



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월17일

(11) 등록번호 10-2033802

(24) 등록일자 2019년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 473/00 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7011619
- (22) 출원일자(국제) 2012년10월03일
 심사청구일자 2017년09월29일
- (85) 번역문제출일자 2014년04월29일
- (65) 공개번호 10-2014-0090170
- (43) 공개일자 2014년07월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/000441
- (87) 국제공개번호 WO 2013/052094
 국제공개일자 2013년04월11일
- (30) 우선권주장
 61/544,950 2011년10월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020030022295 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
- (72) 발명자
 콜비, 테니스, 에이.
 미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 몬테레이 불라바드 460 아파트먼트 넘버201
 마틴스, 앤드류, 앤쏘니
 캐나다 티6알 2제이7 알버타 에드몬톤 칼슨 클로즈 124
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 김영

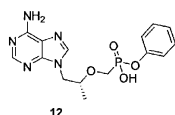
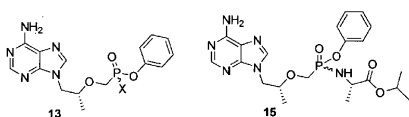
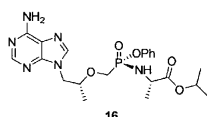
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 항-바이러스 뉴클레오타이드 유사체의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 16)을 단리하는 방법, 중간체 화합물 13 및 15를 높은 부분입체이성질체 순도로 제조하는 방법, 중간체 화합물 12를 제조하는 방법을 개시하며, 9-{(R)-2-[(S)-{[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌은 항-바이러스 특성을 갖는다.



(72) 발명자

로버츠, 벤자민, 제임스

미국 94403 캘리포니아주 샌마테오 36쓰 애비뉴 49
아파트먼트 22

스콧, 로버트, 윌리엄

미국 94401 캘리포니아주 샌마테오 더블유. 엘스워
쓰 코트 449

화이트, 니콜, 에스.

미국 94403 캘리포니아주 샌마테오 알라메다 데 라
스 풀가스 1919 아파트먼트 26

명세서

청구범위

청구항 1

a) 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 tert-부틸 에테르, 톨루엔, 아세토니트릴 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매;

b) 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌

을 포함하는 용액을, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔; 7-메틸-1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔; 테트라메틸구아니딘; 베르케이드(Verkade) 염기; 금속 탄산염; 금속 페녹시드; 플루오라이드 이온 공급원과 조합된 PhOTMS; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 염기로 처리하는 단계를 포함하는,

9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌의 선택적 결정화 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 용액이 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌의 하나 이상의 시드 결정을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 용매가 아세토니트릴을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 염기가 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 용액이 페놀을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

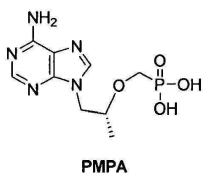
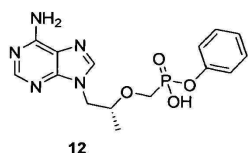
삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

하기 PMPA를, 트리알킬아민; 2-메틸이미다졸; 디메틸아미노피리딘 (DMAP); 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN); 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU); 피리딘; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 염기의 존재하에 트리페닐포스파이트로 처리하여 하기 화합물 12를 제공하는 것을 포함하는, 하기 화합물 12의 제조 방법.



청구항 15

제14항에 있어서, PMPA를, 아세트니트릴, N-메틸피롤리돈 (NMP), 디클로로에탄, 피리딘, 알킬 아세테이트, 디알킬 에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중 트리에틸아민 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에 트리페닐포스파이트로 처리하여 화합물 12를 제공하는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, PMPA를 20℃ 내지 82℃ 범위의 온도에서 아세트니트릴 중 트리페닐포스파이트로 처리하는 것인 방법.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

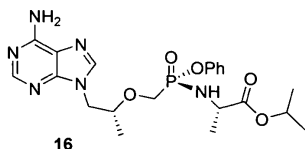
[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2011년 10월 7일자 출원된 미국 가특허출원 제61/544,950호의 우선권 이익을 주장하며, 이 출원의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 관련 기술 기재

