

명세서

발명의 명칭: 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법

기술분야

- [1] 관련 출원(들)과의 상호 인용
- [2] 본 출원은 2023년 2월 15일자 한국 특허 출원 제10-2023-0020155호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원들의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.
- [3]
- [4] 본 발명은 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.
- [5]

배경기술

- [6] 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염은 공격인자(예를 들어, 위산, 헬리코박터균 펩신, 스트레스, 술과 담배 등)와 방어인자(예를 들어, 위점막, 중탄산염, 프로스타글란딘, 혈액공급 정도 등)의 균형이 깨지면서 발생한다. 따라서 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염 등의 위장관 손상에 대한 치료제는 공격인자를 억제하거나 방어인자를 강화하는 약물로 나누어진다.
- [7]
- [8] 한편, 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염은 위산 분비가 증가하지 않아도 궤양이 발생하는 것이 보고되어 있어 공격인자의 증가 못지않게 위장 점막의 병적인 변화에 의한 방어인자의 감소가 위궤양의 발생에 중요한 역할을 한다고 받아들여지고 있다. 따라서 공격인자를 억제하는 약물 외에도 방어인자를 강화하는 약물이 위장관 궤양, 위염의 치료에 사용되고 있다. 방어인자를 강화하는 약물로는 궤양부위에 결합하여 물리화학적 막을 형성하는 점막보호제 및 점액합성과 분비를 촉진하는 약물 등이 알려져 있다.
- [9]
- [10] 한편, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 위장에 존재하는 세균으로서, 만성 위염, 위궤양이나 십이지장 궤양 등을 야기하는 것으로 알려져 있으며, 다수의 위장관 손상 환자들은 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)에 감염되어 있다. 따라서, 이러한 환자들은 프로톤 펌프 저해제, 위산 펌프 길항제 등의 항궤양제와 함께, 클라리스로마이신(clarithromycin), 아목시실린(amoxicillin), 메트로니다졸(metronidazole), 테트라사이클린(tetracycline) 등의 항생제를 복용하여야 하며, 이에 따라 다양한 부작용이 보고되고 있다.
- [11]
- [12] 따라서, 위산 분비 억제 (예를 들어, 프로톤 펌프 억제 활성화) 및 방어인자 강화 (예를 들어 점액 분비 증가) 그리고 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 활성을 동시에 갖는 항-궤양 약물의 개발이 당업계에 요구되고 있다.

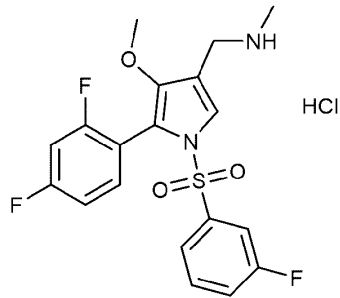
[13]

[14] 이와 관련된 한국특허 등록번호 제10-1613245호에는, 4-메톡시 피롤 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 우수한 항-궤양 활성(즉, 프로톤 펌프 억제 활성 등) 및 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 활성을 가짐으로써, 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염, 또는 헬리코박터 파일로리에 의한 위장관 손상의 예방 및 치료에 유용하다는 것이 보고된 바 있다.

[15]

[16] 구체적으로, 상기 특허에서는, 4-메톡시피롤 유도체의 일종으로, 하기 화합물이 제시되어 있다.

[17]



[18]

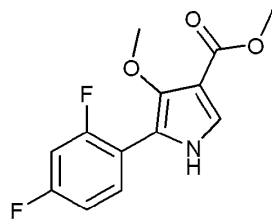
[19] 상기 특허의 기재에 따르면, 상기 화합물의 제조 공정은, 총 7 단계로 구성되어 있다.

[20] 그러나, 상기 특허의 제조 공정에 따르면, 상기 제조 공정에 따른 수율이 4.63%로 낮고, 고온 반응이 필요하여 고가의 설비가 필요하므로, 산업적인 대량 생산에 적합하지 않다.

[21]

[22] 이에, 한국특허 등록번호 제10-2233455호에서 4-메톡시피롤 유도체의 제조 중 하기 중간체를 제조하는 방법을 제공하였다.

[23]



[24] 상기 특허의 기재에 따르면, 상기 중간체 화합물의 제조 공정은, 총 6 단계로 구성되어 있다.

[25] 또한, 한국특허 등록번호 제10-2126576호에서 상기 중간체로부터 4-메톡시피롤 유도체를 제조하는 방법을 제공하였다. 해당 특허의 기재에 따르면, 상기 중간체 화합물의 제조 공정은, 총 4 단계로 구성되어 있다.

[26] 그러나, 상기 두 특허의 제조 공정을 조합하여 4-메톡시피롤 유도체를 제조하는 경우, 총 수율이 20.2%로 낮고, 제조 단계가 총 10단계로 구성되게 되어, 여전히 산업적 대량생산에 적합하지 않다.

[27]

[28] 이에 본 발명자들은, 4-메톡시피롤 유도체에 이르기까지 총 6단계로 제조 공정을 구성하여 상기 특허들에 대비하여 더 높은 수율로 상기 화합물이 수득됨을 확인하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

[29]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[30] 본 발명은, 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.

