



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년08월12일
(11) 등록번호 10-0975520
(24) 등록일자 2010년08월06일

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0010709

(22) 출원일자 2008년02월01일

심사청구일자 2008년02월01일

(65) 공개번호 10-2009-0084493

(43) 공개일자 2009년08월05일

(56) 선행기술조사문헌

W02008003637 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

종근당바이오 주식회사

서울특별시 서대문구 충정로3가 368

(72) 발명자

최병택

서울 강동구 길2동 474 GS 강동자이 102-1902

함윤범

경기 시흥시 정왕3동 1865 한일아파트 105-602

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

백남훈, 이학수, 한라특허법인

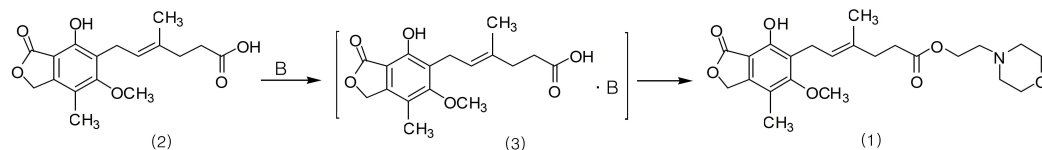
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김희진

(54) 마이코페놀레이트 모페틸의 개선된 제조방법

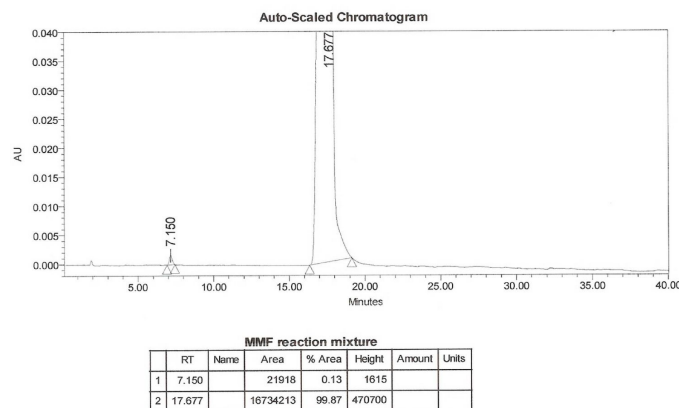
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 개선된 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 하기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 아민염기와 반응시켜 하기 화학식 3으로 표시되는 아민염 화합물로 전환한 후에 할로젠화제와 반응 및 2-모폴리노에탄올과의 반응을 연속적으로 수행하여 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 고 순도로 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 반응식에서, B는 지방족 또는 방향족 아민염기이다.

대표도



(72) 발명자

박용규

경기 수원시 장안구 천천동 현대아파트 302-1302

방성훈

충북 청원군 오창면 각리 우림필유1차아파트
108-1302

김진웅

경기 시흥시 정왕동 1213-2번지 301

이승욱

서울 송파구 잠실본동 313-16

정현준

경기 시흥시 정왕동 1533-9 301호

특허청구의 범위

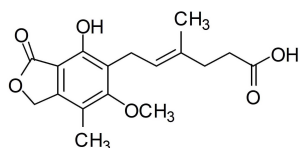
청구항 1

하기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민염기와 반응시켜 하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀산 아민염을 제조하는 과정,

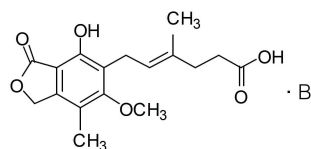
하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀산 아민염을 할로젠화 반응 및 2-모폴리노에탄올과의 에스테르화 반응한 후, 상기 에스테르화 반응 혼합물을 산성화 및 염기성화하는 후처리 과정을 연속적으로 수행하여 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 제조하는 과정;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 마이코페놀레이트 모페틸의 제조방법 :

[화학식 2]

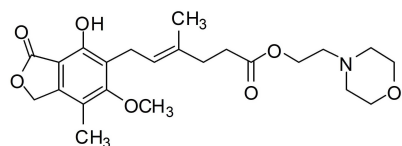


[화학식 3]



상기 화학식 3에서, B는 지방족 또는 방향족 아민염기이다.

[화학식 1]



청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀산 아민염의 정제과정없이 일용기 반응(one pot reaction)으로 연속적으로 수행하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 아민염기로는 트리에틸아민을 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제 1항 또는 제 3항에 있어서, 상기 아민염기의 사용량은 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산에 대하여 1 당량 내지 2 당량 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 아민 염기와의 반응, 할로젠화 반응, 및 에스테르화 반응에서는 반응용매로 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 아니솔 중에서 선택된 단독용매 또는 혼합용매를 사용하는 것을 특징으로 하는

제조방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 아민 염기와의 반응, 할로겐화 반응, 및 에스테르화 반응은 반응온도가 20℃ 내지 60℃ 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 후처리하여 얻어지는 마이코페놀레이트 모페틸은 순도 99.8% 이상의 백색 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 산성화하는 후처리 과정은 염산 및 인산 중에서 선택된 산을 사용하여 pH가 1 내지 3의 범위 되도록 적정하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제 1항 또는 제 8항에 있어서, 상기 산성화된 반응물을 소듐 메타바이설파이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)의 탈색제로 처리하는 추가공정을 수행하여 색변화를 방지하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 탈색제의 사용량이 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산에 대하여 0.05 당량 내지 1 당량 범위인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

