(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0051828
(43) 공개일자 2010년05월18일

(51) Int. Cl.
A61K 31/69 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01) *C07F 5/02* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7004208
(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년09월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2010년02월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/076178
(87) 국제공개번호 WO 2009/036281
국제공개일자 2009년03월19일
(30) 우선권주장
1784/CHE/2008 2008년07월24일 인도(IN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
닥터 레디스 레보러터리즈 리미티드
인도 500 016 히데라바드 안드라 프라데시 아메에르페트 7-1-27
닥터 레디스 래보러토리즈, 인코포레이티드
미국 08807 뉴저지 브릿지워터 7층 써머셋 코포레이트 보우레바드 200
(72) 발명자
팔레 라가벤드라차르율루 벤카타
인디아 안드흐라 프라데쉬 히데라바드 500 050 미야푸르 마디나구다 미트리 나가르 5-194/에이
카다보이나 라자세크하르
인디아 안드흐라 프라데쉬 히데라바드 합시구다 스트리트 넘버. 6 벤카타드리 엔클레이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
백덕열

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 보르테조밉 및 그의 제조방법

(57) 요 약

본 출원은 보르테조밉, 그의 중간체의 제조방법 및 결정 형태의 보르테조밉의 제조 방법을 제공한다.

(72) 발명자

무르키 비렌더

인디아 안드흐라 프라데쉬 히데라바드 500 050 미야푸르 크리쉬나 사이 엔클레이브 플럿 넘버. 42

만다 아마렌드하르

인디아 안드흐라 프라데쉬 히데라바드 요우수프구다 스리 크리쉬나 나가르 에이치. 넘버. 8-3-231/422/비

군다 나게쉬와르

인디아 안드흐라 프라데쉬 마하부브나가르 509 324 칼와쿠르티 포스트: 쿠르미다 에이치. 넘버. 2-10

풀라 라마세샤기리 라오

인디아 안드흐라 프라데쉬 에루루 534 002 레일웨이트랙 로드 라마크리쉬나푸람 고피니바스

한만투 말레샤

인디아 안드흐라 프라데쉬 날곤다 508 248 데바라콘다 타티콜레

모피데비 나라심하 나이두

인디아 안드흐라 프라데쉬 히데라바드 500 038 에스.알.나가르 벤갈라오나가르 콜로니 에이치. 넘버. 107/비

람도스 수레쉬 쿠마르

인디아 타밀 나두 람나드 623 707 파라마쿠디 카루나디드히 푸람 3/845-10

(30) 우선권주장

2053/CHE/2007 2007년09월12일 인도(IN)

61/059,318 2008년06월06일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

a) 알코올, 할로겐화된 용매, 에스테르, 니트릴, 탄화수소, 에테르 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 유기 용매에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하는 단계;

b) 필요한 경우, 단계 a)에서 얻은 용액에 항용매를 부가하는 단계;

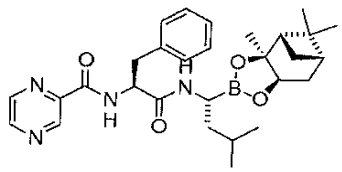
c) 단계 a) 또는 b)로부터 얻은 고체 생성물을 단리하는 단계를 포함하는, 단계 a) 내지 c)를 포함하는 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제조하기 위한 제조 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 단계 b)에서 항용매는 물, 탄화수소, 에테르, 또는 그의 혼합물로부터 선택되며, 단 단계 a)에 사용된 용매와 동일하지 않은 방법.

청구항 3

a) 하기 (N-[(1S)-2-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸부틸아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]피라진카복사미드 (화학식(IX)의 화합물)



IX

를, 알코올 용매 및 지방족 탄화수소 용매 존재하에서, 유기 보론산 수용체 및 수성 광산과 반응시키고;

b) 수성층을 분리하며;

c) 수성층을 지방족 탄화수소 용매 이외의 수불혼화성 유기 용매로 추출하며; 또

d) 보르테조밉을 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 제조 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 유기 보론산 수용체는 부틸 보론산, 이소부틸 보론산, 페닐보론산, 벤질보론산 등으로부터 선택되는 방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 단계 a)에 사용된 유기 보론산의 양이 화학식(IX)의 화합물 몰 당량에 대하여 약 1몰 내지 약 1.5몰 당량 범위인 방법.

청구항 6

제 3항에 있어서, 수성 HCl의 농도가 약 0.5N 내지 약 3N 범위인 방법.

청구항 7

제 3항에 있어서, 상기 알코올 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 C1-C4 알코올 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 방법.

청구항 8

제 3항에 있어서, 상기 탄화수소 용매는 n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, 시클로헥산과 같은 C4-C10 직쇄 또는 분기된 알칸 또는 시클로알칸, 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제 3항에 있어서, 단계 c)에 사용된 유기 용매는 약 10% w/w 미만의 수용해도를 가질 수 있는 방법.

청구항 10

제 3항에 있어서, 상기 수 불혼화성 유기 용매는 알코올(C4-C7), 할로겐화된 용매, 에스테르, 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 방법.

청구항 11

제 3항에 있어서, 단계 (d)에서 단리는 냉각, 씨딩 또는 반응 혼합물에 유기 용매 부가와 같은 방법에 의해 또는 그를 조합한 방법에 의해 실시되는 방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 반응 혼합물은 반응 용액 또는 조 반응물일 수 있는 방법.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 유기 용매는 탄화수소, 할로탄화수소, 에스테르, 또는 그의 혼합물인 방법.

청구항 14

알코올성 용매 중에 보르테조밉을 함유하는 용액으로부터 결정성 보르테조밉을 석출하는 것을 포함하며, 상기 결정성 보르테조밉은 실실적으로 도 2에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 보르테조밉의 결정 형태 A의 제조 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서,

a) 알코올에 보르테조밉을 용해시킨 용액을 제공하고;

b) 물을 부가하여 고체를 석출하며; 또

c) 실질적으로 도 2에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정성 보르테조밉을 단리하는 것을 포함하는 방법.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 알코올이 메탄올 또는 에탄올인 방법.

청구항 17

a) 할로겐화된 알칸 용매 또는 에스테르 용매에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하고;

b) 방향족 탄화수소 용매를 부가하여 고체를 석출하며; 또 경우에 따라

c) 얻어진 고체를 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 결정형태 B의 제조 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, 보르테조밉의 상기 결정형태 B가 실질적으로 도 5에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 방법.

청구항 19

제 17항에 있어서, 상기 할로겐화된 알칸이 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름이고; 에스테르 용매는 아세트산 에틸, 아세트산 이소프로필, 아세트산 tert-부틸 또는 이들의 혼합물인 방법.

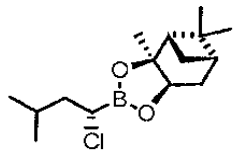
청구항 20

제 17항에 있어서, 단계 b)에서 상기 방향족 탄화수소 용매는 톨루엔, 크실렌 또는 이들의 혼합물인 방법.

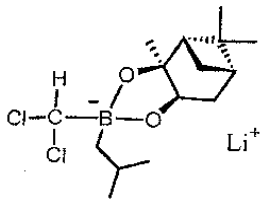
청구항 21

하기 화학식(II)의 화합물을, 루이스산 촉매, 수혼화성 에테르 용매 및 과량의 디클로로메탄 존재하에서, 리튬

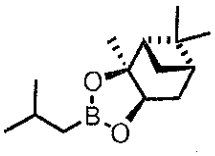
디이소프로필 아미드(LDA)와 반응시킨 다음 하기 화학식(X)의 보로네이트 착물의 재배열을 포함하는, 보로네이트 착물인 화학식(X)의 화합물의 제조를 포함하는 하기 화학식(III)의 중간체의 제조 방법:



III



X



II

청구항 22

제 21항에 있어서, 화학식(II)의 화합물 몰당 약 4몰 내지 약 8몰과 같이 과량의 디클로로메탄이 이용되는 방법.

청구항 23

제 21항에 있어서, 수혼화성 에테르 용매가 시클릭 에테르 용매인 방법.

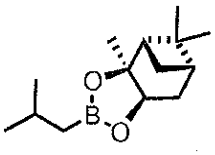
청구항 24

제 22항에 있어서, 시클릭 에테르 용매가 THF인 방법.

청구항 25

제 21항에 있어서,

I. 하기 화학식(II)



II

의 화합물을 디클로로메탄 및 수혼화성 에테르 용매를 포함하는 용매 혼합물에 용해시킨 용액에 LDA 혼합물을 부가한 다음, 생성한 용액을 약 -40 내지 -70℃에서 유지시키는 단계;

II. 테트라히드로푸란 중의 염화아연의 혼합물을 단계 I의 생성물에 부가한 다음 그 반응 매스를 약 -40 내지 -70℃의 온도에서 유지시키는 단계;

III. 반응 온도를 약 10℃ 내지 주위 온도로 승온시키는 단계;

IV. 산 수용액을 부가하는 단계; 및

V. 화학식(III)의 화합물을 함유하는 유기층을 경우에 따라 분리하는 단계;

VI. 상기 화학식(III)의 화합물을 단리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 LDA 혼합물은 디이소프로필 아민 및 n-헥실 리튬을 사용하여 제조하는 방법.

청구항 27

제 25항에 있어서, 상기 단계 V에서 유기층을 경우에 따라 농축하여 화학식(III)의 화합물을 단리하는 방법.

청구항 28

제 21항 또는 제 25항에 있어서, 상기 디클로로메탄은 보로네이트 착물 형성 동안 반응물로서 사용될 수 있고 또 유기층 분리에 보조하는 방법.

청구항 29

제 21항 또는 제 25항에 있어서, 염화아연의 양은 바람직하게는 화학식(II)의 화합물 몰당 약 1.2 내지 약 2몰 범위일 수 있는 방법.

청구항 30

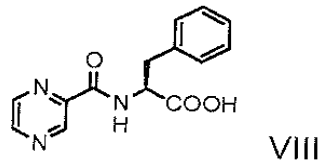
제 21항에 있어서, 상기 루이스산 촉매는 염화 아연인 방법.

청구항 31

제 25항에 있어서, 상기 산은 유기산 또는 무기산인 방법.

청구항 32

피라진 카복시산을, 알킬/아릴 클로로포르메이트 존재하에서, L-페닐알라닌과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식(VIII)의 중간체의 제조 방법:



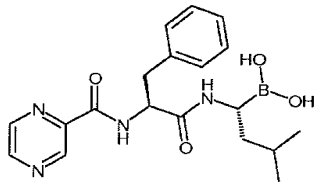
VIII

청구항 33

제 32항에 있어서, 알킬/아릴 클로로포르메이트가 에틸클로로포르메이트, 벤질클로로포르메이트 및 파라 니트로페닐클로로포르메이트인 방법.

청구항 34

고체 상태의 하기 화학식의 화합물:



청구항 35

제 34항에 있어서, 질량 스펙트럼 분석에서 음성 이온 모드의 m/z=383.19에서 피이크를 특징으로 하는 화합물.

청구항 36

제 34항에 있어서, 질량 스펙트럼 분석에서 양성 이온 모드의 m/z=367.4에서 피이크를 특징으로 하는 화합물.

청구항 37

제 34항에 있어서, 삼합체성 보록신의 나트륨, 양성자, 및 칼륨 부가생성물에 상응하는, 질량 스펙트럼 분석에

서 m/z=1121, 1099 및 1137에서 피이크가 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38

제 34항에 있어서, 보르테조밉 형태 A인 화합물.

청구항 39

제 34항, 제 35항 및 제 36항 중 어느 한 항에 있어서, 수분 함량이 약 5% w/w 이하인 화합물.

청구항 40

최소 약 3개월간 저장될 때 초기 순도로부터 약 0.2% 이하의 최대 분해를 나타내는 보르테조밉.

청구항 41

a. 적어도 1개의 외부 밀봉된 중합체 백;

b. 상기 적어도 1개의 외부 밀봉된 중합체 백 내에 밀봉된 보르테조밉을 함유하는 적어도 1개의 내부 밀봉된 중합체 백;

c. 외부 중합체 백과 내부 중합체 백 사이에 개재된 산소 흡수제를 포함하는, 보르테조밉에 대한 저장 계.

청구항 42

제 41항에 있어서, 상기 외부 중합체 백과 내부 중합체 백 사이에 개재된 수분 흡수제를 더 포함하는 저장 계.

청구항 43

제 41항에 있어서, 적어도 1개의 외부 밀봉된 중합체 백 그 자체가 밀봉되어 있는 적어도 1개의 적층 알루미늄 백을 더 포함하는 저장 계.

청구항 44

제 41항에 있어서, 상기 중합체 백은 투명하거나 불투명하며 또 약 0.10 mm 내지 약 0.50 mm의 두께를 갖는 저장 계.

청구항 45

제 41항에 있어서, 상기 산소 흡수제는 아스코르브산, 철 분말 함유 물질, AGELESS Z200 및 AGELESS Z100으로 구성된 군으로부터 선택되는 저장 계.

청구항 46

제 42항에 있어서, 상기 수분 흡수제는 산화 알루미늄, 염화 칼슘, 드라이어라이트($CaSO_4$), 분자체(예컨대, 활성 분자체) 및 실리카 겔로 구성된 군으로부터 선택되는 저장 계.

청구항 47

제 41항에 있어서, 상기 외부 중합체 백과 내부 중합체 백 사이에 개재된 불활성 분위기를 더 포함하는 포장 계.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 보르테조밉(Bortezomib) 및 그의 제조에 유용한 중간체 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 실질적으로 순수한 보르테조밉의 제조 방법에도 관한 것이다.

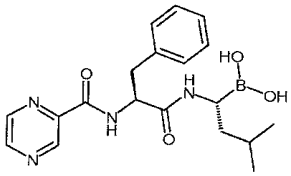
[0003] 본 발명은 보르테조밉의 결정 형태 A 및 B의 제조방법에도 관한 것이다. 본 발명은 또한 보르테조밉의 중간체

화합물 및 보르테조밉의 독특한 형태에도 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 보르테조밉은 화학명 [(1R)-3-메틸-1[[(2S)-1-옥소-3-페닐-2-[(피라지닐 카보닐)아미노]프로필]아미노]부틸]보론산을 갖는 약물 화합물에 대해 채택된 명칭으로서 하기 화학식(I)로 표시된다:

[0005] 화학식 I

[0006] 

I

[0007] 보르테조밉은 항신생물질제이며 또 상품명 "VELCADE®"으로 시중에서 입수할 수 있는 주사제 형태의 치료성 테로테오좀 억제제이다. 각 바이얼은 3.5 mg의 보르테조밉을 멸균 동결건조된 분말로서 함유한다. 미국에서 이것은 다발성 골수종 및외투층 세포 림프종 치료용으로 인가되어 있다.

[0008] Summary Basis Of Approval for Bortezomib (NDA 21 -602)의 화학 리뷰 편에는 약물 물질, 약물 생성물 및 재구성된(reconstituted) 약물 생성물은 3개의 상이한 분자 형태를 갖는다고 개시되어 있다. PS-341(보르테조밉) 약물 물질은 고체 상태의 삼합체 보록신(boroxine)으로서 존재한다. 물에 노출되면, 이 보록신은 단량체성 보론산 PS-341로 가수분해된다. 동결건조된 PS-341 약물 생성물의 구조는 대칭적 만니톨 에스테르인 것으로 결정된 바 있다. 0.9% NaCl 용액에 의해 재구성되는 한편, 재구성된 PS-341 약물 생성물은 만니톨 에스테르와 PS-341 보론산 사이에 균형으로 이루어진다.

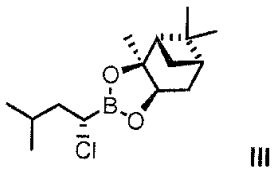
[0009] 미국특허 5,780,454호는 보르테조밉, 그의 약학적으로 허용되는 염, 약학적 조성물 및 포유동물에서 프로테오좀 작용을 억제하기 위한 용도를 개시하고 있다. 또한 이것은 보르테조밉 및 그의 유사체의 제조 방법을 개시한다.

[0010] 미국특허 6,713,446호는 보르테조밉 에스테르의 동결건조된 제형을 개시한다. 이 특허에 따르면, 미국특허 5,780,454호에 기재된 방법으로 제조한 보르테조밉은 백색 비정질 분말이다.

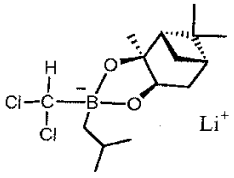
[0011] 미국특허 4,525,309호는 재배열 반응을 증진시키고 또 알파-탄소 원자의 에피머화(epimerization)를 최소화하기 위하여 루이스산 촉매 존재하에서 중간체 보로네이트(boron"ate") 착물을 재배열시키는 것에 의해 보론산 에스테르의 동족체화 방법을 개시한다.

[0012] 미국 2005/0240047 A1호는 보론산 에스테르 화합물 및 보르테조밉 자체인 보르테조밉 중간체의 제조 방법을 개시한다.

[0013] 미국 '047호 출원은 하기 화학식(X)의 보로네이트 착물의 루이스산 증진된 재배열에 의해 하기 화학식(III)의 중간체 화합물을 제조하는 이전에 보고된 방법이 물과 섞이는 에테르 용매인 테트라히드로푸란을 이용하며, 또 급격하게 건조되는 장치, 용매, 및 루이스산 시약을 필요로 하고 또 이러한 반응은 고가이고 대량생산하기 어렵다고 개시하고 있다:

[0014] 

III



[0015] X

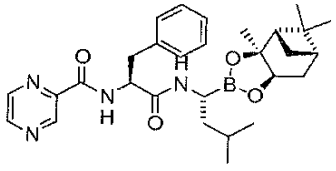
[0016] 또한, '047호 출원에 따르면, 종래 기술에서 시도한 대량생산 방법들은 테트라히드로푸란 용매를 제거하여 그것을 수불혼화성 용매로 교환하기 위하여 반응 혼합물을 농축하는 동안 할로겐화물 이온에 생성물이 노출되기 때

문에 또는 후속하는 수성 세척 동안 테트라히드로푸란을 완전히 제거할 수 없기 때문에 보론산 에스테르 화합물의 부분입체이성질체 비율을 더욱 열화시키게 된다.

[0017] 미국 '047호 출원은 물과 혼화성이 낮은 에테르 용매 및 배위 공용매 중에서 보로네이트 착물의 재배열을 실시하는 것에 의해 종래 기술의 문제를 해결하는 것으로 보인다. 상기 방법에 사용하기 위하여 '047호 출원에 정의된 수혼화성이 낮은 에테르 용매의 비제한적인 예는 tert-부틸 메틸 에테르, tert-부틸 에틸 에테르, tert-아밀 메틸 에테르 및 이소프로필 에테르를 포함한다.

[0018] 또한, 미국 '047호 출원은,

[0019] (i) 하기 화학식(IX)

[0020] 

IX

[0021] 의 중간체 보론산 에스테르 화합물, 유기 보론산 수용체(acceptor), 저급 알칸올, C_{5-8} 탄화수소 용매 및 수성 광산(mineral acid)을 포함하는 2상(biphasic) 혼합물을 제공하는 단계;

[0022] (ii) 상기 2상 혼합물을 교반하여 보르테조밉을 얻는 단계;

[0023] (iii) 상기 용매층을 분리하는 단계; 및

[0024] (iv) 보르테조밉 또는 그의 보론산 무수물을 유기 용매로 추출하는 단계를 포함하는, 보르테조밉의 제조 방법을 개시한다.

[0025] 생성물의 순도를 향상하기 위하여, 단계 (iii) 후에 얻은 수성층은 추출 단계(iv) 이전에 중성 유기 불순물을 제거하도록 세척한다. 이러한 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0026] 1) 용매층을 분리하는 단계;

[0027] 2) 수성층을 염기성 pH로 조절하는 단계;

[0028] 3) 수성층을 유기 용매로 세척하는 단계; 및

[0029] 4) 수성층을 약 6 미만의 pH로 조절하는 단계.

[0030] 따라서, 미국 '047호 출원에 기재된 방법은 산성 및 염기성 조건하에서 다수의 유기 용매 세척에 이어, 상기 화합물을 유기 용매로 추출하고, 생성물을 단리(isolate)하며 또 재결정화하여 향상된 순도의 보르테조밉을 얻는 것을 포함한다.

