



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년06월08일
 (11) 등록번호 10-0901096
 (24) 등록일자 2009년05월29일

(51) Int. Cl.
C07D 207/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2004-7002898
 (22) 출원일자 2004년02월27일
 심사청구일자 2007년08월20일
 번역문제출일자 2004년02월27일
 (65) 공개번호 10-2004-0036922
 (43) 공개일자 2004년05월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2002/009628
 국제출원일자 2002년09월19일
 (87) 국제공개번호 WO 2003/026645
 국제공개일자 2003년04월03일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2001-00286674 2001년09월20일 일본(JP)
 (56) 선행기술조사문헌
 EP0600745 A
 Journal of organic chemistry 1994, 59(21),
 6127-6130
 EP0598129 A

(73) 특허권자
아스카 세이야쿠 가부시키가이샤
 일본 도쿄도 미나토구 시바우라 2초메 5방 1고
 (72) 발명자
미야자끼고이찌
 일본가나가와켄에비나시고꾸부끼따1-2-6-406
게이노가쯔유키
 일본가나가와켄요코하마시즈즈끼구기따야마다6-13-2
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 성선영

(54) 테트라펩티드 유도체의 결정

(57) 요약

본 발명은 강력한 항종양 작용을 갖는 테트라펩티드 유도체인 N²-(N,N-디메틸-L-발릴)-N-[(1S,2R)-2-메톡시-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-피롤리디닐]-1-[(S)-1-메틸프로필]-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발리나미드 또는 그 염의 결정 및 그 제조방법을 제공한다.

(72) 발명자

가나다아리히로

일본가나가와켄가와사끼시나가하라꾸시모코다나까2
-20-15-506

미나미노부요시

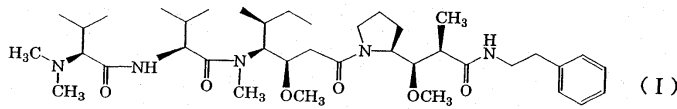
일본가나가와켄요코하마시아사히꾸혼쥬꾸초60-12

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 로 표시되는 N²-(N,N-디메틸-L-발릴)-N-[(1S,2R)-2-메톡시-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-피롤리디닐]-1-[(S)-1-메틸프로필]-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발리나미드 또는 그 염의 결정으로서, 결정의 분말 X 선 회절 패턴에 있어서, 격자면 간격 (d) 이 14.72, 12.27, 9.84, 9.28, 8.68, 7.39, 6.11, 5.32, 5.10, 4.90, 4.61, 4.47 및 4.36 Å에서 특징적 피크를 갖는 결정.

[화학식 I]



청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, 결정이 결정성 분말의 형태인 결정.

청구항 4

비결정형태의 N²-(N,N-디메틸-L-발릴)-N-[(1S,2R)-2-메톡시-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-피롤리디닐]-1-[(S)-1-메틸프로필]-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발리나미드 또는 그 염을 디에틸에테르 혹은 아세트산에틸의 단독 용매, 혹은 에스테르류와 탄화수소류의 조합, 에스테르류와 에테르류의 조합, 또는 에스테르류와 탄화수소류 및 에테르류의 조합으로 이루어지는 혼합 용매로부터 결정화하고, 그리고 필요에 따라 재결정하는 것을 특징으로 하는, 제 1 항에 기재된 결정의 제조방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 에스테르류가 아세트산에틸이고, 탄화수소류가 n-펜탄 또는 n-헥산이며, 에테르류가 디에틸 에테르인 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 3 항에 기재된 결정 및 제약학적으로 허용가능한 제약용 첨가제를 함유하는 종양 치료용 약제 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 주사제의 형태인 종양 치료용 약제 조성물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 경구 투여용 제제의 형태인 종양 치료용 약제 조성물.