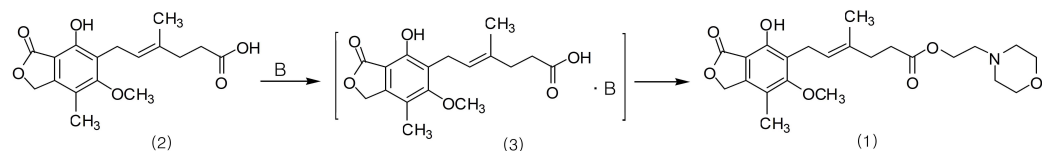
삭제

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 개선된 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 하기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 아민염기와 반응시켜 하기 화학식 3으로 표시되는 아민염 화합물로 전환한 후에 할로겐화제와 반응 및 2-모폴리노에탄올과의 반응을 연속적으로 수행하여 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 고순도로 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기 반응식에서, B는 지방족 또는 방향족 아민염기이다.

배경 기술

상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)은 면역억제제로서 셀셉트(CellCept™)의 상품명으로 시판되고 있고 최근에는 다른 면역억제제 투약으로 효과를 얻지 못하고 있는 전신홍반성 루프스(SLE) 환자에게서 우수한 면역억제 효과를 나타내는 것으로 발표된 바 있어 현재 루프스 신장염 및 기타 증상을 억제하는 면역

억제제로서 널리 사용되고 있다.

- [0005] 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)의 일반적 제조방법은 미국특허번호 제4,753,935호에 공지되어 있다. 상기 특허에 따르면 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)은 두 가지 표준 에스테르화 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 첫 번째 방법은 염화 마이코페놀 산과 2-모폴리노에탄올과의 에스테르화 반응을 이용하는 것이고, 두 번째 방법은 마이코페놀 산과 2-모폴리노에탄올을 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)를 이용하여 축합 반응하는 것이다.
- 다시 말하면, 염화 마이코페놀 산과 2-모폴리노에탄올과의 반응에 의한 합성법에서는 마이코페놀 산을 염소화제를 사용하여 염화 마이코페놀 산으로 합성한 후, 3당량의 2-모폴리노에탄올과 반응시켜 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 합성하였다. 하지만, 상기 합성법에 의하면 제거가 어려운 이량체의 생성 및 기타 불순물이 생성 된다는 단점이 있다. 또한 DCC를 사용한 축합반응에 의한 합성법에서는 DCC 축합반응 후에 남는 우레아 및 제거하기가 힘든 불순물 생성이 많다. 또한 목적물의 색에 있어서도 보라색을 가지는 문제가 있어 상업적 가용한 백색의 목적물을 얻기 위해서는 탈색을 위한 추가 정제 과정이 필요하다.
- [0006] 한편, 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)의 다른 제조방법으로 공비성 수분리를 이용하는 방법(미국등록특허 제 5,247,083호), 효소촉매 작용을 이용하는 방법(국제특허공개 WO 00/34503호), 그리고 마이크로웨이브 파장을 이용하는 방법(국제특허공개 WO 04/089946호) 등이 공지되어 있으나, 생산 효율성 측면에서나 저조한 수율 그리고 반응 후 보라색으로 변색되는 등 여러 가지 문제점으로 인하여 산업적으로 사용하기는 어려움이 있다.
- [0007] 현재까지 알려진 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)의 제조방법으로서 산업적으로 적용하기에 적합한 방법은, 마이코페놀 산을 할로젠화 반응한 후 에스테르화 반응을 수행하여 제조하는 미국특허번호 제4,753,935호의 방법이다. 하지만 위에서 언급했듯이, 상기 방법에 의하면 제거하기 어려운 이량체의 생성 및 기타 불순물의 생성, 색도 등에 있어서 개선되어야 할 문제점이 있다.
- [0008] 이러한 제거하기 어려운 이량체의 생성 및 기타 불순물의 생성에 대해서도 다양한 연구가 시도되었다. 국제특허공개 WO 05/023791호와 WO 05/105769호에서는 다량의 이량체가 포함된 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 후, 후처리 과정으로서 정제 방법을 통해서 부생된 이량체 및 기타 불순물을 제거하거나, 제조반응 중 촉매(CAS, PTSA, FeCl₃, CaCl₂ 등)를 사용하여 이량체를 제거하는 방법을 제시하고 있다. 하지만 상기 방법 역시 목적하는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)의 수율이 높지 않으며, 정제추가공정의 필요로 생산원료비가 증가 및 촉매 자체의 불순물 가능성 등의 단점으로 인하여 산업적으로 유용하지 않다.
- [0009] 따라서 단 한 번의 반응으로 이량체 또는 불순물의 생성을 최소화하여, 별도의 정제과정을 수행하지 않고 고 수율 및 고 순도로 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조할 수 있는 개선된 방법이 요구된다.

