



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0010134
(43) 공개일자 2025년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/068 (2006.01) C07K 5/072 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/06086 (2013.01)
C07K 5/06095 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000322(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년03월28일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7031595
원출원일자(국제) 2019년03월28일
심사청구일자 2022년03월22일
(85) 번역문제출일자 2025년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/024617
(87) 국제공개번호 WO 2019/195080
국제공개일자 2019년10월10일
(30) 우선권주장
62/651,430 2018년04월02일 미국(US)

(71) 출원인
스텔스 바이오테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 매사추세츠 02494 니드햄 하일랜드 애비뉴
123 스위트 201
(72) 발명자
던컨, 스콧, 엠.
미국 01730 매사추세츠 베드퍼드 웨이트 로드 4
레드몬, 마틴, 피.
미국 02111 매사추세츠 보스턴 에버리 스트리트 2
#19비
(74) 대리인
특허법인(유)남아이피그룹

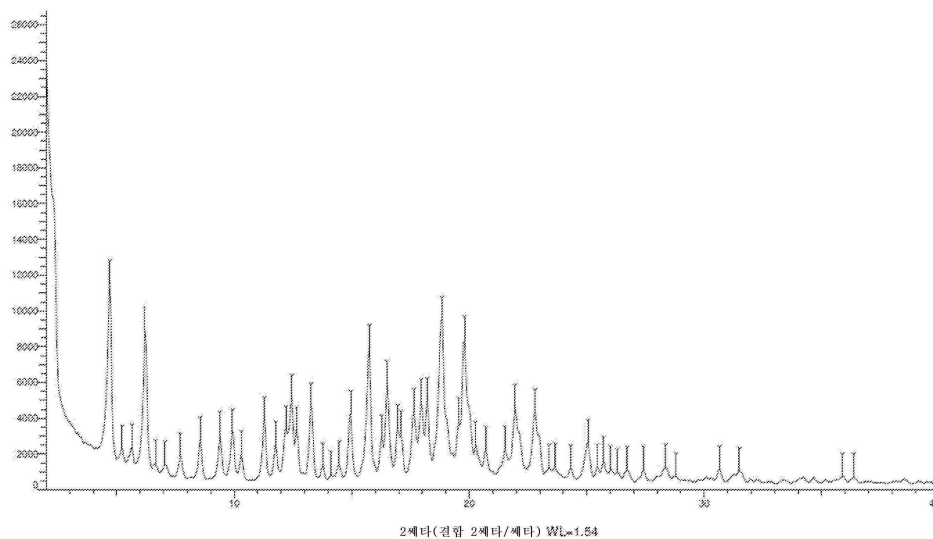
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 엘라미프레티드의 합성에 유용한 결정질 디펩티드

(57) 요약

L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ 및 Boc-D-Arg-DMT의 결정형이 개시된다.

대표도

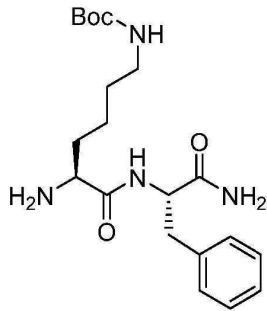


명세서

청구범위

청구항 1

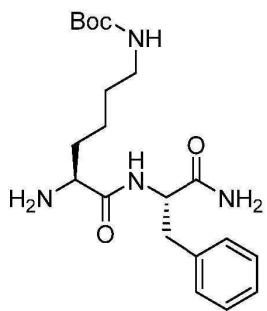
하기 화합물 (I)의 결정형으로서, 상기 결정형이 표 1에 기재된 바와 같은 2 세타의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



(I)

청구항 2

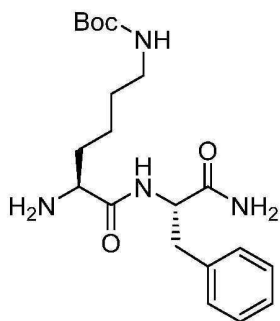
하기 화합물 (I)의 결정형으로서, 상기 결정형이 도 1에 기재된 바와 같은 2 세타의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



(I)

청구항 3

하기 화합물 (I)의 결정형으로서, 상기 결정형이 4.7, 6.2, 12.4, 15.8, 16.5, 18.0, 18.2, 18.8, 및 19.8의 2 세타($^{\circ} 2\theta$)의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



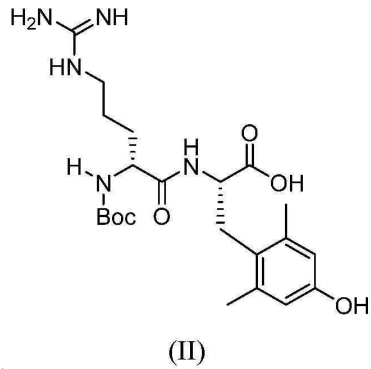
(I)

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 결정형이 4.7, 6.2, 11.3, 12.4, 13.3, 15.0, 15.8, 16.5, 17.0, 17.7, 18.0, 18.2, 18.8, 19.8, 22.0, 및 22.8의 2 세타($^{\circ}$ 2 θ)의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형.