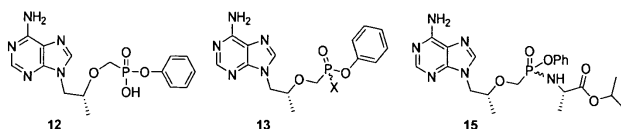
[0004] 미국 특허 제7,390,791호 및 제7,803,788호 (각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)는 요법에 유용한 특정 포스포네이트 뉴클레오타이드 유사체 전구약물을 기재하고 있다. 그와 같은 한 가지 전구약물은 9-((R)-2-(((S)-[[(S)-1-(이소프로폭시)카르보닐]에틸]아미노)페녹시)포스포닐)메톡시]프로필]아데닌 (화합물 16)이다.



[0005]

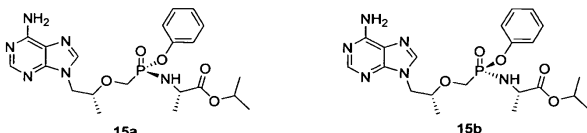
[0006] 이 화합물은 또한 케미컬 앱스트랙트 (Chemical Abstract) 명칭인 L-알라닌, N-[(S)-[(1R)-2-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-1-메틸에톡시]메틸]페녹시포스포닐]-1-메틸에틸 에스테르로도 알려져 있다. 미국 특허 제7,390,791호 및 제7,803,788호는 또한 이 화합물의 모노푸마레이트 형태 및 그의 제조 방법을 개시하고 있다 (예를 들어, 실시예 4 참조).

[0007] 화합물 12, 화합물 13 (여기서, X는 할로임), 및 화합물 15는 화합물 16을 제조하는데 유용한 합성 중간체이다.



[0008]

[0009] 화합물 15는 인 중심에서의 부분입체이성질체의 혼합물로서 표시된다. 화합물 15의 혼합물을 구성하는 두 가지 부분입체이성질체는 화합물 15a 및 15b로 표시된다. 이성질체 15a는 구조상 화합물 16과 동일하다.



[0010]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 현재, 화합물 12, 13, 15 및 16의 개선된 제조 방법에 대한 요구가 있다. 특히, 화합물 13, 15 및 16을 높은 부분입체이성질체 순도로 제조하는 개선된 방법에 대한 요구가 있다. 그러한 개선된 방법은 현재 사용되고 있는 방법보다 더 높은 수율을 제공하거나, 수행하기가 더 용이하거나, 비용이 더 적게 들거나 덜 독성인 시약을 사용할 것이다.

과제의 해결 수단

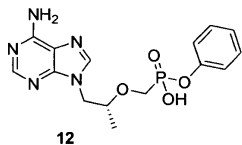
[0012] 발명의 개요

[0013]	결정화-유도	동적	분할을	이용하여
<p>9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시}프로필}아데닌 (화합물 16)을 단리하는 개선된 방법; 화합물 13 및 15를 높은 부분입체이성질체 순도로 제조하는 개선된 방법; 및 화합물 12를 제조하는 개선된 방법이 기재되어 있다.</p>				

[0014] 따라서, 하나의 실시양태에서, a) 적합한 용매; b) 적합한 염기; c) 부분입체이성질체 혼합물 9- $\{(R)-2-[(R,S)-\{(S)-1-(\text{이소프로폭시카르보닐})\text{에틸}\})\text{아미노}\}\text{페녹시포스포닐}\}\text{메톡시}\}\text{프로필}\}\text{아데닌}$; 및 임의로, d) 9- $\{(R)-2-[(S)-\{(S)-1-(\text{이소프로폭시카르보닐})\text{에틸}\})\text{아미노}\}\text{페녹시포스포닐}\}\text{메톡시}\}\text{프로필}\}\text{아데닌}$ 의 하나 이상의 시드 결정을 포함하는 용액을, 9- $\{(R)-2-[(S)-\{(S)-1-(\text{이소프로폭시카르보닐})\text{에틸}\})\text{아미노}\}\text{페녹시포스포닐}\}\text{메}$

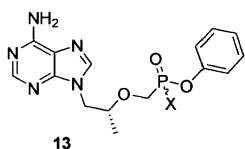
특시]프로필}아데닌의 선택적 결정화를 제공하는 조건에 적용하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, 하기 화합물 12의 톨루엔 용액을 티오닐 클로라이드로 처리하여 화합물 13 ($X = Cl$)을 제공함으로써 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 화합물 13을 제조하는 방법이 제공된다.