[0031] 보르테조밉을 염기성 수용액에 노출시키면 보르테조밉의 순도를 감소시키는 것이 밝혀져 있다. 특히, 이러한 방법을 대규모로 실시할 때, 보르테조밉이 수성 염기성 조건에 장시간 동안 노출되는 것은 피하기 어려우며 또 따라서 이 방법은 공업적 규모로 사용하기에 적합하지 않을 수 있다.

[0032] WO 2008/075376 A1호는 보르테조밉의 결정형태 I 및 II와 이들의 제조 방법을 개시한다. 보르테조밉의 형태 I은 아세톤, $CHCl_3$, CH_2Cl_2 또는 니트릴과 같은 용매 및 디이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, n-헥산 및 n-헵탄과 같은 희석제를 사용하여 제조한다. 보르테조밉의 형태 II는 아세트산 에틸의 고온 용액으로부터 제조한다. 이 출원은 또한 상기 형태 I 및 형태 II가 상술한 용매를 사용함으로써 상호전환될 수 있음도 개시하고 있다.

[0033] 보르테조밉 및 그의 중간체를 제조하기 위한 간단하고 편리한 방법에 대한 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

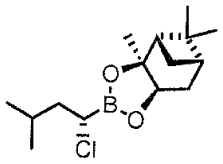
[0034] **발명의 요약**

[0035] 본 발명에 따르면, 보르테조밉의 중간체의 제조방법과 보르테조밉의 제조방법뿐만 아니라 그에 의해 제조된 상기 중간체 및 보르테조밉이 제공된다.

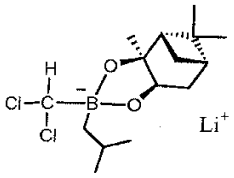
[0036] 또한, 본 출원은 실질적으로 순수한 보르테조밉의 제조 방법 및 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제공하다.

[0037] 일 요지로서, 본 출원은,

[0038] 루이스산 촉매, 수혼화성 에테르 용매 및 과량의 디클로로메탄 존재하에서 하기 화학식(X)의 보로네이트 착물을 재배열시키는 것을 포함하는 하기 화학식(III)의 중간체 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

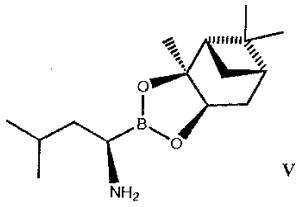
[0039] 

III

[0040] 

X

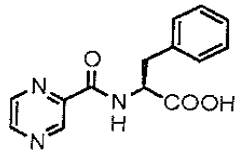
[0041] 화학식(III)의 중간체 화합물을 제조하는 방법에서 과량의 디클로로메탄의 사용은 보로네이트 착물 형성 동안 반응물로서 참여할 뿐만 아니라 반응 혼합물을 산 수용액으로 켄칭(quenching)한 후 유기층 분리에 보조하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 방법에 의해 얻은 화학식(III)의 중간체 화합물은 이어 당해 분야에 공지된 방법에 의해 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식(V)의 중간체 화합물을 제조하기 위하여 이용될 수 있다:

[0042] 

V

[0043] 상기 화학식(V)의 화합물은 이어 화학식(VIII)의 중간체 화합물과의 축합 반응에 의해 보르테조밉을 제조하는 방법에 이용될 수 있다. 화학식(VIII)의 중간체 화합물의 제조 방법 및 중간체 VIII은 본 출원의 특정 구체예이다.

[0044] 일 양태로서, 본 출원은 피라진 카복시산을, 축합제 존재하에서, L-페닐알라닌과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식(VIII)의 중간체 화합물 또는 그의 염의 제조 방법을 제공한다:

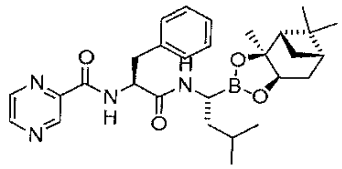
[0045] 

VIII

[0046] 본 출원의 방법에 사용된 축합제의 예는 알킬/아릴 클로로포르메이트, (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드/HOBt 및 DCC/N-히드록시 숙신이미드로부터 선택된다.

[0047] 일 요지로서, 본 출원은,

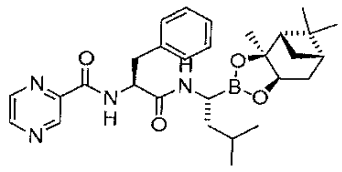
[0048] (i) 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 화합물을 화학식(VIII)의 화합물 또는 염과 축합반응시켜 (N-[(1S)-2-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸부틸아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]피라진카복사미드 (하기 화학식(IX)의 화합물)를 생성하고

[0049]  IX ; 또

[0050] (ii) 상기 화학식(IX)의 화합물을 보르테조밉으로 전환하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 제조 방법을 제공한다.

[0051] 다른 요지로서, 본 출원은,

[0052] a) (N-[(1S)-2-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸부틸아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸]피라진카복사미드 (화학식(IX)의 화합물)

[0053]  IX

[0054] 를, 알코올 용매 및 지방족 탄화수소 용매 존재하에서, 유기 보론산 수용체 및 수성 광산과 반응시키고;

[0055] b) 수성층을 분리하며;

[0056] c) 수성층을 지방족 탄화수소 용매 이외의 수불혼화성 유기 용매로 추출하며; 또

[0057] d) 보르테조밉을 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 제조 방법을 제공한다.

[0058] 다른 요지로서, 본 출원은,

[0059] a) 유기 용매에 용해된 보르테조밉 용액을 제공하고;

[0060] b) 항용매를 부가하는 것에 의해 상기 용액을 석출시키며; 또

[0061] c) 수득한 생성물을 분리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 정제 방법을 제공한다.

[0062] 본 출원의 방법은, 일 양태로서, 그의 입체이성질체 및/또는 불순물을 갖지 않고 또 HPLC에 의해 약 95% 이상의 순도를 갖는 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제공한다.

[0063] 본 명세서에 논의한 보르테조밉의 형태 A 및 B 및 보르테조밉의 어떤 형태도 제한없이 메탄올, 물, 아세트산 에틸, 톨루엔 및 디클로로메탄을 비롯한 본 명세서에 기재된 용매를 사용하여 정제될 수 있다. 따라서, 형태 A를 생성하기 위하여 사용될 수 있는 용매는 형태 B를 정제하기 위해서도 사용될 수 있고 또 형태 B를 생성하기 위해 사용된 용매는 형태 A를 정제하기 위하여 사용될 수 있다.

[0064] 또한 본 출원은 보르테조밉의 결정 형태 A 및 B의 제조 방법도 제공한다.

[0065] 본 출원의 방법에 의해 얻은 형태 A 고체는 삼합체성 무수물이라기 보다는 단량체인 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 형태 A는 본 발명의 다른 요지이다. 형태 A는 메탄올 및 물의 용매 계를 사용하여 생성될 수 있다.

[0066] 다른 구체예로서, 본 출원은,

[0067] a) 알코올, 및 특히 메탄올에 용해된 보르테조밉 용액을 제공하고;

[0068] b) 물을 부가하여 고체를 석출하며; 또

[0069] c) 얻어진 고체를 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 결정 형태 A의 제조 방법을 제공한다.

[0070] 다른 구체예로서, 본 출원은,

[0071] a) 할로겐화된 알칸 용매 또는 에스테르 용매에 용해된 보르테조밉의 용액을 제공하고;

[0072] b) 방향족 탄화수소 용매를 부가하여 고체를 석출하며; 또

[0073] c) 얻어진 고체를 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 결정 형태 B의 제조 방법을 제공한다. 형태 B는 본 발명의 다른 구체예이다. 일 구체예로서, 형태 B는 톨루엔과 혼합된 아세트산 에틸 또는 디클로로메탄 중의 하나의 용매 계를 사용하여 제조한다.

[0074] 다른 구체예로서, 본 출원은 본 출원의 방법에 의해 얻은 약학적 유효량의 보르테조밉 및 적어도 1개의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0075] 본 출원은 또한 보르테조밉을 안정화시키는 저장 계를 제공한다. 본 출원의 저장계는 바람직하게는 적어도 1개의 밀봉된 중합체 백(bag)(예컨대 투명하거나 또는 불투명한 폴리에틸렌 백 - 두께가 약 0.10 ㎜ 내지 약 0.50 ㎜임) 또는 이러한 백의 조합을 포함하며, 필요한 경우, 이들은 적층된 알루미늄 백의 내부에서 밀봉될 수 있다. 경우에 따라, 산소 흡수제 및 수분 흡수제(또는 건조제)가 이러한 1 이상의 백 사이에 포함될 수 있다. 마지막으로, 포장된 샘플을 HDPE 용기에 저장한다.

[0076] 본 출원의 정의된 약물 포장 계는 긴 저장 기간 동안 보르테조밉의 분해를 방지할 수 있다. 바람직하게는, 상기 저장 계는 대기 중의 공기 및/또는 물과 접촉할 가능성으로 인한 약물 불안정성을 감소 또는 제거할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0077] 도 1은 실시예 8에 따라 제조한 보르테조밉 형태 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴의 예시적 예이다.

도 2는 실시예 9에 따라 제조한 보르테조밉 형태 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴의 예시적 예이다.

도 3은 실시예 9에 따라 제조한 보르테조밉 형태 A의 미분주사열량계(DSC) 곡선의 예시적 예이다.

도 4는 실시예 9에 따라 제조한 보르테조밉 형태 A의 열중량측정 분석(TGA)의 예시적 예이다.

도 5는 실시예 2에 따라 제조한 보르테조밉 형태 B의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴의 예시적 예이다.

도 6은 실시예 2에 따라 제조한 보르테조밉 형태 B의 열중량측정 분석(TGA)곡선의 예시적 예이다.

도 7은 실시예 2에 따라 제조한 보르테조밉 형태 B의 적외선 흡수 스펙트럼의 예시적 예이다.

도 8은 형태 B인 실시예 6에 따라 제조한 보르테조밉의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴의 예시적 예이다.

도 9는 실시예 6에 따라 제조한 보르테조밉의 열중량측정 분석(TGA) 곡선의 예시적 예이다.

도 10은 실시예 6에 따라 제조한 보르테조밉의 적외선 흡수 스펙트럼의 예시적 예이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] **출원의 상세한 설명**

[0079] 본 명세서는 본 발명을 특별히 지칭하고 뚜렷히 구별되게 특허청구하는 특허청구범위를 포함하지만, 이하의 설명으로부터 본 발명이 더욱 잘 이해될 것이라 믿는다. 본 명세서에 사용된 모든 % 및 비율은 조성물의 전체 중량을 기준으로 하며 또 모든 측정은 특별히 언급하지 않는 한 25℃ 및 상압이다. 모든 온도는 특별히 다르게 정의하지 않는 한 섭씨이다. 본 발명은 본 발명의 성분뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 다른 성분 또는 원소를 포함(제약없음)하거나 또는 필수적으로 구성될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이 "포함하는"은 언급된 요소, 또는 구조적 또는 기능적 등가물, 및 언급되지 않는 다른 요소 또는 요소들을 의미한다. 용어 "갖는" 및 "포함하는"은 본 명세서에 다르게 제시하지 않는 한 제한 없이 이해될 수 있다.

[0080] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "필수적으로 구성되는"은 본 발명이 청구범위에 개시된 것 이외의 성분을 포함할 수 있지만, 그 부가적 성분들은 청구된 발명의 기본적인 신규한 특징을 구체적으로 변경하지 않는 것이라는 것을 의미한다. 바람직하게는, 이러한 첨가제는 전혀 존재하지 않거나 미량으로만 존재할 것이다. 그러나, 화합물의 이용성이 유지되는 한(이용성 정도와 대향하는 것과 같이) 본 발명의 기본적이고 신규한 특징을 구체적으로 변경할 수 있는 물질을 약 10 중량%까지 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 모든 범위는 2개 값 사이의 범위를 개시하는 범위를 비롯하여 최종점을 포함한다.

[0081] "약", "일반적으로", "실질적으로" 등과 같은 용어는 절대적이지 않으며 종래 기술에서 읽히지 않도록 용어나 값을 변형하는 것으로 의미한다. 이러한 용어는 환경에 의해 정의될 것이고 또 이들 용어로 변형하는 조건은 당업자에 의해 잘 이해될 것이다. 이것은 어떠한 값을 측정하기 위해 이용된 소정 수법에 대하여 적어도 예상된 실험 오차의 정도, 기술적 오차 및 기계 오차를 포함할 것이다. 명세서 및 특허청구범위는 예컨대 특정 입자

크기 또는 분포를 갖는 입자, 또는 특정 형태의 충전제의 특정 유형을 함유하는 본 발명의 정제 또는 다른 투여 형태와 같은 최종 생성물을 지칭할 수 있는 반면에, 인용을 만족하는 최종 투여 형태로부터 구별하여 말하기는 어렵다. 그러나, 이러한 인용은 최종 제조 이전에 사용된 물질이 예컨대 그러한 인용을 만족하면 충족될 수 있을 것이다. 실제로, 임의 특성 또는 투여형태로부터 직접적으로 확실하지 않을 수 있는 최종 생성물의 특징에 대하여, 성분에 존재하는 특성이 최종 생산 단계 이전에 인용된다면 충분할 것이다.

[0082] 본 문헌은 예컨대 보르테조밉 및 패턴, 스펙트럼 또는 기타 그래프 데이터를 참조하여 그의 독특한 결정 형태, 염, 용매화물 및/또는 광학 이성질체와 같은 물질을 지칭하며, 이는 이들이 도면에 실질적으로 도시되거나 묘사된 것을 정량하거나, 1 이상의 데이터 점수에 의해 가능하다. 본 명세서에 이용된 바와 같은 "실질적으로"는 패턴, 스펙트럼 및 기타 그래픽 데이터가 그의 위치에서 당업자에게 공지된 다수의 인자로 인하여 상대적 세기 또는 기타 값으로 이동할 수 있음을 의미한다. 예컨대, 결정학 및 분말 X-선 회절 기술에서, 피이크 위치 또는 패턴의 1 이상의 피이크의 상대적 세기에서의 변동은 비제한적으로 사용된 장치, 샘플 제조 수법, 바람직한 포장 및 배향, 방사선 공급원, 동작자 오차, 데이터 수집 방법과 길이 등으로 인하여 생길 수 있다. 그러나, 당업자들은 본 명세서에서 도면과 미지 형태, 이 경우 보르테조밉으로부터 생성한 패턴을 비교하고 또 상세히 기재되고 특허청구된 형태 중의 하나로 그 정체성을 확인할 수 있어야 한다. 본 명세서에 보고될 수 있는 다른 수법에 대해서도 동일하게 적용된다.

[0083] 또한, 1개 도면을 기준으로 하는 경우, 결정 형태, 염, 용매화물 및/또는 광학 이성질체를 독특하게 결정하는 도면에 표시된 데이터 포인트의 임의의 수의 선택은 확인을 위하여 관련되고 표시된 오차 한계 내에서 포함하고 고려할 수 있다. 다시, 예컨대 보르테조밉의 결정 형태에 대해. 도 1에 도시된 PXRD 피이크의 어떤 수라도, 흔히 4 내지 10 사이에서 선택할 수 있으며, 상기 형태를 독특하게 확인하는 +/- 0.2 도(°) 2세타는 상기 물질의 개시하고 특허청구하는 방식이다.

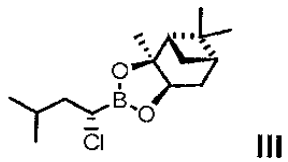
[0084] 특별히 다르게 정의하지 않거나 또는 본 명세서에 개시된 내용과 불일치하지 않는 한 보르테조밉과 같은 분자의 언급은 그의 임의의 염, 결정 형태 또는 비정질 형태, 광학 이성질체 및/또는 용매화물 형태를 지칭한다.

[0085] 분자 또는 다른 물질이 본 명세서에서 "순수한" 것으로 인정되면, 이것은 일반적으로, 특별히 다르게 정의하지 않는 한, 그 물질이 약 99% 이상 순수한 것을 의미한다. 일반적으로, 이것은 원하지 않는 잔류 용매, 반응 부생성물, 불순물 및 미반응 출발 물질에 대하여 순수한 것을 지칭한다. 입체이성질체 또는 다형태의 경우, "순수한" 것은 1개 에난티오머 또는 부분입체이성질체 또는 다형태의 99%를 의미한다.

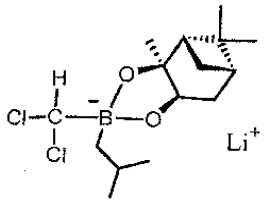
[0086] 본 명세서에 사용된 것과 같은 용어 "실질적으로 순수한 보르테조밉"은 소망하지 않는 입체 이성질체 및/또는 다른 불순물의 함량을 갖지 않고 HPLC에 의해 약 95% 이상의 순도를 갖는 보르테조밉을 의미하는 것으로 이해된다. 보르테조밉에 존재하는 원하지 않는 입체 이성질체 또는 기타 불순물의 양은 보르테조밉의 중량을 기준으로 하여 비교적 소량, 예컨대 약 5중량% 미만, 바람직하게는 약 1중량% 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.2 중량% 미만이다.

[0087] 본 출원은 보르테조밉의 중간체의 제조 방법 및 보르테조밉의 제조 방법을 제공한다.

[0088] 일 요지로서, 본 출원은 루이스산 촉매, 수혼화성 에테르 용매 및 디클로로메탄 존재하에서, 하기 화학식(X)의 보로네이트 착물의 재배열을 포함하는 하기 화학식(III)의 중간체 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0089] 

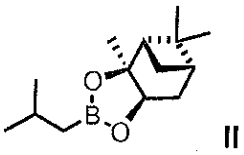
III

[0090] 

X

[0091] 일 구체예로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0092] I. 하기 화학식(II)

[0093] 

II

[0094] 의 화합물을 디클로로메탄 및 수혼화성 에테르 용매를 포함하는 용매 혼합물에 용해시킨 용액에 리튬 디이소프로필 아미드(LDA)를 부가한 다음, 생성한 용액을 약 -40 내지 -70℃의 온도에서 약 10 내지 약 60분간, 일 구체예로서, 약 30분간 유지시키는 것에 의해 화학식(X)의 화합물을 형성하는 단계;

[0095] II. 단계 I의 생성물에 테트라히드로푸란 중의 염화아연의 혼합물을 부가한 다음, 그 반응 매스(reaction mass)를 약 -40 내지 -70℃의 온도에서 흔히 약 30 내지 약 120분간, 일 구체예로서는, 약 60분간 유지시키는 단계;

[0096] III. 반응 온도를 약 ℃10 내지 약 주위 온도(25℃)로 승온시키는 단계;

[0097] IV. 산 수용액을 부가하는 단계; 및

[0098] V. 화학식(III)의 화합물을 함유하는 유기층을 경우에 따라 분리하는 단계.

[0099] 이들 단계는 이후에 필요에 따라 유기층을 염수로 세정하고 및/또는 유기층을 농축하여 화학식(III)의 화합물을 단리할 수 있다.

[0100] 화학식(III)의 중간체 화합물의 제조 방법에서 과량의 디클로로메탄을 사용하는 것은 상기 제조 방법의 바람직한 구체예이다. 어떠한 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 본 출원의 특정 요지인, 화학식(III)의 중간체 화합물의 제조 방법에서 과량의 디클로로메탄을 사용하는 것은, 보로네이트 착물 형성 동안 반응물로서 참여할뿐만 아니라 산 수용액을 사용하여 반응 혼합물을 켄칭한 후 유기층 분리에서 보조적인 역할을 하는 것으로 추정된다. 이러한 방법의 바람직한 구체예의 특정 사항은 실시예 1의 단계 b에 자세하게 설명되어 있다.

[0101] 일 구체예로서, 디클로로메탄은 화학식(II)의 화합물의 몰당 약 4몰 내지 약 8몰 범위로 사용될 수 있다. 이 범위는 화학식(II)의 화합물의 몰당 약 5몰 내지 약 6몰 사이일 수 있다.

[0102] 본 출원의 방법에 사용된 수혼화성 에테르 용매는 화학식(II)의 화합물 그램당 약 10 내지 약 20배 범위로 이용될 수 있는 테트라히드로푸란을 포함한다. 이 범위는 약 15배 내지 약 17배일 수 있고, 다른 구체예로서는 화학식(II)의 화합물의 약 16배이다.

