

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2010년 3월 18일 (18.03.2010)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2010/030132 A2

- (51) 국제특허분류:
C07F 9/6561 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/005150
- (22) 국제출원일: 2009년 9월 10일 (10.09.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2008-0089907 2008년 9월 11일 (11.09.2008) KR
10-2009-0001395 2009년 1월 8일 (08.01.2009) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 씨제이제일제당 주식회사 (CJ CHEILJEDANG CORPORATION) [KR/KR]; 서울 중구 남대문로 5가 500, 100-749 Seoul (KR).
- (72) 발명자: 곁
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 조일환 (CHO, II Hwan) [KR/KR]; 서울 강서구 가양동 한강타운 APT. 104-102, 157-200 Seoul (KR). 윤명식 (YOON, Myeong Sik) [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 죽전동 453-1 한신 APT. 102-1905, 448-160 Gyeonggi-do (KR). 최광도 (CHOI, Kwang Do) [KR/KR]; 경기도 안양시 동안구 비산동 삼호 APT. 11-808, 431-050 Gyeonggi-do (KR). 이용택 (LEE, Yong Tack) [KR/KR]; 서울 금천구 시흥

5 동 건영 APT. 2-1403, 153-035 Seoul (KR). 이시범 (LEE, Si Beum) [KR/KR]; 경기도 용인시 기흥구 중동 백현마을 동일하이빌 APT. 2101-1402, 446-753 Gyeonggi-do (KR). 방성철 (BANG, Seong Cheol) [KR/KR]; 충청남도 논산시 성동면 원남리 773, 320-944 Chungcheongnam-do (KR). 이민경 (LEE, Min Kyoung) [KR/KR]; 경기도 용인시 처인구 삼가동 풍림 APT. 101-702, 449-719 Gyeonggi-do (KR). 오다원 (OH, Da Won) [KR/KR]; 서울 용산구 문배동 17-1 지오베르크 305, 140-100 Seoul (KR).

(74) 대리인: 특허법인 에이아이피 (AIP PATENT & LAW FIRM); 서울 강남구 역삼동 823-14 신원빌딩 8층, 135-933 Seoul (KR).

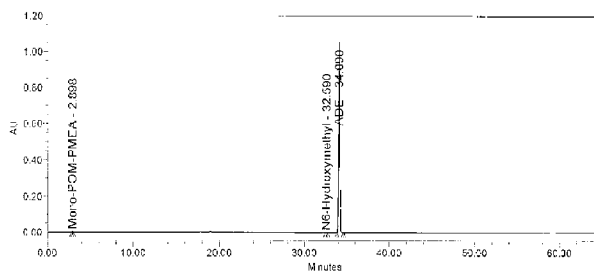
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PURIFICATION METHOD FOR ADEFOVIR DIPIVOXIL

(54) 발명의 명칭: 아데포비아 디피복실의 정제방법

[Fig. 1]



Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1 Veno-POM-PMEA	2.898	19620	0.20	4406
2 Mixed Dimer	29.250			
3 N6-Hydroxymethyl	32.590	4810	0.05	476
4 ADE	34.090	9702293	99.75	1064554
5 N6-Pivaloyl	39.527			
6 Dimer	49.728			

(57) Abstract: The present invention relates to a new method for the purification of the adefovir dipivoxil of chemical formula 1. The purification method of the present invention includes a method for purifying the high-purity adefovir dipivoxil expressed by chemical formula 1 by using a step wherein adefovir dipivoxil in an impure state that contains by-products prepared by synthesis, or a salt or composite thereof, is dissolved in water or a mixed solvent containing water; a step wherein the solution of adefovir dipivoxil is purified in a reverse phase column; and a step wherein a base is added to the purified adefovir dipivoxil solution which is then extracted with an organic solvent. In addition, the present invention includes a method for preparing a high-purity amorphous solution of the adefovir dipivoxil expressed by chemical formula 1 that has been purified using said method.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2010/030132 A2



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 화학식 1의 아데포비어 디피복실의 새로운 정제 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 정제 방법은, 합성을 통하여 제조된 부산물이 포함된 불순한 상태의 아데포비어 디피복실, 이의 염 또는 이의 복합체를, 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 용해시키는 단계, 아데포비어 디피복실 용액을 역상컬럼으로 통해 정제하는 단계 및 정제된 아데포비어 디피복실 용액에 염기를 첨가하고 유기용매로 추출하는 단계를 이용하여 화학식 1로 표시되는 고순도의 아데포비어 디피복실을 정제하는 방법을 포함한다. 또한 본 발명은 상기 방법을 사용하여 정제된 화학식 1로 표시되는 고순도의 아데포비어 디피복실 용액에서 용매를 제거하여 무정형의 아데포비어 디피복실을 제조하는 방법을 포함한다.

명세서

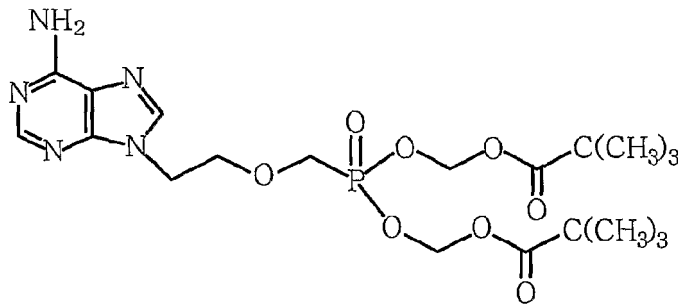
아데포비어 디피복실의 정제방법

기술분야

- [1] 본 발명은 항바이러스제로 유용한 아데포비어 디피복실의 개선된 정제방법에 관한 것으로, 아데포비어 디피복실은 9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌으로 미국특허 제5663159호 등을 통해서 공지된 물질이다.
- [2] 본 발명은 합성을 통하여 제조된 부산물이 포함된 불순한 상태의 화학식 1로 표시되는 9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌("아데포비어 디피복실")를 적어도 99%의 고순도로 정제하는 새로운 방법에 관한 것이다.
- [3] 또한 본 발명은 상기 방법을 사용하여 정제된 화학식 1로 표시되는 고순도의 아데포비어 디피복실 용액으로부터 용매를 제거하여 무정형의 아데포비어 디피복실을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[4] [화학식 1]

[5]

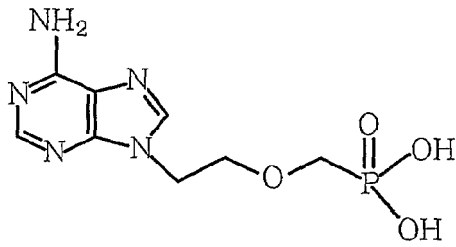


배경기술

- [6] 아데포비어 디피복실은 항바이러스 치료제로 유용한 약물이며, 뉴클레오티드 역전사효소 저해제로서, 특히 B형 간염과 HIV에 뛰어난 치료 효과를 나타내며 헵세라(Hepsera)라는 상품명으로 판매중인 물질이다.
- [7] 아데포비어 디피복실의 제조 방법은 예를 들어 미국 특허 제5663159호, 제6451340호, 대한민국특허 제0618663호 및 제0700087호에서 기술되어 있으며, 당해 문헌들에는 화학식 2의 아데포비어를 출발 물질로 하여 클로로메틸피발레이트와 반응시켜 화학식 1의 아데포비어 디피복실을 합성하는 방법이 기술되어 있다.