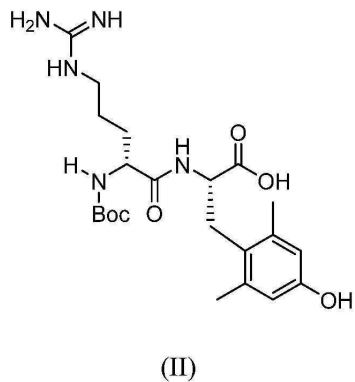
청구항 5

하기 화학식 (II)의 결정형으로서, 상기 결정형이 표 2에 기재된 바와 같은 2 세타의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 이의 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



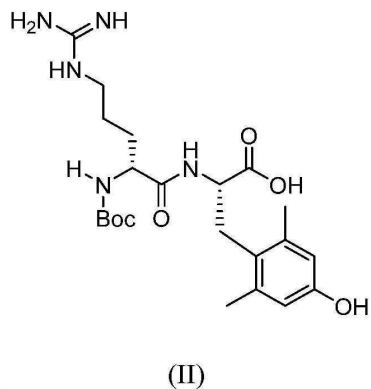
청구항 6

하기 화학식 (II)의 결정형으로서, 상기 결정형이 도 2에 기재된 바와 같은 2 세타의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



청구항 7

하기 화합물 (II)의 결정형으로서, 상기 결정형이 9.3, 12.1, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 및 19.4의 2 세타($^{\circ}$ 2 θ)의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형:



청구항 8

제7항에 있어서, 상기 결정형이 9.3, 12.1, 13.7, 16.3, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 19.4, 21.3, 23.0, 24.2, 및 25.1의 2 세타(2θ)의 값으로 이의 XRPD 패턴에서 특징적인 피크를 갖는, 결정형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 4월 2일자 출원된 미국 가특허 출원 제62/651,430호의 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 엘라미프레티드(Elamipretide)(MTP-131)는 미토콘드리아 기능장애와 관련된 질병을 치료하기 위한 치료 잠재력을 갖는 미토콘드리아-표적화 펩티드 화합물이다. 엘라미프레티드는 4개-아미노산 잔기를 함유하며, 전형적인 선형 및 수렴성 용액상 펩티드 합성 방법에 따라 합성되어 왔다. 현재까지 사용되어온 엘라미프레티드를 생성하는 합성 경로는 탈보호된 화합물을 펩티드 커플링에 주어진게 하기 위해 특정 보호기를 선택적으로 제거하면서 원치 않는 부반응을 방지하도록 다른 보호기는 유지시키는, 다양한 차별적으로 보호된 펩티드의 제조를 필요로 한다. 보호기에 의해서도, 그러한 커플링 반응 및 관련 단계는 불순물을 발생시킨다. 따라서, 커플링 반응 후 정제를 가능하게 하는 엘라미프레티드를 정제하기 위한 신규한 방법을 개발할 필요성이 존재한다. 요망되는 반응 생성물의 결정화가 필요한 정제를 달성하는 한 가지 방법이다.

발명의 내용

[0005] 발명의 개요

[0006] 엘라미프레티드의 합성에서 중간체인 L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ 및 Boc-D-Arg-DMT의 결정형이 개시되며, 여기서 DMT는 디메틸티로신에 대한 약어이다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 결정질 L-Lys(Boc)-Phe-NH₂의 XRPD 패턴이다.

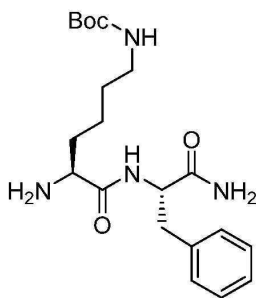
도 2는 결정질 Boc-D-Arg-DMT의 XRPD 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 발명의 상세한 설명

[0009] 엘라미프레티드는 미토콘드리아 기능장애와 관련된 질병에서 다양한 치료 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 엘라미프레티드에 대한 이전의 합성 경로는 요망되는 중간체의 수준을 풍부하게 하는 크로마토그래피 분리에 의존적이므로 규모-확대와 관련하여 난제를 제기하였다. 엘라미프레티드의 합성에서 정제된 중간체로서 사용될 수 있는 L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ 및 Boc-D-Arg-DMT의 결정형이 본원에 개시된다.

[0010] 본 발명의 한 가지 양태는 하기 화합물 (I)의 결정형에 관한 것이다:



(I)

[0011]

[0012] 상기 화합물은 또한 L-Lys(Boc)-Phe-NH₂로도 알려져 있다.

[0013] 화합물 (I)의 결정형은 엘라미프레티드의 합성에 사용될 수 있다.

[0014] 특정 구체예에서, 결정형의 다형체는 분말 X-선 회절(powder X-ray diffraction: XRD)에 의해 특징화된다. θ 는 도(degree)로 측정되는 회절각을 나타낸다. 특정 구체예에서, XRD에 사용되는 회절계는 회절각 θ 의 2배로 회절각을 측정한다. 따라서, 특정 구체예에서, 본원에 기재된 회절 패턴은 2θ 각도에 대해 측정된 X-선 강도를 지칭한다.

[0015] 특정 구체예에서, 화합물 (I)의 결정형은 용매화되지 않는다(예를 들어, 결정 격자는 용매의 분자를 포함하지 않는다). 특정의 대안적인 구체예에서, 화합물 (I)의 결정형은 용매화된다. 일부 경우에, 용매는 물이다.

[0016] 일 양태에서, 본 발명은 도 1에 나타나 있는 바와 같은 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (I)의 결정형이 특징이다.