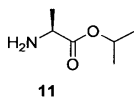
[0016]

[0017] 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 하기 화합물 13을 부분입체이성질체 (화합물 16; 즉, 이성질체 15a) 순도가 약 90% 이상인 화합물 15를 제공하는 조건하에 하기 아민 11로 처리하는 것을 포함하는, 부분입체이성질체 (화합물 16) 순도가 약 90% 이상인 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)의 제조 방법이 제공된다.



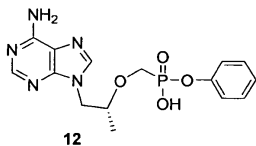
[0018]

[0019] (여기서, X는 할로임)

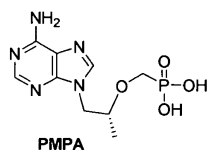


[0020]

[0021] 또 다른 실시양태에서, 하기 PMPA를 적합한 염기의 존재하에 트리페닐포스파이트로 처리하여 하기 화합물 12를 제공하는 것을 포함하는, 하기 화합물 12의 제조 방법이 제공된다.



[0022]



[0023]

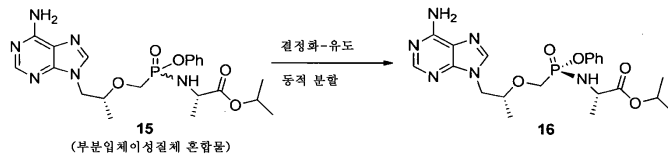
[0024] 또한, 본 명세서에 개시된 신규 방법 및 중간체가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 라디칼, 치환기 및 범위와 관련하여 하기 주어진 특성의 값들은 단지 예시를 위한 것으로서, 라디칼 및 치환기에 대하여 정의된 다른 값 또는 정의된 범위 내의 다른 값들을 배제하는 것이 아니다.

[0026] 결정화-유도 동적 분할에 의한 화합물 16의 제조

[0027] 하나의 실시양태에서, 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)의 결정화-유도 동적 분할을 수행하여 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 16)을 제공하는 방법이 제공된다.



[0028]

[0029]

그러한 방법은 a) 적합한 용매; b) 적합한 염기; c) 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌; 및 임의로, d) 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌의 하나 이상의 시드 결정을 포함하는 용액을, 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스포닐)메톡시]프로필}아데닌의 선택적 결정화를 제공하는 조건하에, 인 중심에서의 에피머화를 일으키는 조건에 적용하는 것을 포함한다.

[0030]

결정화는 임의의 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 결정화는 비양성자성 유기 용매 또는 그의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 비양성자성 유기 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 tert-부틸에테르, 톨루엔 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴을 포함한다.

[0031]

분할은 임의의 적합한 염기 존재하에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 분할은 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔(DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(DBU), 7-메틸-1,5,7-트리아자비시클로[4.4.0]데스-5-엔(MTBD), 테트라메틸구아니딘, 베르케이드(Verkade) 염기(예를 들어, 2,8,9-트리아이소프로필-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸 및 2,8,9-트리아이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비시클로[3.3.3]운데칸), 금속 탄산염(예를 들어, M_xCO_3), 금속 페녹시드(M^+OPh), 플루오라이드 이온 공급원과 조합된 PhOTMS(예를 들어, R_4N^+F), TASF(트리스(디메틸아미노)술포늄 디플루오로트리메틸실리케이트), 또는 TBAT(테트라부틸암모늄 트리페닐디플루오로실리케이트)(각 M은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속과 같은 적합한 금속이고, 각 R은, 예를 들어 (C_1-C_6) 알킬임), 및 이들의 혼합물로부터 선택된 염기의 존재하에 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 실시양태에서, 염기는 DBU이다.

[0032]

분할은 임의의 적합한 온도에서 수행될 수 있으며, 예를 들어 약 0°C 내지 약 50°C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 하나의 구체적인 실시양태에서, 분할은 약 20°C에서 수행될 수 있다.