청구항 9

삭제

명세서

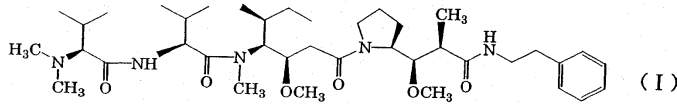
기술분야

<1> 본 발명은 의약 조성물에 있어서 활성 성분으로 유용한 테트라펩티드 유도체의 신규 결정 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 하기 화학식 I 로 표시되는 N²-(N,N-디메틸-L-발릴)-N-[(1S,2R)-2-메톡시-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-피롤리딘일]-1-[(S)-1-메틸프로필]-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발리나미드 (이하, 「TZT-1027」이라 함) 는 강력한 항종양 작용을 갖는 테트라펩티드 유도체로서, 항암제 등으로서의 용도가 기대되는 물질이다.

화학식 I



- <3>
- <4> TZT-1027 그 자체는 예컨대, PCT 국제 공개 W093/03054호 팜플렛에 개시되어 있고, 여기에서는 TZT-1027 의 조생성물을 박층크로마토그래피 및 컬럼크로마토그래피를 사용하여 정제를 실시하여 무정형 (amorphous) 분말의 TZT-1027 을 얻은 것이 기재되어 있다. 또한, Chem. Pharm. Bull., 43(10), 1706-1718(1995) 에서도, 조생성물을 플래시크로마토그래피 또는 박층크로마토그래피로 처리하고, 다시 컬럼크로마토그래피에 의해 정제를 실시하여 무정형 분말의 TZT-1027 을 얻은 것이 개시되어 있다. 또한, 일본 공개특허공보 평7-2894호에도 TZT-1027 이 개시되어 있지만, 상기 문헌에서도 TZT-1027 의 조생성물을 컬럼크로마토그래피 및 박층크로마토그래피로 정제하여 부드러운 고형물로서의 TZT-1027 을 얻은 것이 기재되어 있다.
- <5> 이상 설명한 바와 같이, 종래 무정형 (비결정형태) 의 TZT-1027 에 대해서는 보고되어 있지만, 결정형태의 TZT-1027 에 대해서 기재된 문헌은 찾아볼 수 없다.
- <6> 일반적으로, 화합물이 비(非)결정형태인 경우는 결정형태인 경우에 비하여 그 정제 조작이 번잡하고, 안정성의 면에서도 충분하지 않은 경우가 많으며, 특히 의약 조성물의 활성 성분으로서 사용하는 경우에 그 순도가 충분하지 않은 것이 문제가 되는 경우가 있다. 또한, 정제화 시에도 화합물이 비결정형태인 경우는 무정형 분말이 날아 오르기 쉽다는 문제가 있어, 화합물이 결정형태인 경우에 비하여 신중한 취급이 요구되고 있다. 이러한 이유에 의해, 강력한 항종양 작용을 갖는 TZT-1027 을 의약 조성물의 활성성분으로서 사용하는 경우에는, 공지의 비결정형태인 것보다도 결정형태인 것이 바람직하다고 생각된다.
- <7> 본 발명자들은, TZT-1027 을 결정화하기 위해 여러 가지 시도를 하였지만 TZT-1027 은 펩티드성 화합물이기 때문에 결정화가 매우 곤란하고, 예컨대 알콜류, 할로겐화 탄화수소류, 니트릴류, 케톤류, 유기산류, 물 등의 용매를 사용한 결정화에 의해서는 TZT-1027 의 결정이 얻어지지 아니하였다. 또한, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란 등의 에테르류나 n-펜탄, n-헥산, 시클로헥산 등의 탄화수소류를 사용하여 결정화를 시도하였지만, TZT-1027 의 결정을 취득할 수 없었다.
- <8> **발명의 개시**
- <9> 본 발명자들은 이번에 의외로 미정제 TZT-1027 또는 그 염을 디에틸에테르 혹은 아세트산에틸의 단독 용매, 혹은 에스테르류와 탄화수소류 및/또는 에테르류의 조합으로 이루어지는 혼합 용매로 처리함으로써 TZT-1027 또는 그 염의 결정이 간단하게 얻어지는 것을 발견하고, 세계에서 처음으로 TZT-1027 또는 그 염을 결정으로서 제공하는 데에 성공하였다.
- <10> 이렇게 하여, 본 발명은 TZT-1027 또는 그 염의 결정을 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명에 따르면, TZT-1027 또는 그 염을 결정화 또는 재결정이라는 간단한 정제조작에 의해 99 % 이상이라는 의약품으로서 충분한 순도로 취득할 수 있고, 더구나 얻어지는 결정형태의 TZT-1027 또는 그 염은 비결정형태인 것에 비하여 품질의 편차가 적고 또한 안정성이 우수하다.