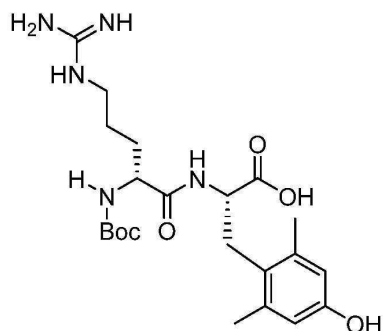
[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표 1에 나타나 있는 바와 같은 2 세타($^{\circ} 2\theta$)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (I)의 결정형이 특징이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 4.7, 6.2, 12.4, 15.8, 16.5, 18.0, 18.2, 18.8, 및 19.8의 2 세타($^{\circ} 2\theta$)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (I)의 결정형이 특징이다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 4.7, 6.2, 11.3, 12.4, 13.3, 15.0, 15.8, 16.5, 17.0, 17.7, 18.0, 18.2, 18.8, 19.8, 22.0, 및 22.8의 2 세타($^{\circ} 2\theta$)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (I)의 결정형이 특징이다.

[0020] 표 1뿐만 아니라 도 1에서 각 피크의 2 세타 값뿐만 아니라 상대 강도는 결정형이 동일하더라도 특정 조건 하에 변하거나 바뀔 수 있다. 당업자는 주어진 결정형이 표 1뿐만 아니라 도 1에 기재된 결정형과 동일한 결정형인지의 여부를 이들의 XRPD 데이터를 비교함으로써 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[0021] 본 발명의 일 양태는 하기 화합물 (II)의 결정형에 관한 것이다:



(II)

[0022]

상기 화합물은 Boc-D-Arg-DMT로도 알려져 있으며, 또한 쓰비터이온형(zwitterion form)으로도 얻어질 수 있다.

[0024] 화합물 (II)의 결정형은 엘라미프레티드의 합성에 사용될 수 있다.

[0025] 특정 구체예에서, 결정형의 다형체는 분말 X-선 회절(XRD)에 의해 특징화된다. θ 는 도로 측정되는 회절각을 나타낸다. 특정 구체예에서, XRD에 사용되는 회절계는 회절각 θ 의 2배로 회절각을 측정한다. 따라서, 특정 구체예에서, 본원에 기재된 회절 패턴은 2θ 각도에 대해 측정된 X-선 강도를 지칭한다.

[0026] 특정 구체예에서, 화합물 (II)의 결정형은 용매화되지 않는다(예를 들어, 결정 격자는 용매의 분자를 포함하지 않는다). 특정의 대안적인 구체예에서, 화합물 (II)의 결정형은 용매화된다. 일부 경우에, 용매는 물이다.

[0027] 일 양태에서, 본 발명은 도 2에 나타나 있는 바와 같은 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (II)의 결정형이 특징이다.

[0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표 2에 나타나 있는 바와 같은 2 세타($^{\circ} 2\theta$)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (II)의 결정형이 특징이다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 9.3, 12.1, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 및 19.4의 2 세타($^{\circ}$ 2θ)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (II)의 결정형이 특징이다.

[0030] 또 다른 양태에서, 본 발명은 9.3, 12.1, 13.7, 16.3, 16.6, 17.6, 18.0, 18.8, 19.4, 21.3, 23.0, 24.2, 및 25.1의 2 세타($^{\circ}$ 2θ)의 값으로 분말 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 특징적인 피크를 갖는 화합물 (II)의 결정형이 특징이다.

[0031] 표 2뿐만 아니라 도 2에서 각 피크의 2 세타 값뿐만 아니라 상대 강도는 결정형이 동일하더라도 특정 조건 하에 변하거나 바뀔 수 있다. 당업자는 주어진 결정형이 표 1뿐만 아니라 도 1에 기재된 결정형과 동일한 결정형인지의 여부를 이들의 XRPD 데이터를 비교함으로써 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[0032] 실시예

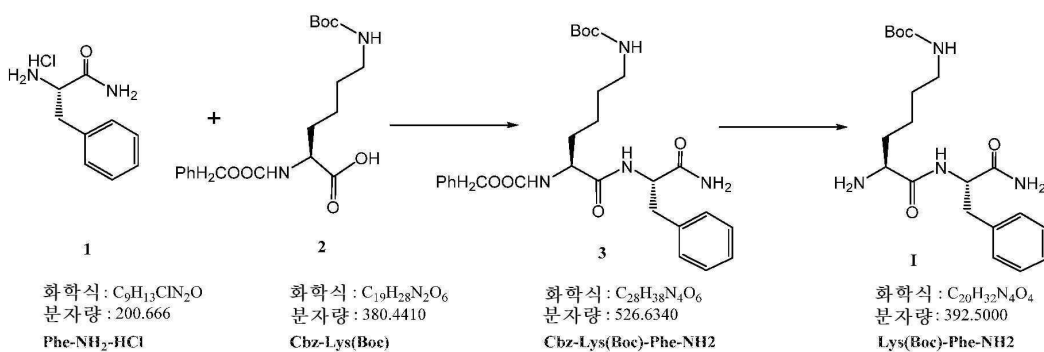
[0033] 물질 및 방법

명칭	RM0858 일반 방법 (2607)
패러미터	2세타
샘플명	S-18-0011882 SCC-169
파일명	RM0858 일반 방법 (2607)
주사 유형	결함 2세타/세타
주사 모드	연속 PSD 고속
시작	2.000
종료	40.016
스텝 크기	0.050
스텝당 시간	192.00
예노드	Cu
kal	1.54
발전기 kV	40.0
발전기 mA	40.0
PSD 계구	2.940
검출기 슬릿 계구	
일차 슬릿 슬릿	2.500
이차 슬릿 슬릿	2.500
샘플 회전 속도	15.000
발전 슬릿	0.600
산란방지 슬릿	3.000
슬릿 모드	고정