[0103] 상기 반응에 이용될 수 있는 염화아연의 양은 화학식(II)의 화합물에 대하여 몰 과량일 수 있다. 이것은 화학식(II)의 화합물의 몰당 약 1.2 내지 약 2.0 몰량으로 존재할 수 있다. 이것은 화학식(II)의 화합물의 몰당 약 1.7 내지 약 1.8몰의 양으로 사용될 수 있다. 약 6% w/w까지의 수분 함량을 갖는 상업적으로 이용할 수 있는 염화아연은 의도하는 결과에 나쁜 영향을 주지 않고 본 출원의 방법에 이용될 수 있다.

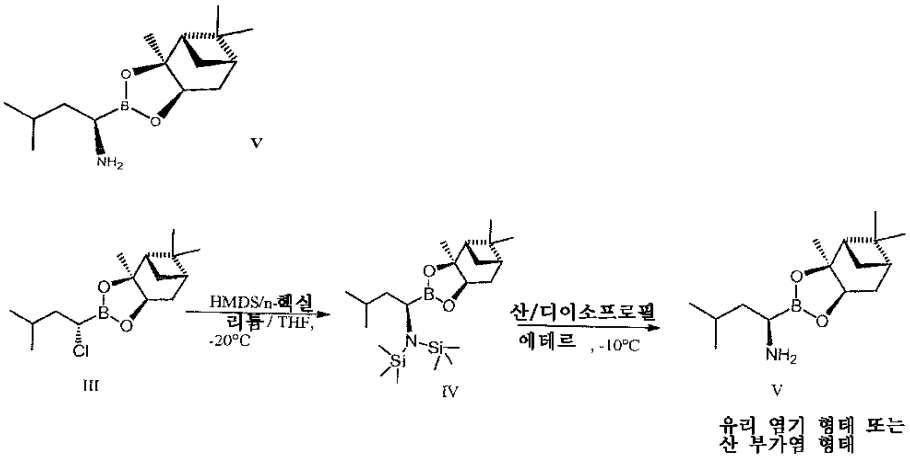
[0104] LDA 혼합물을 제조하는데 이용된 n-헥실 리튬 및 디이소프로필 아민은 화학식(II)의 화합물에 대하여 약 1몰 내지 약 1.5몰의 양으로 사용될 수 있다. 이들은 또한 개별적으로 화학식(II)의 화합물 몰당 약 1.2몰 내지 약 1.3몰의 양으로 사용될 수 있다. n-헥실 리튬 및 디이소프로필 아민은 서로에 대하여 몰비율로 사용된다.

[0105] 반응 매스를 켄칭하기 위하여 이용될 수 있는 산은 유기산 또는 무기산일 수 있다. 무기산은 염산, 황산 또는 인산으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 유기산은 타르타르산, 시트르산으로부터 선택될 수 있다.

[0106] 반응 매스를 켄칭하기 위하여 사용된 산 수용액의 세기는 약 5% 내지 약 20% w/w 범위일 수 있다. 다른 구체예로서, 상기 세기는 약 10% 내지 약 12% w/w의 산 용액이다. 유기층 및 수성 층을 분리하기 전의 반응 혼합물의 pH는 약 0.5 내지 약 3일 수 있다.

[0107] 본 출원의 방법에 의해 얻은 화학식(III)의 중간체 화합물은 이하의 도식 1에 나타낸 바와 같이 종래 기술(The Journal Of Biological Chemistry; Vol 259,No.24,pp 15106-15114, Dec 25,1984; US 7,223,745)에 공지된 것과 유사한 방법에 의해 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식(V)의 중간체 화합물의 제조를 위해 사용될 수 있다:

[0108]



[0109] 도식 1

[0110] 본 출원의 방법에 사용된 화학식(V)의 화합물은 트리플루오로아세트산 염 형태일 수 있다.

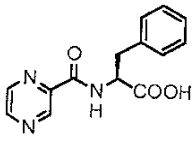
[0111] 화학식(III)의 중간체 화합물을 화학식(IV)의 화합물로 전환하고 또 이어 화학식(V)의 화합물로 전환하는 단계의 상세한 내용은 실시예 1의 단계 c 및 d에 제공되어 있다.

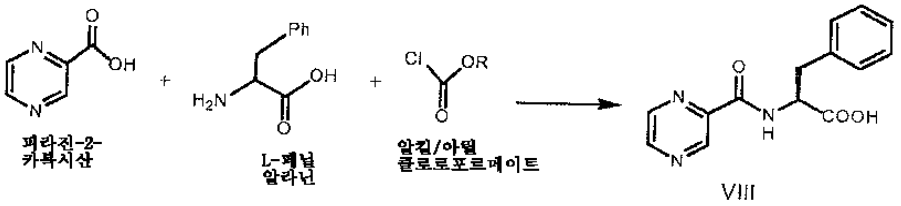
[0112] 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 화합물은 보르테조밉을 제조하기 위한 중요한 출발 물질이기 때문에, 가스 크로마토그래피(GC)에 의해 측정된 바와 같이 향상된 순도를 갖고 보르테조밉의 수율과 순도에 나쁜 영향을 주지 않을 화학식(V)의 화합물을 갖는 것이 바람직하다. 본 출원의 방법에 의해 얻은 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 화합물은 일 구체예에서는, GC에 의해 측정된 바와 같이, 약 95% 이상, 바람직하게는 약 98% 이상, 더욱 바람직하게는 약 99.5% 이상의 순도를 가질 수 있다.

[0113] 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 중간체 화합물은 화학식(VIII)의 중간체 화합물과 함께 축합하는 것에 의해 보르테조밉을 제조하기 위한 본 출원의 방법에 이용될 수 있다. 화학식(VIII)의 중간체 화합물의 제조 방법은 본 출원의 특정 구체예의 하나이다.

[0114] 일 구체예로서, 본 출원은 하기 도식 2에 도시된 바와 같이 피라진 2-카복시산을, 알킬/아릴 클로로포르메이트 존재하에서, L-페닐알라닌 또는 염과 반응시키는 것을 포함하는 하기 화학식(VIII)의 중간체 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0115]


VIII



[0116] 도식 2

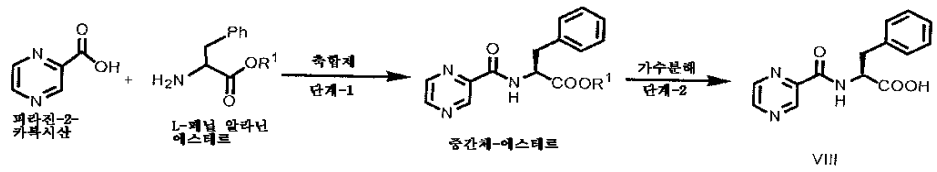
[0117] 식 중에서, R은 경우에 따라 치환된 알킬/아릴 기임.

[0118] 화학식(VIII)의 화합물의 제조에 사용될 수 있는 알킬/아릴 클로로포르메이트는 비제한적으로 에틸클로로포르메이트, 벤질클로로포르메이트, 파라 니트로페닐클로로포르메이트를 포함한다.

[0119] 커플링 반응은 바람직하게는 약 -20℃ 내지 약 40℃ 범위의 온도, 염기 존재하의 케톤 용매에서 실시될 수 있다. 케톤 용매는 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤 등으로부터 선택될 수 있다. 물은 반응을 위한 공용매로서 존재할 수 있다.

[0120] 축합 반응에 사용되는 염기는 비제한적으로 수산화나트륨, 수산화칼륨 등과 같은 무기염기; 트리에틸 아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 디아자비시클로운데칸, N-메틸 모르폴린 등을 비롯한 알킬 아민과 같은 유기 염기를 포함한다. 상기 기재한 유기 염기 및/또는 무기 염기의 혼합물도 상기 반응에 사용될 수 있다.

[0121] 본 출원의 다른 구체예는 하기 도식 3에 나타낸 바와 같이 화학식(VIII)의 N-(2-피라진카보닐)-L-페닐알라닌을 제조하는 다른 방법을 제공한다:



도식 3

[0122]

[0123] 식 중에서, R'는 경우에 따라 치환된 알킬 기임.

[0124] 경우에 따라 치환된 알킬 기는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, 경우에 따라 치환된 벤질을 포함한다.

[0125] 상기 방법은 다음 2단계를 포함한다:

[0126] (i) 피라진-2-카복시산을 축합제, 일 구체예로서, 염기 존재하에서, L-페닐알라닌의 경우에 따라 치환된 알킬 에스테르 또는 그의 염과 함께 축합하는 단계; 및

[0127] (ii) 상기 단계(i)의 생성물에서 얻은 에스테르 작용기를, 일 구체예로서, 알칼리 수용액을 사용하여 가수분해시키는 단계.

[0128] 단계(i)에 사용된 치환된 피라진 2-카복시산의 양은 L-페닐알라닌의 알킬 에스테르 또는 그의 염의 몰당 약 1.0몰 내지 약 1.8몰 당량 범위일 수 있다. L-페닐알라닌의 알킬 에스테르 또는 그의 염의 몰당 1.2몰이 또한 사용될 수 있다.

[0129] 단계(i)에서 사용될 수 있는 축합제는 디시클로헥실카보디이미드/N-히드록시숙신이미드 및 에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 그의 염/N-히드록시벤조트리아졸의 조합물로부터 선택될 수 있다.

[0130] 사용된 디시클로헥실카보디이미드/N-히드록시숙신이미드 및 에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 그의 염/N-히드록시벤조트리아졸의 양은 개별적으로 L-페닐알라닌의 알킬 에스테르 또는 그의 염 몰당 약 1.0몰 내지 약 1.8몰 범위일 수 있다. N-히드록시숙신이미드 및 N-히드록시벤조트리아졸은 디시클로헥실카보디이미드 및 에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 또는 그의 염에 대하여 동몰량 비율로 흔히 사용된다.

[0131] 축합반응에 사용된 염기는 비제한적으로 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘, 디아자비시클로운데칸, N-메틸 모르폴린을 포함할 수 있다. 사용된 염기의 양은 L-페닐알라닌의 알킬 에스테르 또는 그의 염 몰당 약 1.0몰 내지 약 2.0몰 범위일 수 있다. 바람직하게는, 1.5몰의 염기가 사용될 수 있다.

[0132] 단계(i)의 축합반응은 DMF, DMA와 같은 용매, 또는 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤 등으로부터 선택될 수 있는 케톤 용매에서 실시될 수 있다.

[0133] 반응이 실시될 수 있는 온도는 약 -20℃ 내지 약 60℃ 범위일 수 있다. 이 반응은 약 0 내지 약 30℃의 온도에서 실시될 수 있다.

[0134] 상기 반응은 적합한 시간 동안 실시될 수 있다. 필요한 경우, 단계(i)에서 얻은 생성물(중간체 에스테르)는 일반적인 반응 과정에 의해 또는 본 출원에 개시된 방법에 의해 가수분해하기 전에 단리될 수 있다.

[0135] 단계(i)에서 얻은 생성물의 에스테르 작용기의 가수분해는 바람직하게는 알칼리 수용액을 사용하여 실시할 수 있다. 경우에 따라 유기 용매가 가수분해 단계에 대한 공용매로서 존재할 수 있다.

[0136] 가수분해에 사용될 수 있는 적합한 염기는 비제한적으로 수산화 나트륨, 수산화 칼륨 등을 포함할 수 있다.

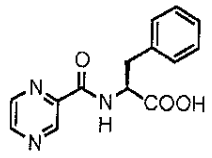
[0137] 에스테르 가수분해에 사용된 염기의 양은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예컨대, 단계(i)의 생성물의 중간체 에스테르가 가수분해 이전에 단리되면, 가수분해에 사용된 염기의 양은 단계(i)의 생성물의 분리된 에스테르 몰

당 약 1.0몰 내지 약 2.0몰 범위일 수 있다. 1.1몰의 염기가 사용될 수도 있다.

[0138] 단계(ii)의 가수분해 반응에 공용매로서 사용된 유기 용매는 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 메틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 용매로부터 선택될 수 있다.

[0139] 반응이 실시될 수 있는 온도는 약 0℃ 내지 약 60℃ 범위일 수 있다. 상기 반응은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 실시할 수 있다. 상기 반응은 적합한 시간 동안 실시될 수 있고, 또 얻어진 생성물(화학식(VIII)의 화합물)은 일반적인 방법 과정에 의해 또는 본 출원에 개시된 방법에 의해 단리될 수 있다.

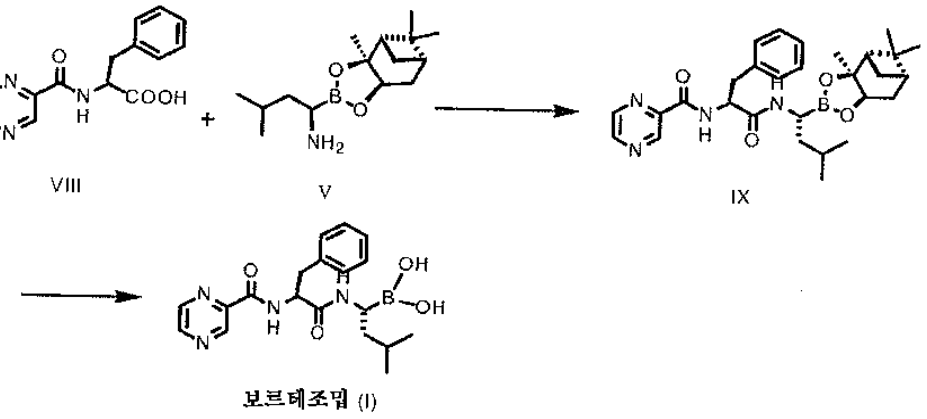
[0140] 다른 요지로서, 본 발명은 보르테조밉의 제조에서 중간체이며, HPLC에 의해 95% 또는 그 이상의 순도를 갖는 하기 화학식(VIII)의 N-2-(피라진카보닐)-L-페닐알라닌 화합물을 제공한다:



[0141] VIII

[0142] 화학식(VIII)의 화합물은 보르테조밉 제조를 위한 중요한 출발 물질이기 때문에, 화학적 및 키럴 HPLC 순도를 갖고, 보르테조밉의 수율과 순도에 나쁜 영향을 주지 않을 화학식(VIII)의 화합물을 갖는 것이 바람직하다. 본 출원의 방법에 의해 얻은 화학식(VIII)의 화합물은 약 95% 이상, 바람직하게는 약 99% 이상, 더욱 바람직하게는 99.5% 이상, 가장 바람직하게는 약 99.8% 이상의 화학적 및 키럴 HPLC 순도를 갖는다.

[0143] 화학식(VIII)의 화합물, 즉 N-(2-피라진카보닐)-L-페닐알라닌을, 화학식(X)의 화합물을 제조하기 위한 공지된 방법에 의해, 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 화합물과 축합시킨 다음 화학식(IX)의 화합물을 보르테조밉으로 전환하는 것은 하기 도식 4에 도시된 바와 같이 본 출원의 다른 요지이다:

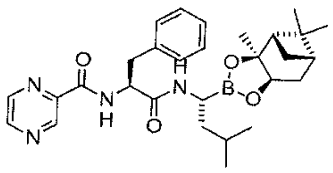


[0144] **도식 4**

[0145] 화학식(VIII)의 화합물 또는 그의 염 및 유리 염기 형태 또는 산 부가염 형태의 화학식(V)의 화합물의 축합반응에 대한 자세한 내용은 실시예 1의 단계 h)에 제공되어 있다.

[0146] 다른 요지로서, 본 출원은,

[0147] a) 하기 화학식(IX)



[0148] IX

[0149] 의 (N-[(1S)-2-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸 부틸아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸] 피라진카복사미드(화학식(IX)의 화합물)를, 알코올 용매 및 지방족 탄화수소 용매 존재하에서, 유기 보론산 수용체 및 수성 광산과 반

응시키고; 또

[0150] b) 수성층을 분리하며;

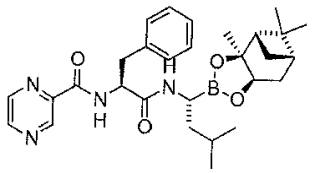
[0151] c) 수성층을, 지방족 탄화수소 용매 이외의 수불혼화성 유기 용매를 사용하여 추출하고; 또 경우에 따라

[0152] d) 보르테조밉을 단리하는 것을 포함하는, 보르테조밉의 제조 방법을 제공한다.

[0153] 본 출원에 따라서 화학식(IX)의 화합물로부터 보르테조밉을 제조하는 방법의 모든 단계는 이하에 독립적으로 기재한다.

[0154] **단계 a)**

[0155] 단계 a)는 알코올 용매 및 지방족 탄화수소 용매 존재하에서 하기 화학식(IX)의 화합물

[0156] 

IX

[0157] 을 유기 보론산 수용체 및 수성 광산과 반응시켜 화학식(I)의 화합물을 생성하는 것을 포함한다.

[0158] 단계 a)에 사용될 수 있는 유기 보론산 수용체는 비제한적으로 부틸 보론산, 이소부틸 보론산, 페닐보론산, 벤질 보론산 등을 포함한다. 일 구체예로서, 이소부틸 보론산이 보론산 수용체로서 사용된다.

[0159] 단계 a)에서 사용된 유기 보론산 수용체의 양은 화학식(IX)의 화합물 몰당 약 1몰 내지 약 1.5몰 당량 범위일 수 있다. 화학식(IX)의 화합물 몰당 1.2몰이 사용될 수 있다.

[0160] 반응에 사용된 광산(mineral acid)은 염산, 황산, 인산으로부터 선택될 수 있다. 일 구체예로서, 염산이 사용된다. 사용된 수성 광산의 농도는 약 0.5N 내지 약 3N 범위일 수 있다. 1N 농도의 수성 광산이 사용될 수 있다. 반응에 사용된 수성 광산의 양은 약 5-25 m/gm의 화학식(IX)의 화합물로 다양할 수 있다. 반응에 사용된 수성 광산의 농도 및 양은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0161] 단계 a)에 사용될 수 있는 알코올 용매는 비제한적으로 C_1-C_4 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 또는 그의 혼합물을 포함한다. 단계 a)의 방법에 사용될 수 있는 지방족 탄화수소 용매는 비제한적으로 C_5 내지 C_{10} 직쇄 또는 분기된(branched) 알칸 또는 시클로알칸, 예컨대 n-펜탄, n-헥산, n-헵탄, 시클로헥산 또는 그의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예로서, 메탄올 및 n-헵탄올을 포함하는 용매 혼합물도 반응 용매로서 사용될 수 있다.

[0162] 단계 a)의 방법은 약 25℃ 내지 사용된 용매의 환류 온도의 온도에서 실시될 수 있다. 실제로, 이것은 약 25℃ 내지 35℃의 온도에서 실시될 수 있다.

[0163] **단계 b)**

[0164] 단계 b)는 수성 층의 분리를 포함한다.

[0165] 반응 완료 후, 수성층은 반응 혼합물로부터 분리할 수 있고 또 유기층은 버린다. 수성 층은 경우에 따라 바람직하게는 n-헵탄과 같은 C_5-C_8 지방족 탄화수소 용매에 의해 세정될 수 있다. 세정은 수성 층을 지방족 탄화수소 용매와 함께 약 10-15분간 급격하게 교반하고 또 유기 층을 분리한 다음 버리는 것에 의해 실시할 수 있다. 경우에 따라, 상기 방법은 1 내지 3회 더 반복할 수 있다.

[0166] 임의의 세정 단계 후 얻어진 수성 층은 진공을 가하거나 가하지 않고 농축될 수 있다.

[0167] **단계 c)**

[0168] 단계 c)는 수성 층을 지방족 탄화수소 용매 이외의 것인 수 불혼화성 유기 용매를 사용하여 추출하는 것을 포함한다.

[0169] 단계 b)에서 얻은 수성 층은 지방족 탄화수소 용매 이외의 수 불혼화성 유기 용매를 사용하여 추출될 수 있다. 추출 방법은 수성 층에 용매를 부가하고 또 10-15분간 급격하게 교반한 다음 유기 층을 분리하는 것에 의해 실

시할 수 있다.

[0170] 추출에 사용될 수 있는 수 불혼화성 유기 용매는 비제한적으로 이소부탄올 및 tert-부탄올과 같은 지방족 알코올; 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름과 같은 할로겐화된 용매; 아세트산 에틸, 아세트산 n-프로필, 아세트산 이소프로필 및 아세트산 n-부틸과 같은 에스테르 용매; 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 추출용으로 선택된 유기 용매에서 물의 용해도는 약 10% w/w 미만, 바람직하게는 약 2% w/w 미만이어야 한다. 일 구체예로서, 할로겐화된 알칸이 추출 용매로서 사용된다. 다른 구체예로서, 디클로로메탄은 추출 용매로서 사용된다.