발명의 내용

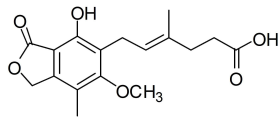
해결 하고자하는 과제

- [0010] 본 발명은 마이코페놀 산을 할로젠화 및 2-모폴리노에탄올과의 에스테르화 반응하여 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조하는 방법을 수행함에 있어, 마이코페놀 산의 아민염을 중간체로 합성함으로써 통상적으로 할로젠화 반응 중에 생성되는 이량체 및 불순물의 생성을 원천적으로 억제하여 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 고 순도 및 고 수율로 제조하는 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

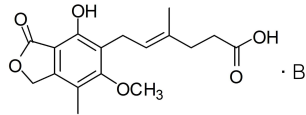
과제 해결수단

- [0011] 본 발명은
- [0012] 하기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민염기와 반응시켜 하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀산 아민염을 합성한 후,
- [0013] 하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀산 아민염을 할로젠화 반응 및 2-모폴리노에탄올과의 에스테르화 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 제조하는 방법을 그 특징으로 한다.

화학식 2

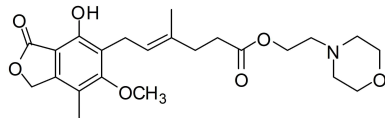


화학식 3



상기 화학식 3에서, B는 지방족 또는 방향족 아민염기이다.

화학식 1



또한, 본 발명은 상기 반응 생성물을 후처리하는 과정으로서 산성화 과정과 염기성화 과정을 연속적으로 수행하며, 산성화된 반응물에 추가로 알칼리금속 설페이트계 화합물을 첨가하여 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)의 색변화를 방지하여 별도의 정제과정을 수행하지 않고도 순도 99.8% 이상의 백색인 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 수득하는 방법을 그 특징으로 한다.

효과

본 발명의 제조방법에서는 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민염기와 반응시켜 생성된 상기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀 산 아민염을 중간체로 합성 경유함으로써 마이코페놀산의 할로겐화 과정에서 부생되는 이량체의 생성을 원천적으로 억제하며 기타 불순물의 생성 또한 최대한 억제하여, 목적하는 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 상업적으로 가용한 고순도 및 고수율로 제조하는 효과를 얻는다.

또한, 본 발명의 제조방법에서는 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 색도 개선 및 소량의 기타 불순물 제거를 위한 반응 후처리 과정으로서 산성화 및 염기성화 하는 과정을 연속적으로 수행하고, 특히 산성화 과정에서는 탈색제로서 소량의 알칼리금속 설페이트계 화합물을 첨가함으로써 별도의 탈색 및 정제과정 없이도 백색도가 개선된 고 순도의 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 직접 수득하는 효과를 얻는다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

일반적으로 이 분야에 공지된 카르복시산의 할로겐화 반응의 경우, 카르복시산 화합물에 대해 비교적 과량 또는 용매량 만큼의 할로겐화제를 사용하여 할로겐화 반응을 진행하므로 반응 후에는 여분의 할로겐화제를 무수조건에서 감압 증류하여 제거하고, 또한 생성된 아실 할라이드 잔사는 불활성 용매에 녹여 진행하고자하는 2차 반응물에 적가 하는 방식을 취하고 있다. 하지만 상기에서 언급했듯이 할로겐화제의 산도와 과다 사용으로 인하여, 방향족 하이드록시기의 할로겐화에 의해 생성된 이량체와 두 분자의 마이코페놀 산이 결합하여 생성된 이량체 등 다양한 이량체 불순물이 생성되며, 이의 제거 또한 매우 어렵다.

그러나, 본 발명에서는 이량체 생성이라는 원천적인 문제를 해결하고자 마이코페놀 산을 다양한 아민염기와 반응하여 신규 마이코페놀산 아민염을 제조한 후 일련의 제조방법을 수행해서 마이코페놀레이트 모페틸을 제조하였다.

놀랍게도 가장 문제시 되었던 이량체가 전혀 생성되지 않았으며, 다양한 불순물 생성 역시 크게 억제되어 순도 99.8% 이상의 고순도 마이코페놀레이트 모페틸을 제조할 수 있었다. 또한, 할로겐화제의 사용을 현격히 줄

이는 효과를 얻게 되었는데, 종래 카르복실산의 할로겐화 반응에서는 할로겐화제를 3 당량 이상의 과량을 사용하였는데 반하여, 본 발명에서는 1 내지 1.2 당량의 할로겐화제 사용으로도 충분히 목적 화합물을 제조할 수 있기 때문에 생산원가 절감 및 환경보호 측면에서 볼 때도 산업적 이용가치가 매우 크다.

[0024] 현재까지 발표되어 있는 어떤 문헌에서도 본 발명에서와 같이 상기 화학식 3으로 표시되는 아민염 화합물을 중간체로 사용하여 고 순도의 마이코페놀레이트 모페틸을 제조하는 방법이 개시된 바가 없다. 더구나, 마이코페놀레이트 모페틸을 제조하는 반응에서 아민염 화합물의 중간체 생성에 의하여 할로겐화제를 화학량론적인 양으로 사용하여 할로겐화 반응을 완결시킨 예는 없었다.