발명의 상세한 설명

<14> TZT-1027 은 강력한 항종양 작용을 가지고 정상 세포에 대해서도 매우 독성이 강하기 때문에, 그 정제 조작 및 제제화 조작에 있어서는 세심한 주의가 요구되고, 예컨대 작업자가 조금이라도 TZT-1027 에 노출되면 건강이 손상될 위험성이 있기 때문에, 그 취급에는 충분한 주의가 요망된다. 종래의 크로마토법에 의한 정제 조작 및 비결정형태의 원체를 사용하는 제제화 조작에서는 작업자가 TZT-1027 의 더스트에 노출될 위험성이 매우

높지만, 본 발명에 의해 제공되는 결정형태의 TZT-1027 은 비결정형태의 TZT-1027 에 비교하여 정제 조작이 간단하고, 더스트의 비산이 적으며 제제화 조작도 용이해져 TZT-1027 의 취급성이 현저히 개선된다.

- <15> X 선을 사용한 결정 구조 해석의 결과에서, 본 발명의 TZT-1027 의 결정계는 사방정계이고, $a = 18.180 \text{ \AA}$, $b = 24.419 \text{ \AA}$, $c = 10.632 \text{ \AA}$ 로 표시되는 격자정수를 갖는 것이 판명되었다. 또한, 분말 X 선 회절 패턴에 있어서, 본 발명의 TZT-1027 의 결정은 격자면 간격 (d) 이 14.72, 12.27, 9.84, 9.28, 8.68, 7.39, 6.11, 5.32, 5.10, 4.90, 4.61, 4.47 및 4.36 \AA 에서 특징적 피크를 갖는다. 여기에서, 「특징적 피크」라는 말은 분말 X 선 회절 패턴에 있어서 「비교적 강한 피크」라는 의미로 사용되는 것으로, 본 명세서에서는 후기 표 1 에 있어서 I/I_0 의 값이 90 이상인 피크를 특징적 피크로서 들고 있다.
- <16> TZT-1027 은 유리염기의 형태로 결정화할 수 있고, 혹은 필요에 따라 무기산 또는 유기산과 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성시킨 후 결정화할 수도 있다. 염을 형성시키는데 사용되는 무기산으로, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등을 들 수 있고, 또한 유기산으로는 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 말레인산, 푸마르산, 말론산, 숙신산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 메탄술폰산 등을 들 수 있다.
- <17> 전술한 바와 같이, 본 발명자들은 디에틸에테르 혹은 아세트산에틸의 단독 용매, 혹은 에스테르류와 탄화수소류 및/또는 에테르류와의 혼합 용매를 결정화를 위한 용매로서 사용하여 TZT-1027 의 결정을 취득하기에 비로소 성공하였지만, TZT-1027 의 결정은 이러한 용액으로부터의 결정화뿐만 아니라 용융체로부터의 결정화 등의 방법에 의해서도 취득할 수 있다.
- <18> 한편, 본 명세서에 있어서, 「결정화」란 결정형태 이외의 화합물을 결정형태의 화합물로 바꾸는 조작을 의미하고, 또한 「재결정」이란 결정형태의 화합물을 다시 정제된 결정형태의 화합물로 하는 조작을 의미한다.