[0171] 추출 과정은 보르테조밉이 완전히 유기 용매에 추출될때까지 반복할 수 있다. 상이한 추출로 얻은 유기 층을 모으고, 또 경우에 따라 포화 중탄산 나트륨 요액으로 세정한 다음 염수 용액으로 세정하고 또 진공하에서 완전히 또는 최소의 부피로 농축시켜 보르테조밉의 잔류물 또는 진한 용액을 얻는다. 진한 용액 또는 잔류물은 경우에 따라 25℃ 내지 35℃의 온도로 냉각될 수 있다.

[0172] 임의적인 단계 d)는 생성물의 단리를 포함한다.

[0173] 생성물의 단리는 냉각, 씨딩(seeding) 또는 상기 농축 용액 또는 잔류물, 또는 그의 조합물에 유기 용매를 부가하는 것과 같은 방법에 의해, 또는 그의 조합에 의해 실시할 수 있다.

[0174] 일 구체예로서, 고체는 단계 c)의 농축 용액 또는 잔류물에 유기 용매를 부가하는 것과 같은 방법에 의해 분리할 수 있다.

[0175] 단리에 사용될 수 있는 유기 용매는 비제한적으로 톨루엔, 크실렌, 시클로헥산, n-헥산, n-헵탄과 같은 탄화수소 용매; 디클로로메탄, 디클로로에탄과 같은 할로탄화수소 용매; 아세트산 에틸, 아세트산 프로필과 같은 에스테르 용매 또는 그의 혼합물을 포함한다. 일 구체예로서, 생성물을 단리하기 위하여 톨루엔을 사용할 수 있다. 톨루엔과 할로탄화수소 용매 또는 에스테르 용매의 혼합물도 또한 사용될 수 있다. 그러나, 용매의 혼합물이 단리에 사용되면, 혼합물 중의 개별 용매의 비율은 약 2 내지 98% v/v 범위일 수 있다.

[0176] 용매는 단계 c) 이후에 얻은 보르테조밉 농축 용액 또는 잔류물에 약 15분 내지 2시간 이상 동안 석출화 하기에 충분한 시간 동안 부가될 수 있다. 적합한 온도는 약 0℃ 내지 약 50℃ 범위일 수 있다. 얻어진 반응 혼합물은 약 30분 내지 5시간 또는 그 이상의 시간 동안 교반되어 완전히 석출될 수 있다. 반응 혼합물은 25℃ 내지 35℃에서 약 2 내지 약 3시간 동안 교반될 수 있다.

[0177] 얻어진 석출물은 당해 분야에 공지된 수법에 의해 분리할 수 있다. 당업자들은 고체를 이질적인 혼합물로부터 분리하는 다수의 방법이 있음을 잘 알고 있을 것이다. 예컨대, 중력 또는 흡입에 의한 여과, 원심분리, 따르기 등과 같은 수법을 이용하여 분리할 수 있다. 분리한 후, 고체는 경우에 따라 적합한 용매로 세정될 수 있다.

[0178] 이렇게 하여 얻은 고체는 건조될 수 있다. 건조는 트레이 건조기, 진공 오븐, 공기 오븐, 유동층상 건조기, 스핀 플래쉬 건조기, 플래쉬 건조기 등으로 적합하게 실시할 수 있다. 건조는 약 35℃ 내지 약 70℃의 온도에서, 바람직하게는 약 50℃, 경우에 따라 감압하에서 실시할 수 있다. 건조는 약 1 내지 약 25시간 또는 그 이상과 같이 소망하는 순도를 갖는 생성물을 얻는데 필요한 시간 동안 실시할 수 있다.

[0179] 다른 요지로서, 본 출원은,

[0180] a) 보르테조밉을 유기 용매에 용해시킨 용액을 제공하는 단계;

[0181] b) 항용매를 부가함으로써 생성물을 석출시키는 단계;

[0182] c) 얻어진 생성물을 분리하는 단계를 포함하는, 보르테조밉을 정제하는 방법을 제공한다.

[0183] 보르테조밉을 정제하기 위한 방법 단계는 이하에 별개로 기재한다.

[0184] **단계 a)**

[0185] 단계 a)는 유기 용매에 보르테조밉을 용해시킨 용액을 제공하는 것을 포함한다.

[0186] 유기 용매에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하는 것은 보르조밉이 제조되거나 또는 보르테조밉이 질소 분위기하에서 유기 용매에 용해되는 화학 반응의 용액을 포함한다. 순도 약 90% 이상인 임의 형태의 보르테조밉이 용액을 제공하는데 허용될 수 있다. 임의 형태의 보르테조밉, 예컨대 비정질 또는 결정 형태 또는 임의 방법으로 얻은 보르테조밉의 비정질과 결정 형태의 임의 비율이 혼합물이 상기 용액을 제공하는데 사용될 수 있다.

[0187] 용해에 사용될 수 있는 유기 용매는 비제한적으로 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, n-부탄올, 이소부탄올

및 tert-부탄올과 같은 알코올 용매; 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름과 같은 할로겐화된 용매; 아세트산 에틸, 아세트산 n-프로필, 아세트산 이소프로필 및 아세트산 n-부틸과 같은 에스테르 용매; 아세토니트릴, 프로피오니트릴과 같은 니트릴 용매; 또는 그의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 메탄올, 이소프로필 알코올, 디클로로메탄올 또는 아세트산 에틸이 보르테조밉의 정제에 사용될 수 있다.

[0188] 보르테조밉의 용액은 약 20℃ 내지 사용된 용매의 비점 이하의 온도와 같은 온도에서 제공될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용액은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 제공된다.

[0189] 용해되지 않은 입자는 여과, 원심분리, 따르기 및 기타 수법에 의해 적합하게 제거될 수 있다. 사용된 장치, 용액의 농도 및 온도에 따라서, 여과 장치는 조기 결정화를 피하기 위하여 예열될 필요가 있다.

[0190] **단계 b)**

[0191] 단계 b)는 항용매 부가에 의해 생성물을 석출시키는 것을 포함한다.

[0192] 단계 a)의 보르테조밉 용액은 석출을 위해 항용매와 조합될 수 있다. 항용매의 부가는 약 5분 내지 약 1시간 이상의 기간에 걸쳐 실시될 수 있다. 항용매가 부가될 수 있는 온도는 약 0-45℃ 범위일 수 있다. 이용된 온도는 주위 온도(25℃ 까지)일 수 있다.

[0193] 생성한 현탁액은 약 0℃ 내지 약 35℃의 온도에서 유지된다. 얻어진 혼합물은 완전히 석출시키기 위하여 약 30분 내지 약 5시간 또는 그 이상 동안 교반한다. 일 구체예로서, 보르테조밉의 현탁액은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 2 내지 3시간 동안 유지된다.

[0194] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 항용매는 비제한적으로 물; 톨루엔, 크실렌, 시클로헥산, n-헥산, n-헵탄과 같은 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF), 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 에테르; 또는 그의 혼합물을 포함한다. 특별한 구체예로서, 톨루엔 또는 디이소프로필 에테르가 항용매로서 사용될 수 있다.

[0195] **단계 c)**

[0196] 단계 c)는 생성물의 분리를 포함한다.

[0197] 얻어진 석출물은 당해 분야에 공지된 수법으로 분리할 수 있다. 당업자들은 혼합물로부터 고체를 분리하는 다수의 방법이 존재함을 잘 알고 있을 것이다. 예컨대, 중력 또는 흡입에 의한 여과, 원심분리, 따르기 등과 같은 수법에 의해 분리할 수 있다. 분리한 후, 고체는 적합한 용매에 의해 경우에 따라 세정될 수 있다.

[0198] 습윤 고체는 또한 건조될 수 있다. 건조는 트레이 건조기, 진공 오븐, 공기 오븐, 유동층상 건조기, 스핀 플래쉬 건조기, 플래쉬 건조기 등으로 적합하게 실시할 수 있다. 건조는 약 35℃ 내지 약 70℃의 온도에서 실시할 수 있고, 일 구체예로서, 경우에 따라 감압하에서 실시할 수 있다. 상기 건조는, 약 1 내지 약 40시간 또는 그 이상 동안과 같이, 소망하는 순도를 갖는 생성물을 얻는데 필요한 시간 동안 실시할 수 있다.

[0199] 정제 과정은 소망하는 순도의 보르테조밉이 달성될 때까지 경우에 따라 반복될 수 있다. 예컨대, 정제는 필수적으로 순수한, 실질적으로 순수한 또는 순수한 보르테조밉이 얻어질 때까지 계속될 수 있다.

[0200] 다른 구체예로서, 본 출원은 용매가 이소프로필 알코올이고 또 항용매가 이소프로필 에테르인 보르테조밉의 정제 방법을 제공한다.

[0201] 다른 구체예로서, 본 출원은,

[0202] a) 알코올, 할로겐화된 용매, 에스테르, 니트릴, 탄화수소, 에테르 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 유기 용매에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하는 단계;

[0203] b) 필요한 경우, 단계 a)에서 얻은 용액에 항용매를 부가하는 단계;

[0204] c) 단계 a) 또는 b)로부터 얻은 고체 생성물을 단리하는 단계를 포함하는, 단계 a) 내지 c)를 포함하는 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제조하기 위한 정제 방법을 제공한다.

[0205] 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제조하기 위한 방법 단계는 이하에 개별적으로 기재한다.

[0206] 단계 a)는 보르테조밉을 유기 용매에 용해시킨 용액을 제공하는 것을 포함한다.

[0207] 용해에 사용될 수 있는 유기 용매는 비제한적으로, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, n-부탄올, 이소부탄올

및 tert-부탄올과 같은 알코올 용매; 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름과 같은 할로겐화된 용매; 아세트산 에틸, 아세트산 n-프로필, 아세트산 이소프로필 및 아세트산 n-부틸과 같은 에스테르 용매; 아세토니트릴, 프로피오니트릴과 같은 니트릴 용매; 톨루엔, 크실렌, 시클로헥산, n-헥산, n-헵탄과 같은 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF), 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 에테르; 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0208] 보르테조밉의 용액은 보르테조밉의 정제 방법의 상술한 구체예에 기재된 바와 같은 방법에 의해 제공될 수 있다.

[0209] 단계 b)는 단계 a)에서 얻은 용액에, 필요에 따라, 항용매를 부가하는 단계를 포함한다.

[0210] 단계 a)의 보르테조밉 용액은, 필요한 경우, 석출을 위해 항용매와 조합될 수 있다.

[0211] 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 항용매는 비제한적으로, 물; 톨루엔, 크실렌, 시클로헥산, n-헥산, n-헵탄과 같은 탄화수소; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF), 1,4-디옥산, 디메톡시에탄, 메틸 tert-부틸 에테르와 같은 에테르; 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0212] 항용매를 부가하는 방법 및 화합물의 석출은 보르테조밉을 정제하기 위한 방법의 상기 구체예에서 기재한 바와 같은 방법으로 실시할 수 있다.

[0213] 단계 c)는 단계 a) 및 단계 b)로부터 고체 생성물을 단리한다.

[0214] 단계 a) 또는 단계 b)로부터 얻어진 석출물은 보르테조밉의 정제 방법의 상기 구체예에서 기재한 바와 같은 방법으로 분리하고 건조될 수 있다.

[0215] 일 구체예로서, 본 출원은 디클로로메탄 또는 아세트산 에틸로부터 선택된 유기 용매와 톨루엔의 혼합물로부터 정제되는 보르테조밉의 정제 방법을 제공한다.

[0216] 혼합물 중의 개별 용매는 1% 내지 99% v/v 범위일 수 있다. 일 구체예로서, 개별 용매는 약 5% 내지 약 10% v/v 일 수 있다.

[0217] 본 출원의 일 요지는 약 95% 이상의 순도를 갖는, 다른 구체예로서 99% 이상, 다른 구체예로서 약 99.5% 이상의 실질적으로 순수한 보르테조밉을 제공하는 것이다. 다른 구체예로서, 약 99.8% 이상(HPLC에 의해)이고 실질적으로 그의 입체이성질체 및/또는 불순물을 갖지 않는다.

[0218] 일 구체예로서, 본 출원은,

[0219] i) 알코올에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하는 단계;

[0220] ii) 물을 부가하여 고체를 석출시키는 단계; 및 경우에 따라

[0221] iii) 얻어진 고체를 분리하는 단계를 포함하는, 보르테조밉의 결정 형태 A의 제조 방법을 제공한다.

[0222] 알코올에 보르테조밉이 용해된 용액을 제공하는 것은 경우에 따라 질소 분위기하에서 알코올에 용매에 보르테조밉을 용해시키는 것을 포함한다. 상기 용액을 제공하는데에는 보르테조밉의 임의의 결정 형태 또는 비정질 형태 또는 결정 및 비정질 형태의 혼합물을 이용할 수 있다.

[0223] 용해에 사용될 수 있는 알코올 용매는 비제한적으로 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, n-부탄올, 이소부탄올, 및 tert-부탄올을 포함한다. 특별한 구체예로서, 메탄올이 보르테조밉의 용해에 사용될 수 있다. 용해에 사용되는 알코올의 양은 약 2-10 ml/gm의 보르테조밉으로 다양할 수 있다.

[0224] 보르테조밉의 용액은 약 20℃ 내지 비점까지의 온도 범위의 온도에서 제공될 수 있다. 특별한 구체예로서, 보르테조밉의 용액은 약 20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 제공될 수 있다. 미용해 입자는 여과, 원심분리, 따르기 및 기타 수법에 의해 적합하게 제거할 수 있다.

[0225] 단계 i)의 보르테조밉 용액은 석출을 위해 물과 조합될 수 있다. 물은 약 20℃ 내지 45℃, 바람직하게는 약 25℃ 내지 35℃의 온도에서 용액에 부가될 수 있다. 석출에 사용된 물의 양은 약 2-10 ml/g 보르테조밉으로 다양할 수 있다. 물을 보르테조밉 용액에 부가하는 것은 약 5분 내지 약 1 시간 또는 그 이상의 기간 동안 실시할 수 있다.

[0226] 석출에 사용된 물의 양은 알코올에서 보르테조밉의 농도 및 부가 온도에 따라서 달라지며 또 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0227] 상기 현탁액은 약 0℃ 내지 약 35℃의 온도에서 유지된다. 일 구체예로서, 이것은 약 30 내지 35℃에서 유지된다. 얻어진 혼합물은 완전히 석출시키기 위하여 약 30분 내지 약 5시간 또는 그 이상 교반될 수 있다. 석출 또는 완전한 석출을 위한 다른 방법이 또한 사용될 수 있다. 다른 구체예로서, 보르테조밉의 상기 현탁액은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 2 내지 3시간 동안 유지된다.

[0228] 얻어진 석출물은 당업자에게 공지된 수법에 의해 분리할 수 있다. 예컨대 중력 또는 흡입에 의한 여과, 원심분리, 따르기 등과 같은 수법을 이용하여 분리할 수 있다. 분리 후, 상기 고체는 경우에 따라 세정될 수 있다. 얻어진 습윤 고체는 트레이 건조기, 진공 오븐, 공기 오븐, 유동층상 건조기, 스핀 플래쉬 건조기, 플래쉬 건조기 등으로 적합하게 건조될 수 있다. 건조는 약 35℃ 내지 약 70℃의 온도, 일 구체예로서 약 50℃에서 경우에 따라 감압하에서 실시할 수 있다. 건조는 약 1 내지 약 25 시간, 또는 그 이상 동안과 같은 기간 동안 실시하여 보르테조밉 형태 A를 얻는다.

[0229] 본 출원의 방법에 의해 얻은 형태 A는 삼합체성 무수물이라기 보다는 단량체일 수 있음이 놀랍게도 밝혀졌다.

[0230] 본 발명의 방법으로 얻은 보르테조밉 형태 A의 아세토니트릴 용액의 질량 스펙트럼 분석(양성 이온, 전기분무)은 음성 이온 모드의 m/z = 383.19에서 피이크르를 나타내었으며, 이는 생성물이 삼합체성 보록신(무수물 형태)라기 보다는 단량체성 보론산임을 나타낸다.

[0231] 동일 결정 생성물의 양성 이온 모드는 m/z = 367.4로 표시되며, 이는 보르테조밉의 양성자화된 분자 이온$(M+)^{+}$이 불안정하고 소스내 탈수(18Da)를 진행하기 때문이다. 또한, m/z = 1121, 1099 및 1137에서 삼합체성 보록신의 나트륨, 양성자 및 칼슘 부가생성물이 관찰되지 않으며, 이는 화합물의 단량체성 성질을 확인시켜 준다.

[0232] 일 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A는 도 1에 실직적으로 도시된 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0233] 일 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A는 5.82, 9.47, 9.93, 12.80, 18.31, 20.50, 20.90, 21.60, 22.20, 및 23.70 ± 0.2도 2-세타의 회절각 2-세타에서 특징적 피이크를 갖는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 도 2에 도시된 바와 같은 이러한 패턴은 브래그-브렌타노 세타(Bragg-Brentano theta)를 구비한 PANalytical 기구: Xcelerator*** 검출기를 갖는 세타 고니오미터를 이용하여 생성하였다. 이 패턴은 튜브 전압 40 kV 및 튜브 전류 40 mA에서 기록되며, 스텝 크기는 0.02° 이며 또 각도 범위 3-45° 2 세타에 걸쳐 단계 당 시간을 10초로 하였다. 샘플을 CuK 방사선 (= 1.5418Å)에 노출시켰다. 이 샘플 장치 및 설정을 이용하여 도 5 및 도 8의 패턴을 생성하였다. 다르게는, 형태 A는 5.82, 9.93, 11.53, 12.80, 13.11 , 15.27, 15.47, 16.90, 17.32, 18.31 , 18.96, 19.27, 19.85, 20.50, 21.60, 22.24, 23.74, 24.29, 24.65, 25.76, 26.32, 28.03, 29.96±0.2도의 회절각 2-세타에서 피이크를 특징으로 할 수 있다. 이들 피이크를 반영한 패턴은 도 1에서 찾아 볼 수 있으며, 이것은 신틸레이션 계수기 검출기를 갖는 RINT2000 광각 고니오미터를 구비한 Rigaku Dmax 2200 인스트루먼트를 이용하여 생성하였다. 이 패턴은 50kV의 튜브 전압 및 34 mA의 튜브 전류에서 기록되며, 스텝 크기는 0.02° 이며 또 각도 범위 3-45° 2 세타에 걸쳐 단계 당 시간을 3° /분으로 하였다. 샘플을 CuK 방사선(= 1.5418Å)에 노출시켰다.

[0234] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A는 도 2에 실질적으로 도시된 바와 같이 약 75.20℃ 및 179.73℃에서 흡열 피이크를 갖는 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 특징으로 한다.

[0235] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A는 약 2.88%의 중량 손실에 상응하는 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 TGA 곡선을 특징으로 한다.

[0236] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A는 약 5%/KF까지 수분 함량을 특징으로 한다.

[0237] 구체예로서, 본 출원은,

[0238] a) 할로겐화된 알칸 용매 또는 에스테르 용매에 보르테조밉을 용해시킨 용액을 제공하는 단계;

[0239] b) 방향족 탄화수소 용매를 부가하여 고체를 석출시키는 단계; 및 경우에 따라

[0240] c) 얻어진 고체를 단리하는 단계를 포함하는, 보르테조밉의 결정 형태 B의 제조 방법을 제공한다.

[0241] 보르테조밉의 용액을 제공하는 것은 바람직하게는 화합물을 경우에 따라 질소 분위기하에서 할로겐화된 알칸 용매 또는 에스테르 용매에 용해시키는 것을 포함한다. 상기 용액 제공을 위해 보르테조밉의 결정 형태 또는 비정

질 형태 또는 결정형태와 비정질 형태의 혼합물을 이용할 수 있다.

[0242] 상기 용액에 사용되는 용매의 양은 약 2-10 ml/g 보르테조밉으로 다양할 수 있다.

[0243] 용해에 사용될 수 있는 할로겐화된 알칸 용매는 비제한적으로 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 및 클로로포름을 포함하고; 용해에 사용될 수 있는 에스테르 용매는 비제한적으로 아세트산 에틸, 아세트산 이소프로필, 아세트산 tert-부틸을 포함하며; 석출에 사용될 수 있는 방향족 탄화수소 용매는 비제한적으로 톨루엔, 크실렌을 포함한다.