[8] [화학식 2]

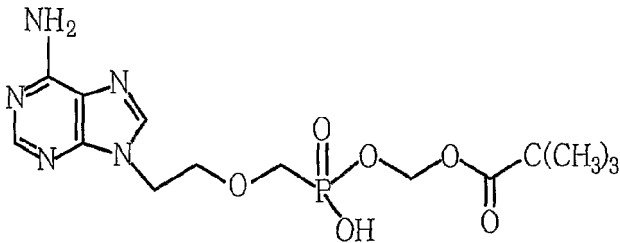
[9]



[10] 그러나, 위 선행 기술에 따른 합성 과정에서 대한민국특허 0624214에 기술된 바와 같이 아래와 같은 부산물 1 내지 5가 생성된다.

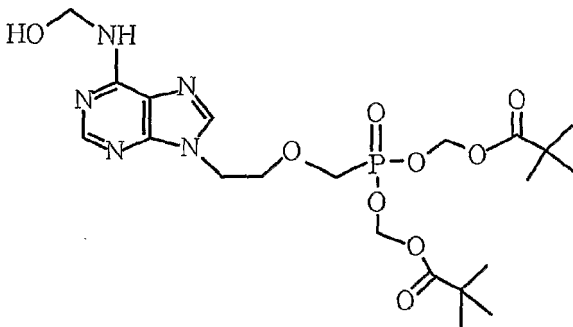
[11] [부산물 1]

[12]



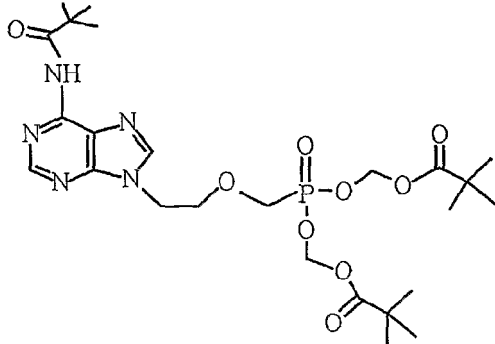
[13] [부산물 2]

[14]



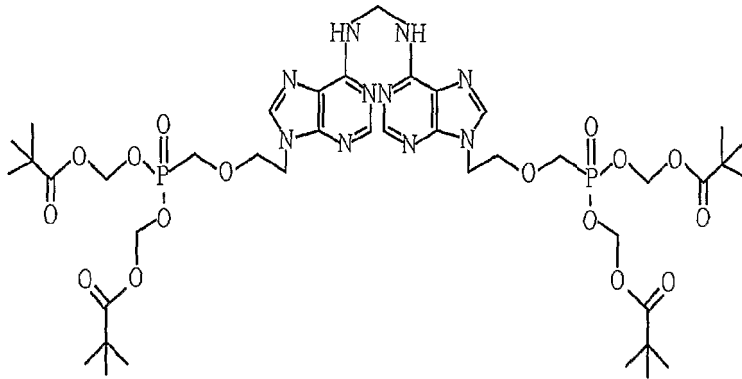
[15] [부산물 3]

[16]



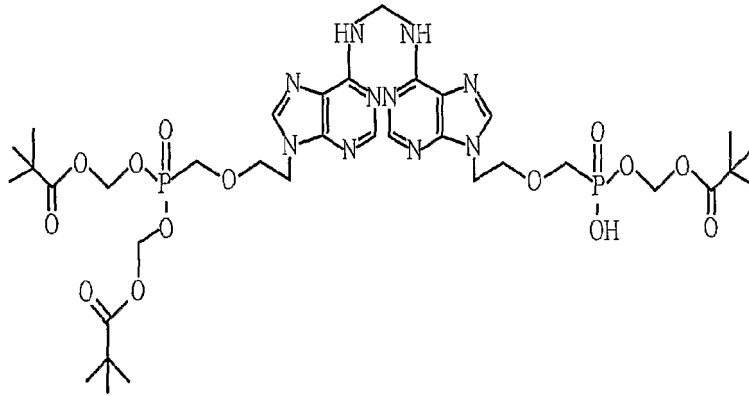
[17] [부산물 4]

[18]



[19] [부산물 5]

[20]



[21] 따라서 아데포비어 디피복실을 합성한 후 이들 부산물을 제거하는 정제과정이 반드시 필요하다.

[22] 또한 아데포비어 디피복실은 무정형 고체 또는 결정형 고체로 제조가 가능하나, 일반적으로 무정형 고체는 동일한 화합물의 결정형 고체보다 용해 속도 및 생물학 이용가능성의 증대 기회를 제공하는데 이는 무정형 고체가 결정형 고체보다 더욱 가용성이기 때문이다. 이러한 가용성의 증가는 여러가지 제형화에 편리성이 증대되기 때문에 효과적인 무정형 고체의 개발의 필요성이 요구된다.

[23] 아데포비어 디피복실의 정제방법에 대한 선행기술로는 미국 특허 제5663159호에 정지상으로 실리카겔을 사용하고, 이동상으로 디클로로메탄과 메탄올 혼합용매를 사용한 정상 컬럼 방법으로 정제하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 아데포비어 디피복실을 제조하는 방법이 기재되어 있다. 그러나, 상기 방법은 아데포비어 디피복실의 분리 용량이 커질수록 확산 효과에 의해 분리 효과가 떨어지며, 컬럼 시에 시간이 경과할수록 불순물의 생성이 많아져서 대량 생산에 이용하기에는 많은 어려움이 있다. 또한 상기의 원인으로 인하여 의약품으로서 사용하기 적합한 고순도 아데포비어 디피복실 제조가 불가능하다.

- [24] 이에 대한 개선된 정제 방법으로 대한민국특허 제0618663호에서 화학식 1로 표시되는 아테포비어 디피복실을 결정화 용매와 접촉하여 정제한다. 당해 방법은 대량 생산에 용이한 방법으로, 정제효과가 우수하나 결정화 시 고가인 n-부틸에테르 등의 결정화 용매를 과량 사용하고 반응 후 트리에틸아민염산 염의 제거를 위한 추가 여과 공정으로 작업에 어려움이 발생한다. 또한 결정화 시 복잡한 작업 공정으로 인하여 제품 생산 시 제품 순도의 차이가 발생할 가능성이 높다. 또한 상기 방법으로는 결정형 아테포비어 디피복실이 최종 산물로 얻어지며, 따라서 무정형 아테포비어 디피복실을 제조하기 위해서는 결정형 아테포비어 디피복실을 유기용매를 사용하여 용해시키는 공정이 추가로 필요하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [25] 이에 본 발명은 대량 생산이 용이하면서도 고가의 유기 용매 과량 사용과 추가 여과 공정이 불필요하고, 고순도의 일정한 품질의 제품 생산이 가능한 아테포비어 디피복실의 신규한 정제 방법을 제공하는 데 그 목적이 있으며, 본 발명에 이르러, 역상 컬럼을 통해 정제함으로써 99% 이상으로 고순도인 아테포비어 디피복실을 제공할 수 있다. 나아가, 무정형 아테포비어 디피복실을 얻기 위해 유기 용매에 용해시키는 추가 공정이 필요한 종래 방법과는 달리 이러한 추가 공정 없이도 무정형 아테포비어 디피복실을 제조하는 방법을 제공하고자 한다.

