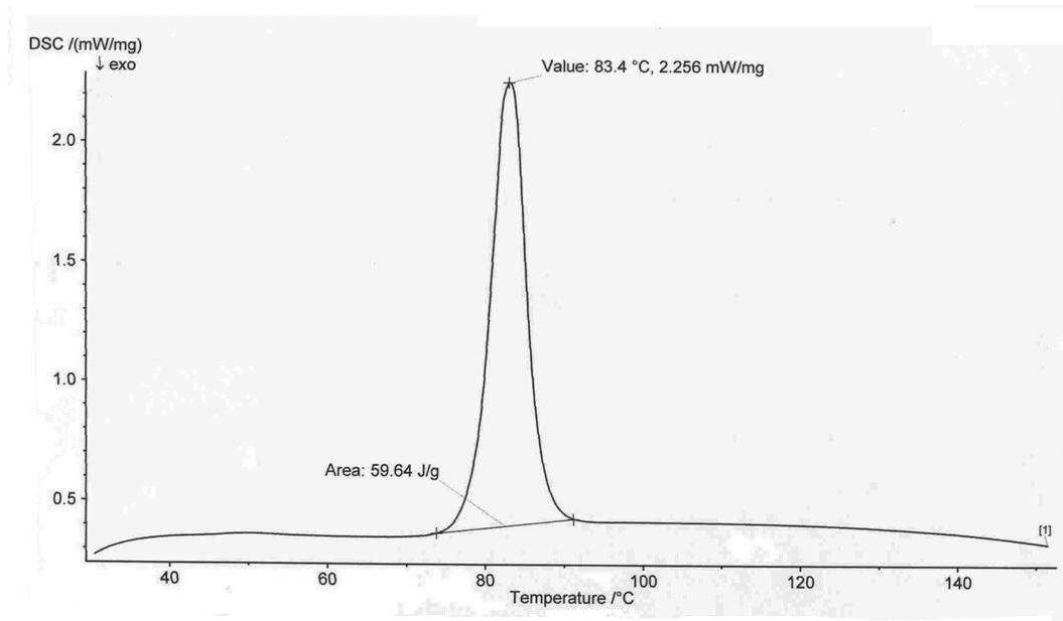
도면2



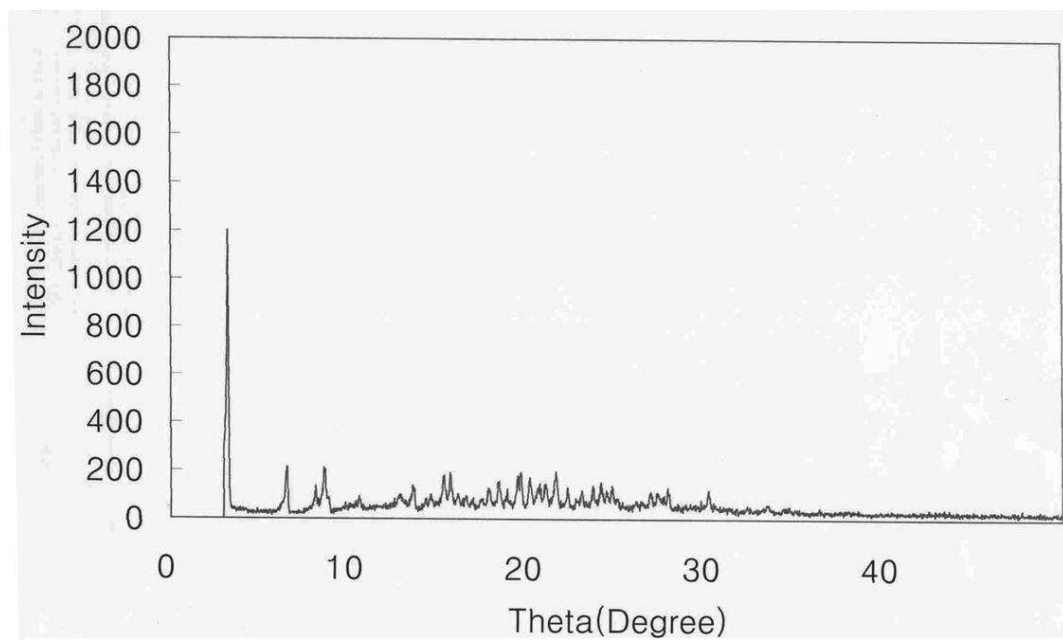
도면3