[0244] 보르테조밉의 용액은 약 20℃ 내지 사용된 용매의 비점까지의 온도에서 제공될 수 있다. 일 구체예로서, 보르테조밉의 용액은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 제공된다. 미용해 입자는 여과, 원심분리, 따르기 및 기타 수법에 의해 적합하게 제거될 수 있다.

[0245] 석출은 방향족 탄화수소 용매를 보르테조밉의 용액에 부가하는 것에 의해 실시될 수 있다. 부가되는 온도는 약 20 내지 35℃ 범위일 수 있다.

[0246] 석출에 사용된 방향족 탄화수소의 양은 할로겐화된 알칸 용매 또는 에스테르 용매에서 보르테조밉의 농도 및 부가 온도에 따라 달라질 수 있고 또 당업자에게 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0247] 현탁액은 약 0℃ 내지 약 35℃의 온도에서 약 30분 내지 약 5시간 이상 동안 유지될 수 있다. 일 구체예로서, 완전히 석출시키기 위하여 보르테조밉의 현탁액은 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도에서 2 내지 3시간 동안 유지된다.

[0248] 얻어진 석출물은 당해 분야에 공지된 수법에 의해 분리될 수 있다. 예컨대 중력 또는 흡입에 의한 여과, 원심분리, 따르기 등과 같은 수법을 이용하여 분리할 수 있다. 분리한 후, 얻어진 습윤 고체는 트레이 건조기, 진공 오븐, 공기 오븐, 유동층상 건조기, 스핀 플래쉬 건조기, 플래쉬 건조기 등으로 적합하게 건조할 수 있다. 건조는, 경우에 따라 감압하에서, 약 35℃ 내지 약 70℃의 온도, 바람직하게는 약 50℃에서 실시할 수 있다. 건조는 약 1 내지 약 25 시간 또는 그 이상 실시하여 보르테조밉 형태 B를 얻는다. 다른 수법도 또한 이용될 수 있다.

[0249] 일 구체예로서, 본 출원의 방법으로 얻은 보르테조밉의 결정 형태 B는 약 4.76, 6.30, 8.69, 9.56, 10.72, 11.91, 12.45, 14.64, 16.17, 17.81, 19.21, 20.39, 21.41, 22.70, 23.40, 24.82, 및 31.78± 0.2 도 2-세타의 회절각 2-세타에서 특징적 피이크를 갖는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 다르게는, 형태 B는 4.76, 6.30, 8.69, 9.56, 10.72, 11.91, 12.45, 14.64, 16.17, 17.81, 18.27, 19.21, 20.39, 21.41, 22.70, 23.40, 24.21, 26.15, 31.78±0.2도의 회절각 2-세타에서의 피이크를 특징으로 할 수 있다.

[0250] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 B는 도 5에 실질적으로 도시된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0251] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 B는 약 0.39%의 중량 손실에 상응하는 도 5에 실질적으로 도시된 TGA 곡선을 특징으로 한다.

[0252] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 B는 도 6의 스펙트럼에 의해 실질적으로 도시된 바와 같은 브롬화 칼륨(KBr)에서 적외선 흡수 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0253] 다른 구체예로서, 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 B는 약 3%/KF 이하의 수분 함량을 특징으로 한다.

[0254] 본 출원의 방법에 의해 얻은 형태 A 및 B를 비롯한 보르테조밉 중의 잔류 용매는 "ICH"(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) 가이드라인에 의해 주어진 범위 내에 든다.

[0255] 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉은 경우에 따라 분쇄되어 소망하는 입자 크기를 얻는다. 분쇄 또는 미분쇄는 건조 이전에, 또는 생성물의 건조 완료 후에 실시될 수 있다. 분쇄 작업은 입자의 크기를 감소시키며 또 높은 속도에서 각각 충돌하는 입자에 의해 입자의 표면적을 증가시킨다.

[0256] 다른 구체예로서, 본 출원은 본 출원의 방법에 의해 얻은 보르테조밉의 결정 형태 A 및/또는 B 약학적 유효량 및 적어도 1개의 약학적으로 허용되는 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0257] 본 출원의 방법에 대하여 얻은 보르테조밉 결정 형태는 안정할뿐만 아니라 약학적 제형 제조에 사용하기에 적합하다. 본 출원에 따른 약학적 제형은 비제한적으로 정제, 캅셀, 분말 등과 같은 고체 경구 투여 형태; 용액, 분

산액, 현탁액, 에멀젼 등과 같은 액체 경구 투여 형태; 용액 또는 현탁액 또는 분산액에 의한 주사 투여형태 또는 재구성을 위한 멸균 분말과 같은 비경구적 투여 형태(근육내, 피하, 정맥 포함); 경피 전달계; 표적 전달계 등을 포함한다.

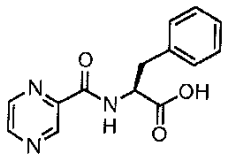
[0258] 또한 본 출원의 발명자들은 상온 조건하에서 밀봉 중합체 백(예컨대, 건조제 없이 투명 또는 불투명 폴리에틸렌 백) 또는 이러한 백의 조합을 포함하는 저장 계에 저장된 보르테조밉이 불안정하다는 것을 발견하였다. 일반적 저장 조건하에서 저장될 때 보르테조밉의 안정성 연구는 하기 표 1에 요약한다.

표 1

[0259] 25℃ 및 60% RH (일반적 저장 조건, 및 본 발명의 요지로서 기재된 조건을 사용하지 않음)에서 저장될 때 보르테조밉

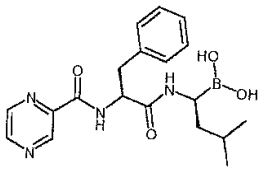
화합물	초기 순도	7일째 순도	15일째 순도	30일째 순도
HPLC에 의한 보르테조밉* 순도	99.49%	99.34%	98.92%	97.22%
불순물 a	0.06%	0.06%	0.08%	0.18%
불순물 b	0.36%	0.33%	0.35%	0.39%

[0260] * 아세트산 에틸로부터

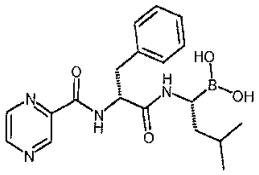
[0261] 여기서, 불순물 a는  이고 또

[0262] 불순물 b는 보르테조밉의 RR 및 SS 부분입체이성질체의 조합물이다.

[0263] **(S,S)-이성질체**:

[0264] 

[0265] **(R,R)-이성질체**:

[0266] 

[0267] 상기 결과는 25℃ 및 60% RH에서 상기 기재한 바와 같은 저장계에 저장된 보르테조밉이 생성물의 실질적인 분해를 나타내어서 보르테조밉의 순도 감소를 초래함을 보여준다.

[0268] 제어되는 환경에서 본 출원의 저장 방법에 따라 보르테조밉을 저장하는 것은 보르테조밉을 안정화시키고 또 오랜 저장 기간 동안 보르테조밉의 순도를 유지시킨다는 것이 밝혀졌다. 어떤 특정 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이것은 보르테조밉에 관련된 분명한 불안정성 문제가, 감소된 습도 수준 및/또는 낮은 대기 산소 수준 및/또는 낮은 광 수준을 갖는 환경에서 보르테조밉을 저장하는 것에 의해 극복될 수 있는 것으로 생각된다.

[0269] 다른 요지로서, 본 출원은 보르테조밉을 안정화하기 위한 저장 계를 제공한다. 본 출원의 저장 계는 바람직하게는 적어도 1개의 밀봉 중합체 백(예컨대, 두께가 약 0.10 ㎜ 내지 약 0.50 ㎜인 투명 또는 불투명 폴리에틸렌 백) 또는 이러한 백의 조합물을 포함하며, 필요한 경우 적층 알루미늄 백의 내부에서 밀봉될 수 있다. 산소 흡수제 및 수분 흡수제(또는 건조제)가 이러한 1 이상의 백 사이에 포함될 수 있다. 마지막으로, 포장된 샘플은

HDPE 용기에 저장된다.

[0270] 바람직한 요지의 하나로서, 본 출원은,

[0271] a. 적어도 1개의 외부 밀봉된 중합체 백;

[0272] b. 필요한 경우 적층 알루미늄 백의 내부에서 밀봉될 수 있는, 보르테조밉을 함유하는 별개의 중합체 백 또는 경우에 따라 이러한 백의 조합물,

[0273] c. 상기 중합체 백 a 및 중합체 백 b 사이에 개재된 산소 흡수제 및 경우에 따라 수분 흡수제(또는 건조제)를 포함하는,

[0274] 불활성 분위기하에서 보르테조밉을 안정화시키는 저장 계를 제공한다.

[0275] 본 출원의 저장 계는 보르테조밉이 함유된 용기를 포함하며, 상기 용기는 바람직하게는 외부 환경에 대하여 더 낮은 습도, 산소 및 광 수준 또는 이들의 조합을 갖는 내부 환경을 제공할 수 있다. 본 출원의 저장 계는 바람직하게는 저장 조건하(2-8℃ 및 25 내지 35℃의 온도, 60% RH)에서 적어도 약 3개월 동안 보르테조밉 순도를 유지할 수 있다. 본 출원의 저장 계는 더욱 바람직하게는 적어도 약 3개월, 더욱 바람직하게는 약 6개월 동안 초기 순도로부터 최대 분해가 약 0.2% 미만이거나 또는 전혀 분해되지 않게 보르테조밉 순도를 유지할 수 있다. 본 출원의 방법으로 제어되는 환경으로 얻은 보르테조밉에 대해 실시한 안정성 실험은 하기 표 2에 요약한다.

[0276] 특히 바람직한 구체예로서, 본 출원의 저장 계는 보르테조밉, 예컨대 실시예 5에 따라 제조한 보르테조밉을 2-8℃ 또는 이상에서 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 또는 적어도 약 6개월 동안 유지할 수 있다(하기 표 2 참조).

[0277] 본 출원의 저장 계에 사용될 수 있는 용기는 바람직하게는 적어도 1개의 외부 밀봉된 중합체 백을 포함한다. 적합한 중합체 백은 저장용으로 적합한 1 이상의 시판되는 백, 예컨대 폴리에틸렌 백(예컨대 저밀도 폴리에틸렌 백 및 고밀도 폴리에틸렌 백), 폴리프로필렌 백, 폴리에스테르 백, 나일론 백, 염화 폴리비닐(PVC) 백 등을 포함할 수 있다. 저장 계에 이용된 중합체 백은 약 0.10 ㎜ 내지 약 0.50 ㎜의 두께를 가질 수 있다.

[0278] 특히 바람직한 구체예로서, 본 출원의 저장 계는 밀봉된 적층 알루미늄 백, 상기 밀봉된 알루미늄 백에 함유된 고밀도 폴리에틸렌 백, 상기 밀봉된 불투명 폴리에틸렌 백 내에 함유된 밀봉된 투명 저밀도 폴리에틸렌 백, 투명 폴리에틸렌 백에 함유된 보르테조빕, 및 투명 및 불투명 폴리에틸렌 백 사이에 개재된 산소 흡수제, 및 경우에 따라 건조제를 포함한다.

[0279] 적합한 산소 흡수제는 비제한적으로 아스코르브산을 기본으로한 유기형, 및 철 분말 함유 물질을 기본으로 한 무기형을 포함한다. 바람직하게는 AgelessZ200 또는 AgelessZ100 등이 보르테조밉의 안정성을 유지하기 위한 산소 흡수제로서 이용될 수 있다.

[0280] 적합한 건조제는 비제한적으로 산화 알루미늄, 염화 칼슘, 드라이어라이트($CaSO_4$), 분자체(예컨대, 활성 분자체), 실리카 겔 등, 및 그의 조합물을 포함한다. 바람직하게는 실리카겔이 보르테조밉의 안정성을 유지하기 위한 건조제로서 사용될 수 있다.

[0281] 본 출원의 약물 포장은 보르테조밉이 긴 저장 기간 동안 분해되지 않게 한다. 바람직하게는, 상기 저장 계는 산소 및/또는 물과 접촉에 의한 약물 불안정성을 감소 또는 제거할 수 있다. 이러한 계는 최소 약 3개월 동안 저장할 때 바람직하게는 최초 순도로부터 최대 분해가 약 0.2% 이하이거나 전혀 분해되지 않게 보르테조밉에 대한 현저한 분해를 제거할 수 있다.

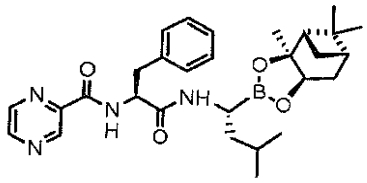
[0282] 본 출원의 저장 계의 예시적 포장은 보르테조밉이 투명 폴리에틸렌 백에 포장되고 밀봉된 다음 불투명(예컨대, 흑색) 폴리에틸렌 백에 포장되고, 이어 밀봉된 다음, 다시 적층 알루미늄 백에 포장되고 밀봉된 다음 밀봉되는 포장 유형을 포함한다. 산소 흡수제 및 건조제는 2개의 중합체 백/층 사이에 개재(예컨대, 분산)될 수 있다.

[0283] 본 출원에 따르면, 본 명세서에 기재된 포장은 불활성 분위기하(예컨대 질소 분위기하) 또는 주위 공기 중에서 포장될 수 있다.

[0284] 본 출원의 특정 요지 및 구체예는 이하의 실시예를 참조하면 더욱 자세하게 설명될 것이며, 이러한 실시예는 예시적 목적으로만 제공된 것일 뿐 어떠한 의미로든 본 발명의 범위를 한정해서는 안된다.

[0285] **실시예**

[0286] 실시예 1: N-[(1S)-2-[[(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸 부틸아미노]-2-옥소-1-(페닐메틸)에틸] 피라진카복사미드 (화학식(IX)의 화합물)의 제조 방법

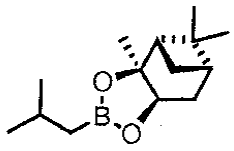


IX

[0287]

[0288] 화학식(IX)의 화합물을 제조하는 방법은 개별적으로 이하에 나타낸 바와 같은 단계 a) 내지 단계 h)의 단계를 포함한다:

[0289] **단계 a)** 2-(2-메틸프로필)-(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸 -4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤 (하기 화학식(II)의 화합물)의 제조:

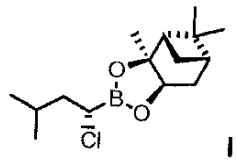


II

[0290]

[0291] n-헵탄 (250 ml)에 이소부틸보론산(50.0 g)이 용해된 교반되는 용액에 25-30℃에서 (+)-피난디올 (83.3 g)을 부가하고 또 25-30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 매스(mass)에 염수 용액을 부가하고 또 그 혼합물을 교반하였다. 층들을 분리하고 또 유기 층을 감압하에서 더 이상 용매가 증류되지 않을 때까지 농축시켜 표제 화합물(화학식(II)의 화합물)을 얻었다.

[0292] **단계 b)** 2-((1S)-1-클로로-3-메틸부틸)-(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5- 트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤 (하기 화학식(III)의 화합물)의 제조:



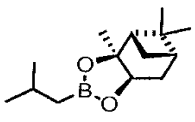
III

[0293]

[0294] I. 염화 아연과 테트라히드로푸란의 혼합물을 제조하고;

[0295] II. LDA 혼합물을 제조하며;

[0296] III. 디클로로메탄 및 수혼화성 에테르 용매를 포함하는 용매 혼합물에 하기 화학식(II)의 화합물이 용해된 용액을 제조하고;



II

[0297]

[0298] IV. 단계 II의 용액을 단계 III의 용액에 부가한 다음 그 용액을 약 -40 내지 -70℃의 온도에서 유지하며;

[0299] V. 단계 I의 혼합물을 단계 IV의 생성물에 부가한 다음 반응 매스를 약 -40 내지 -70℃의 온도에서 유지하고;

[0300] VI. 반응 온도를 약 10℃ 내지 주위 온도까지 승온시키며;

[0301] VII. 상기 산 수용액을 부가하고;

[0302] VIII. 화학식(III)의 화합물을 함유하는 유기층을 분리하고, 또 생성물을 단리한다.

[0303] I. 염화아연과 테트라히드로푸란의 혼합물 제조

[0304] 질소 분위기하, 25 내지 35℃에서 제1 원형바닥 플라스크에 $ZnCl_2$(115 g)와 테트라히드로푸란(805 ml)을 장입하

고 또 생성한 혼합물의 온도는 35 내지 40℃로 승온시키고, 3-4시간 동안 유지하여 $ZnCl_2$ 용액을 얻었다.

[0305] II. LDA 혼합물 제조

[0306] 질소 분위기하의 제2 원형바닥 플라스크에 디이소프로필 아민(86 ml)과 테트라히드로푸란 (345 ml)을 장입하고 생성한 혼합물을 -7 내지 15℃로 냉각하고, n-헥실 리튬을 상기 혼합물에 장입하며 또 30-40분간 유지하여 LDA 혼합물을 얻었다.

[0307] III. 화학식(II)의 화합물의 용액 제조

[0308] 화학식(II)의 화합물(115.0 g)을 제3 원형 플라스크 질소 분위기하, 25 내지 35℃에서 디클로로메탄(161 ml) 및 테트라히드로푸란(690 ml)에 장입하고 또 그 혼합물을 -55 내지 -60℃로 냉각하였다.

[0309] IV. 단계 II의 용액을 단계 III의 용액에 부가

[0310] 제2 원형 플라스크로부터 얻은 LDA 혼합물을 -55 내지 -60℃에서 반응 혼합물에 장입하고 또 30분간 유지시켰다. 온도는 -50℃로 승온시켰다.

[0311] V. 단계 I의 혼합물을 단계 IV의 생성물에 부가

[0312] 제1 원형 플라스크로부터 얻은 $ZnCl_2$ 용액을 -45 내지 -50℃에서 장입하고 또 1시간 동안 유지시켰다.

[0313] VI. 반응 온도를 약 10℃까지 승온

[0314] 반응 혼합물을 10℃까지 승온시켰다.

[0315] VII. 산 수용액 부가

[0316] 10% H_2SO_4를 장입하고, 10-15분간 교반하며 또 유기 층을 분리하였다.

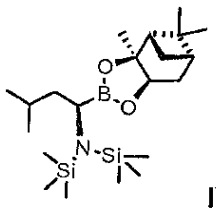
[0317] VIII. 화학식(III)의 화합물을 함유하는 유기층 분리 및 생성물 단리

[0318] 단계 VII 하에서 분리된 유기층을 다음 단계에 처리하였지만, 수성 층은 제거하였다.

[0319] 유기 층은 교반하에서 수성 층이 pH 약 6-7에 도달할 때까지 염수로 세척하였다.

[0320] 유기 층을 감압하에서 농축하여 화학식(III)의 화합물을 단리하였다.

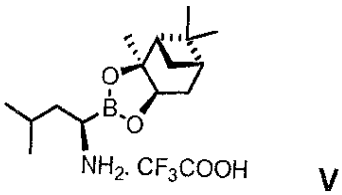
[0321] **단계 c)** N,N-비스(트리메틸실릴)-(1R)-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-일]-3-메틸부틸아민 (하기 화학식(IV)의 화합물)의 제조:

[0322] 

IV

[0323] 헥사메틸디실라잔 (101.3 ml)을 질소 분위기하에서 테트라히드로푸란 (414 ml)에 장입하고 또 그 혼합물을 -20 내지 -30℃로 냉각하였다. -20 내지 -30℃에서 온도를 유지하면서 교반하에서 상기 혼합물에 n-헥실리튬을 서서히 장입하였다. 반응 혼합물을 -20 내지 -25℃에서 1 내지 2시간 동안 교반하고, -15 내지 -20℃에서 온도를 유지하면서 THF 중에서 새로이 제조된 리튬 HMDS에 화학식(III)의 화합물(138 g)을 장입하였다. 이 반응 혼합물을 25-30℃로 승온시키고 또 2-3 시간 동안 유지시켰다. 실리카 층을 통하여 반응 혼합물을 여과시키고 또 디이소프로필 에테르를 사용하여 세정하였다. 여액을 감압하에서 잔류물로 농축시켜 표제 화합물(화학식(IV)의 화합물)을 얻었다.