기술적 해결방법

- [26] 본 발명에 따른 아테포비어 디피복실의 정제 방법은, 합성을 통하여 제조된 부산물이 포함된 불순한 상태의 화학식 1로 표시되는 아테포비어 디피복실, 이의 염 또는 복합체를,
- [27] 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 용해시키는 단계;
- [28] 아테포비어 디피복실 용액을 역상컬럼으로 통해 정제하는 단계; 및
- [29] 정제된 아테포비어 디피복실 용액에 염기를 첨가하고 유기용매로 추출하는 단계를 포함한다.
- [30] 또한, 본 발명은 상기 방법에 의해 수득된 화학식 1로 표시되는 고순도의 아테포비어 디피복실 용액으로부터 용매를 제거하여 고순도 무정형의 아테포비어 디피복실을 제조하는 방법을 포함한다.

유리한 효과

- [31] 본 발명의 방법에 따라 정제된 아테포비어 디피복실은 부산물을 거의 포함하지 않으며, HPLC 분석 결과 적어도 약 99%의 일정한 품질을 갖는다.
- [32] 또한, 본 발명은 역상 컬럼을 이용함으로써 분리 효율이 매우 높아 고순도 아테포비어 디피복실의 대량 생산이 가능하고, 종래기술에서와 같은 고가의 결정화 용매나 추가 여과 공정을 필요로 하지 않으며, 비교적 간단한 정제

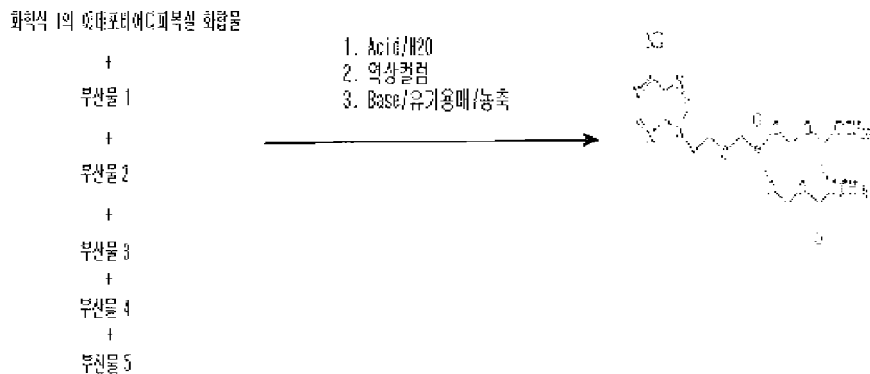
공정을 통해 약 99% 이상의 고순도 무정형 아데포비어 디피복실의 정제 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [33] 도 1은 실시예 8에서 역상컬럼을 통해 정제된 무정형의 아데포비어 디피복실의 HPLC 데이터로, 당해 데이터는 수득된 무정형 아데포비어 디피복실의 순도가 약 99.8%임을 보여준다.
- [34] 도 2는 본원 실시예 9에서 역상컬럼을 통해 정제된 무정형의 아데포비어 디피복실의 HPLC 데이터로, 당해 데이터는 수득된 무정형 아데포비어 디피복실의 순도가 약 99.7%임을 보여준다.
- [35] 도 3은 본원 실시예 10에서 역상컬럼을 통해 정제된 무정형의 아데포비어 디피복실의 HPLC 데이터로, 당해 데이터는 수득된 무정형 아데포비어 디피복실의 순도가 99.7%임을 보여준다.
- [36] 도 4는 본원 비교예 2에서 정상컬럼을 통해 정제된 무정형의 아데포비어 디피복실의 HPLC 데이터로, 당해 데이터는 수득된 무정형 아데포비어 디피복실의 순도가 72.8%임을 보여준다.

발명의 실시를 위한 형태

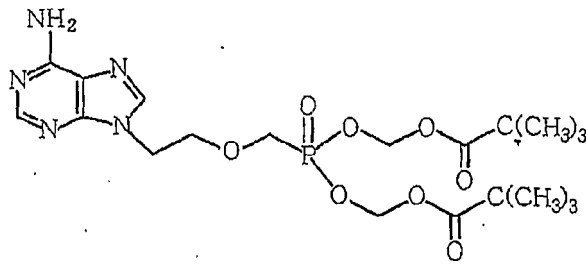
- [37] 이하, 본 발명에 따른 정제방법에 대해 상세히 설명한다.
- [38] 본 발명에 따른 정제방법에 있어서, 합성을 통하여 제조된 불순한 상태의 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실을 고순도의 아데포비어 디피복실로 정제하는 공정은 반응식 1과 같다.
- [39] [반응식 1]
- [40]



- [41] [부산물이 포함된 아데포비어 디피복실] [고순도의 아데포비어 디피복실]
- [42] 본 발명은
- [43] 부산물이 포함된 화학식 1의 아데포비어 디피복실, 이의 염 또는 이의 복합체를 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 용해시키는 단계; 및
- [44] 생성된 용액을 역상컬럼을 통해 정제하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 아데포비어 디피복실의 정제 방법에 관한 것이다.

[45] [화학식 1].

[46]



[47] 본 발명에 따른 정제 방법에 의해 정제된 아데포비어 디피복실의 순도는 95% 이상인 것을 특징으로 하며, 더욱 바람직하게는 순도가 99% 이상이다.

[48] 본 발명에 따른 정제 방법에 있어서, 상기 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 산을 첨가함으로써 물 또는 물을 포함한 혼합용매의 pH를 0.1 내지 5로, 바람직하게는 1.0 내지 3으로 조절한다. 이때 첨가되는 산은 무기산 또는 유기산 모두가 사용가능하며, 예를 들어 염산, 황산, 질산 또는 메탄설폰산일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[49] 본 발명에 따른 정제 방법에 있어서, 역상컬럼의 이동상의 pH는 0.1 내지 5이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 1.0 내지 3.5이다.