[0025] 다시 말하면, 본 발명에 따른 제조방법에 의하면 제거하기 힘든 이량체나 기타 불순물을 발생시킬 수 있는 다른 반응 위치에 대한 반응성을 안정화시킴으로써 기존에 공지된 방법에서 대두되었던 제거하기 힘든 이량체의 생성을 원천적으로 억제하고 기타 불순물 발생은 최대한 상쇄되어 상업적으로 가치가 있는 목적물을 고 순도 및 고 수율로 한 번에 제조할 수 있다는 점에서 차별화되고 산업적으로 유용한 진보된 기술적 차이가 있다.

[0026] 이러한 본 발명의 우수성은 대표적인 종래 방법으로서 미국등록특허 제4,753,935호와의 비교실험을 통하여 명확하게 밝혀지게 된다. 첨부도면 도 1과 도 2는 본 발명의 제조방법에 따라 마이코페놀산 아민염을 중간체로 합성하여 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 반응 혼합물과, 미국등록특허 제4,753,935호의 방법으로 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 반응 혼합물 각각에 대한 HPLC 결과이다. 도 1과 도 2의 HPLC 결과에 의거하여, 마이코페놀산 아민염의 생성 여부에 따른 효과를 간략히 비교하면 하기 표 1과 같다.

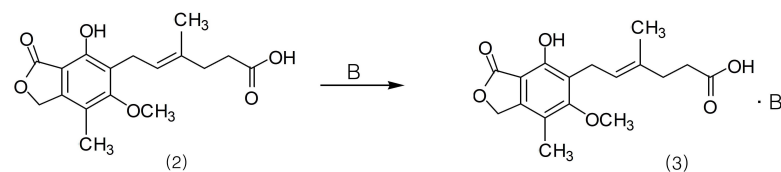
표 1

구 분	마이코페놀레이트 모페틸(MMF)	미반응 마이코페놀산	이량체 및 기타불순물
본 발명의 반응 혼합물	99.87%	0.13%	0%
미국등록특허 제4,753,935호의 반응 혼합물	85.99%	4.88%	9.13%

[0028] 상기한 바와 같은 본 발명의 제조방법을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

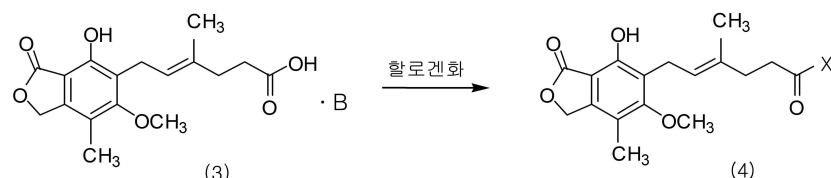
[0029] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 제조방법을 각 제조단계별로 세분화하면 하기에 나타난 바와 같이 3단계 과정을 걸쳐 수행될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제조방법은 각 단계별로 생성된 화합물의 분리 정제과정을 걸쳐 수행할 수도 있으나, 보다 바람직하기로는 3단계 과정을 일용기 반응(one pot reaction)으로 연속적으로 수행하는 것이다. 본 발명에 따른 제조방법을 각 단계별로 세분화하여 설명하면 다음과 같다.

[0030] 먼저, 하기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 아민염기와 반응시켜, 하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀 산의 아민염을 제조한다.



[0031] [0032] 상기 반응식에서, B는 4급 아민염을 형성하는 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민 염기이다.

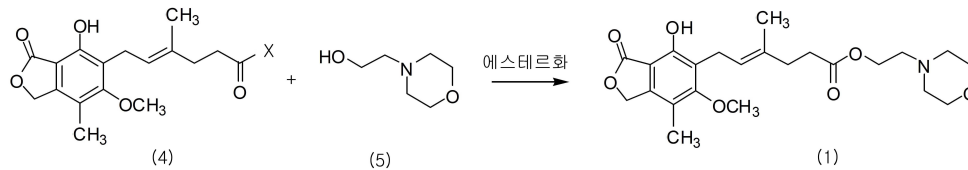
[0033] 그런 다음, 하기 화학식 3으로 표시되는 마이코페놀 산의 아민염을 할로겐화 반응시켜, 하기 화학식 4로 표시되는 마이코페놀 산 할라이드를 제조한다.



[0034] [0035] 상기 반응식에서, B는 4급 아민염을 형성하는 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민 염기를 나타내고, X

는 할로젠원자를 나타낸다.

[0036] 그런 다음, 하기 화학식 4로 표시되는 마이코페놀 산 할라이드와 하기 화학식 5로 표시되는 2-모폴리노에탄올을 에스테르화 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 제조한다.



[0037]

[0038] 상기 반응식에서, X는 할로젠원자를 나타낸다.