[0034]

[0035] 실시예 1. *L*-Lys(Boc)-Phe-NH₂ (화합물 I)

[0036] ● 예시적인 합성 루트



[0037]

[0038] 화합물 3의 합성

명칭	양 (g)	부피 (mL)	MW (g/mol)	물 당량	물	밀도 g/mL	BR 충전량 (kg)	kg/kg
Phe-NH ₂ HCl	950.00	950.00	200.67	1.00	4.734	-	7.030	
Cbz-Lys(Boc)-OH	1891.11	1891.11	380.44	1.05	4.971	-	13.990	1.99
HOBt-H ₂ O	797.48	797.48	153.14	1.10	5.208	-	5.900	0.84
디메틸아세트아미드 (DMAc)	3736.49	3987.71	87.12	-	-	0.937	27.650	3.93
N-메틸모르폴린 (NMM)	957.72	1041.00	101.15	2.00	9.468	0.920	7.080	1.01
EDCI	952.91	952.91	191.70	1.05	4.971	-	7.050	1.00
무수 에틸 알코올 (EtOH)	750.50	951.20	46.07	-	-	0.789	5.550	0.79
아세토니트릴 (ACN)	11202.70	14252.80	84.93	-	-	0.786	82.900	11.79
아세토니트릴 (ACN)	11202.70	14252.80	85.93	-	-	0.786	82.900	11.79

[0039]

	작업	충전	단위
	반응기를 질소로 불활성화시킨다.		
1	화합물 1 을 반응기에 충전한다.	950.00	g
2	화합물 2 를 반응기에 충전한다.	1891.11	g
3	HOBt-H ₂ O 를 반응기에 충전한다.	797.48	g
4	DMAc 를 반응기에 충전한다.	3736.49	g
5	용액을 교반과 함께 22 °C (19 내지 25 °C)를 표적으로 조절한다.		
6	22 °C (19 내지 25 °C)에서 10 내지 15 분 동안 교반한다.		
7	NMM 을 적당한 교반과 함께 반응기에 서서히 충전한다.	957.72	g
8	용액을 교반과 함께 7 °C (4 내지 10 °C)를 표적으로 조절한다.		
9	EDCI 를 격렬한 교반과 함께 반응기에 서서히 충전한다.	952.91	g
10	용액을 격렬한 교반과 함께 7 °C (4 내지 10 °C)를 표적으로 조절한다.		
11	EtOH 를 격렬한 교반과 함께 반응기에 충전한다.	750.50	g
12	용액을 격렬한 교반과 함께 22 °C (19 내지 25 °C)를 표적으로 조절한다.		
13	22 °C (19 내지 25 °C)에서 ≥1 h 동안 격렬히 교반한다.		
	반응 완료에 대한 IPC(≤ 1.0% 잔여 Phe-NH ₂)	0.169% a/a	
	결정화		
15	ACN 을 격렬한 교반과 함께 반응기에 충전한다.	11202.70	g
16	22 °C (19 내지 25 °C)에서 ≥5 h 동안 격렬히 교반한다.		
17	결정화가 성공적인지 확인한다.		
18	반응물을 여과하여 생성물을 분리한다(SCC-175).		
19	생성물 케이크를 ACN 으로 세척하고, 모액과 합한다.	11202.70	g
20	생성물을 교반과 함께 건조시키고, 질소를 적어도 17 h 동안 유동시킨다.		

[0040]

[0041] 화합물 1의 합성

명칭	양	부피 (mL)	MW (g/mol)	물 당량	밀도 g/mL	BR 충전량	단위	kg/kg
화합물 3	2000.00	2000.00	526.63	1.00		15.700	kg	
10% Pd/C (50% w/w wet)	200.00	200.00	106.42	10% w/w	-	3.140	kg	0.20
무수 메틸 알코올 (MeOH)	14191.08	17918.03	32.04	-	0.792	111.40 0	kg	7.10
무수 메틸 알코올 (MeOH)	7000.00	8838.38	32.04	-	0.792	54.950	kg	3.50
물	7000.00	7000.00	18.02		1.000	54.950	kg	3.50
물	8000.00	8000.00	18.02		1.000	62.800	kg	4.00
MeOH-물 (1:9) 용액	8000.00	7896.00			0.987	62.800	kg	4.00
물 (1:9 MeOH-물 구성)	9000.00	9000.00	18.02		1.000	NA		NA
무수 메틸 알코올 (MeOH) (1:9 MeOH- 물 구성)	792.00	1000.00	33.04	-	0.792	NA		NA