[50] 본 발명에 따른 정제 방법은 상기 정제된 아데포비어 디피복실 용액에 염기를 첨가하고 유기 용매로 추출하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

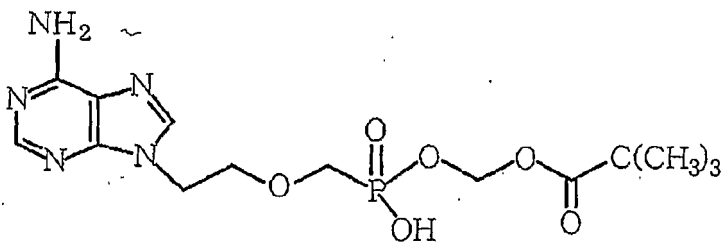
[51] 상기 유기 용매는 바람직하게는 디클로로메탄 또는 이소프로필아세테이트일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 염기 첨가에 의해 아데포비어 디피복실 수용액의 pH가 2.5 내지 10으로 조절된다.

[52] 본원 발명에 따른 정제에 사용되는 역상컬럼의 충전물질은 C₁ 내지 C₁₈ 알킬이 바람직하고, 더욱 특히 바람직하게는 탄소수 18의 옥타데실이다.

[53] 본 발명에 따른 정제 방법에서 정제되어 제거되는 주요 부산물은 아래와 같으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

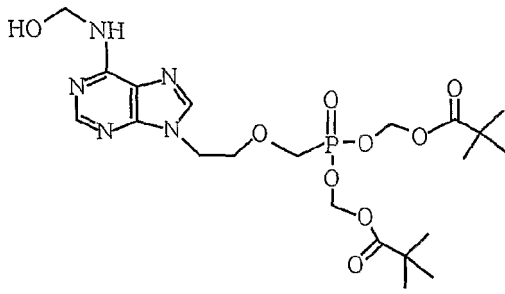
[54] [부산물 1]

[55]



[56] [부산물 2]

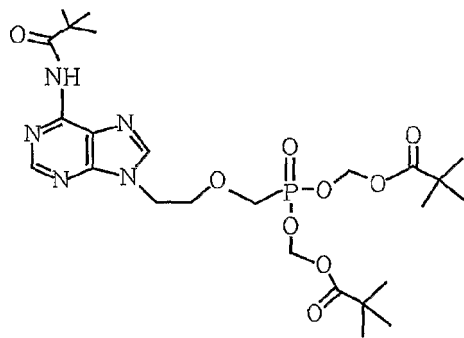
[57]



[58]

[부산물 3]

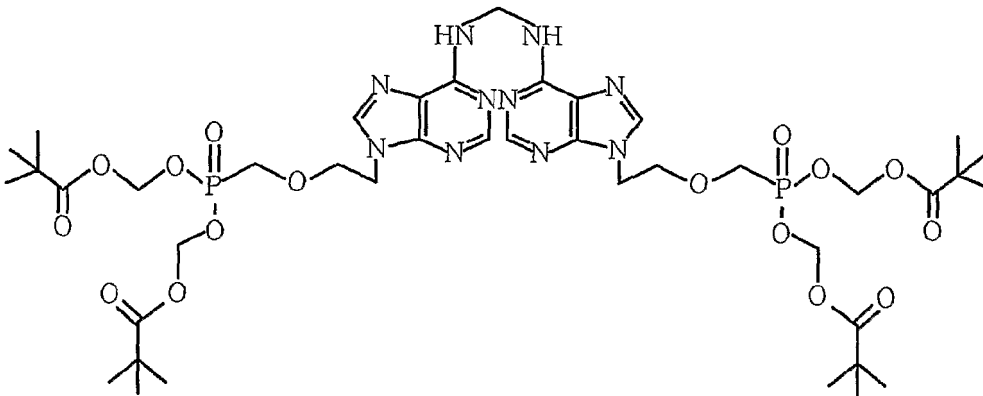
[59]



[60]

[부산물 4]

[61]

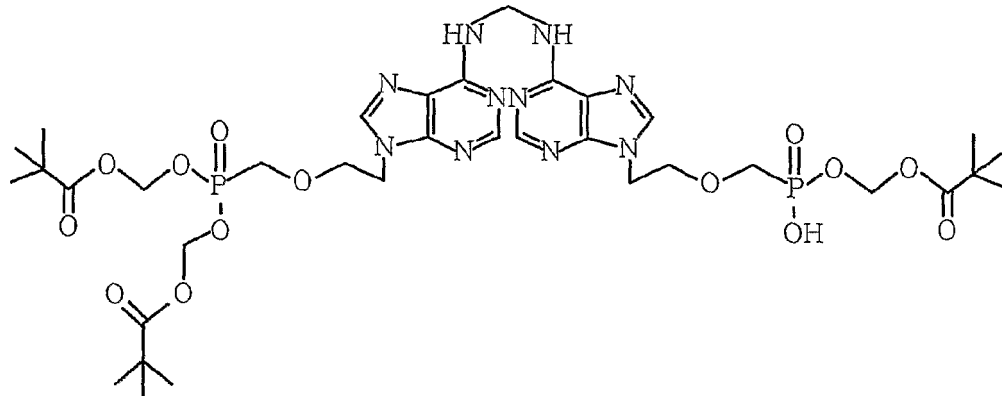


, 및

[62]

[부산물 5]

[63]



- [64] 본 발명은 또한 본원 정제 방법에 의해 정제된 화학식 1의 아데포비어 디피복실 용액 중에서 유기 용매를 제거하여 무정형의 아데포비어 디피복실을 생성시키는 단계를 포함하는, 무정형 화학식 1의 아데포비어 디피복실의 제조 방법에 관한 것이다.
- [65] 상기 방법에 있어서, 유기 용매의 제거는, 감압농축에 의해 수행됨을 특징으로 한다.
- [66] 상기 방법에 있어서, 유기 용매의 제거는, 탄소수가 5 내지 12인 탄화수소에, 농축된 상기 화학식 1의 아데포비어 디피복실 용액을 적가하여 무정형의 고체를 형성시키고 이를 여과함으로써 수행됨을 특징으로 한다.
- [67] 이하 본 발명의 아데포비어 디피복실의 정제 방법 및 제조 방법에 대해 상세히 설명한다.
- [68] 합성을 통해 제조된 부산물이 포함된 불순한 상태의 아데포비어 디피복실에 유기용매를 첨가하고 물로 세척한다. 본 발명에 따른 정제 방법은 아데포비어 디피복실의 일반 정제에 사용될 수 있으나, 부산물 1 내지 5를 포함하는 아데포비어 디피복실 정제에 특히 효과적이다.
- [69] 여기서 사용되는 유기 용매의 예로는 디클로로메탄, 이소프로필아세테이트, 톨루엔 또는 에틸아세테이트 등이 있으며, 바람직하게는 디클로로메탄 또는 이소프로필아세테이트이다.
- [70] 분리된 유기용매에 물 또는 물을 포함한 혼합용매를 첨가하고, 이후 산을 첨가하고 수층으로 추출한다. 본원에서 사용되는 물을 포함한 혼합용매는 적어도 물이 20중량% 이상 용해되어 있는 유기 용매를 말하며, 적합한 유기용매의 예로는 탄소수 1 내지 4의 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 디옥산 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [71] 산 첨가에 의해 유기용매 중 부산물을 포함하는 아데포비어 디피복실은 이의 염 또는 복합체 상태가 되어, 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 용해될 수 있다. 본원에서 아데포비어 디피복실 염 또는 복합체는 아데포비어 디피복실과 무기산 또는 유기산을 첨가하여 형성되는 화합물을 의미한다.
- [72] 여기서 사용되는 산으로는 유기산, 무기산 모두 사용 가능하며, 아데포비어

디피복실 염 또는 복합체의 형성을 고려하여 염산, 황산, 질산, 메탄설폰산 등의 사용이 바람직하다.