[0324] **단계 d)** 4,6-메타노-1,3,2-벤조디옥사보롤-2-메탄아민, 헥사히드로-3a,5,5-트리메틸-α-(2-메틸프로필)-, (αR,3aS,4S,6S,7aR)-, 트리플루오로아세테이트 (화학식(V)의 화합물)의 제조:

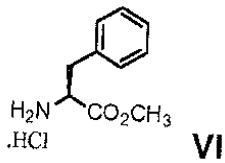
[0325] 

V

[0326] 질소 분위기하 25-30℃에서 트리플루오로아세트산(129 ml)을 디이소프로필 에테르(1980 ml)에 장입하고 또 그 반응 매스를 -10℃로 냉각하였다. 화학식(IV)의 화합물(198 g)을 -10℃에서 상기 반응 매스에 서서히 장입하고 또 동일 온도에서 8시간 동안 유지하였다. 반응 매스를 여과하고, 디이소프로필 에테르(198 ml)를 사용하여 세정하며 또 얻어진 고체는 25-30℃에서 물(1500 ml)을 사용하여 슬러리 세정하였다. 이 슬러리를 물에 의해 여과 세정하고 또 얻어진 고체는 감압하의 40-50℃에서 8시간 동안 건조시켜 74.0g의 표제 화합물(화학식(V)의 화합물)을 얻었다.

[0327] 순도 (GC에 의함) = 99.54%

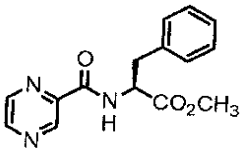
[0328] **단계 e)** L-페닐알라닌 메틸 에스테르 히드로클로리드 (화학식(VI)의 화합물)의 제조:

[0329] 

VI

[0330] 25-30℃에서 메탄올 (125 ml) 중의 L-페닐 알라닌 (25 g)의 교반되는 용액에 염화티오닐(13.2 ml)을 교반하에서 장입하고 또 그 혼합물을 55-60℃에서 2-3 시간 동안 유지하였다. 반응 매스를 25-30℃로 냉각하고 또 감압하에서 출발 물질에 대하여 2 부피까지 농축하였다. 이 반응 매스에 이소프로필 알코올(125 ml)을 장입하고 또 출발 물질에 대하여 2부피까지 농축시켰다. 이 반응 매스를 0-5℃로 냉각하고 또 1-2 시간 동안 교반하에서 유지시켰다. 이 반응 매스를 여과하고, 이소프로필 알코올로 세척하며, 30분간 흡입 건조시키며 또 얻어진 고체를 45-50℃에서 3-4시간 동안 건조시켜 28.8 g의 표제 화합물(화학식(VI)의 화합물)을 얻었다. HPLC에 의한 키럴 순도: 100%.

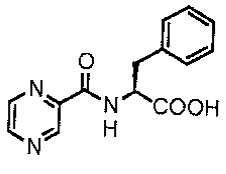
[0331] **단계 f)** L-페닐알라닌, N-(피라진카보닐)-메틸 에스테르 (화학식(VII)의 화합물)의 제조

[0332] 

VII

[0333] 25-30℃에서 DMF (50 ml) 중의 피라진-2-카복시산(3.45 g)의 교반되는 혼합물에, N-히드록시 숙신이미드(3.2 g)를 교반하에서 장입하고 또 0-5℃로 냉각하였다. 이 반응 매스에 N,N'-디시클로헥실카보디이미드(DCC)(5.75 g)를 장입하고 또 15-20분간 교반하였다. 화학식(VI)의 화합물(5.0 g)을 0-5℃에서 상기 반응 매스에 장입하고 또 15-20 분간 교반하였다. 또한 NMM (3.8 ml)를 0-5℃에서 반응 매스에 장입하고 또 15-20 분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 25-30℃로 승온시키고 또 교반하에서 2-3시간 동안 유지시켰다. 이 반응 매스를 여과하고 또 고체를 분리하였다. 얻어진 여액은 아세트산 에틸(100 ml)로 희석시키고 또 탈염수로 세척하였다. 유기층을 1N HCl을 사용하여 세척한 다음 중탄산 나트륨 용액으로 세척하였다. 감압하에서 화학식(VI)의 화합물에 대하여 2 부피로 유기층을 농축시키고 또 25- 30℃로 냉각하였다. n-헵탄(20 ml)을 장입하여 화합물을 석출시키고, 반응 매스를 0-5℃로 냉각하고, 1-2시간 동안 유지시키며 또 진공하에서 여과하였다. 얻어진 고체는 40-45℃에서 3-4 시간 동안 건조시켜 5.7 g의 표제 화합물(화학식(VII)의 화합물)을 얻었다. HPLC에 의한 순도: 99.73%, HPLC에 의한 키럴 순도: 99.97%.

[0334] **단계 g)** N-(피라지닐카보닐)-L-페닐알라닌 (하기 화학식(VIII)의 화합물)의 제조:

[0335] 

VIII

[0336] 25-30℃에서 아세톤 (500 ml) 중의 화학식(VII)의 화합물 (100 g)의 교반되는 혼합물에 NaOH 용액(15.4 g의 NaOH를 500 ml의 물에 용해시켜 얻음)을 장입하고 또 동일 온도에서 30-50분간 유지시켰다. 반응 매스의 pH는 1N HCl을 사용하여 2로 조절하고 또 이 반응 매스를 0-5℃로 냉각하였다. 반응 매스를 교반하에 0-5℃로 1-2시간 동안 유지시키고, 진공하에서 여과하며 또 45-50℃에서 얻은 물질을 4-5 시간 동안 건조시켜 84.4 g의 표제 화합물(화학식(VIII)의 화합물)을 얻었다.

[0337] HPLC에 의한 순도: 99.94 중량%.

[0338] HPLC에 의한 키럴 순도: 100 %

[0339] 다르게는, N-(피라지닐카보닐)-L-페닐알라닌 (화학식(VIII)의 화합물)은 또한 다음과 같이 제조할 수 있다:

[0340] (a) 이하에 기재된 방법에 따라 에틸 클로로포르메이트 사용하여:

[0341] 아세톤(40 ml), 피라진 카복시산(5 g) 및 트리에틸아민(6.77 ml)의 혼합물을 약 -5℃ 내지 약 0℃로 냉각하고 또 에틸클로로포르메이트 (4.76 ml)를 장입하였다. 이 반응 매스를 약 30분간 교반하였다. 반응 현탁액을 방치하여 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도에 도달하게 하고 또 약 3시간 동안 유지시켰다. 이 반응 현탁액을 약 0℃ 내지 약 5℃로 냉각하였다. 제2 플라스크에는 수산화나트륨 수용액(70 ml 물 중의 1.68 g)을 약 0℃ 내지 약 5℃로 냉각시키고 또 여기에 아세톤(30 ml) 및 L-페닐 알라닌(6.6 g)을 부가하고 그 혼합물을 상기 온도에서 약 1시간 동안 교반하였다. 제2 플라스크의 반응 매스를 0℃ 내지 약 5℃의 온도에서 제1 플라스크의 반응 매스에 부가하고, 이어 약 2시간 동안 교반한 다음 온도를 약 25℃ 내지 약 30℃로 승온시켰다. 이 반응 매스를 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도에서 약 16시간 동안 더 교반하였다. 아세트산 에틸(150 ml)을 상기 반응 용액에 장입하고 약 30 분간 교반하였다. 층들을 분리하고 또 분리된 수성층에 1N 염산(35 ml)을 부가하였다. 이 반응 용액을 약 0℃ 내지 약 5℃로 냉각하고 또 약 2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 현탁액을 여과하고 또 고체를 물(10 ml)로 세척하였다. 이어 고체를 약 50℃의 오도에서 4시간 동안 건조시켜 2.6 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0342] HPLC에 의한 순도: 99.2 중량%.

[0343] HPLC에 의한 키럴 순도: 100%

[0344] 또는 (b) 이하에 기재된 방법에 따라 EDC.HCl, HOBt의 조합물을 이용하여:

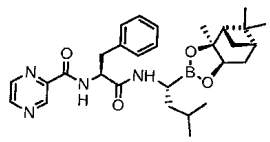
[0345] 피라진 카복시산(168.7 g), 디메틸포름아미드(1.4 리터), 히드록시벤조트리아졸(HOBt:220 g), 및 N-메틸 모르폴린(221 ml)의 혼합물을 약 0℃ 내지 약 5℃의 온도로 냉각시켰다. EDC.히드로클로리드 (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드-HCl; 278 g)를 약 0℃의 온도에서 상기 반응 용액에 부가하고 또 약 30분간 교반하였다. 상기로부터 얻은 L-페닐알라닌 메틸 에스테르 히드로클로리드(240 g)를 DMF (1 리터)에 용해시킨 다음 반응 혼합물에 부가하였다. N-메틸 모르폴린 (110 ml)을 상기 반응 혼합물에 부가하고 또 그 반응 혼합물을 약 0℃ 내지 약 5℃의 온도에서 약 1시간 동안 유지시켰다. 그 반응 혼합물을 약 25℃ 내지 약 35℃의 온도로 승온시키고 또 물(3.6 리터)로 희석하였다. 이 반응 매스를 아세트산 에틸 (3 x 2.4 리터)을 사용하여 추출하였다. 분리된 아세트산 에틸층을 1N 염산 (1.2 리터)에 의해 세척하고 또 2개 층을 분리하였다. 유기층을 포화 중탄산나트륨 용액 (4.8 리터) 및 염수 용액 (2.4 리터)으로 세척하였다. 유기층을 약 45℃의 온도에서 완전히 농축하여 260 g의 피라진-2-카보닐페닐알라닌 메틸 에스테르를 얻었다.

[0346] 피라진-2-카보닐페닐알라닌 메틸 에스테르(5 g)를 아세톤(25 ml)에 용해시키고 또 약 5분간 교반하였다. 수산화나트륨 용액 (25 ml의 물에 701 mg의 수산화나트륨 용해된)을 상기 반응 용액에 부가하고 또 약 25℃의 온도에서 약 3시간 동안 교반하며, 또 1N 염산 (11 ml)을 사용하여 pH를 약 2로 조정하였다. 이 반응 혼합물을 약 0℃ 내지 약 5℃의 온도로 냉각시키고 또 약 1 시간 동안 교반하였다. 이 현탁액을 여과하고 흡입 건조시켜 4.0 g의 피라진-2-카보닐페닐알라닌을 얻었다.

[0347] 키럴 HPLC에 의한 키럴 순도: 100%

[0348] HPLC에 의한 화학적 순도: 99.88%.

[0349] **단계 h)** 화학식(IX)의 화합물의 제조:

[0350] 

IX

[0351] 질소 분위기하, 25-30℃에서 디클로로메탄(400 ml) 중의 화학식(VIII)의 화합물(28.6 g)의 교반되는 혼합물에 N-히드록시숙신이미드(13.3 g) 및 DCC(23.9 g)를 장입하고 또 10-20분간 교반하였다. 이 반응 매스에 화학식(V)의 화합물을 장입하고 또 15-20분간 교반하였다. 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(27 ml)을 장입하고 또 그 반응 매스를 25-30℃에서 2-3시간 동안 유지시켰다. 이 반응 매스를 여과하고 또 고체를 디클로로메탄(80 ml)으로 세척하였다. 얻어진 여액은 1N HCl로 세척한 다음 중탄산나트륨 용액으로 세척하였다. 화학식(V)의 화합물에 대하여 2부피까지 유기층을 농축하였다. 메탄올(200 ml)을 장입하고 또 화학식(V)의 화합물에 대하여 2부피까지 농축하였다. 얻어진 농축된 매스는 표제 화합물(화학식(IX)의 화합물)이다.

[0352] 다르게는, 화학식(IX)의 화합물은 이하에 기재된 방법에 의해 EDC.HCl, 및 히드록시벤조트리아졸을 사용하여 제조할 수 있다:

[0353] N-(2-피라진카보닐)-L-페닐알라닌(500 mg)을 디클로로메탄(10 ml)에 현탁시키고 또 약 -5℃ 내지 약 0℃로 냉각하였다. 이 반응 매스에 히드록시벤조트리아졸 (HOBt:310 mg)을 장입한 다음 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드 히드로클로리드(EDCHCl, 385 mg)를 부가하여 15분간 교반하였다. (1R)-(S)-피난디올 1-암모늄 트리플루오로아세테이트-3-메틸부탄-1-보로네이트(695 mg)를 상기 반응 혼합물에 부가하고 또 약 5℃의 온도에서 약 10분간 교반하였다. 디이소프로필 에틸 아민(0.6 ml)을 상기 반응 혼합물에 장입하고 또 약 5℃의 온도에서 약 30분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 승온시키고 또 약 1시간 동안 교반한 다음 1N 염산(30 ml)을 부가하였다. 층들을 분리하고 또 유기층은 1N 염산(15 ml) 및 포화 중탄산나트륨 용액(2x30 ml)으로 세척하였다. 유기층은 완전히 농축시켜 표제 화합물을 얻었다.

[0354] HPLC에 의한 순도: 84.98%

[0355] HPLC에 의해 측정된 9.01%는 최종 보르테조밉 단계 이전에 형성된 보르테조밉인 것으로 추정된다. 따라서, 전체 순도는 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 84.98% + 9.0% 또는 93.99%이어야 한다.

[0356] 실시예 2: 보르테조밉 (화학식(I))의 제조 방법

[0357] 25-30℃에서 메탄올(272 ml) 중의 화학식(IX)의 화합물(13.6 g)의 교반되는 혼합물에 n-헵탄(272 ml) 및 이소부틸보론산(3.2 g)을 장입하였다. 이 반응 매스에 급격한 교반하에서 2N HCl(272 ml)를 장입하고 또 이 반응 매스를 25-30℃에서 1-2 시간 동안 유지하였다. 반응 완료 후, n-헵탄 층을 분리하여 제거하였다. n-헵탄 (272 ml *2)을 수성층에 장입하고 또 10-15분간 급격하게 교반하였다. n-헵탄 층을 분리하고 또 얻어진 수성 층은 진공하, 35 내지 48℃에서 농축하였다. 수성 층은 급격한 교반하에서 디클로로메탄(272 ml)으로 세척하였다. 상기 추출 과정을 반복 (272 ml *2)하며 또 얻어진 디클로로메탄 층을 모으고 또 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축하여 6 ml의 반응 매스를 생성하며 이를 25-30℃로 냉각하였다.

[0358] 순도: HPLC에 의해 95.13 중량%.

[0359] 상기 반응 매스에 톨루엔(102 ml)을 장입하고 또 25-30℃에서 2-3 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 진공하에서 여과하고, 톨루엔 중의 5% 디클로로메탄으로 세척하며 또 진공하의 45-50℃에서 5시간 동안 건조시켜 조(crude) 보르테조밉을 얻었다.

[0360] 수율: 7.0 g (70%)

[0361] HPLC에 의한 순도: 99.22%

[0362] HPLC에 의한 불순물 b: 0.43%

[0363] 다형태성 형태: 형태 B

[0364] XRD 패턴: 도 5에 도시된 바와 같음

[0365] 실시예 3: 메탄올 및 물을 사용한 보르테조밉의 제조

[0366] 보르테조밉(5.0 g, 순도 99.22%) 및 메탄올(15 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 25 내지 35℃에서 교반하였다. 얻어진 용액에 탈염수(15 ml)를 부가하고 또 약 27℃의 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 고체를 수성 메탄올(30 ml; 물: 메탄올 1:1)로 세척하였다. 얻어진 고체는 약 50℃의 온도에서 약 5 시간 동안 건조하여 3.4 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0367] HPLC에 의한 순도: 99.57%

[0368] HPLC에 의한 불순물 b: 0.30%

[0369] 동일 방법을 다시 실시하여 얻은 생성물을 더 정제하여 HPLC에 의한 순도가 99.6%인 보르테조밉을 얻었다.

[0370] HPLC에 의한 불순물 b: 0.23%

[0371] HPLC에 의한 키럴 순도: 99.83%

[0372] 실시예 4: 보르테조밉의 제조 방법 및 정제

[0373] 25-30℃에서 메탄올(1.22 L) 중의 화학식(IX)의 화합물(68.3 g)의 교반되는 용액에 n-헵탄(1.36 L) 및 이소부틸보론산(16.13 g)을 장입하였다. 이 반응 매스에 1N HCl(13.6 L)을 교반하에서 장입하고 또 25-30℃에서 1-2 시간 동안 유지하였다. 반응을 완료한 후, n-헵탄 층을 분리하여 제거하였다. 수성 층에 n-헵탄(1.36 L *2)을 장입하고 또 10-15분간 급격하게 교반하였다. n-헵탄 층을 분리하고 또 얻어진 수성 층은 진공하에서 농축하였다. 이 수성층은 디클로로메탄(13.6 L)을 사용하여 급격한 교반하에서 세척하였다. 이 추출 과정을 반복(13.6 L *2)하고 또 얻어진 디클로로메탄층을 모으고 또 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축시켜 조 보르테조밉 (47.0 g)을 얻었다.

[0374] HPLC에 의한 순도: 95.62%

[0375] HPLC에 의한 불순물 b: 0.59%

[0376] 정제 1 : 톨루엔(250 ml) 중의 보르테조밉(25 g, 순도: 95.62%) 및 5% 아세트산 에틸을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 25 내지 35℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 진공하에서 여과하고 톨루엔 중의 5% 아세트산 에틸로 세척하고 또 진공하 50℃에서 5시간 동안 건조시켜 보르테조밉을 얻었다.

[0377] 수율: 18.0 g (72%)

[0378] HPLC에 의한 순도: 99.68%

[0379] HPLC에 의한 불순물 b: 0.27%

[0380] 정제 2: 보르테조밉(18.0 g, 순도 99.68%) 및 메탄올(54 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 교반하였다. 기울어진 깔때기를 이용하여 반응 매스를 여과하고 또 그 층을 18 ml 메탄올로 세척하였다. 상기 얻어진 여액에 탈염수(72 ml)를 부가하고 또 약 27℃의 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 그 고체를 수성 메탄올(108 ml; 물: 메탄올 1:1)로 세척하였다. 얻어진 고체는 약 50℃의 온도에서 약 5 시간 동안 건조시켜 14 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0381] 수율: 14.0 g (77%)

[0382] HPLC에 의한 순도: 99.83%

[0383] 불순물 B: 0.15% (HPLC에 의해)

[0384] HPLC에 의한 키럴 순도: 99.85%

[0385] 실시예 5: 보르테조밉의 제조 방법 및 정제:

[0386] 25-30℃에서 메탄올(174.5 ml) 중의 화학식(IX)의 화합물(10.25 g)의 교반되는 혼합물에, n-헵탄(205 ml) 및 이소부틸보론산(2.42 g)을 장입하였다. 이 반응 매스에 0.5N HCl(205 ml)를 교반하에서 장입하고 또 이 반응 매스를 25-30℃에서 1-2 시간 동안 유지시켰다. 반응 완료 후, n-헵탄 층을 분리하여 제거하였다. n-헵탄(205 ml

*2)을 수성 층에 장입하고 또 10-15분간 급격하게 교반하였다. n-헵탄 층을 분리하고 또 얻어진 수성 층은 진공하에서 농축하였다. 수성 층은 급격한 교반하에서 디클로로메탄 (205 ml)으로 추출하였다. 상기 추출 과정을 반복(205 ml)하며 또 얻어진 디클로로메탄층을 모으고 또 포화 중탄산나트륨 용액, 이어 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축하여 조 보르테조밉(5.8 g)을 얻었다.

[0387] HPLC에 의한 순도: 95.81%

[0388] HPLC에 의한 불순물 b: 0.34%

[0389] 정제 1: 톨루엔(40 ml) 중의 보르테조밉(5 g, 순도: 95.81 %) 및 5% 디클로로메탄을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 25 내지 35℃에서 2-3 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 진공하에서 여과하고, 톨루엔 중의 5% 디클로로메탄으로 세척하며 또 진공하 50℃에서 5 시간 동안 건조시켜 보르테조밉을 얻었다.