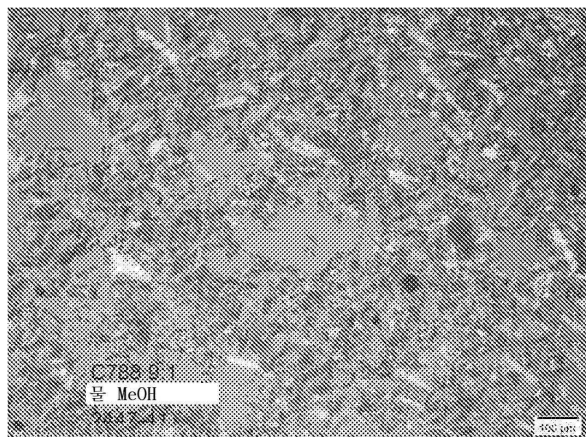
[0042]

	작업	충전	단위
	반응 (30 L 수소화기 주반응기)		
	수소화 반응기를 질소로 불활성화시킨다.		
1	Pd/C (10%, 50% w/w 물, 20A597)를 반응기에 충전한다.	200.00	g
2	화합물 3 을 반응기에 충전한다.	2000.00	g
3	MeOH 를 반응기에 충전한다.	14191.08	g
4	용액을 교반과 함께 22 °C (19 내지 25 °C)를 표적으로 조절한다.		
	수소화 반응기를 질소로 불활성화시킨다.		
5	반응기를 수소로 가압한다(20 내지 25 psi).		
6	22 °C (19 내지 25 °C) 및 20 내지 25 psi 의 수소로 ≥6 h 동안 교반한다.		
	주: 20 내지 25 psi 의 수소에서 압력을 유지한다.		
7	반응기를 감압하고, 22 °C (19 내지 25 °C)에서 질소로 불활성화시킨다.		
	반응 완료에 대한 IPC(≤ 0.5% 잔여 SCC-175)	0.09% a/a	
9	반응물을 여과하여 촉매를 제거한다.		
10	여과 케이크를 MeOH 로 세정하고, 여과액과 합한다.	7000.00	g
	증류 (30L ChemGlass 재킷형 주반응기)		
11	≤45 °C (100 내지 200 Torr 진공)에서 표적으로 반응물을 증류한다.		
	주: 증류 표적 = 1.5 내지 2.5 mL/g SCC-175 충전.	5000.00	mL
	침전 (30L ChemGlass 재킷형 주반응기)		
	분리 (12L Allen 유리 필터 w/30 마이크론 ChemGlass 테플론 프리트)		
12	물을 적당한 교반과 함께 40 °C 에서 30 내지 60 min 에 걸쳐 반응기에 충전한다.	7000.00	g
13	반응물을 결정화가 관찰될 때까지 40 °C 에서 교반한다.		
14	결정화가 성공적인지 확인한다.		
15	물을 적당한 교반과 함께 40 °C 에서 30 내지 60 min 에 걸쳐 충전한다.	8000.00	g
16	반응물을 22 °C (20 내지 25 °C)에서 30 내지 60 min 에 걸쳐 조절한다.		
17	반응물을 여과하여 생성물을 분리한다(SCC-169).		
18	생성물 케이크를 MeOH-물 (1:9)로 세척한다.	8000.00	g
19	생성물을 교반과 함께 건조시키고, 질소를 적어도 17 h 동안 유동시킨다.		

[0043]

[0044]

● 화합물 1 생성물 슬러리의 현미경 검사:



[0045]

[0046] ● 화합물 I의 예비 단일-용매 용해도:

용매	용해도 (mg/mL) ^A
EtOH (SDAG-7)	154.8
THF	84.5
<i>i</i> PrOAc	5.1
MeOAc	18.2
물	4.1

[0047] ^A용해도는 HPLC에 의해 결정되었음 (반응 곡선).

[0048] ● 화합물 I의 예비 침전 연구(MeOH/물):

침전 연구					
실험	MeOH / 물	첨가 방식	침전 (Y/N)	농도 (mL/g)	용해도 (mg/mL)
1 ^A	1:3	순상	Y	10	7.0
2 ^A	1:5	순상	Y	10	5.0
3 ^A	1:9	순상	Y	10	3.6
4 ^A	1:19	순상	Y	10	2.7
5 ^B	1:3	역상	N	80	---
+ 2 부의 물	1:5	순상	Y	120	ND

[0049] ^A500 mg 규모로 실시된 실험으로서, MeOH 중 초기 용액 (2447-41 을 통해)을 잔류물로 농축하고, 이어서 25 °C 에서 MeOH/물을 증진하였다.

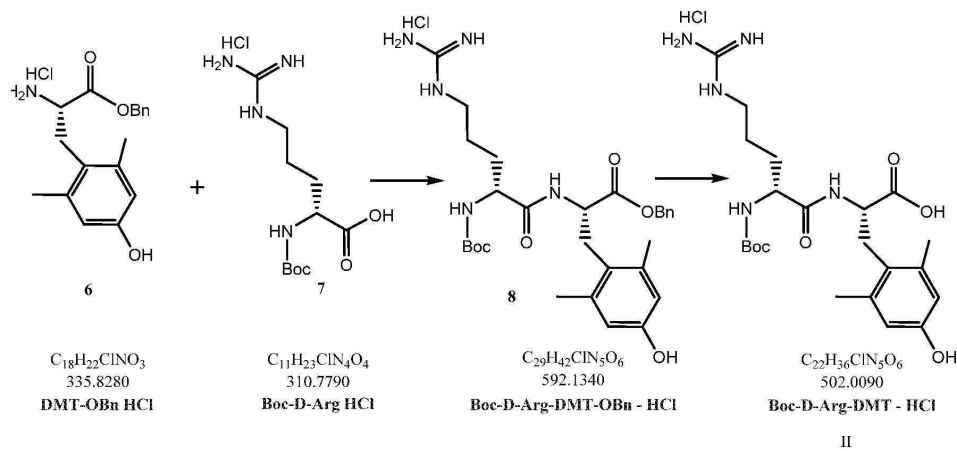
[0050] ^B40 mg 규모로 실시된 실험으로서, MeOH 중 초기 용액 (2447-41 을 통해)을 물에 바로 충전하였다. 침전이 가능하려면 추가 물 충전이 필요했다.