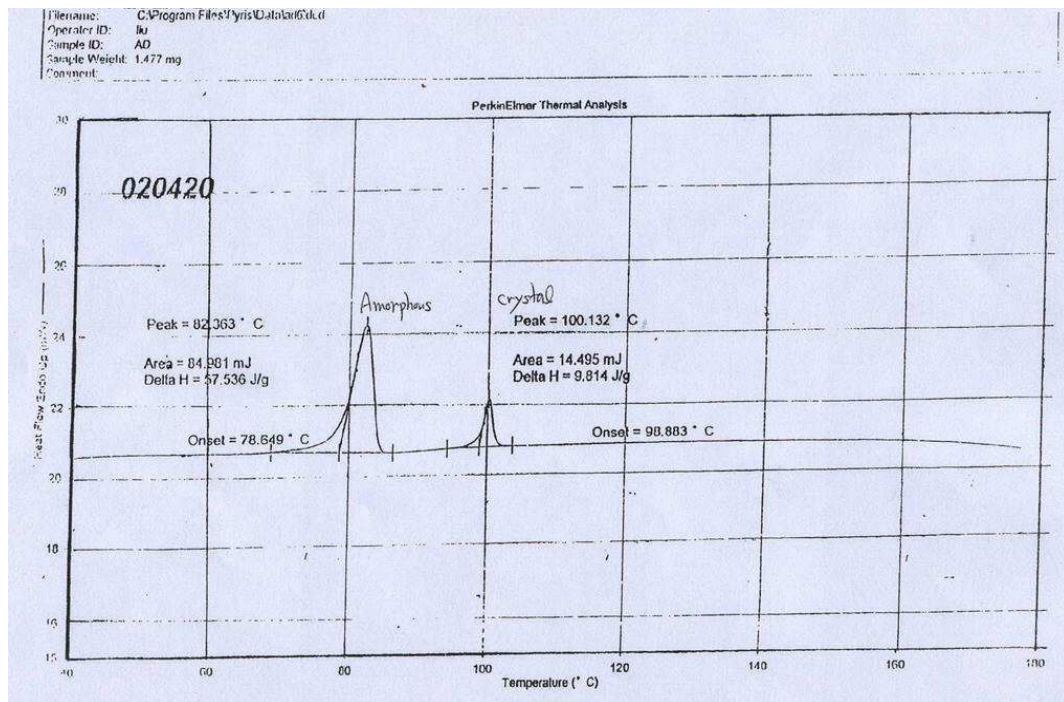
도면4



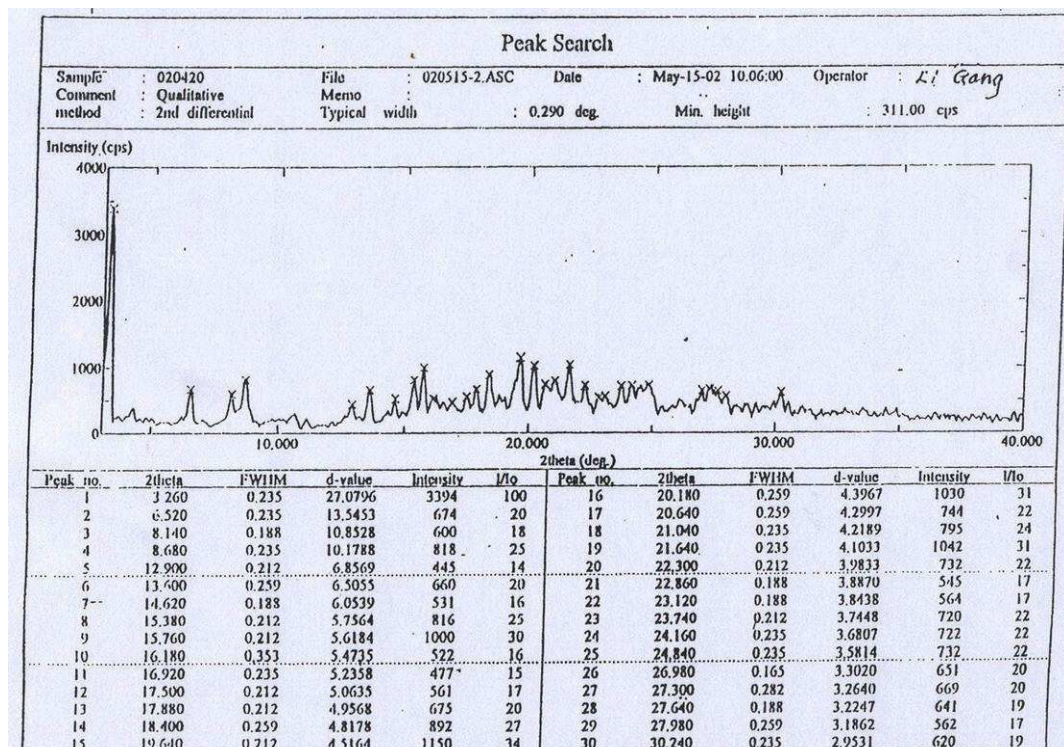
도면5



도면6



도면7



도면8