[0390] 수율: 4.2 g (84%)

[0391] HPLC에 의한 순도: 99.12%

[0392] HPLC에 의한 불순물 b: 0.31 %

[0393] 정제 2: 보르테조밉 (4.2 g, 순도 99.12%) 및 메탄올(12.6 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 교반하였다. 탈염수(12.6 ml)를 상기 반응 매스에 부가하고 약 27℃의 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 고체를 수성 메탄올(25.2 ml; 물: 메탄올 1:1)로 세척하였다. 모아진 고체를 약 50℃의 온도에서 약 5 시간 동안 건조하여 2.95 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0394] 수율: 2.95 g (70%)

[0395] HPLC에 의한 순도: 99.70%

[0396] HPLC에 의한 불순물 b: 0.2%

[0397] 키럴 순도: 99.83% (HPLC에 의함)

[0398] 실시예 6: 아세트산 에틸 및 톨루엔을 사용하여 보르테조밉을 정제하는 방법

[0399] 톨루엔(40 ml) 중의 보르테조밉(5.0 g, 순도: 96.0%) 및 5% 아세트산 에틸을 원형 바닥 플라스크에 넣었다. 이 반응 혼합물을 약 28℃의 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 그 고체를 톨루엔 (50 ml) 중의 5% 아세트산 에틸로 세척하였다. 얻어진 고체를 50℃에서 5 시간 동안 건조시켜 3.5 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0400] HPLC에 의한 순도: 99.28%

[0401] HPLC에 의한 이성질체 불순물: 0.55%

[0402] XRD 패턴: 도 8에 도시된 바와 같음.

[0403] 실시예 7: 이소프로필 알코올 및 디이소프로필 에테르를 사용한 보르테조밉의 정제 방법.

[0404] 보르테조밉 (1.0 g, 순도: 93.46%) 및 이소프로필 알코올(6.0 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 약 용해되도록 27℃에서 교반하였다. 얻어진 용액에 디이소프로필 에테르(20 ml)를 부가하고 또 약 26℃의 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과하고 또 그 고체를 디이소프로필 에테르(5 ml)로 세척하였다. 얻어진 고체를 약 15분간 흡입 건조시켜 400 mg의 표제 화합물을 얻었다.

[0405] HPLC에 의한 순도: 99.49%

[0406] HPLC에 의한 불순물: 0.18%

[0407] 실시예 8: 보르테조밉의 정제 방법

[0408] 보르테조밉(0.5 g, 이성질체 불순물 1.89%; 순도: 97.47%) 및 메탄올(1.5 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣었다. 얻어진 용액에 물(1.5 ml)을 부가하고 또 약 25℃의 온도에서 약 2시간 동안 교반하여다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 그 고체를 수성 메탄올(12 ml; 물 + 메탄올 1:1)로 세척하였다. 마지막으로, 얻어진 고체를 약 25℃의 온도에서 흡입 건조시켜 400 mg의 표제 화합물을 얻었다.

[0409] HPLC에 의한 순도: 99.35 중량%

[0410] HPLC에 의한 이성질체 불순물: 0.65 중량%.

[0411] 광학 회전: SOR (특이적 광학 회전): 5N HCl(농도: 1 %)의 매질을 기본으로 하여 25℃에서 -45.00°

[0412] SOR: 메탄올(농도: 1 %) 매질을 기본으로 하여 25℃에서 -43.82°

[0413] XRD 패턴: 도 1에 도시된 바와 같음

[0414] 실시예 9: 보르테조밉의 형태 A의 제조 방법

[0415] 보르테조밉(3.0 g, 순도 99.57%) 및 메탄올(9 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 25 내지 35℃에서 유지하였다. 얻어진 용액에 탈염수(9 ml)를 부가하고 약 27℃의 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 그 고체를 수성 메탄올(18 ml; 물:메탄올 1:1)로 세척하였다. 얻어진 고체를 약 50℃의 온도에서 약 5 시간 동안 건조시켜 2.0 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0416] XRD 패턴: 도 2에 도시된 바와 같음

[0417] 실시예 10: 본 발명의 예시적 저장 계 중에서 보르테조밉의 안정성 연구

[0418] 보르테조밉의 상이한 샘플을 2-8℃ 및 25℃, 60% 상대 습도(RH)의 저장 조건에서 저장 계(두께가 0.10 mm인 1개 폴리백에 포장된 다음 두께가 약 0.10 mm이고 또 외부 건조제를 함유하는 다른 폴리백으로 재포장됨)에서 저장하였다. 15일 후, 1개월 후(30일째), 2개월 후(60일째) 및 3개월 후(90일째) 각 샘플로부터 소량을 취하여 HPLC에 이해 순도를 확인하며 이를 각 샘플의 원래의 HPLC 크로마토그램(저장 기간 개시 이전)과 비교하였다. 각 샘플의 화학적 순도는 HPLC 크로마토그램에 의해 % 면적으로 얻으며 또 초기 값(저장 기간을 개시하기 이전)과 비교하였다. 결과를 하기 표 2에 요약한다.

표 2

[0419] 본 발명에 기재된 바와 같이 포장시 2-8℃ 및 25℃ 및 60% RH에 저장될 때 보르테조밉의 안정성

저장 조건	초기 순도	15일째 순도	30일째 순도	60일째 순도	90일째 순도
2-8℃에서 저장*	99.60%	99.59%	99.59%	99.65%	99.66%
25℃ 및 60% RH에서 저장**	99.58%	99.56%	99.60%	99.63%	99.54%

[0420] * 메탄올/물(형태 A)로부터

[0421] ** 아세트산 에틸로부터

[0422] 상기 결과는 본 발명에 의해 기재된 포장 조건을 이용함으로써 보르테조밉이 장기간 동안 그의 순도 함량을 유지하면서 안정화될 수 있음을 보여준다.

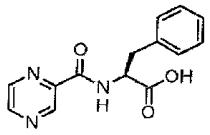
[0423] 실시예 11: 염기성 매질중의 보르테조밉의 수용액의 연구

[0424] 종래 기술에 기재된 반응 방법으로부터 보르테조밉의 수용액을 얻고 또 염기성 pH 10.5(2N NaOH 사용)으로 조정한 다음 25 내지 35℃에서 유지시켰다. 1 시간, 2 시간 및 3 시간 후 용액으로부터 소량을 취하고 또 HPLC에 의해 순도를 확인하고 또 초기 샘플의 원래 HPLC 크로마토그램(pH를 조절한 직후)과 비교하였다. 각 샘플의 순도는 HPLC 크로마토그램에 의해 % 면적으로 얻어지며 또 초기 순도값과 비교하였다. 결과를 하기 표 3에 요약한다.

표 3

시간 경과에 따른 염기성 매질 중의 보르테조밉의 분해

	초기	1시간 후	2시간 후	3시간 후
HPLC에 의한 화학적 순도	98.61%	98.24%	98.01%	97.77%
불순물 a	0.7899%	0.8924%	0.9587%	1.0229%
불순물 b	0.2991%	0.4005%	0.4746%	0.5418%

이때, 불순물 a는  이고 또

불순물 b는 보르테조밉의 RR 및 SS 부분입체이성질체의 조합물임.

[0425]

[0426] 상기 데이터로부터, 보르테조밉의 수용액을 염기성 조건 중 교반하에서 유지시킬 때, 상기 화합물의 순도는 연속적으로 감소되며 또 불순물의 함량은 시간이 경과함에 따라 점진적으로 증가함을 분명히 보여준다.

[0427] 실시예 12: 보르테조밉의 제조 방법 및 정제:

[0428] 25-30℃에서 메탄올(491.4 ml)중의 화학식(IX)의 화합물(27.3 g)의 교반되는 혼합물에 n-헵탄(546 ml) 및 이소부틸보론산(6.4 g)을 장입하였다. 이 반응 매스에 1.0N HCl (546 ml)을 교반하에서 장입하고 또 반응 매스를 25-30℃에서 1-2 시간 동안 유지하였다. 반응 완료 후, n-헵탄 층을 분리하여 제거하였다. 이 수성층에 n-헵탄(546 ml *2)을 장입하고 또 10-15분간 급격하게 교반하였다. n-헵탄층을 분리하고 또 얻어진 수성층은 진공하에서 농축하여 메탄올을 제거하였다. 이 수성 층을 급격한 교반하에서 디클로로메탄(546 ml)로 추출하였다. 이 추출 과정을 디클로로메탄(546 ml x 2)을 사용하여 반복하고 또 얻어진 디클로로메탄 층을 모으고 또 포화 중탄산나트륨 용액에 이어 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 진공하에서 농축하여 조 보르테조밉(19.0 g)을 얻었다.

[0429] HPLC에 의한 순도: 96.66%

[0430] HPLC에 의한 이성질체 불순물: 0.46%

[0431] 정제 1: 톨루엔(136 ml) 중의 보르테조밉 (17 g, 순도: 96.66%) 및 5% 아세트산 에틸을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 25 내지 35℃에서 2-3 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 진공하에서 여과하고, 톨루엔 중의 5% 아세트산 에틸로 세척하며 또 진공하의 50℃에서 5 시간 동안 건조시켜 보르테조밉을 얻었다.

[0432] 수율: 14.0 g (82.3%)

[0433] HPLC에 의한 순도: 98.61 %

[0434] HPLC에 의한 불순물: 0.34 %

[0435] 정제 2: 보르테조밉 (14 g, 순도 98.61 %) 및 메탄올(42 ml)을 원형 바닥 플라스크에 넣고 또 교반하였다. 이 반응 매스를 소결 깔때기를 통하여 여과하고 또 메탄올(14 ml)로 세척하였다. 그 여액을 원형 바닥 플라스크에 장입하고 또 상기 반응 매스에 탈염수(56 ml)를 부가하고 또 약 27℃의 온도에서 약 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 현탁액을 여과하고 또 고체를 수성 메탄올(84 ml, 물: 메탄올 1:1)로 세척하였다. 얻어진 고체를 약 50℃의 온도에서 약 5시간 동안 건조시켜 8.5 g의 표제 화합물을 얻었다.

[0436] 수율: 8.5 g (60%)

[0437] HPLC에 의한 순도: 99.84%

[0438] HPLC에 의한 불순물: 0.12%

[0439] HPLC 분석

[0440] **방법 A** (화학적 순도에 대해)

[0441] 화학적 순도에 대한 보르테조밉 샘플의 HPLC 측정은 워터스 대칭 실드(Waters symmetry shield) RP-18, 250 X 4.6 mm ID, 5㎛ 입자 크기 및 270nm에서 동작하는 UV 검출기를 구비한 워터스 시스템(Waters system)을 이용하여 실시하였다. 이하의 이동상을 이용하여, 유동 속도 1.0 ml/분, 작용 시간 55분으로 분석을 실시하였다.

[0442] 이동상 A: 700 ml 물, 300 ml 아세토니트릴 및 1 ml 포름산을 혼합하고, 여과하며, 탈기시킨다.

[0443] 이동상 B: 800 ml 아세토니트릴, 200 ml 물 및 1 ml 포름산을 혼합하고, 여과하며, 탈기시킨다.

용출: 구배 프로그램

[0444]

시간	% A	% B
0	100	0
15	100	0
30	0	100
45	0	100
47	100	0
55	100	0

[0445] **방법 B** (키럴 순도에 대해)

[0446] 키럴 순도에 대한 보르테조밉 샘플의 HPLC 측정은 아밀로오스 트리스(3,5 디메틸페닐 카바메이트) 250 x 4.6 (키럴팩 AD-H), 5 ㎛ 실리카겔 상에 코팅됨, 및 270nm에서 동작하는 UV 검출기를 구비한 워터스 계(Waters system)를 이용하여 실시하였다. 이하의 이동상을 이용하여, 유동 속도 1.0 ml/분, 작용 시간 25분으로 분석을 실시하였다.

[0447] 이동상: n-헥산, 이소프로필 알코올 및 무수 알코올을 8:1:1 비율로 혼합.

[0448] 상기 방법으로 분리한 보르테조밉의 입체 이성질체 및/또는 불순물은 상대적 체류 시간 (RRT)에 의해 특징화된다. RRT는 HPLC 크로마토그램에서 보르테조밉의 체류 시간에 대하여 불순물이 검출되는 체류 시간을 고려하여 산출할 수 있다. 분석 결과를 하기 표 4 및 5에 묘사한다.

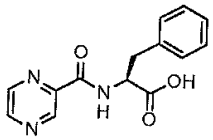
표 4

방법 A (HPLC에 의한 화학적 순도)

일련번호	불순물의 RRT	실시예 9	실시예 12
1	~0.36	N.D.	N.D.
2	~0.41	0.01	N.D.
3	~0.46	N.D.	N.D.
4	~0.59	N.D.	N.D.
5	~0.88*	N.D.	N.D.
6	~1.23**	0.10	0.12
7	~1.51	N.D.	N.D.
8	~1.59	N.D.	N.D.
9	~1.70	0.02	N.D.
10	~1.89	N.D.	0.02
11	~2.00	N.D.	0.01
12	~2.25	N.D.	0.01
13	~2.47	N.D.	N.D.
14	~2.70	N.D.	N.D.

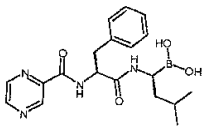
N.D.: 검출되지 않음

* 는 다음 화학식의 불순물 a를 나타낸다:

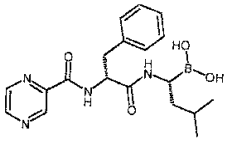


** 는 다음 화학식의 화합물을 포함하는 보르테조밉의 부분입체이성질체 혼합물인 불순물 b를 나타낸다:

(S,S)- 이성질체



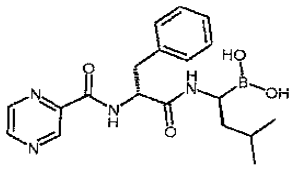
(R,R)- 이성질체



[0449]

[0450] 다른 이성질체 불순물을 갖는 보르테조밉의 부분입체이성질체 불순물, 즉,

(R,S)- 이성질체:



[0451] 는 키럴 HPLC 방법(방법 B)에 의해 분리할 수 있고 또 이들의 RRT는 하기 표 5에 요약한다.

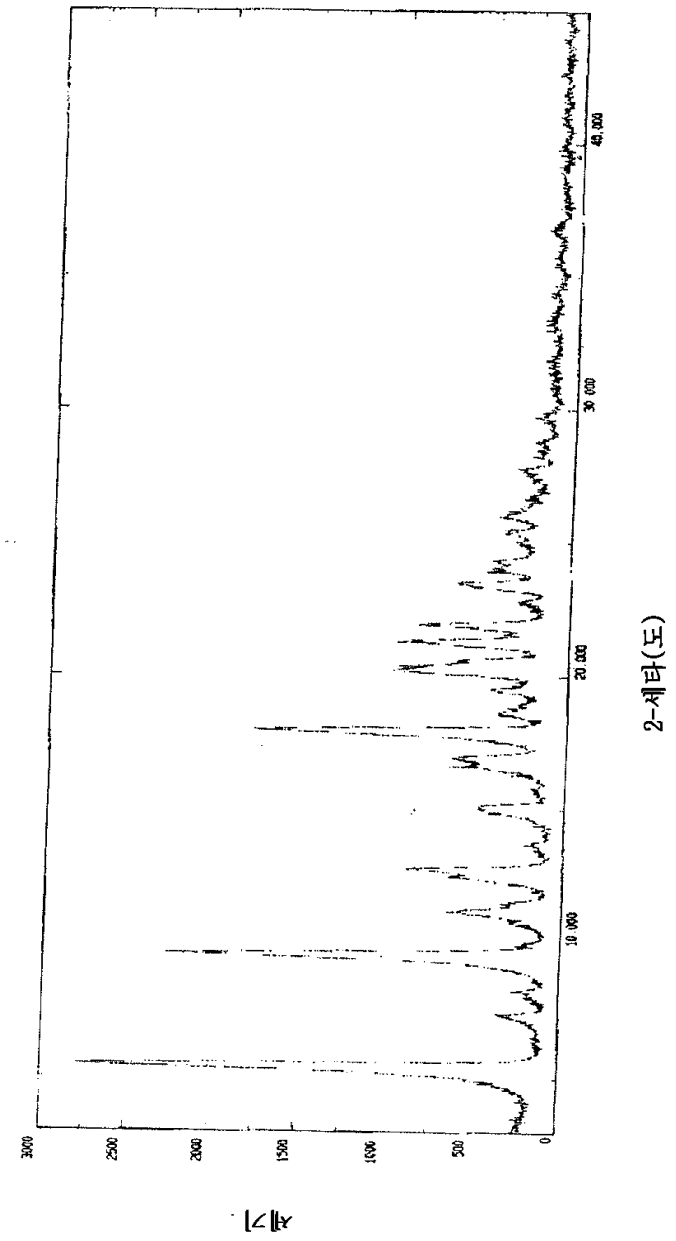
표 5

[0452] 방법 B (HPLC에 의한 키럴 순도)

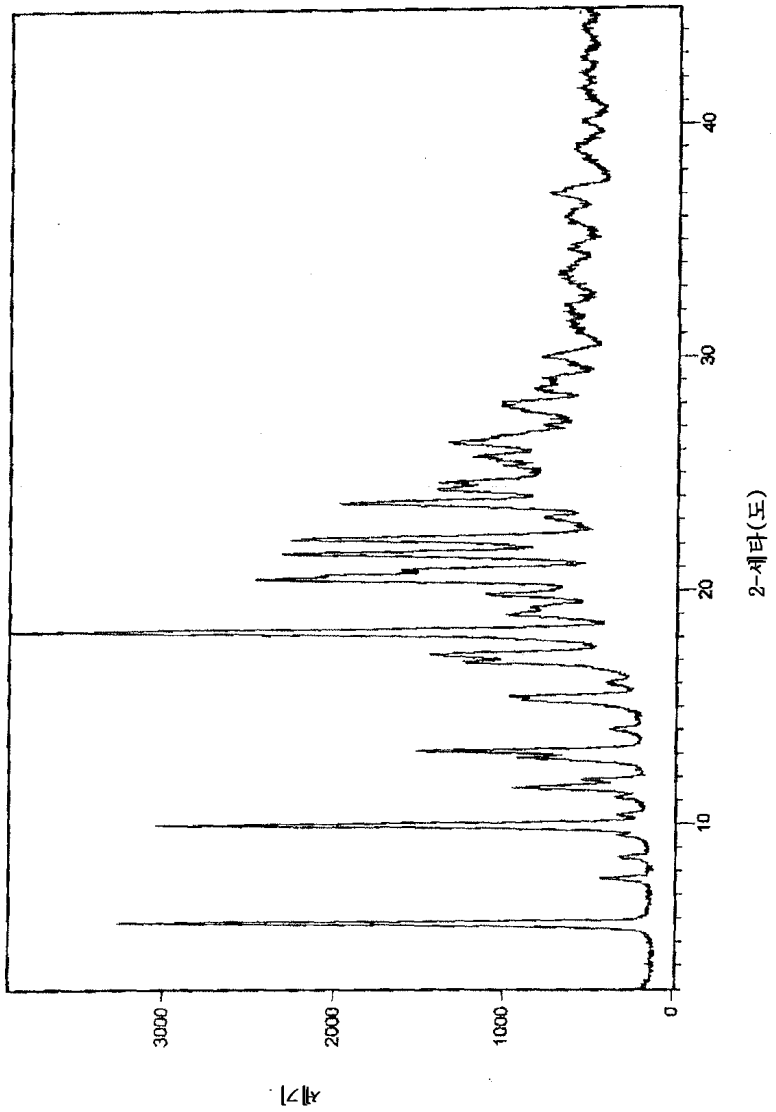
일련번호	키럴 불순물의 RRT	명칭	실시예 5	실시예 12
1	~1.18	(S,S-이성질체)	0.13%	0.11%
2	~1.35	(R,S-이성질체)	ND	ND
3	~1.54	(R,R-이성질체)	0.03%	0.02%
4	~1.00	(S,R-이성질체) 또는 보르테조밉	99.83	99.88