[0033]

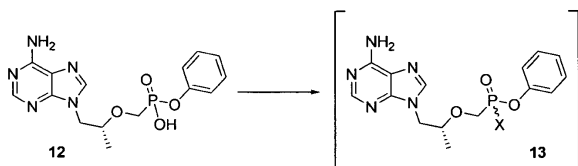
하나의 구체적인 실시양태에서, 분할은 페놀의 존재하에 수행된다.

[0034]

출발 부분입체이성질체 혼합물 중 화합물 16의 백분율은 약 0% 내지 약 99% 범위일 수 있다. 본 발명의 하나의 실시양태에서, 출발 부분입체이성질체 혼합물 중 화합물 16의 백분율은 약 0% 내지 약 20% 범위이다. 하나의 실시양태에서, 출발 부분입체이성질체 혼합물 중 화합물 16의 백분율은 약 20% 내지 약 99% 범위이다. 하나의 실시양태에서, 출발 부분입체이성질체 혼합물 중 화합물 16의 백분율은 약 50% 내지 약 99% 범위이다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 16의 부분입체이성질체 순도는 약 90%, 약 95%, 약 97% 또는 약 99% 이상이다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 16은 임의의 부분입체이성질체 불순물을 1% 미만으로 함유한다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 16은 임의의 검출가능한 부분입체이성질체 불순물을 함유하지 않는다.

[0035]

높은 부분입체이성질체 순도의 화합물 13의 제조



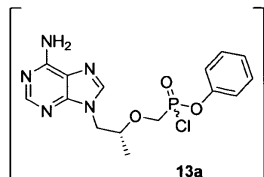
[0036]

[0037]

부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 화합물 13(X는 할로임)은 화합물 12를 적합한 할로젠화제로 처리하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 13은 화합물 12를 할로젠화제, 예컨대 티오닐 클로라이드($SOCl_2$), 옥살릴 클로라이드($C_2O_2Cl_2$), 삼염화인(PCl_3), 클로로트리페닐포스포란 염, 티오닐 브로마이드($SOBr_2$), 옥살릴 브로마이드($C_2O_2Br_2$), 삼브로민화인(PBr_3), 또는 브로모트리페닐포스포란 염으로 처리하여 제조될 수 있다. 반응은

적합한 유기 용매 중 적합한 온도 (예를 들어, -20℃ 내지 약 100℃ 범위의 온도)에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 톨루엔, 클로로벤젠, 1,2-디클로로에탄, 1,4-디옥산, 술폴란 및 트리클로로에틸렌, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

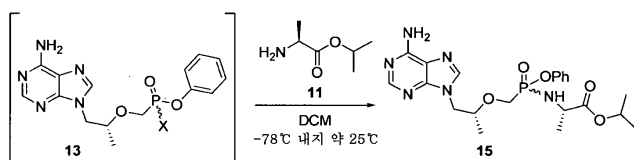
[0038] 하나의 실시양태에서, 화합물 12는 약 22℃ 내지 약 110℃의 온도에서 톨루엔 중 티오닐 클로라이드로 처리되어 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 하기 화합물 13a를 제공한다:



[0039]

[0040] 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 13a의 부분입체이성질체 순도는 약 90%, 약 95%, 약 97% 또는 약 99% 이상이다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 13a는 임의의 부분입체이성질체 불순물을 1% 미만으로 함유한다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 13a는 임의의 검출가능한 부분입체이성질체 불순물을 함유하지 않는다.

[0041] 높은 부분입체이성질체 순도의 화합물 15의 제조



[0042]