- <19> 그런데, 용액으로부터의 결정화 방법으로는 예컨대, 농축법, 서냉법, 반응법 (확산법, 전해법), 수열육성법, 응제법 등을 들 수 있다. 이들 결정화 방법에 있어서 사용할 수 있는 용매로서는, 단독 용매의 경우, 디에틸 에테르 또는 아세트산에틸을 들 수 있고, 혼합 용매의 경우, 에스테르류와 탄화수소류 및/또는 에테르류의 조합으로 이루어지는 혼합 용매를 들 수 있다. 여기에서, 에스테르류로서는, 예컨대 아세트산에틸, 아세트산메틸 등을 들 수 있고, 탄화수소류로서는 예컨대, n -헥산, n -헵탄, 시클로헥산, 톨루엔, 자일렌 등을 들 수 있고, 에테르류로서는 예컨대, 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등을 들 수 있다. 이들 중 혼합 용매로서 특히 아세트산에틸/ n -펜탄, 아세트산에틸/ n -헥산 및 아세트산에틸/디에틸에테르의 조합이 바람직하다. 용매를 조합하여 사용하는 경우, 각 용매의 사용 비율은 특별히 제한되는 것은 아니지만, 에스테르류/탄화수소류 또는 에테르류의 사용 비율은 일반적으로 1/1 내지 1/100 의 범위내가 적당하다.
- <20> 상기 용액으로부터의 결정화 방법에 있어서, 비결정형태의 TZT-1027 을 상기한 바와 같이 용매, 예컨대 디에틸 에테르로 40 $^{\circ}\text{C}$ 부근에서 가열 용해시키고, 계속해서 그 용액을 냉각하거나 혹은 농축 후 냉각함으로써 결정화를 실시할 수 있다. 용액 중의 TZT-1027 의 농도는 15 내지 30 중량% 정도가 바람직하고, 약 0 내지 약 25 $^{\circ}\text{C}$ 정도로 냉각하는 것이 바람직하다. 또한, 혼합 용매를 사용하는 경우, 예컨대 아세트산에틸 등의 에스테르계 용매에 약 40 내지 77 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 비결정형태의 TZT-1027 을 용해하고, 그 후 에스테르계 용매에 대해서 0.5 내지 5 배량 정도의 탄화수소계 용매, 예컨대 n -펜탄, n -헥산 등을 상기 용액에 첨가함으로써 결정화를 실시할 수 있다. 여기에서, TZT-1027 을 에스테르계 용매에 용해한 용액의 농도는 10 내지 40 중량% 정도가 바람직하고, 탄화수소계 용매를 첨가할 때에 액온을 0 내지 30 $^{\circ}\text{C}$ 정도로 냉각하는 것이 바람직하다. 이에 따라 공업적으로 유리하게 TZT-1027 의 결정화를 실시할 수 있다.
- <21> 또한, 용융체로부터의 결정화 방법으로서, 예컨대 노멀 프리징법 (인상법, 온도경사법, 브릿지만법), 대용용법 (존레벨링 (zone leveling) 법, 플로트존 (float zone) 법), 특수성장법 (VLS 법, 액상 에피택시법) 등을 들 수 있다.
- <22> 이렇게 하여 얻어지는 결정은 그 순도가 충분하지 않은 경우에는 재결정할 수 있다. 재결정은 이상에 설명한 결정화 방법을 반복함으로써, 혹은 상기 결정화 방법을 적절하게 조합시킴으로써 실시할 수 있다.
- <23> 이렇게 하여 얻어지는 TZT-1027 의 결정은 특히 용액으로부터의 결정화의 경우, 결정화 또는 재결정에 사용한 용매 분자가 결정 중에 함유되어 있는 경우가 있기 때문에, 그 경우에는 본 발명의 결정을 의약 조성물의 활성 성분으로서 사용할 때, 결정 중의 용매 분자는 제거할 필요가 있다. 용매의 제거는 예컨대 상기 결정을 분쇄하고 감압 건조함으로써 실시할 수 있다. 따라서, 본 발명의 TZT-1027 의 결정에는 소위, 단결정 외에 의약 조성물의 활성 성분으로서 유리하게 사용되는 결정성 분말의 형태도 포함된다.