도면

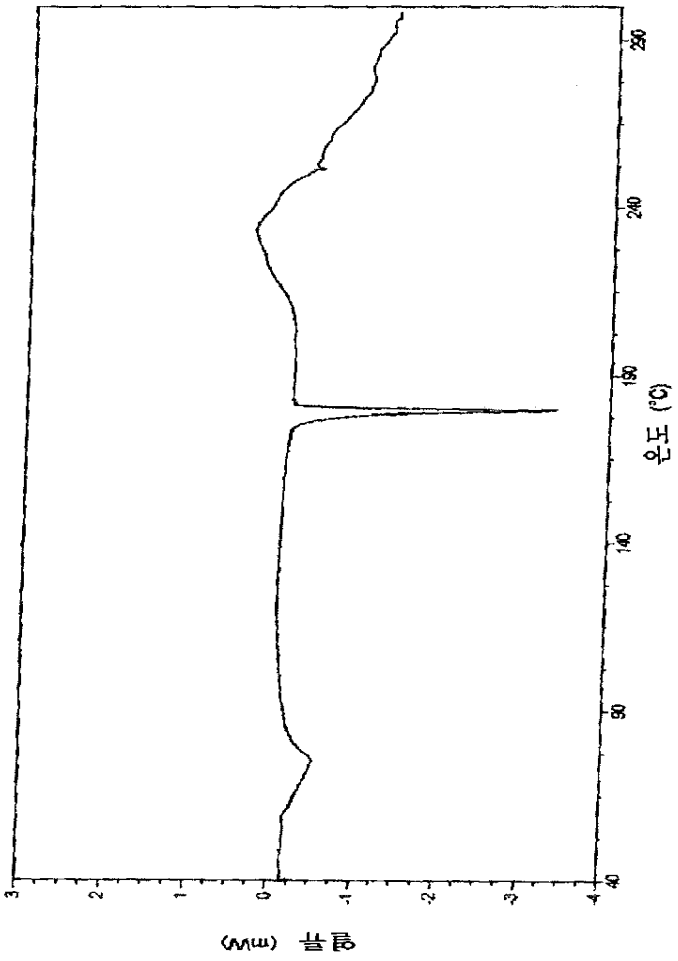
도면1



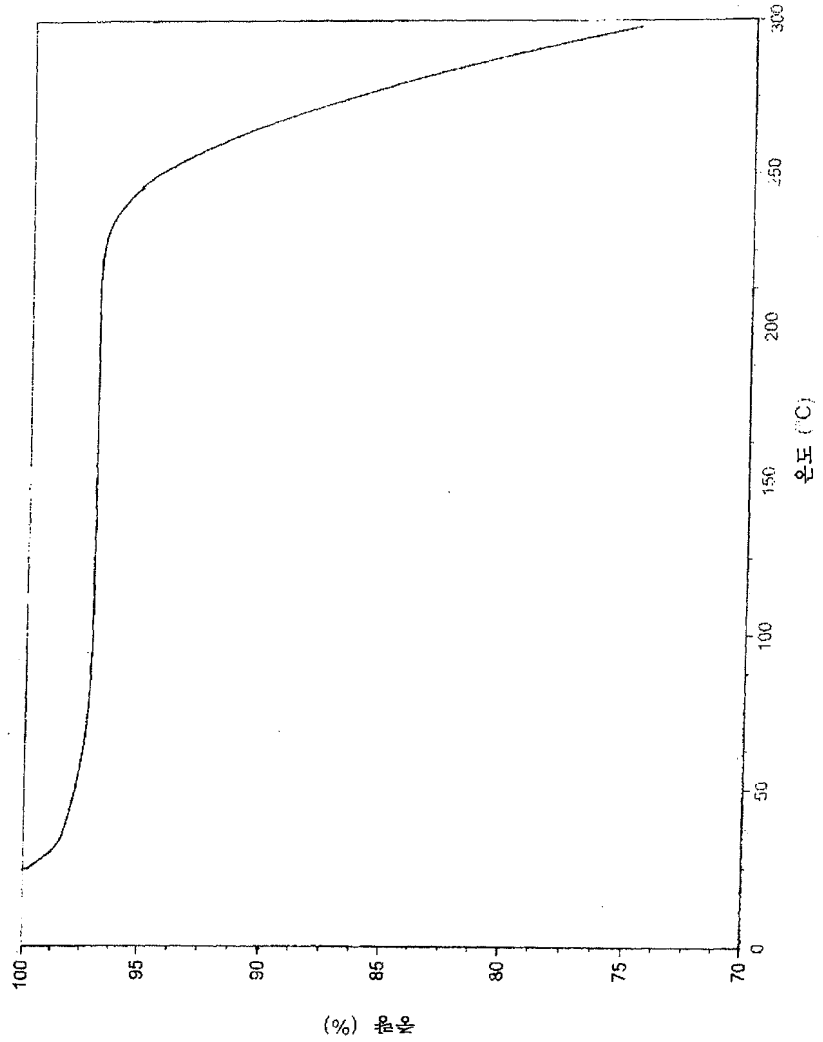
도면2



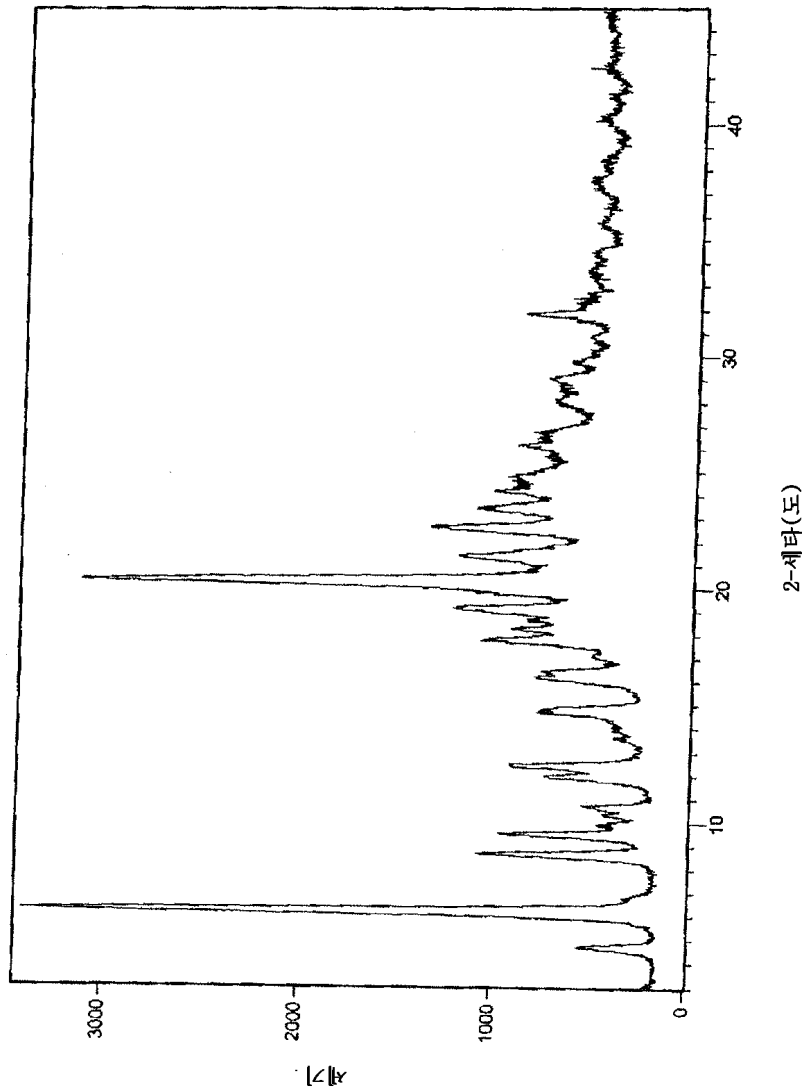
도면3



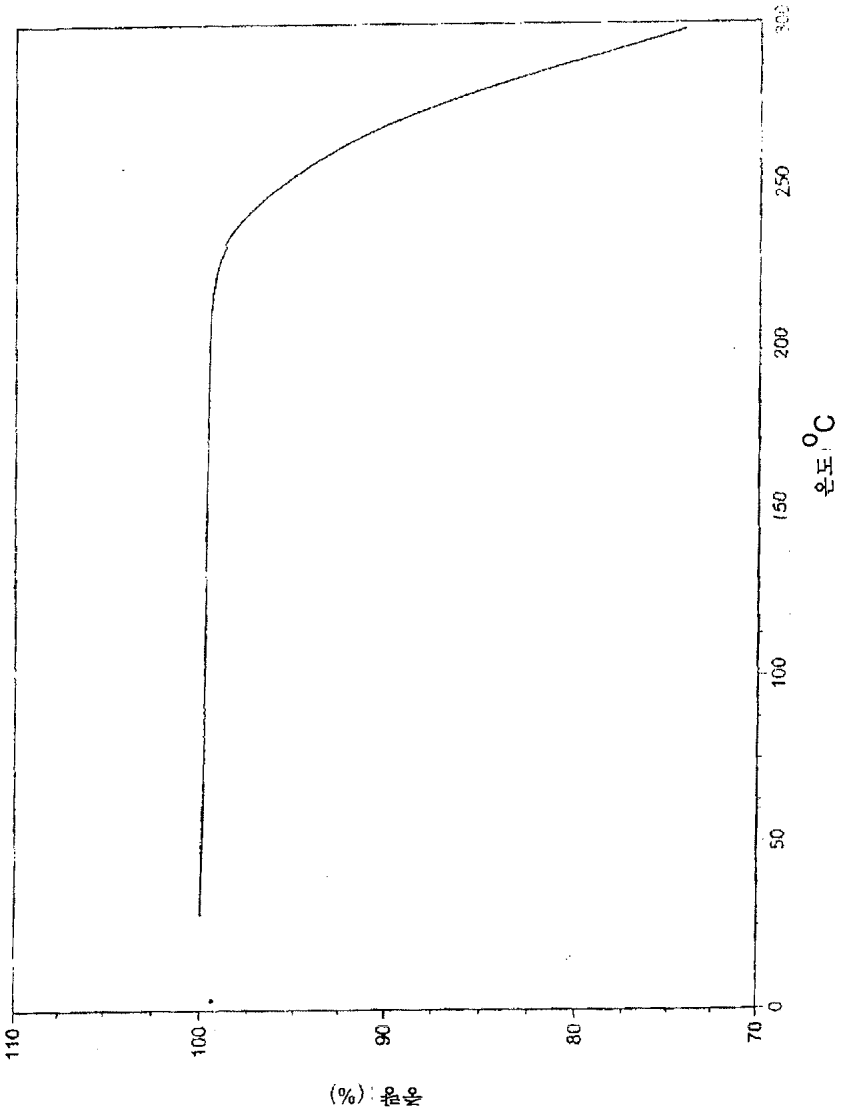
도면4



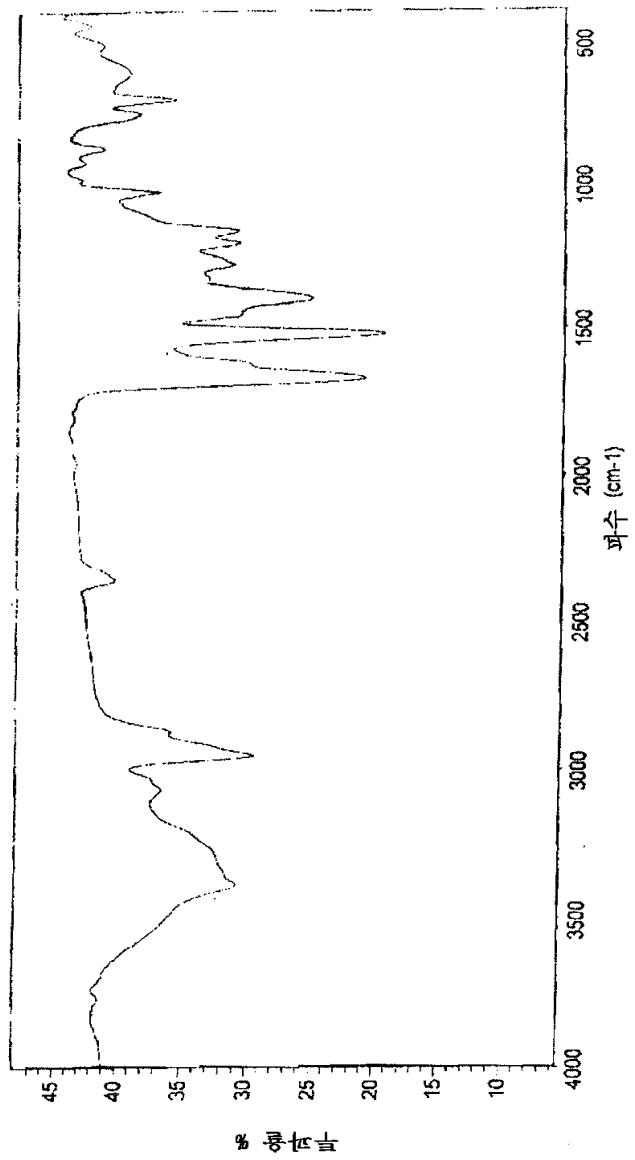
도면5



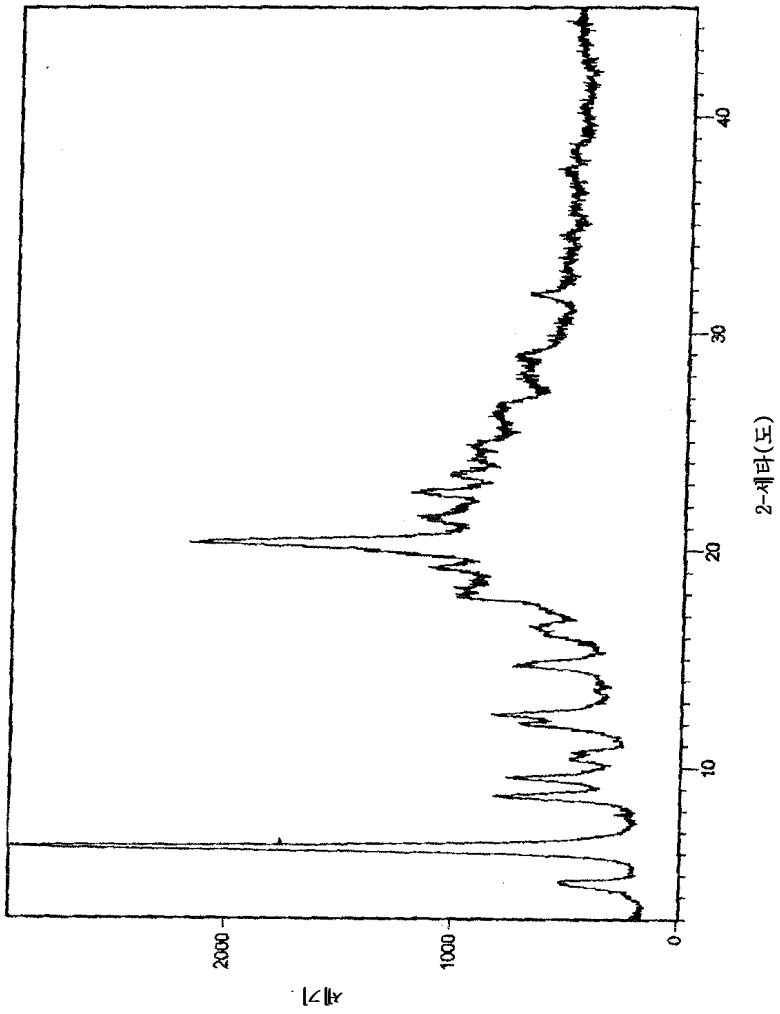
도면6



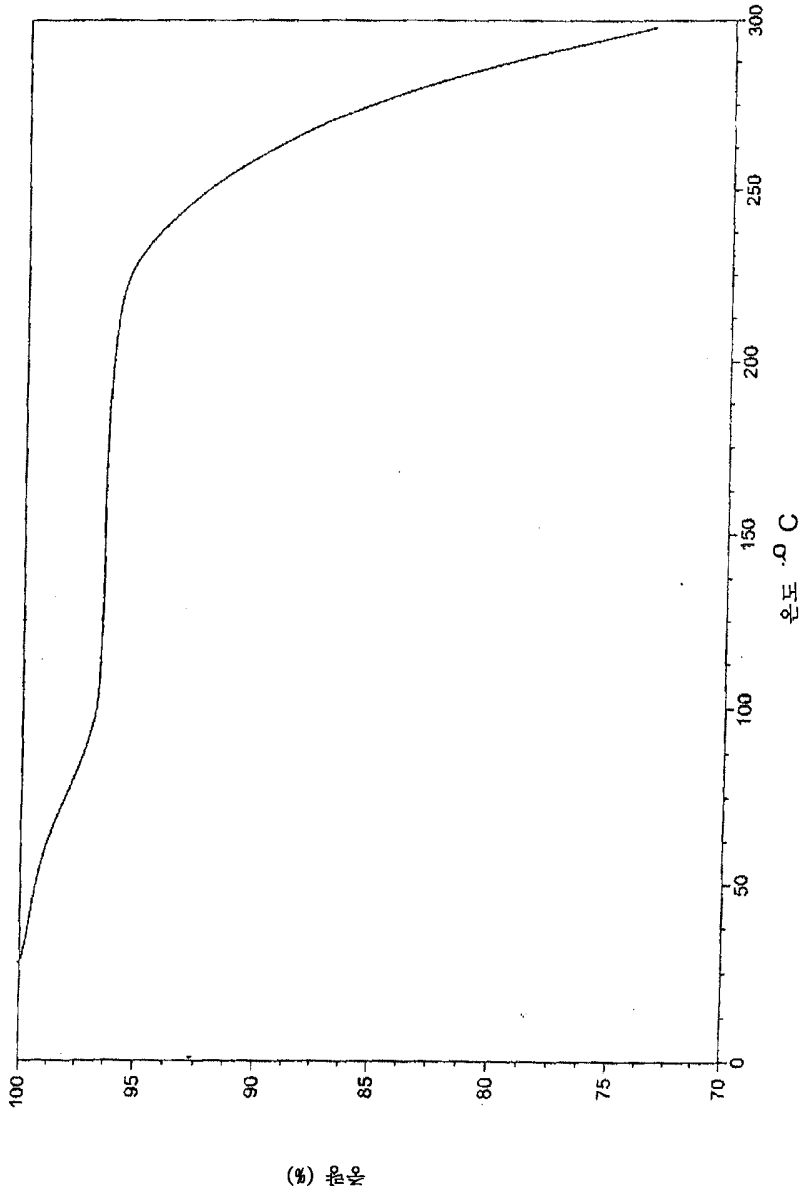
도면7


투과율 %
45
40
35
30
25
20
15
10
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
파수 (cm-1)

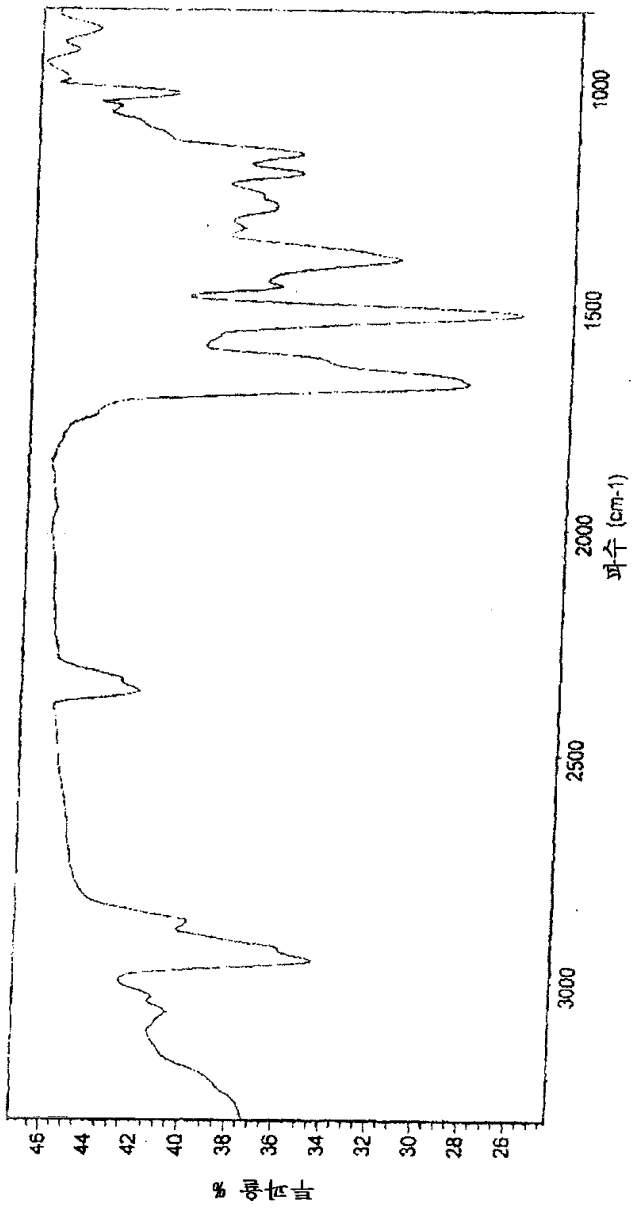
도면8



도면9



도면10


투과율 %
46
44
42
40
38
36
34
32
30
28
26
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)