- [73] 또한 추출된 수용액의 pH는 0.1 내지 5.0이며, 바람직하게는 1.0 내지 3.0이다.
- [74] 분리된 수용액을 역상컬럼에 통과시키고, 통과된 액을 회수한다. 이후 필요에 따라 pH 0.1 내지 5.0, 바람직하게는 1.0 내지 3.5 사이의 수용액(이동상)을 추가로 역상컬럼에 통과시켜 회수할 수 있다.
- [75] 여기서 사용되는 역상컬럼의 충전물질(정지상)으로는 C_1 내지 C_{18} 알킬 또는 HP_{20} 등과 같은 물에 용해되지 않는 고분자 물질을 포함하며, 바람직하게는 탄소수 18의 옥타데실을 사용하는 것이 좋다.
- [76] 회수된 수용액에 유기용매를 첨가하고, 염기물질을 첨가하여 수용액의 pH를 2.5 내지 10 사이로 조정한다. 이후 유기용매를 분리한다.
- [77] 여기서 사용되는 유기용매로는 디클로로메탄, 이소프로필아세테이트, 톨루엔, 에틸아세테이트 등을 포함하며, 바람직하게는 디클로로메탄, 이소프로필아세테이트이다.
- [78] 또한 사용되는 염기물질은 무기염기, 유기염기 모두 사용가능하며, 유연물질의 생성 등을 고려할 때 염기물질이 첨가된 수용액의 바람직한 pH는 2.5 내지 6.5이다.
- [79] 이후 회수된 유기용매를 제거하여 정제된 고순도의 무정형 아데포비어 디피복실 고체를 얻는다.
- [80] 여기서 유기용매를 증발시키는 방법으로 감압농축방법을 포함하며, 농축 시 내부온도는 30°C ~90°C 사이가 바람직하다.
- [81] 또한, 유기용매 제거 방법으로 감압농축방법 외에, n-펜탄, n-헥산 또는 n-헵탄 또는 시클로헥산 등과 같은 탄소수가 5 ~ 12 사이의 탄화수소에, 농축된 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실이 용해되어 있는 유기 용액을 적가하여 무정형 고체를 형성시키고 이를 여과하여 유기용매를 제거하는 방법이 있다.
- [82] 본 발명에 따라 정제된 아데포비어 디피복실의 순도는 95% 이상, 바람직하게 99% 이상이다.
- [83] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [84] **실시예 1**: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 제조방법
- [85] 반응기에 100g의 9-[2-(포스포노메톡시)에틸]아데닌("아데포비어")와 400g의 디메틸 설펝시드를 투입하였다. 이후 140mg의 트리에틸아민과 250g의 클로로메틸피발레이트를 순차적으로 투입하고 반응온도를 40°C로 승온시켜 5시간 동안 교반하였다.
- [86] 반응 온도를 10°C 내지 20°C로 냉각시킨 후, 디클로로메탄 500ml와 정제수 1000ml를 투입하고, 5분간 교반한 후 유기층을 분리하였다.

- [87] 실시예 2: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 제조방법
- [88] 반응기에 100g의 9-[2-(포스포노메톡시)에틸]아데닌("아데포비어")와 400ml의 N-메틸-2-피롤리디논을 투입하였다. 이후 185g의 트리에틸아민과 275g의 클로로메틸피발레이트를 순차적으로 투입하고 반응온도를 45°C로 승온시켜 12시간 동안 교반하였다. 반응 온도를 10°C 내지 20°C로 냉각시킨 후, 이소프로필아세테이트 1372ml를 첨가시키 후 교반하였다. 부산물을 여과하여 제거하고 457ml 이소프로필아세테이트로 세척하였다. 360ml 정제수 투입하고, 5분간 교반한 후 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 360ml 정제수로 2회 세척하고, 세척에 이용한 정제수를 혼합하여 360ml 이소프로필아세테이트로 역추출하였다.
- [89] 실시예 3: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [90] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 1N 염산 수용액을 이용하여 정제수의 pH가 1.8이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [91] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [92] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 5.7 ~ 5.8 사이로 조절하였다.
- [93] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [94] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 42g (23.4%), 함량: 99.6%, 순도: 99.8%)
- [95] 실시예 4: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [96] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 1N 염산 수용액을 이용하여 정제수의 pH가 1.8이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 9Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [97] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼을 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [98] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에

- 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 5.5 ~ 5.6 사이로 조절하였다.
- [99] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [100] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하였다. 생성된 고체에 n-헥산 500ml를 첨가하고 교반, 여과하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 43g (23.9%), 함량: 99.7%, 순도: 99.8%)
- [101] 실시예 5: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [102] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설포산을 첨가하여 정제수의 pH가 2.2이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25 °C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [103] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.3 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [104] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [105] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [106] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 45g (25.1%), 함량: 99.7%, 순도: 99.8%)
- [107] 실시예 6: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [108] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설포산을 첨가하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다. C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.3 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [109] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.5 ~ 3.6 사이로 조절하였다.
- [110] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.

- [111] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아테포비어 디피복살을 획득하였다. (수득량: 44g (24.5%), 함량: 99.5%, 순도: 99.7%)
- [112] 실시예 7: 화학식 1로 표시되는 아테포비어 디피복살,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아테닌의 정제방법
- [113] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설폰산을 첨가하여 정제수의 pH가 2.1이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다. 이후 pH 2.3 염산 수용액 1000ml를 통과시켜서 이전 통과액과 혼합시켰다.
- [114] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.3 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [115] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 이후 pH 2.3 염산 수용액 1000ml를 통과시켜서 이전 통과액과 혼합시켰다.
- [116] 회수된 수용액에 디클로로메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 4.8 ~ 5.0 사이로 조절하였다.
- [117] 교반을 멈춘후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [118] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아테포비어 디피복살을 획득하였다. (수득량: 47g (26.2%), 함량: 99.4%, 순도: 99.5%)
- [119] 실시예 8: 화학식 1로 표시되는 아테포비어 디피복살,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아테닌의 정제방법
- [120] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 1N 염산 수용액을 이용하여 정제수의 pH가 1.8이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [121] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [122] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [123] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [124] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도

아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 38g (21.2%), 함량: 99.4%, 순도: 99.8%)

- [125] 실시예 9: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [126] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 1N 염산 수용액을 이용하여 정제수의 pH가 1.8이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [127] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [128] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [129] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [130] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 n-헥산 1700ml를 -50°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 39g (21.2%), 함량: 99.4%, 순도: 99.7%)
- [131] 실시예 10: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [132] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설포산을 이용하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [133] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [134] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [135] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [136] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 시클로헥산 2000ml를 -60°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°