[0039] 본 발명의 제조방법에서 사용될 수 있는 반응용매는 반응에 전혀 영향을 미치지 아니하는 불활성 용매라면 모두 적용이 가능하다. 구체적으로는 반응용매로는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 아니솔 등의 방향족 탄화수소계; 디에틸에테르, 1,4-디옥산 등의 에테르계; 디메틸포름아미드, 디에틸아세트아미드 등의 아미드계; 에틸아세테이트와 같은 아세테이트계; 아세토니트릴과 같은 니트릴계; 클로로포름, 디클로로에탄, 디클로로메탄 등의 할로젠화 탄화수소계; 중에서 선택된 단독 용매 또는 혼합용매를 사용할 수 있다. 바람직한 반응용매로서는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 톨루엔, 아니솔, 아세토니트릴, 1,4-디옥산을 각각 단독 또는 혼합 사용하거나, 또는 이들을 주 용매로 하는 혼합용매를 사용하는 것이며 더욱 바람직하게는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아니솔을 각각 단독 또는 혼합 사용하거나, 또는 이들을 주 용매로 하는 혼합용매를 사용하는 것이다. 반응용매의 사용량은 전체 반응물에 대하여 1 내지 20 부피비 범위로 사용할 수 있고, 바람직하게는 5 내지 20 부피비 범위로 사용하는 것이고, 더욱더 바람직하기로는 8 내지 12 부피비로 사용하는 것이다.

[0040] 본 발명의 제조방법을 수행하는 반응 온도는 0 ℃ 내지 200 ℃ 온도 범위이며, 바람직하게는 5 ℃ 내지 100 ℃ 온도 범위에서 수행하는 것이며, 보다 바람직하게는 20 ℃ 내지 60 ℃ 온도 범위에서 수행하는 것이며, 특히 바람직하기로는 상온에서 수행하는 것이다.

[0041] 본 발명의 제조방법에서 사용될 수 있는 염소화제로는 시오닐클로라이드, 옥살릴클로라이드, 포스포러스펜타클로라이드, 포스포러스옥시클로라이드 등 중에서 선택 사용하며, 바람직하게는 시오닐클로라이드, 옥살릴클로라이드를 사용하는 것이다. 염소화제의 사용량은 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산에 대하여 0.5 당량 내지 5 당량 범위로 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 당량 내지 2 당량 범위로 사용하는 것이고, 더욱더 바람직하게는 1 당량 내지 1.2 당량 사용하는 것이 경제적으로 바람직하다.

[0042] 본 발명의 제조방법에서 사용될 수 있는 아민염기는 탄소수 1 내지 12의 지방족 또는 방향족 아민이며, 보다 바람직하게는 트리에틸아민, 디에틸아민 등의 지방족알킬아민, 피리딘 등의 방향족 아민 중에서 선택된 단독 화합물 또는 이들의 혼합물을 사용하는 것이다. 아민염기의 사용량은 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산에 대하여 0.5 당량 내지 5 당량 범위로 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 당량 내지 2 당량 범위로 사용하는 것이다.

[0043] 본 발명의 에스테르화 반응에 사용되어지는 2-모폴리노에탄올의 사용량은 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산에 대하여 1 당량 내지 10 당량 범위로 사용할 수 있고, 바람직하게는 1 당량 내지 3 당량 범위로 사용하는 것이고, 더욱 바람직하게는 1당량 내지 1.5 당량 사용하는 것이 경제적으로 바람직하다.

[0044] 또한, 본 발명은 상기 반응결과로 생성된 반응생성물의 후처리 과정에도 그 특징이 있다. 본 발명에 따른 후처리 과정은 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 색도 개선 및 소량의 기타 불순물 제거를 위해 산성화 및 염기성화 하는 과정을 연속적으로 수행한다. 또한, 본 발명의 후처리 과정은 산성화 과정에서 탈색제로서 소량의 알칼리금속 설페이트계 화합물을 첨가함으로써 보라색을 띄는 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 산성 용액상에서 탈색하였다. 이는 염기조건에서 보라색으로 변색될 수 있는 성질에 대하여 소량의 탈색제를 사용함으로써 추가의 공정 없이 변색을 막고 최종적으로는 고 순도의 백색 화합물을 얻을 수 있는 장점이 있다. 후처리 과정을 수행한 이후의 효과는, 도 3의 HPLC 결과를 통하여 충분히 확인할 수 있었다. 즉, 본 발명의 제조방법을 수행하여 얻은 반응 혼합물에 대한 HPLC 결과(도 1)와 반응 혼합물을 추가로 후처리 과정을 수행하여 얻은 백색 화합물에 대한 HPLC 결과(도 3)를 비교함으로써 그 효과를 확인할 수 있다. 도 1과 도 3의 HPLC 결과에 의거하여 간략히 후처리 과정을 수행한 효과를 비교하면 하기

표 2와 같다.

표 2

구 분	마이크로페놀레이트 모페틸(MMF)	미반응 마이크로페놀산	이량체 및 기타불순물
본 발명의 반응 혼합물에 대한 후처리 이전	99.87%	0.13%	0%
본 발명의 반응 혼합물에 대한 후처리 이후	100%	0%	0%

본 발명이 탈색제로 사용하는 알칼리금속 설파이트계 화합물을 구체적으로 예시하면, 소듐 설파이트(Na_2SO_3), 소듐 메타바이설파이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 소듐 하이드로젠 설파이트(NaHSO_3), 소듐 티오설파이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 소듐 메타바이설파이트($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)를 사용하는 것이다. 탈색제의 사용량은 상기 화학식 2로 표시되는 마이크로페놀 산에 대하여 0.05 당량 내지 1 당량 범위로 사용할 수 있고, 바람직하게는 0.05 당량 내지 0.15 당량 범위로 사용하는 것이다.