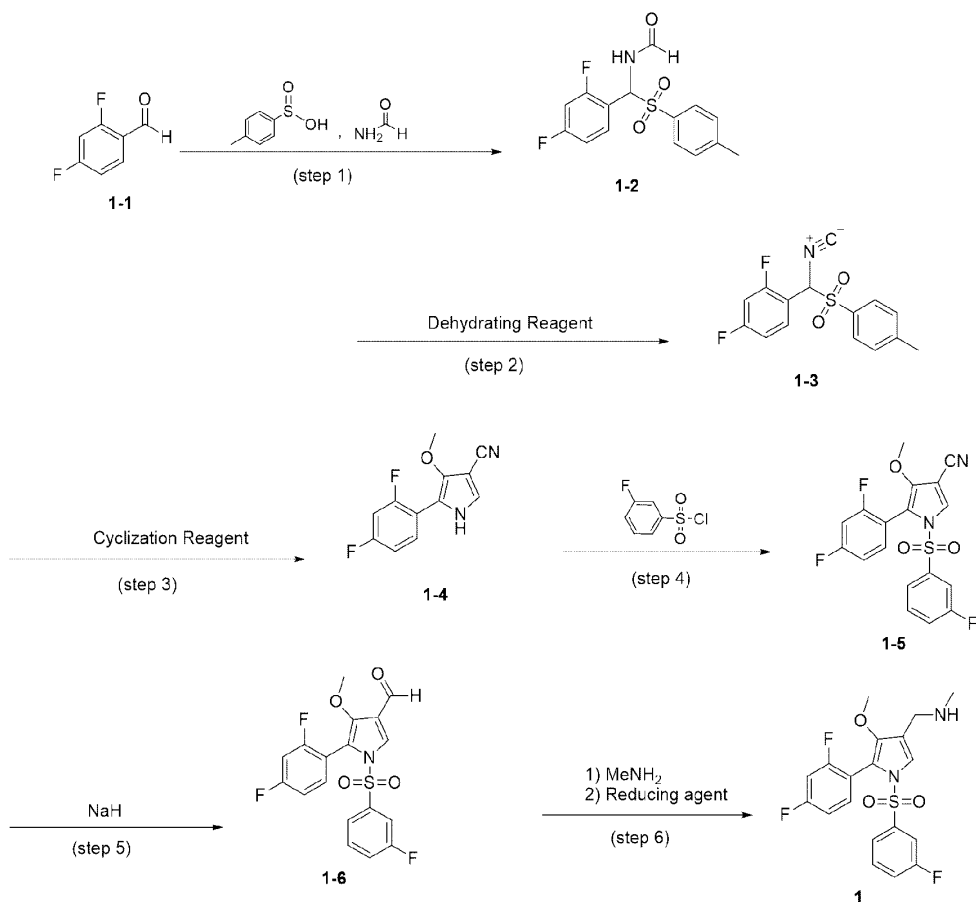
[31]

과제 해결 수단

[32] 본 발명은, 상기 과제를 해결하기 위하여, 하기 반응식 1과 같은 제조 방법을 제공한다:

[33] [반응식 1]

[34]



- [35] 구체적으로, 본 발명의 일 구현예로, 하기의 단계 1 내지 6을 포함하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조 가능한 방법을 제공한다:
- [36] 1) 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물을 p-톨루엔설펜산(p-Toluenesulfonic acid) 및 포름아마이드와 산촉매 하에서 반응시켜, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [37] 2) 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 탈수 시약을 반응시켜, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [38] 3) 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 고리화 반응 시약을 반응시켜, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [39] 4) 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 3-플루오로벤젠설폰일 클로라이드와 반응시켜 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [40] 5) 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 수소화나트륨과 반응시켜 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- [41] 6) 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 메틸아민을 반응시켜 중간체를 생성한 뒤, 환원제를 가하여 상기 중간체를 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 전환시키는 단계.