- <24> 본 발명의 TZT-1027 또는 그 염의 결정은, 의약 조성물의 활성 성분으로서 사용하는 경우, 제약학적으로 허용가능한 제약용 첨가제와 함께 고체형태 (예컨대, 정제, 경캡슐제, 연캡슐제, 과립제, 산제, 세립제, 환제, 트로키정 등), 반고체형태 (예컨대, 좌제, 연고 등) 또는 액체형태 (예컨대, 주사제, 유제, 현탁액, 에릭실제, 로션, 스프레이 등) 의 제제형태로 조제하여 사용할 수 있다. 이러한 제제의 제조시에 사용할 수 있는 첨가제로서는, 예컨대 전분, 포도당, 백당, 젓당, 과당, 말토오스, 만니톨, 소르비톨, 시클로덱스트린, 규산유도체, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 그 염, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 탄산마그네슘, 탈크, 스테아르산마그네슘, 아라비아고무, 폴리에틸렌글리콜, p-히드록시벤조산알킬에스테르, 세틸알콜, 시럽, 에탄올, 프로필렌글리콜, 바셀린, 카보왁스, 글리세린, 염화나트륨, 아황산나트륨, 인산나트륨, 시트르산, 락트산, 폴리락트산, 폴리락트산-글리콜산 등을 들 수 있다.
- <25> 상기 제제 중에서의 TZT-1027 또는 그 염의 함유량은 그 제형 등에 따라 바뀔 수 있지만, 일반적으로 고체 및 반고체형태인 경우에는 0.1 내지 50 중량% 의 농도로, 그리고 액체형태인 경우에는 0.05 내지 10 중량% 의 농도로 TZT-1027 또는 그 염을 함유시키는 것이 바람직하다.
- <26> 본 발명에 있어서, TZT-1027 또는 그 염의 결정은 항종양제의 활성성분으로서 사용하는 경우, 특히 주사용 제제 또는 경구투여용 제제의 형태로 조제하여 사용하는 것이 바람직하다.

실시예

- <27> 이하, 실시예에 의해 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.
- <28> 이하의 실시예에 있어서, 용점은 야마토 용점 측정장치 (MP-21형) 를 사용하여 측정하였다. 적외흡수 스펙트럼은 Perkin-Elmer FT-IR spectrometer (1600 Series) 를 사용하고, 일본약국방 일반 시험법 페이스트법으로 측정하였다. 자외흡수 스펙트럼은 Hitachi U-3210 spectrophotometer 를 사용하고, TZT-1027 의 0.01 mol/L 염산-에탄올 (95) 용액에 대해서 일본약국방 일반 시험법 흡광도 측정법에 의해 측정하였다. 핵자기 공명 스펙트럼은 JEOL JNM-LA500 FT-NMR spectrometer 를 사용하고, 테트라메틸실란 (TMS) 을 내부표준물질로 하여 중수소화칼로로포름 중에서 측정하였다. 분말 X 선 회절은 MAC Science Powder X-ray Diffraction system (MXP³) 을 사용하여 측정하였다. 선광도는 JASCO DIP-140 digital polarimeter 를 사용하여 TZT-1027 의 에탄올 (95) 용액에 대해 층길이 100 mm, 나트륨 D 선을 사용하여 측정하였다. 결정의 X 선 회절 데이터는 Cu-K_α 선을 사용하고, 사측 회절계 (RIGAKU AFC7R) 에 의해 측정하며, 직접법으로 초기 위상을 결정하여 SHELXL-93 으로 구조를 정밀화하였다.