[0050] ● 화합물 I의 인 프로세스 침전 결과(MeOH/물):

침전 결과				
실험	MeOH / 물	농도 (mL/g)	용해도 (mg/mL)	총 손실률
2447-41 ^A	1:9	13	2.5	5.7%
2447-47 ^A	1:5	10	4.2	6.2%

[0051]

[0052] 실시예 2. Boc-D-Arg-DMT-OH



[0053]

[0054] ● 화합물 8을 생산하기 위한 제조 공정

단계	작업
1	DMT-OBn HCl (1 eq) 및 Boc-D-Arg-OH HCl (1.05 eq)을 반응기에 충전한다.
2	HOBt (0.1 eq) 및 DCM (8.5 L/kg 의 DMT-OBn HCl)을 반응기에 충전한다.
3	온도를 약 22±3°C 로 조절하고, NMM (2.0 eq)을 반응기에 충전한다.
4	온도를 약 15±3°C 로 조절하고, EDCI (1.05 eq)를 반응기에 충전한다.
5	온도를 약 15°C 로 조절하고, 교반한다.
5	EtOH (1.5 L/kg 의 DMT-OBn HCl)를 반응기에 충전한다.
7	15±3°C 에서 최소 5 시간 동안 교반한다.
8	인-프로세스 제어 반응 완료 시험을 위한 샘플은, 반응이 완료되지 않은 경우, 추가 EDCI 를 충전하고, 최소 1 시간 동안 교반하고, 완료 기준이 충족될 때까지 인-프로세스 제어 시험을 반복한다.
9	DCM 중 15% EtOH 를 충전한다.
10	1M HCl 을 충전한다.
11	온도를 주위로 조절하고, 교반한다.
12	교반을 중지하고, 층을 분리한다.
13	유기층을 연이어 염수, 1 M HCl, 염수 및 이후 다시 염수로 세척한다.
14	진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
15	온도를 주위로 조절한다.
16	EtOH 를 충전하고, 진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
17	인-프로세스 제어 DCM 함량 시험을 위한 샘플은, DCM 에 대한 인-프로세스 제어 한계가 충족될 때까지 EtOH 첨가 및 진공 증류에 의한 부피 감소를 반복한다.
18	온도를 주위로 조절한다.
19	SCC-192 순도 및 함량에 대한 인-프로세스 제어 시험을 위해 생성물을 샘플링한다.

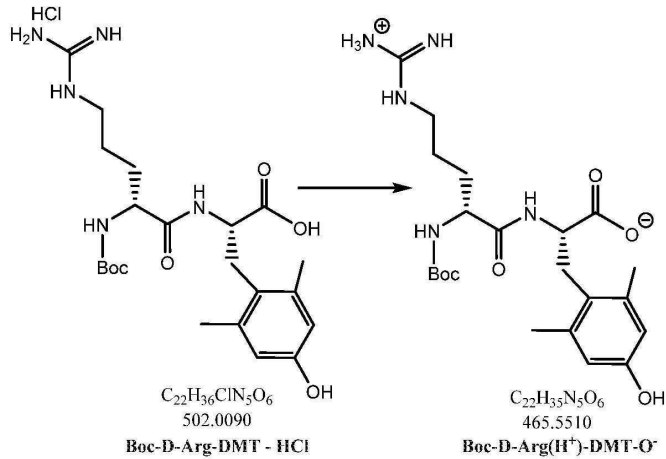
[0055]

[0056] ● 화합물 II의 HCl 염을 생산하기 위한 제조 공정

단계	작업
1	Boc-D-Arg-DMT-OBn HCl 의 에탄올 용액 (SCC-192)을 충전한다.
2	10% Pd/C, 50% wet (w/w) (20 wt. %)를 충전한다.
3	EtOH (7L/kg 의 SCC-192)를 충전한다.
4	교반하고, 대략 주위 온도에서 수소화를 시작한다.
5	단계 2B 인-프로세스 제어 1: 반응 완료에 대한 시험
5	현탁액을 여과 보조제를 통해 여과하고, 여과 케이크를 EtOH 로 3 회 세척한다.
7	진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
8	온도를 주위로 조절한다.
9	THF 를 충전하고, 진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
10	온도를 주위로 조절한다.
11	THF 를 충전하고, 진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
12	온도를 주위로 조절한다.
13	THF 를 충전하고, 진공 증류를 통해 부피를 감소시킨다.
14	단계 2B 인-프로세스 제어 2: EtOH 함량에 대한 시험
15	iPrOAc 를 충전하고, 주위 온도에서 교반한다.
16	여과하고, 고형물을 iPrOAc 로 3 회 세척한다.
17	생성물을 진공 및 질소 하에 건조시킨다.
18	순도에 대한 인-프로세스 제어 시험을 위해 생성물을 샘플링한다.
19	단계 2B 인-프로세스 제어 3: 순도에 대한 시험

[0057]

[0058] ● 화학식 II의 쓰비터이온형의 제조



[0059]

[0060]

1. 미정제 HCl 염을 CH₃OH/H₂O (1/1, v/v)에 현탁시킨다.