또한 후처리 과정으로서 산성화 단계에서 사용되어지는 산으로는 염산, 인산, 질산, 포름산, 황산 등을 사용할 수 있으며, 산성화 pH는 1 내지 4로 적정하는 것이고, 바람직하게는 pH 1 내지 3으로 적정하는 것이다. 염기성화 단계에서 사용되어지는 염기로는 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 가성소다 등의 알칼리금속의 탄산염, 탄산수소염, 수산화물 등을 사용할 수 있으며, 염기성화 pH는 6 내지 10으로 적정할 수 있고, 바람직하게는 pH 7 내지 10으로 적정하는 것이다.

이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 결코 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[실시예]

실시예 1. 마이크로페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 1

마이크로페놀 산 100 g에 에틸아세테이트 1 L를 주입하고 트리에틸아민 44 g을 투입한 후 약 30분간 교반하였다. 이어서 시오닐클로라이드 44 g을 적가하고 2시간 가량 교반하였다. 반응물에 2-모폴리노에탄올 123 g을 주입한 후 2시간 넘게 교반하여 갈색의 반응 혼합물을 얻었다. 얻어진 반응 혼합물에 대한 HPLC 분석 결과는 도 1로서 첨부하였다. 도 1의 결과에 의하면 미반응 마이크로페놀 산의 함량이 0.13% 이하이고, 이량체 및 기타불순물은 전혀 검출되지 않았다.

상기 반응이 완료된 갈색의 혼합물에 정제수를 주입하고 염산을 적가하여 pH 3 이하로 산성화하고 층 분리하였다. 수층에 소량의 소듐 메타바이설파이트를 넣고 교반 후, 에틸아세테이트 1 L을 주입하고 탄산나트륨을 투입하여 pH 7 이상으로 염기성화 시키고 교반한 후 층 분리하여 미황색의 유기 층을 취하였다. 분리된 유기 층에 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조 및 여과하고 얻어진 여과액을 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 이소프로필 알콜 0.5 L를 이용해 결정화하고 여과 후 소량의 이소프로필 알콜로 세척하고 진공에서 12시간 이상 건조하면 백색 분말 형태의 마이크로페놀레이트 모페틸 124 g을 수득하였다. 얻어진 백색 분말의 마이크로페놀레이트 모페틸에 대한 HPLC 분석 결과는 도 3으로서 첨부하였다. 도 3의 결과에 의하면 마이크로페놀레이트 모페틸의 순도는 100% 이었고, 미반응 마이크로페놀 산의 함량이 0% 이고, 이량체 및 기타불순물은 역시 전혀 검출되지 않았다.

실시예 2. 마이크로페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 2

상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 아민염기로서 피리딘을 사용하여 백색의 마이크로페놀레이트 모페틸 115 g을 합성하였다.

- [0055] HPLC 분석결과 : 순도 99.9% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 및 기타불순물 검출되지 않음.
- [0056] **실시예 3. 마이코페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 3**
- [0057] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 아민염기로서 디에틸아민을 사용하여 백색의 마이코페놀레이트 모페틸 113 g을 합성하였다.
- [0058] HPLC 분석결과 : 순도 99.8% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 검출되지 않음, 기타불순물 0.1% 이하
- [0059] **실시예 4. 마이코페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 4**
- [0060] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 반응용매로서 디클로로메탄을 사용하여 백색의 마이코페놀레이트 모페틸 123 g을 합성하였다.
- [0061] HPLC 분석결과 : 순도 99.9% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 및 기타불순물 검출되지 않음.
- [0062] **실시예 5. 마이코페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 5**
- [0063] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 반응용매로서 아니솔을 사용하여 백색의 마이코페놀레이트 모페틸 120g을 합성하였다.
- [0064] HPLC 분석결과 : 순도 99.9% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 및 기타불순물 검출되지 않음.
- [0065] **실시예 6. 마이코페놀레이트 모페틸의 연속적 합성 6**
- [0066] 상기 실시예 1과 동일하게 실시하되, 반응물 처리 과정의 산성화 과정에서 사용되는 산으로서 인산을 사용하여 백색의 마이코페놀레이트 모페틸 124g을 합성하였다.
- [0067] HPLC 분석결과 : 순도 99.9% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 및 기타불순물 검출되지 않음.
- [0068] **실시예 7. 마이코페놀레이트 모페틸의 단계 별 합성**
- [0069] 1) 마이코페놀산 트리에틸아민염의 합성
- [0070] 마이코코페놀 산 100 g에 에틸아세테이트 1 L를 주입하고 트리에틸아민 44 g을 투입하였다. 마이코페놀산의 용해 후 다시 백색 분말이 형성된 후 약 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 소량의 에틸아세테이트로 세척한 후 진공에서 12시간 이상 건조하면 백색 분말 형태의 마이코페놀산 트리에틸아민염 118 g을 수득하였다.
- [0071] 녹는점(mp) : 125℃-126℃; ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.25(t, 9H, TEA $-\text{CH}_3$), 1.78(s, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 2.13(s, $-\text{CH}_3$), 2.30(s, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.87(q, 6H, TEA $-\text{CH}_2$), 3.35-3.37(d, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}-$), 3.74(t, $-\text{OCH}_3$), 5.18-5.23(m, 3H, lacton 2H and $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$); HPLC 분석 : 순도 98% 이상
- [0072] 2) 마이코페놀레이트 모페틸의 합성
- [0073] 마이코페놀산 트리에틸아민염 118 g에 에틸아세테이트 1 L를 주입하고 시오닐 클로라이드 44 g을 적가하고 2시간동안 교반하였다. 반응물에 2-모폴리노에탄올 123 g을 주입한 후 2시간동안 교반하여 갈색의 반응 혼합물을 얻었다. 그리고, 실시예 1의 방법으로 정제하여 백색의 마이코페놀레이트 모페틸 97g을 합성하였다.
- [0074] HPLC 분석결과 : 순도 99.8% 이상, 마이코페놀 산 0.1% 이하, 이량체 및 기타불순물 검출되지 않음.