[0043] 화합물 15는 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 화합물 13 (X는 할로임)을, 특이적 이성질체 15a (본 명세서에서 화합물 16으로도 지칭됨)에 대한 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 화합물 15를 제공하는 조건하에 아민 11로 처리하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 15는 화합물 13을 적합한 온도 (예를 들어, 약 -78℃ 내지 약 25℃ 범위의 온도)에서 적합한 유기 용매 중 아민 11로 처리하여 제조될 수 있다. 적합한 용매는 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 톨루엔, 클로로벤젠, 술폴란 및 이소프로필 아세테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 반응은 통상적으로는 적합한 염기, 예를 들어 트리에틸아민 ((C₂H₅)₃N), *N,N*-디이소프로필에틸아민 ([(CH₃)₂CH]₂NC₂H₅), 또는 1,8-비스(디메틸아미노)-나프탈렌 (양성자 스폰지, C₁₄H₁₈N₂)의 존재하에 수행될 수 있다. 반응 후, 생성된 물질을 적합한 세척제, 예를 들어 일염기성 인산나트륨 (NaH₂PO₄), 중탄산칼륨 (KHCO₃), 시트르산 (C₆H₈O₇), 또는 중탄산나트륨 (NaHCO₃)의 수용액으로 세척할 수 있다. 생성된 유기 용액을 적합한 건조제, 예를 들어 황산나트륨, 황산마그네슘, 또는 염화칼슘 상에서 건조시켜 부분입체이성질체 (화합물 16) 순도가 약 90% 이상인 화합물 15를 제공할 수 있다.

[0044] 하나의 실시양태에서, 부분입체이성질체 순도가 약 90% 이상인 화합물 13 (X는 클로로임)을 트리에틸아민의 존재하에 -25℃ 내지 25℃의 온도에서 디클로로메탄 중 아민 11로 처리하였다. 이어서, 생성된 반응 혼합물을 일염기성 인산나트륨 (NaH₂PO₄) 및 중탄산칼륨 (KHCO₃)을 함유하는 수용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 부분입체이성질체 (화합물 16) 순도가 약 90% 이상인 화합물 15를 수득한다. 하나의 실시양태에서, 출발 화합물 13과 생성된 화합물 15의 부분입체이성질체 순도는 약 95% 또는 97% 이상이다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 15는 화합물 16을 부분입체이성질체 순도 약 90%, 약 95%, 약 97%, 또는 약 99% 이상으로 함유한다. 하나의 실시양태에서, 최종 화합물 15는 임의의 부분입체이성질체 불순물을 1% 미만으로 함유한다.

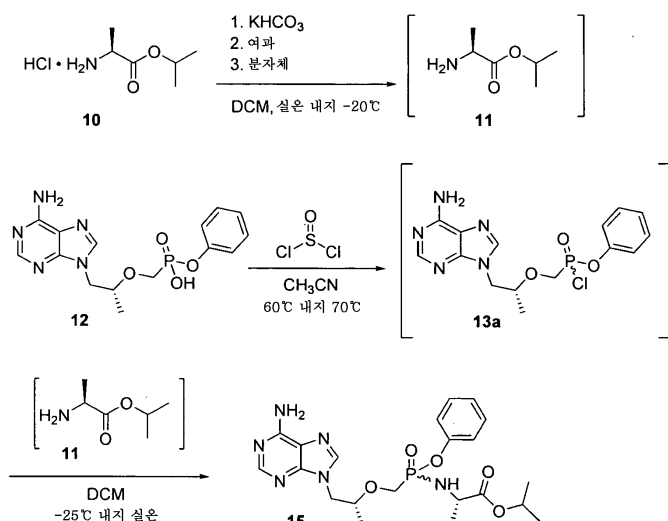
[0045] 화합물 12의 제조

[0046] 화합물 12는 미국 특허 제7,390,791호에 기재된 바에 따르거나 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, PMPA를 적합한 염기의 존재하에 트리페닐포스파이트로 처리하여 화합물 12를 제공하는 것을 포함하는 화합물 12의 제조 방법이 제공된다. 반응은 통상적으로 적합한 용매, 예를 들어 아세토니트릴, *N*-메틸피롤리돈 (NMP), 디클로로에탄, 피리딘, 알킬 아세테이트 (예를 들어, 에틸 아세테이트), 또는 디알킬 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르), 또는 이들의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 반응은 통상적으로 또한 적합한 염기의 존재하에, 예를 들어 트리알킬아민 (예를 들어, 트리에틸아민), 2-메틸이미다졸, 디메틸아미노피리딘

(DMAP), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 또는 피리딘, 또는 이들의 혼합물의 존재하에 수행될 수 있다. 반응은 통상적으로 또한 적합한 온도, 예를 들어 약 20℃ 내지 약 120℃ (예를 들어, 약 20℃ 내지 약 82℃)의 온도에서 수행될 수 있다. 하나의 특별한 실시양태에서, PMPA는 아세토니트릴 중 트리에틸아민 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에 약 80℃에서 트리페닐포스파이트로 처리되어 화합물 12를 제공한다.