C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복살을 획득하였다. (수득량: 46g (25.6%), 함량: 99.5%, 순도: 99.7%)

- [137] 실시예 11: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복살,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [138] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설폰산을 이용하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층을 C₁₈ 역상컬럼(크기: 40*15cm, 충전물질: KP-C₁₈-HSTM 35~70um, 90Å C18-bonded silica, 제조사: Biotage)에 통과시켰다.
- [139] C₁₈ 역상컬럼을 통과시킨 수용액을 회수하고, C₁₈ 역상컬럼은 메탄올과 pH 2.0 염산 수용액을 사용하여 순차적으로 세척하였다.
- [140] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [141] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [142] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 n-헵탄 1800ml를 -50°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복살을 획득하였다. (수득량: 45g (25.1%), 함량: 99.4%, 순도: 99.5%)
- [143] 실시예 12: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복살,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [144] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설폰산을 이용하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층에 C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과하였다.
- [145] 여과된 수용액에 다시 150g C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과를 2회 반복하였다.
- [146] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [147] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [148] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 시클로헥산 2000ml를 -60°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°

C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. 수득량: 48g (26.7%), 함량: 99.1%, 순도: 99.2%)

- [149] 실시예 13: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [150] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설펜산을 이용하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층에 C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과하였다.
- [151] 여과된 수용액에 다시 C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과를 2회 반복하였다.
- [152] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [153] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [154] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 시클로헥산 2000ml를 -60°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 45g (25.0%), 함량: 99.0%, 순도: 99.1%)
- [155] 실시예 14: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [156] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 메탄설펜산을 이용하여 정제수의 pH가 2.0이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층에 C₁₈ 구형 충전 입자 130g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과하였다.
- [157] 여과된 수용액에 다시 C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과를 2회 반복하였다.
- [158] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [159] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [160] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 시클로헥산 2000ml를 -60°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°C

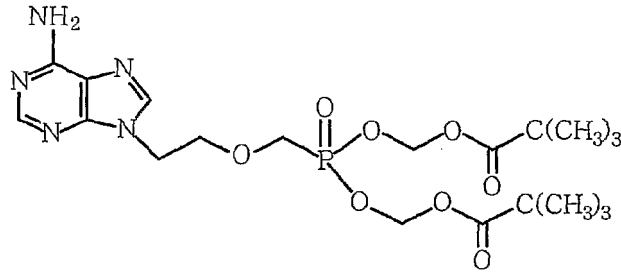
- C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 38g (21.1%), 함량: 99.2%, 순도: 99.3%)
- [161] 실시예 15: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법
- [162] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 염산을 이용하여 정제수의 pH가 2.1이 되도록 조정하고 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 수층을 분리하였다. 분리된 수층에 C₁₈ 구형 충전 입자 100g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과하였다.
- [163] 여과된 수용액에 다시 C₁₈ 구형 충전 입자 130g(판매사: 이수화학, 제품명: ODS-W)를 투입하고 30분간 20 ~ 25°C에서 교반한 후 여과를 2회 반복하였다.
- [164] 회수된 수용액을 C₁₈ 역상컬럼에 다시 통과시켜 회수하고, 회수된 수용액에 디클로로 메탄 500ml를 추가하였다. 반응물을 교반하면서 5% 중탄산나트륨 수용액을 적가하여 회수된 수용액의 pH를 3.2 ~ 3.3 사이로 조절하였다.
- [165] 교반을 멈춘 후에 디클로로메탄을 분리하고, 황산나트륨을 사용하여 탈수, 여과하였다.
- [166] 여과된 디클로로메탄을 감압 농축하여 100ml 부피로 농축한다. 다른 반응기에 시클로헥산 2000ml를 -60°C 이하 온도로 냉각시킨 후 농축된 디클로로메탄 100ml를 10분간 적가한 후 -50°C 이하에서 여과한다. 여과물을 회수한 후 30°C에서 12시간 감압 건조하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 36g (20.0%), 함량: 99.0%, 순도: 99.2%)
- [167] 비교예 1: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법(정상 컬럼)
- [168] 실시예 1에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 유기층을 분리하였다. 이후 정제수 1000ml를 투입한후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반 후 유기층을 분리하였다, 분리된 유기층에 황산나트륨을 첨가하여 탈수한 후 여과하였다. 여과된 유기층을 감압 농축한 후 실리카겔을 정지상으로 사용하고, 이동상으로 메탄올:디클로로메탄 = 5%:95%(부피비)를 사용하여 정상컬럼을 수행하였다. 정상컬럼을 통해 분획한 유기용매 층을 황산나트륨으로 탈수한 후 여과하고, 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 41g(22.7%), 함량: 58.1%, 순도: 59.3%)
- [169] 비교예 2: 화학식 1로 표시되는 아데포비어 디피복실,
9-[2-[[비스{(피발로일옥시)-메톡시}포스포닐]메톡시]에틸]아데닌의 정제방법(정상 컬럼)
- [170] 실시예 2에서 얻은 유기층에 정제수 3000ml를 투입하였다. 이후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반하였다. 교반을 정지한 후 유기층을 분리하였다. 이후 정제수

1000ml를 투입한후 20 ~ 25°C에서 10분간 교반 후 유기층을 분리하였다, 분리된 유기층에 황산나트륨을 첨가하여 탈수한 후 여과하였다. 여과된 유기층을 감압 농축한 후 실리카겔을 정지상으로 사용하고, 이동상으로 메탄올:디클로로메탄 = 5%:95%(부피비)를 사용하여 정상컬럼을 수행하였다. 정상컬럼을 통해 분획한 유기용매 층을 황산나트륨으로 탈수한 후 여과하고, 감압 농축하여 화학식 1로 표시되는 무정형의 고순도 아데포비어 디피복실을 획득하였다. (수득량: 41g(22.7%), 함량: 72.2%, 순도: 72.8%)

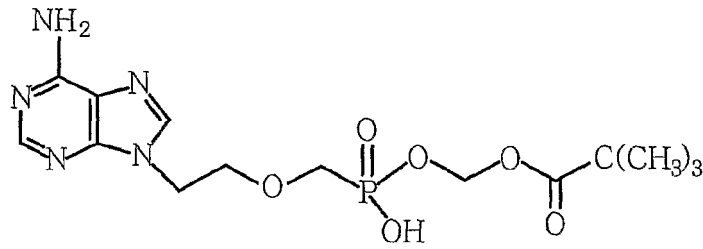
청구범위

- [1] 부산물이 포함된 화학식 1의 아데포비어 디피복실, 이의 염 또는 이의 복합체를 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 용해시키는 단계; 및 생성된 용액을 역상컬럼을 통해 정제하는 단계를 포함하는, 화학식 1의 아데포비어 디피복실의 정제 방법.