[0061]

2. 현탁액을 45 내지 50℃로 가열한다.

[0062]

3. 투명한 용액이 형성된 후, Na₂CO₃ (1.2 eq.)의 수용액을 첨가한다. 첨가 동안, 고형물은 침전되기 시작한다.

[0063]

4. 현탁액을 45℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 15℃로 냉각시키고, 추가 시간 동안 교반한다.

[0064]

5. 고형물을 여과에 의해 분리하고, 건조하여 HPLC에 의해 고순도 (99.4 면적 %)를 갖는 화합물 II를 제공한다. 이러한 입증 실험 동안 잔여 용매, 물 함량 및 점화 시 잔여물에 대한 w/w 분석 보정 계산치는 98.7%였다.

[0065]

쓰비터이온성 화합물의 형성에 의해서 안정하고, 취급이 용이하고, 매우 결정질인 고순도 물질이 얻어졌다.

[0066] 실시예 3. 결정질 L-Lys(Boc)-Phe-NH₂ - XRPD 피크 목록

각도	d 값	순수 강도	총 강도	상대 강도
4.704	18.77211	9559	11528	100.0 %
5.230	16.88407	624	2301	6.5 %
5.648	15.63394	862	2340	9.0 %
6.200	14.24402	7663	8912	80.2 %
6.650	13.28067	394	1456	4.1 %
7.056	12.51772	508	1400	5.3 %
7.709	11.45860	1161	1869	12.1 %
8.553	10.33046	2135	2771	22.3 %
9.402	9.39869	2473	3073	25.9 %
9.922	8.90729	2627	3206	27.5 %
10.303	8.57920	1435	1997	15.0 %
11.292	7.82975	3301	3848	34.5 %
11.755	7.52244	1985	2530	20.8 %
12.205	7.24594	2827	3370	29.6 %
12.452	7.10259	4581	5123	47.9 %
12.655	6.98916	2764	3305	28.9 %
13.270	6.66655	4117	4655	43.1 %
13.778	6.42221	795	1330	8.3 %
14.133	6.26164	333	866	3.5 %
14.462	6.11961	882	1413	9.2 %
14.957	5.91833	3726	4255	39.0 %
15.756	5.61997	7404	7928	77.5 %
16.263	5.44580	2360	2881	24.7 %
16.504	5.36683	5366	5885	56.1 %
16.961	5.22337	2930	3447	30.7 %
17.107	5.17917	2585	3100	27.0 %
17.658	5.01859	3807	4320	39.8 %
17.956	4.93596	4360	4871	45.6 %

[0067]

18.210	4.86777	4451	4960	46.6 %
18.832	4.70852	8963	9468	93.8 %
19.561	4.53460	3331	3830	34.8 %
19.802	4.47996	7877	8375	82.4 %
20.265	4.37865	1989	2483	20.8 %
20.715	4.28449	1746	2237	18.3 %
21.514	4.12715	1756	2241	18.4 %
21.958	4.04471	4087	4568	42.7 %
22.807	3.89590	3856	4331	40.3 %
23.398	3.79891	779	1248	8.1 %
23.660	3.75740	835	1303	8.7 %
24.306	3.65896	726	1188	7.6 %
25.050	3.55198	2158	2614	22.6 %
25.462	3.49548	764	1217	8.0 %
25.709	3.46234	1227	1677	12.8 %
26.016	3.42222	714	1161	7.5 %
26.319	3.38357	521	966	5.5 %
26.713	3.33445	662	1103	6.9 %
27.411	3.25119	709	1143	7.4 %
28.356	3.14493	831	1256	8.7 %
28.808	3.09664	340	761	3.6 %
30.662	2.91341	740	1142	7.7 %
31.492	2.83854	649	1041	6.8 %
35.876	2.50109	376	740	3.9 %
36.369	2.46832	362	723	3.8 %

[0068]

[0069]

실시예 4. 결정질 Boc-D-Arg-DMT- XRPD 피크 목록

각도	d 값	순수 강도	총 강도	상대 강도
8.253	10.70488	3779	4204	15.0 %
9.353	9.44784	20863	21225	82.9 %
12.104	7.30592	20016	20338	79.6 %
12.809	6.90584	2797	3120	11.1 %
13.755	6.43269	11432	11758	45.4 %
15.709	5.63659	906	1235	3.6 %
16.307	5.43127	7500	7829	29.8 %
16.556	5.35006	12773	13103	50.8 %
16.725	5.29645	2495	2825	9.9 %
17.557	5.04740	22493	22824	89.4 %
18.006	4.92236	25154	25485	100.0 %
18.756	4.72740	18203	18534	72.4 %
18.908	4.68953	4809	5141	19.1 %
19.414	4.56848	12725	13056	50.6 %
20.716	4.28417	899	1231	3.6 %
21.259	4.17597	5074	5406	20.2 %
22.357	3.97329	3830	4161	15.2 %
23.009	3.86218	7511	7842	29.9 %
23.163	3.83695	2203	2533	8.8 %
23.511	3.78085	4659	4989	18.5 %
24.208	3.67354	7257	7585	28.8 %
24.809	3.58598	1940	2268	7.7 %
25.060	3.55054	5627	5954	22.4 %
25.767	3.45478	970	1297	3.9 %
26.009	3.42308	1418	1744	5.6 %
26.457	3.36613	255	580	1.0 %
26.721	3.33347	161	485	0.6 %
27.763	3.21073	1862	2185	7.4 %