[0047] 다음은 비제한적, 예시적 실시예다.

[0048] 실시예 1 : 부분입체이성질체 혼합물 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)의 제조



[0049]

[0050] a. 화합물 11의 제조: 이소프로필 L-알라닌 에스테르 히드록로라이드 (화합물 10) (1 kg, 5.97 mol, 1.0 당량) 및 중탄산칼륨 (1.45 kg, 14.5 mol, 2.43 당량)을 DCM (4 kg) 중에서 10 내지 14시간 동안 최대 속도로 교반하였으며, 포트 온도를 19℃ 내지 25℃로 유지하였다. 혼합물을 여과하고, DCM (2 kg)으로 미리 세정하였다. 여액을 4 Å 분자체의 베드 상에서 용액의 물 함량이 0.05% 이하가 될 때까지 건조시켰다. 화합물 11을 함유하는 생성된 스톡 용액을 -20℃의 포트 온도로 냉각시키고, 추후 사용을 위해 보관하였다.

[0051] b. 화합물 13a의 제조: 아세토니트릴 (5.5 kg) 중 티오닐 클로라이드 (0.72 kg, 6.02 mol, 2.19 당량)의 용액에 60℃에서, 화합물 12 (1 kg, 2.75 mol, 1.00 당량)를 동일하게 10번으로 나누어 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 포트 온도를 70℃로 조정하고, 반응이 완결될 때까지 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 포트 온도를 40℃로 조정하고, 진공을 걸었다. 혼합물을 증류 건조시키고, 최대 자켓 온도 40℃를 유지하였다. 이어서, 건조 잔류물을 디클로로메탄 (30 kg)에 용해시키고, 포트 온도를 19℃ 내지 25℃로 조정하였다. 생성된 화합물 13a를 함유하는 슬러리를 추후 사용을 위해 보관하였다.

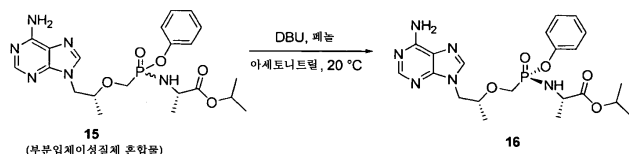
[0052] c. 화합물 15의 제조: 이소프로필 L-알라닌 에스테르 11 (4.82 당량)의 스톡 용액에 -25℃에서 화합물 13a (1.0 당량)를 함유하는 슬러리를 최소 2시간에 걸쳐 첨가하고, 포트 온도를 -10℃ 이하로 유지하였다. 이어서, 혼합물을 -10℃ 이하의 온도에서 적어도 30분 동안 유지시킨 후에, 습윤성 pH 시험지를 사용하여 pH를 검사하였다. pH가 4 미만인 경우에는, 트리에틸아민을 사용하여 pH 4 내지 7로 조정하였다. 이어서, 포트 온도를 실온 (19℃ 내지 25℃)으로 조정하였다. 다른 용기에서, 물 (16 kg) 중 일염기성 인산나트륨 (2.2 kg, 18 mol, 6.90 당량)의 용액을 따로 제조하였다. 일염기성 인산나트륨 용액의 반을 포스폰아미데이트 반응기에 채우고, 격렬하게 교반하였다. 층들을 정치시켜 분리하였다. 유기층을 나머지 반의 일염기성 인산나트륨 용액으로 세척하였다. 다른 용기에서, 물 (5.5 kg) 중 중탄산칼륨 (1.1 kg, 11 mol, 4.22 당량)의 용액을 제조하였다. 중탄산칼륨 용액의 반을 유기상에 채우고, 격렬하게 교반하였다. 층들을 정치시켜 분리하였다. 이어서, 유기층을 나머지 반의 중탄산칼륨 용액으로 세척한 다음, 마지막으로 물 (3.3 kg)로 세척하였다. 유기상을 취하여 약 6 L 부피로 증류시켰다. 생성된 용액을 물 함량에 대하여 분석하였다. 물 함량이 1.0%를 초과하는 경우, DCM을 채우고, 다시 약 6 L까지 증류시켰다. 용액의 물 함량이 약 1.0% 이하가 되었을 때, 포트 온도를 19℃ 내지 25℃로 조정하고, 스톡 용액을 DCM 중에 배출하여 부분입체이성질체 혼합물 9-[(R)-2-[(R,S)-[(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸]아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 – 1.33 (m, 12H), 3.62 – 3.74 (m, 1H), 3.86 – 4.22 (m, 5H), 4.30 – 4.44 (m, 1H), 4.83 – 5.10 (m, 1H), 6.02 (br s, 3H), 7.18 – 7.34 (m, 5H), 7.98 – 8.02 (m, 1H), 8.32 – 8.36 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ . 21.5, 22.9.