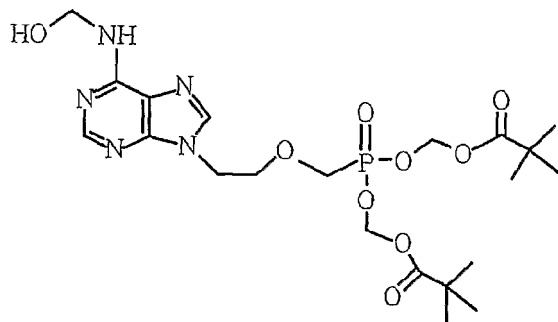
[화학식 1]



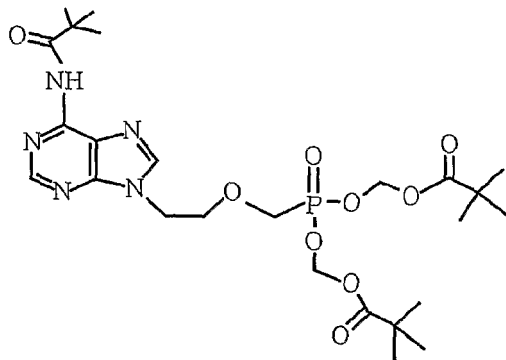
- [2] 제1항에 있어서, 정제된 아데포비어 디피복실의 순도가 95% 이상인, 방법.
- [3] 제2항에 있어서, 정제된 아데포비어 디피복실의 순도가 99% 이상인, 방법.
- [4] 제1항에 있어서, 상기 물 또는 물을 포함한 혼합용매에 산을 첨가함으로써 물 또는 물을 포함한 혼합용매의 pH가 0.1 내지 5인 것을 특징으로 하는, 방법.
- [5] 제4항에 있어서, 상기 산이 염산, 황산, 질산 또는 메탄설폰산인, 방법.
- [6] 제1항에 있어서, 상기 역상컬럼의 이동상의 pH가 0.1 내지 5인, 방법.
- [7] 제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 정제된 아데포비어 디피복실 용액에 염기를 첨가하고 유기 용매로 추출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [8] 제7항에 있어서, 상기 유기 용매가 디클로로메탄 또는 이소프로필아세테이트인, 방법.
- [9] 제7항에 있어서, 상기 염기 첨가에 의해 아데포비어 디피복실 수용액의 pH가 2.5 내지 10으로 조절되는 것을 특징으로 하는, 방법.
- [10] 제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 역상컬럼의 충전물질이 C₁ 내지 C₁₈ 알킬인, 방법.
- [11] 제10항에 있어서, 역상컬럼의 충전물질이 탄소수 18의 옥타데실인, 방법.
- [12] 제1항 내지 제6항 중 하나의 항에 있어서, 상기 부산물이,
[부산물 1]



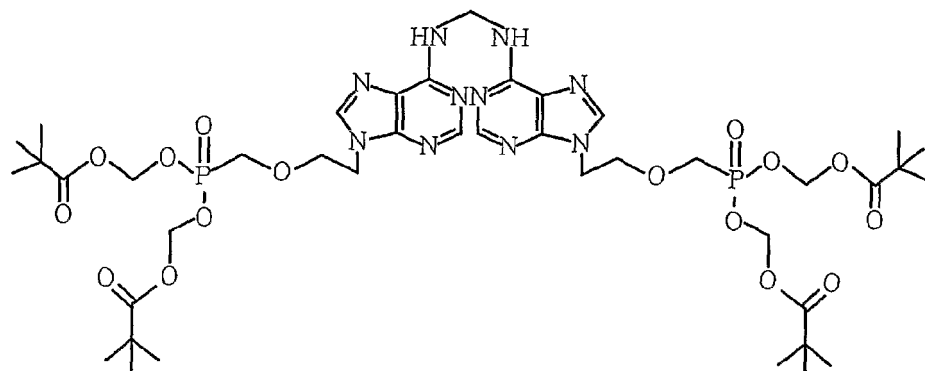
[부산물 2]



[부산물 3]

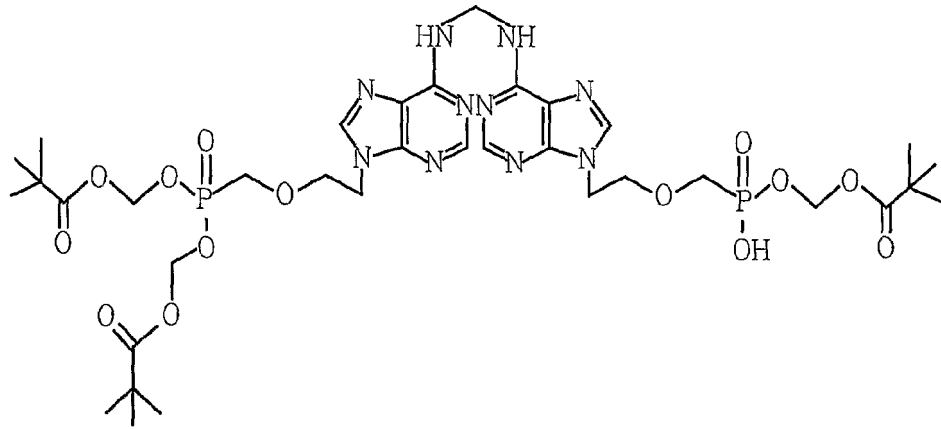


[부산물 4]



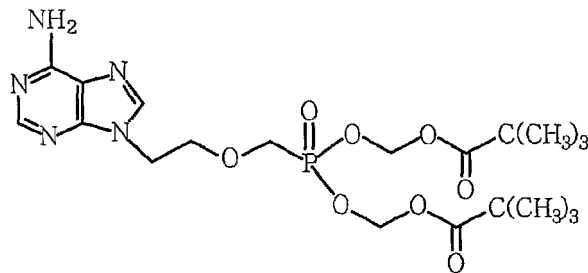
, 및

[부산물 5]



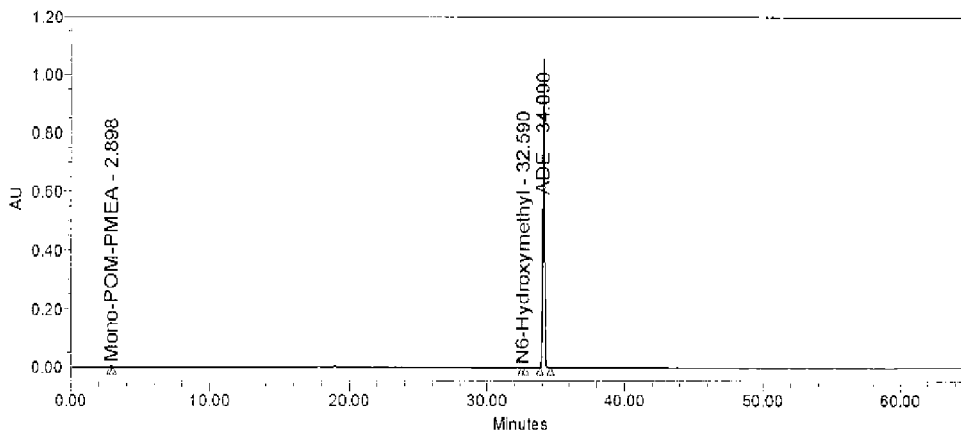
- [13] 로 이루어진 그룹으로부터 하나 이상 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법.
제7항에 따른 방법에 의해 정제된 화학식 1의 아데포비어 디피복실 용액
중에서 유기 용매를 제거하여 무정형의 아데포비어 디피복실을
생성시키는 단계를 포함하는, 무정형 화학식 1의 아데포비어 디피복실의
제조 방법.