실시예 1

- <30> N²-(N,N-디메틸-L-발릴)-N-[(1S,2R)-2-메톡시-4-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-피롤리디닐]-1-(S)-1-메틸프로필]-4-옥소부틸]-N-메틸-L-발리나미드 (TZT-1027) 결정의 제조 :
- <31> Chem. Pharm. Bull., 43(10), 1706-1718(1995) 의 1718 페이지 좌란 20 내지 26 행에 기재된 방법에 따라, Dov-Val-Dil-Dap-OBzl 을 t-부탄올/물 (9 : 1) 중 5 % 팔라듐-탄산축매의 존재하에 수소분위기하에서 탈벤질화하고, 계속해서 디메틸포름아미드 중 시아노인산디에틸 및 트리에틸아민의 존재하에 β-페닐에틸아민을 반응시켰다. 얻어진 TZT-1027 의 미정제물 5.0 g 을 건조 디에틸에테르 20 ml 에 용해시키고 실온에서 약 3 시간 교반하였다. 석출한 조결정을 여과 채취하고, 여기에 아세트산에틸 25 ml 를 첨가하여 약 40 내지 60 °C 의 온도에서 조결정을 완전하게 용해시킨 후, 아세트산에틸의 유출량이 약 15 ml 정도가 될 때까지 약 110 °C 의 오일욕상에서 가열 농축하였다. 농축된 용액을 수욕중 약 30 °C 가 될 때까지 교반하면서 서서히 냉각하고, 계속해서 욕온이 10 °C 가 될 때까지 다시 서서히 냉각을 계속하면서 n-펜탄 20 ml 를 3 회로 나누어 적하하였다. 적하 후, 욕온 10 °C 에서 다시 30 분간 교반한 후 실온에 30 분간 방치하였다. 석출된 결정을 여과 채취하고, n-펜탄/아세트산에틸 혼합액 (2 : 1) 9 ml 로 2 회 세정후 감압 건조하여 TZT-1027 의 결정 4.8 g 을 얻었다 (HPLC 순도 : 99.3 %).

<32> 용점 : 85 - 95 °C

¹H-NMR, 500MHz (CDCl₃, δ): 0.81(3H, t, J=7.5Hz), 0.90-1.09(3Hx5, m), 1.21(3H, d, J=7.0Hz), 1.67-1.78(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 1.99(1H, sextet, J=6.6Hz), 2.07(1H, sextet, J=6.7Hz), 2.24(3Hx2, s), 2.35-2.40(2H, m), 2.43(1H, d, J=6.4Hz), 2.83(2H, t, J=7.0Hz), 3.01(3H, s), 3.30(3H, s), 3.35(3H, s), 3.41-3.57(2H, m), 3.84(1H, dd, J=8.1Hz, J=2.3Hz), 4.05-4.08(1H, m), 4.12(1H, broad ddd), 4.77(1H, dd, J=9.2Hz, J=6.7Hz), 6.48(1H, broad t), 6.87(1H, d, J=9.2Hz), 7.16-7.31(5H, m)

I R (ν, nujol) : 3330, 3250, 1640, 1621, 1090 cm⁻¹

<33>

IR 스펙트럼을 도 1 에 나타낸다.

<34>

UV_{max}(HCl-C₂H₅OH) : 252.8 nm, 258.5 nm, 267.7 nm 에서 흡수 극대

<35>

[α]_D²⁰ : -38.4 ° [c = 0.5, 에탄올 (95)]

<36>

분말 X 선 회절의 데이터를 표 1 에 나타낸다.