[0070]

28.111	3.17181	1182	1503	4.7 %
28.263	3.15505	366	687	1.5 %
29.111	3.06507	2546	2864	10.1 %
29.311	3.04456	1100	1418	4.4 %
29.662	3.00931	616	933	2.4 %
29.912	2.98476	1550	1866	6.2 %
30.212	2.95583	1607	1922	6.4 %
30.865	2.89475	1913	2226	7.6 %
31.414	2.84540	1565	1876	6.2 %
31.695	2.82084	468	778	1.9 %
32.665	2.73926	657	963	2.6 %
32.915	2.71901	296	602	1.2 %
33.805	2.64939	326	632	1.3 %
34.165	2.62230	670	976	2.7 %
34.977	2.56330	485	795	1.9 %
36.166	2.48167	798	1113	3.2 %
36.514	2.45883	611	927	2.4 %
36.813	2.43955	364	682	1.4 %
37.466	2.39851	173	502	0.7 %
37.966	2.36808	901	1257	3.6 %
38.221	2.35285	394	764	1.6 %
38.576	2.33202	878	1266	3.5 %
39.114	2.30117	394	810	1.6 %
39.516	2.27866	363	801	1.4 %

[0071]

[0072]

참조에 의한 포함

[0073]

상기 설명에서 언급된 모든 미국 특허 및 미국 및 PCT 공개된 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0074]

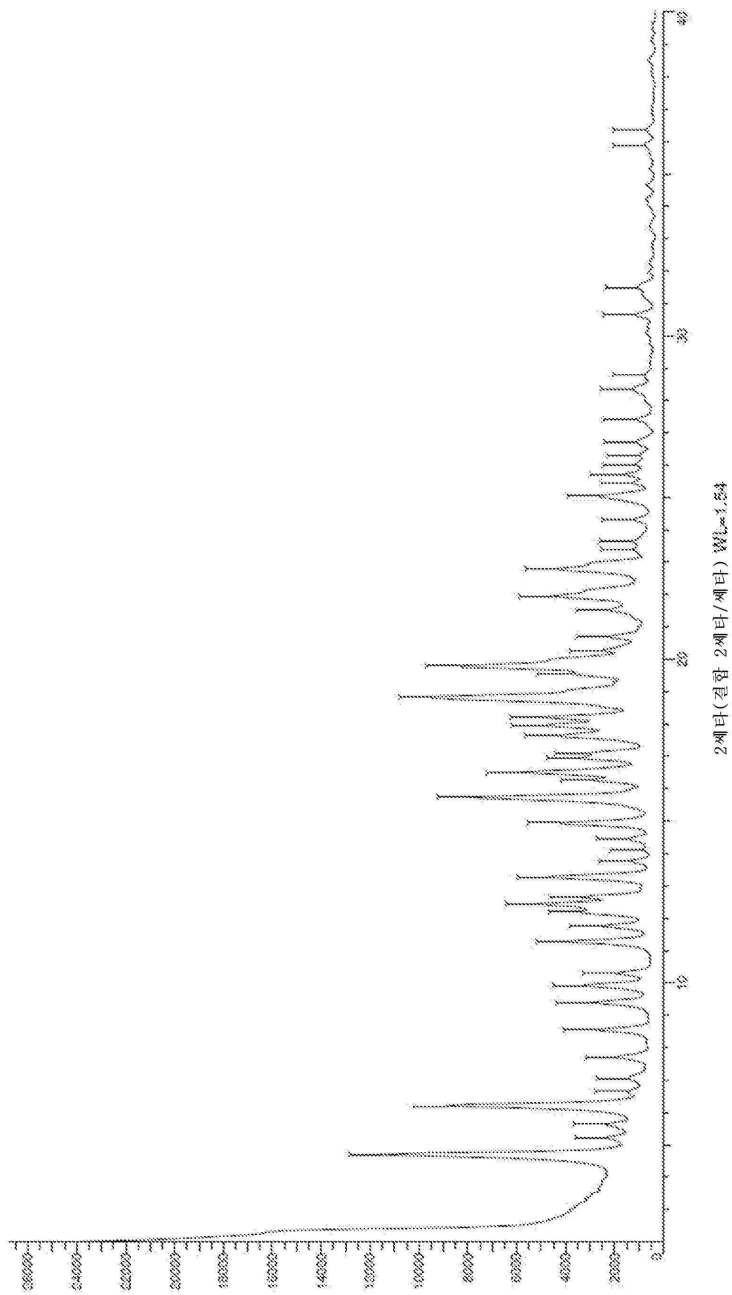
등가물

[0075]

이해의 명료성의 목적 상 예시 및 실례를 들어 본 발명을 어느 정도 상세하게 충분히 기술하였지만, 이는 본 발명의 범위 또는 이의 임의의 특정 구체예에 영향을 주지 않으면서 조건, 포물레이션 및 다른 파라미터의 범위 내에서 본 발명을 수정하거나 변경함으로써 수행될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이고, 그러한 수정 또는 변경은 첨부된 청구 범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2