- [0075] 비교 실시예 1. 기존 알려진 방법을 이용한 마이코페놀레이트 모페틸의 합성 (미국특허등록 제4,753,935호에 명시된 방법)
- [0076] 마이코페놀 산을 디클로로메탄에 용해시킨 후 시오닐 클로라이드 및 디메틸포름아미드를 가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 휘발성 성분을 진공하에 제거하여 마이코페놀 산 클로라이드를 오일 성으로 수득하였다. 상기에서 얻은 마이코페놀 산 클로라이드 오일을 디클로로메탄에 용해시킨 용액을 냉각하고, 여기에 디클로로메탄에 용해시킨 2-모폴리노에탄올의 냉각 용액을 가하고 4℃에서 4시간 이상 교반하여 갈색의 반응 혼합 용액을 얻었다. 얻어진 반응 혼합물에 대한 HPLC 분석 결과는 도 2로서 첨부하였다. 도 2의 HPLC 분석 결과에 의하면 마이코페놀레이트 모페틸의 순도는 85.99% 이고, 미반응 마이코페놀 산의 함량이 4.88% 이고, 이량체 및 기타불순물이 총 9.13% 검출되었다.
- [0077] 반응 혼합물을 물로 세척한 후 수성 탄산나트륨으로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 보라색의 마이코페놀레이트 모페틸을 수득하였다. 수득한 마이코페놀레이트 모페틸에 대한 HPLC 분석결과 순도가 97.2%이고, 이량체가 약 1.5% 함유되어 있음을 확인할 수 있었다.
- [0078] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에서는 상기 화학식 2로 표시되는 마이코페놀 산을 출발물질로 사용하여 아민염기와 반응시켜 생성된 상기 화학식 3로 표시되는 신규 마이코페놀 산 아민염을 중간체로서 경유함으로써 기존의 마이코페놀 산을 할로젠화하는 반응의 단점인 제거하기 힘든 이량체와 기타 불순물의 생성을 획기적으로 저해하여 매우 경제적이며 산업적으로 가용한 고 순도를 가지는 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 제조할 수 있었다.
- [0079] 특히, 본 발명에서는 기존의 할로젠화 공정시 사용되는 과량의 염소화제를 강한 산성 조건하에서 감압 증류하여 제거하는 공정 또한 줄어들게 되고, 또한 이러한 공정상의 장점이 전체 일련의 반응을 일용기 반응(one-pot reaction)으로 별도의 분리과정 없이 진행함에 큰 역할을 함으로써 더욱 공정단계를 간소화시킬 수 있으며, 더불어 반응 시간 또한 모든 공정시간을 포함하여 2 내지 6시간 정도 소요되므로 다른 방법들의 긴 반응시간에 비해 훨씬 짧은 공정시간으로 단축시켜 제조 원가 절감 및 경제성과 산업성 측면에서도 큰 장점이 있다고 하겠다.
- [0080] 또한, 본 발명에서는 상기 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸의 색도 개선을 위해 별도의 탈색 공정 없이 반응물 처리 과정 중에 알칼리금속 셀파이트계 화합물을 소량 첨가 사용함으로써 백색 화합물을 얻을 수 있는 방법이 포함되며, 이러한 본 발명의 제조과정 중에서 생성된 미량의 기타 불순물을 거의 완벽하게 제거할 수 있기 때문에 99.8%이상의 순도를 가지는 화학식 1로 표시되는 마이코페놀레이트 모페틸을 얻을 수 있는 장점이 있다.