[화학식 1]



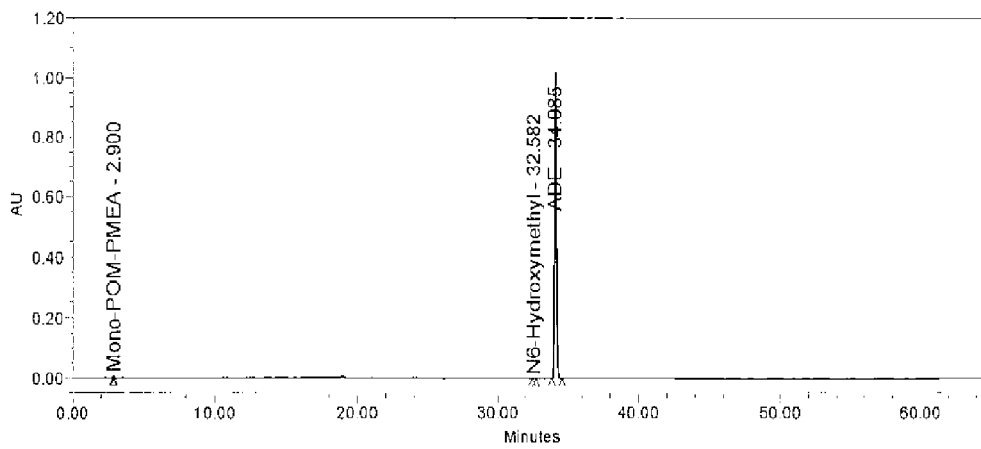
- [14] 제13항에 있어서, 유기 용매의 제거가 감압농축에 의해 수행됨을 특징으로
하는, 방법.
[15] 제13항에 있어서, 유기 용매의 제거가, 탄소수가 5 내지 12인 탄화수소에,
농축된 상기 화학식 1의 아데포비어 디피복실 용액을 적가하여 무정형의
고체를 형성시키고 이를 여과함으로써 수행됨을 특징으로 하는, 방법.

[Fig. 1]



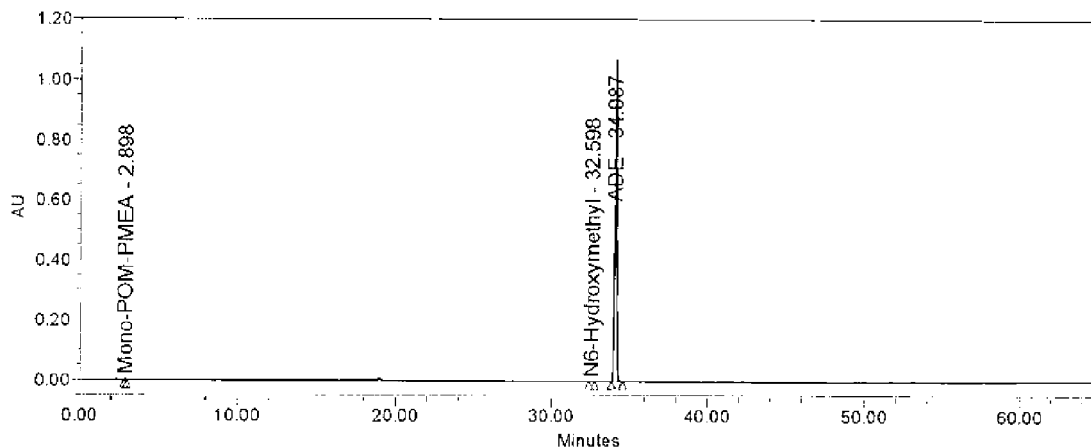
	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	Mono-POM-PMEA	2.898	19620	0.20	4406
2	Mixed Dimer	29.250			
3	N6-Hydroxymethyl	32.590	4810	0.05	476
4	ADE	34.090	9702293	99.75	1064554
5	N6-Pivaloyl	39.527			
6	Dimer	49.728			

[Fig. 2]



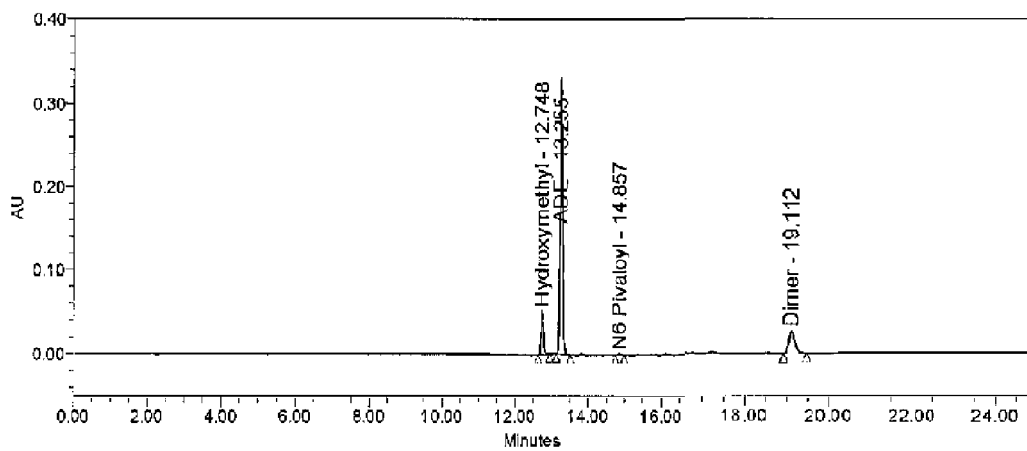
	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	Mono-POM-PMEA	2.900	19778	0.21	5555
2	Mixed Dimer	29.250			
3	N6-Hydroxymethyl	32.582	6629	0.07	831
4	ADE	34.085	9250097	99.72	1017590
5	N6-Pivaloyl	39.527			
6	Dimer	49.728			

[Fig. 3]



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	Mono-POM-PMEA	2.898	18261	0.19	4115
2	Mixed Dimer	29.250			
3	N6-Hydroxymethyl	32.598	10759	0.11	928
4	ADE	34.087	9714907	99.70	1068521
5	N6-Pivaloyl	39.527			
6	Dimer	49.728			

[Fig. 4]



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height
1	mono	1.981			
2	Mixed dimer	12.414			
3	Hydroxymethyl	12.748	235665	12.03	51500
4	ADE	13.255	1426177	72.81	324376
5	N6 Pivaloyl	14.857	6570	0.34	1193
6	Dimer	19.112	290243	14.82	27141