<37>

<38> [표 1]

No.	2Theta	d	I(cps)	I/Io	FWHM	No.	2Theta	d	I(cps)	I/Io	FWHM
1:	6.0000	14.7167	9289	1000	0.1600	21:	25.7000	3.4634	507	36	0.2000
2:	7.2000	12.2670	2677	281	0.1800	22:	26.4400	3.3682	523	37	0.3000
3:	8.6800	10.1782	621	55	0.0600	23:	27.1600	3.2805	434	28	0.2000
4:	8.9800	9.8387	1726	175	0.1600	24:	27.7600	3.2109	391	24	0.2400
5:	9.5200	9.2825	3601	379	0.2000	25:	33.6800	2.6589	303	20	0.3000
6:	10.1800	8.6821	1823	186	0.2200						
7:	11.9600	7.3932	938	91	0.2400						
8:	12.6200	7.0083	337	24	0.2000						
9:	13.5800	6.5147	386	28	0.2200						
10:	14.4800	6.1118	1102	106	0.2200						
11:	16.6600	5.3167	1949	190	0.2200						
12:	16.9600	5.2233	966	82	0.0600						
13:	17.3600	5.1039	3010	306	0.2000						
14:	18.0800	4.9023	1006	90	0.2200						
15:	19.2200	4.6139	1027	92	0.2400						
16:	19.8600	4.4667	1332	126	0.2000						
17:	20.3600	4.3581	992	90	0.2400						
18:	22.0000	4.0369	776	68	0.3400						
19:	22.4800	3.9517	396	25	0.1600						
20:	23.1200	3.8437	588	45	0.2400						

<39>

분말 X 선 회절 패턴을 도 2 에 나타낸다.

<40>

<41> 실시예 2

<42>

PCT 국제 공개 WO93/03054호 팜플렛의 실시예 28 에 기재된 방법에 따라, (3R,4S,5S)-4-[N-[(N,N-디메틸-L-발릴)-L-발릴]-N-메틸아미노]-3-메톡시-5-메틸헵탄산-t-부틸에스테르(Dov-Val-Di1-0Bu¹) 를 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산으로 탈보호기로 한 화합물과, (S2)-2-[(1'R,2'R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-[(2-페닐에틸)아미노]프로필]-1-(t-부틸옥시카르보닐피롤리딘)(Boc-Dap-NHCH₂CH₂-Ph) 을 염화수소/아세트산에틸로 탈보호기로 한 화합물을, 디메틸포름아미드 중, 시아노인산디에틸 및 트리에틸아민의 존재하에 축합시켰다. 얻어진 미정제물 11.1 g 을 건조 디에틸에테르 48 ml 에 용해하고 실온에서 약 3 시간 교반하였다. 석출된 조결정을 여과 채취하고, 여기에 아세트산에틸 20 ml 를 첨가하여 약 50 °C 의 온도에서 조결정을 완전히 용해시켰다. 용액을 수욕 중에서 약 30 °C 가 될 때까지 교반하면서 서서히 냉각하고, 계속해서 욕온이 10 °C 가 될 때까지 다시 서서히 냉각을 계속하면서 디에틸에테르 60 ml 를 3 회로 나누어 적하하였다. 적하 후 욕온 10 °C 에서 다시 30 분간 교반한 후 실온에서 30 분간 방치하였다. 석출된 결정을 여과하고, 디에틸에테르-아세트산에틸 혼액 (3 : 1) 20 ml 로 2 회 세정 후 감압 건조하여 TZT-1027 의 결정 8.42 g 을 얻었다 (HPLC 순도 : 99.2 %).