[0053]

[0054]

실시예 2: 부분입체이성질체 혼합물 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)의 결정화-유도 동적 분할에 의한 9-{(R)-2-[(S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 16)의 제조



[0055]

[0056]

아세토니트릴 중 22 중량% 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15) 용액 (2.3 kg 용액, 0.51 kg 화합물 15, 1.1 mol, 1 당량)을 오버헤드 교반기, 증류 장치 및 질소 유입구가 장착된 용기에 넣었다. 혼합물을 100 내지 300 mbar에서 45℃ 내지 55℃ 범위의 온도에 걸쳐 최종 농도 30 내지 35 중량%로 증류 농축시켰다. 이어서, 증류 장치를 제거하고, 용액을 20℃로 냉각시켰다. 용액에 2.0% 화합물 16을 시딩하고, 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 페놀 (9.9 g, 0.11 mol, 0.1 당량) 및 DBU (16 g, 0.11 mol, 0.1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 24시간 동안 또는 용액 중 화합물 16의 중량%가 12% 미만인 될 때까지 교반하였다. 슬러리를 0℃로 냉각시키고, 0℃에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 이소프로필 아세테이트:아세토니트릴 1:1 용액 (1.5 L)으로 0℃에서 세척하였다. 고체를 진공 오븐 중 50℃에서 건조시켜 0.40 kg의 화합물 16을 백색 고체로서 수득하였다 (80% 수율).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (m, 9H), 1.28 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 3.65 (dd, J = 13.1, 10.7, 1H) 4.00 (m, 4H), 4.33 (dd, J = 14.4, 3.1 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H) 6.00 (bs, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.33 (s, 1H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ . 20.8.

[0057]

[0058]

실시예 3: 높은 부분입체이성질체 순도의 화합물 13a의 제조

[0059]

톨루엔 (60 mL) 중 화합물 12 (10.0 g, 27.5 mmol, 1.00 당량)의 슬러리에 주위 온도에서 티오닐 클로라이드 (3.0 mL, 41 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 슬러리를 70℃로 가열하고, 반응 및 부분입체이성질체 농축이 HPLC (목표: 화합물 12의 화합물 13a로의 전환율 97.0% 초과, 화합물 13a의 부분입체이성질체 비율 90:10 초과)에 의해 완결된 것으로 확인될 때까지 48 내지 96시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공증류에 의해 농축 건조시키고, 건조 잔류물을 톨루엔 (50 mL)에 용해시켰다. 화합물 13a를 함유하는 생성된 슬러리를 추후 사용을 위해 주위 온도에서 보관하였다.

[0060]

실시예 4: 높은 부분입체이성질체 순도의 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)의 제조

[0061]