산업이용 가능성

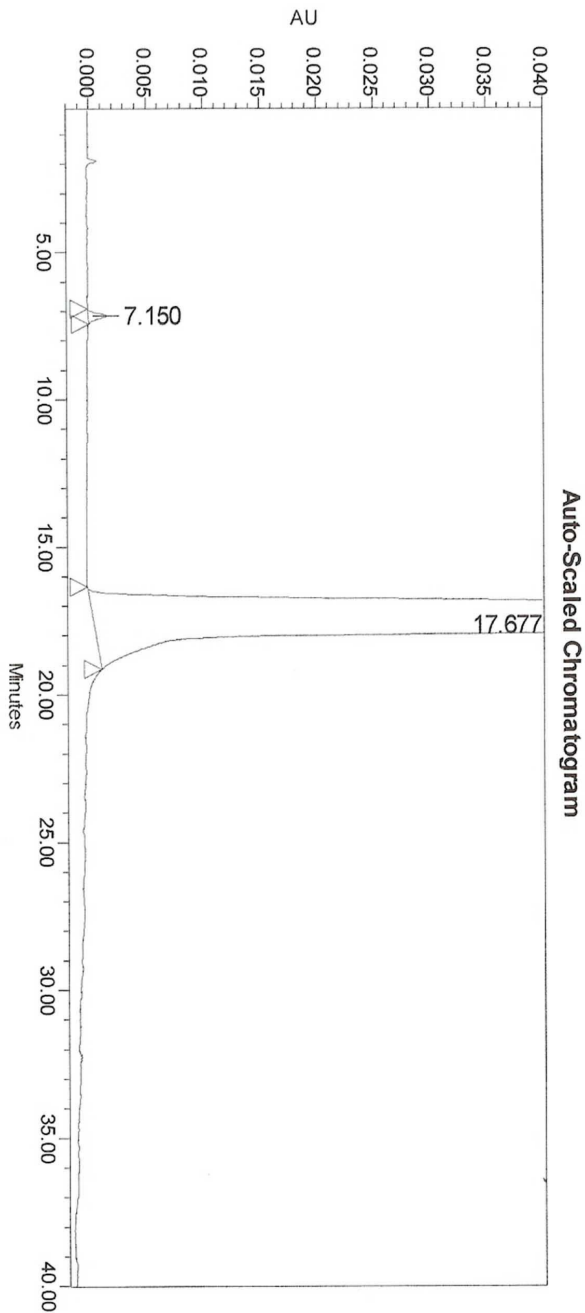
- [0081] 이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 제조방법은 빠른 시간 안에 별도의 정제과정 없이 백색의 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 고 순도 및 고 수율로 한 번에 얻을 수 있는 장점이 있어 대량 생산 및 산업화에 적용하기에 적합하다.

도면의 간단한 설명

- [0082] 도 1은 본 발명의 제조방법에 따라 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 반응 혼합물에 대한 HPLC 결과이다.
- [0083] 도 2는 미국등록특허 제4,753,935호의 방법으로 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 반응 혼합물에 대한 HPLC 결과이다.
- [0084] 도 3은 본 발명의 제조방법에 따라 마이코페놀레이트 모페틸(MMF)을 제조한 반응 혼합물을 추가로 후처리 과정을 수행하여 얻은 백색 화합물에 대한 HPLC 결과이다.

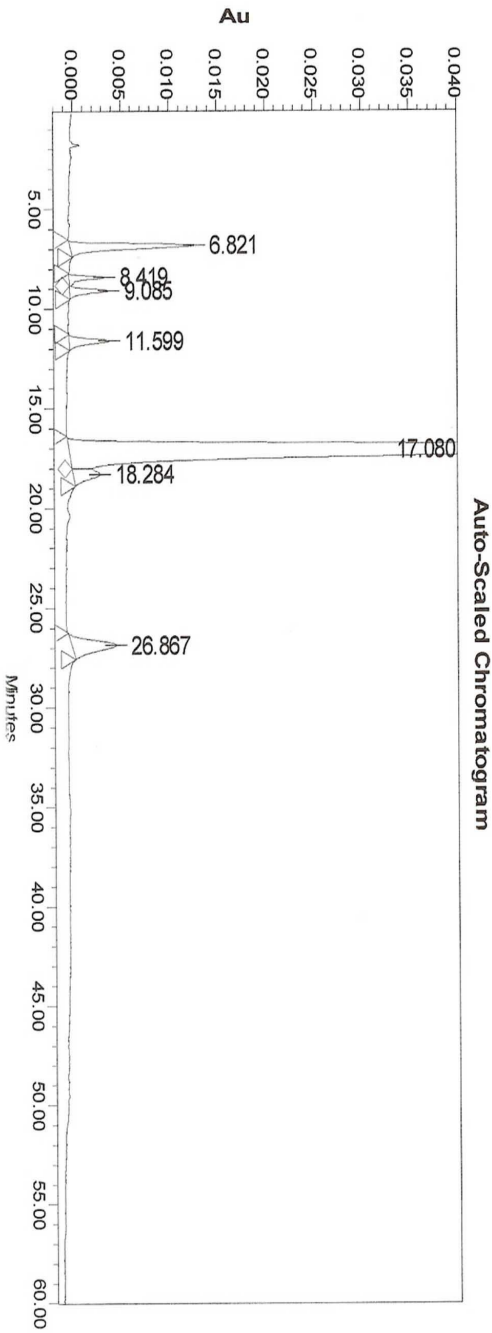
도면

도면1



MMF- reaction mixture						
	RT	Name	Area	% Area	Height	Amount
1	7.150		21918	0.13	1615	
2	17.677		16734213	99.87	470700	

도면2



935 MMF reaction mixture						
RT	Name	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	6.821	239375	4.88	13020		
2	8.419	49711	1.01	3669		
3	9.085	62921	1.28	4098		
4	11.599	76604	1.56	4165		
5	17.080	4214664	85.99	149146		
6	18.284	88429	1.80	2796		
7	26.867	169542	3.46	4629		

도면3