<43> 실시예 3

<44>

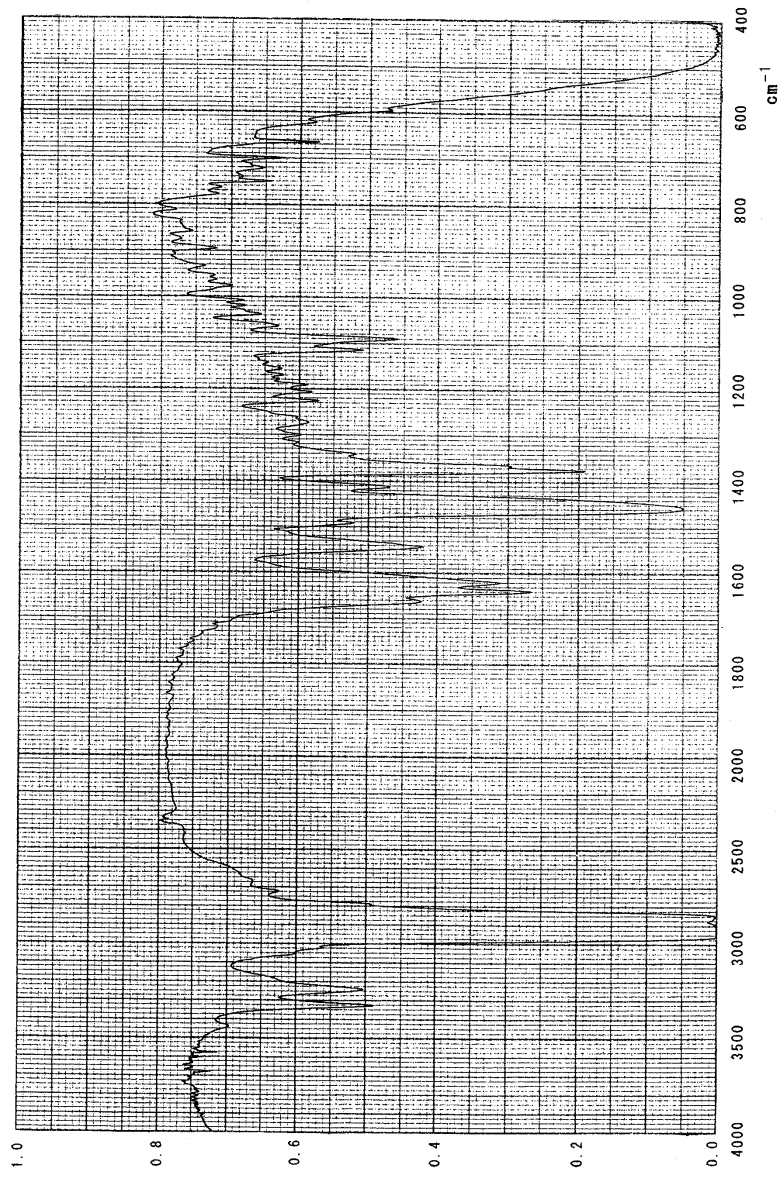
- <44> 단결정 구조 해석용 결정의 작성 :
- <45> 실시예 1 에서 얻은 TZT-1027 의 결정성 분말 2.0 mg 을 0.5 mL 의 아세트산에틸에 용해한 후, n-헥산 0.5 mL 를 첨가하였다. 이 용액이 들어간 샘플관을 n-헥산 5 mL 가 들어간 용기에 넣어 밀폐하였다. 약 0 ℃ 로 유지된 냉장고 안에 5 일간 방치하여 단결정 구조 해석에 적합한 결정을 얻었다.
- <46> 단결정 구조 해석에서의 결정 데이터를 하기 표 2 에 나타낸다.
- <47> [표 2]
- <48> 조성식 : $C_{39}H_{67}N_5O_6$
- <49> 분자량 : 701.98
- <50> 결정의 색 : 무색
- <51> 결정의 외형 : 프리즘형
- <52> 정계 : 사방정계
- <53> 공간군 : $P2_12_12_1$
- <54> 격자정수 : $a = 18.180 \text{ \AA}$
- <55> $b = 24.419 \text{ \AA}$
- <56> $c = 10.632 \text{ \AA}$
- <57> 단위격자의 부피 : $V = 4719 \text{ \AA}^3$
- <58> 단위격자 중의 분자수 : $Z = 4$
- <59> 결정의 밀도 (계산값) = $D_{calc} = 1.089\text{g/cm}^3$
- <60> R 인자 : $R(F) = 0.050 (I > 2\sigma(I))$

도면의 간단한 설명

- <12> 도 1 은 TZT-1027 의 결정의 IR 스펙트럼이다.
- <13> 도 2 는 TZT-1027 의 결정의 분말 X 선 회절 패턴이다.

도면

도면1



도면2