DCM (80 mL) 중 이소프로필 L-알라닌 에스테르 11 (4.50 당량)의 용액에 -25℃에서 톨루엔 (50 mL) 중 부분입체이성질체 순도가 90% 이상인 화합물 13a (1.00 당량)를 함유하는 슬러리를 최소 45분에 걸쳐 첨가하였으며, 내부 온도를 -20℃ 이하로 유지하였다. 이어서, 혼합물을 -20℃ 이하의 온도에서 30분 이상 유지하고, 습윤성 pH 시험지를 사용하여 pH를 검사하였다. pH가 4 미만인 경우, 트리에틸아민으로 pH 4 내지 7로 조정하였다. 포트 온도를 실온 (19℃ 내지 25℃)으로 조정하였다. 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고, 10% w/v 일염기성 인산나트륨 수용액 (2 x 50 mL), 15% w/v 중탄산칼륨 수용액 (2 x 20 mL) 및 물 (50 mL)로 순차적으로 세척하였다. 최종 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 다음, 진공하에 농축시켜 점성 황갈색 오일을 수득하였다. 오일을 톨루엔/아세토니트릴 (4:1) (50 mL)에 용해시키고, 용액에 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (약 1 mg, 99:1 부분입체이성질체 비율)을 시딩하고, 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케익을 톨루엔/아세토니트릴 (4:1) (15 mL)로 세척하고, 진공 오븐 중 40℃에서 16시간 동안 건조시켜 생성물, 9-{(R)-2-[(R,S)-{(S)-1-(이소프로폭시카르보닐)에틸}아미노}페녹시포스피닐)메톡시]프로필}아데닌 (화합물 15)을 백색 고체 (10.0 g, 76.4%,

97.5:2.5 화합물 16이 우세한 부분입체이성질체 비율)로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 – 1.33 (m, 12H),
3.62 – 3.74 (m, 1H), 3.86 – 4.22 (m, 5H), 4.30 – 4.44 (m, 1H), 4.83 – 5.10
(m, 1H), 6.02 (br s, 3H), 7.18 – 7.34 (m, 5H), 7.98 – 8.02 (m, 1H), 8.32 – 8.36
(m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 21.5, 22.9.

[0062]

실시예 5: 화합물 12의 제조

[0063]

PMPA (100.0 g, 0.35 mol, 1 당량)를 오버헤드 교반기, 환류 냉각기 및 질소 유입구가 장착된 용기에 넣고, 아세토니트릴 (800 mL)을 첨가하였다. 용기에 트리에틸아민 (71.0 g, 0.70 mol, 2 당량)에 이어 DMAP (42.6 g, 0.35 mol, 1 당량) 및 트리페닐포스파이트 (162.1 g, 0.52 mol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 80℃에서 48시간 이상 또는 ^{31}P NMR에 의해 반응이 완결된 것을 확인할 때까지 교반하였다 (샘플을 반응으로부터 직접 취하고, D_2O 중 10% H_3PO_2 를 함유하는 삼입물을 첨가하였다. 형성된 중간체는 PMPA 무수물이며, 7 내지 8 ppm이었다; 생성물은 12.3 내지 12.6 ppm이었다. 무수물이 5% 미만으로 존재할 때 반응이 완결된 것으로 간주된다). 반응 혼합물을 대략 아세토니트릴의 1.5배 부피로 증류시키고, 에틸 아세테이트 (200 mL) 및 물 (300 mL)로 희석하였다. 수층을 분리하여 에틸 아세테이트 (200 mL)로 2회 세척하였다. 수층을 용기에 다시 넣고, 12.1 M HCl (21.0 mL)을 사용하여 pH 3으로 조정하였다. 이어서, 반응에 0.05%의 화합물 12를 시딩하고, 25℃에서 교반하였다. pH 2에 도달할 때까지 추가로 12.1 M HCl (7.0 mL)을 20분에 걸쳐 첨가하였다. 주위 온도에서 30분 동안 교반하여 결정화가 일어나게 한 다음, 10℃로 2시간에 걸쳐 냉각시켰다. 10℃에 이르면, 10℃에서 2.5시간 동안 교반하여 결정화가 일어나도록 하였다. 슬러리를 여과하고, pH 1.5의 물 (200 g)로 세척하였다. 진공 오븐 중에서 건조시킨 후에, 102.2 g의 화합물 12 (81% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 1.31 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 3.59 (dd, $J=14.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=14.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.3 (dd, $J=15.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.5 (dd, $J=15.0, 2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). ^{31}P NMR (162 MHz, D_2O): δ 14.8.

[0065]

모든 간행물, 특허 및 특허 문헌은 본 명세서에 개별적으로 참조로 포함된 것과 같이 참조로 포함된다. 본 발명은 특별하고 바람직한 실시양태 및 기술과 관련하여 기재되었다. 그러나, 본 발명의 요지 및 범주 내에서 여러 가지 변형 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다.

[0066]