- [42]
- [43] 앞서 지정한 한국특허 등록번호 제10-2233455호 및 한국특허 등록번호 제10-2126576호에서는, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물로부터 상기 화학식 1으로 표시되는 화합물을 제조하는 경우 거쳐야 하는 반응의 단계가 많고, 최종 물질의 수율 및 공정 효율이 낮다.
- [44] 예컨대, 상기 한국특허 등록번호 제10-2233455호 및 한국특허 등록번호 제10-2126576호를 조합하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하기 위하여는 총 10단계의 반응 단계를 거쳐야 하며, 이는 최종 물질의 수율 및 공정 효율을 낮추는 요인이 된다.
- [45] 그에 반해, 상기 일 구현예의 전반에서는 거쳐야 하는 반응 단계를 간략화하여, 상기 특허 대비 공정 효율 및 최종 물질의 수율을 개선하고, 제조 일수가 절반으로 감소하여, 4-메톡시 피롤 유도체의 산업적인 대량 생산에 유용한 이점을 취할 수 있다.
- [46]
- [47] 이하, 상기 각 단계 별로, 본 발명의 일 구현예를 상세히 설명한다. 이하의 설명을 참고로, 상기 각 단계의 공정 온도, 수행 시간 등을 조절하면, 최종 물질의 품질을 제어하는 것도 가능하다.
- [48]
- [49] **(단계 1)**
- [50] 상기 단계 1은, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물을 p-톨루엔설피네이트 나트륨 및 포름아마이드와 산촉매 하에서 반응시켜 상기 화학식 1-2으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물에 포름아마이드기와 치환된 페닐술폰닐기를 도입하는 단계다.
- [51]
- [52] 먼저, 상기 단계 1은 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과의 반응 전에, p-톨루엔설피산(p-Toluenesulfinic acid; 4-methylbenzenesulfinic acid) 농축물을 제조하는 단계를 포함할 수 있다. 이에 따라, 농축된 p-톨루엔설피산이 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 포름아마이드의 반응에 사용될 수 있다.
- [53] p-톨루엔설피산 농축물은 p-톨루엔설피네이트 나트륨을 산조건에서 물 및 유기용매와 혼합하고 혼합물에서 유기층을 분리하여 유기층에 황산 나트륨을 혼합하여 물을 제거 및 농축시켜 제조될 수 있다. 여기서, p-톨루엔설피산 농축물은 10 몰% 이상, 보다 구체적으로는 50 내지 500 몰%로 농축된 것일 수 있다.
- [54] 바람직하게는, 상기 사용할 수 있는 산으로, 염산, 질산, 황산, 또는 인산이 있으며, 바람직하게는 염산을 사용한다.
- [55] 바람직하게는, 상기 유기용매는 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 다이메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 유기 용매가 사용될 수 있다. 바람직하게 유기용매는 에틸 아세테이트일 수 있다.

- [56] 바람직하게는, 상기 황산 나트륨 혼합 전에, p-톨루엔설퍼네이트 나트륨, 물, 에테르 혼합물의 유기층을 분리하고, 유기층에 포화 염화나트륨 용액을 혼합한 후 다시 유기층을 분리하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [57] 바람직하게는, 상기 농축시키는 단계는 감압 농축 단계일 수 있다.
- [58]
- [59] 이어서, 제조된 p-톨루엔설퍼산의 농축 잔사에 화학식 1-1로 표시되는 화합물 (2,4-Difluorobenzaldehyde) 및 포름아마이드를 산촉매 하에서 혼합하여 반응시켜 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 제조하는 반응이 수행된다.
- [60] 바람직하게는, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 포름아마이드의 몰비는 10:1 내지 1:10 일 수 있고, 구체적으로는 5:1 내지 1:5일 수 있다.
- [61] 바람직하게는, 상기 반응은 산촉매로서 클로로트리메틸실란 (TMSCl; Chlorotrimethylsilane), 캄포설퍼산 (Camphorsulfonic acid), 트리플루오로메탄설퍼산 (TfOH; Trifluoromethanesulfonic acid), 트리플루오로아세트산 (Trifluoroacetic acid), 벤조산 (Benzoic acid), 니트로벤조산 (Nitrobenzoic acid), 염산 (hydrochloric acid), 염화칼슘 (calcium chloride) 또는 이들 중 2 이상의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 화합물들은 단계 1의 반응인 만니치 반응 (Mannich reaction)의 산촉매로서 사용될 수 있다. 바람직하게는 상기 반응은 클로로트리메틸실란, 트리플루오로메탄설퍼산 또는 이들의 혼합물의 존재 하에 수행될 수 있다.
- [62] 바람직하게는 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 산촉매의 몰비는 20:1 내지 1:10 이고, 보다 바람직하게는 10:1 내지 1:5일 수 있다.
- [63]
- [64] 바람직하게는, 상기 반응의 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, tert-부탄올, 톨루엔 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 반응 용매로 사용될 수 있다. 구체적으로는, 톨루엔 및 아세토니트릴의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [65] 바람직하게는, 상기 반응은 0°C 내지 80°C에서 수행된다. 바람직하게는 10°C 내지 70°C 또는 20°C 내지 60°C에서 수행된다. 반응 온도가 너무 낮은 경우에는 단계 1의 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 온도가 너무 높은 경우에는 부반응이 발생하거나, 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다. 바람직하게는 상기 반응 온도는 반응기 내부 온도 일 수 있다.
- [66] 바람직하게는, 상기 두 번째 반응은 1시간 내지 36시간 동안 수행된다. 바람직하게는 5시간 내지 30시간 동안 수행된다. 반응 시간이 너무 짧은 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 단계 1의 제조수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 시간이 너무 긴 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [67]
- [68] 상기 단계 1의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 농축 후 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 정

제는 단계 1의 반응 생성물로부터 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.

[69] 상기 단계 1의 반응 생성물로부터 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매로는, 알코올류 화합물 단독 또는 물과의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 상기 알코올류의 구체적인 예로는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소프로필 알코올 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 예컨대, 단계 1의 반응 생성물에 대해, 0°C 내지 30°C의 온도 범위에서, 메탄올 단독이나 이소프로필 알코올 단독 또는 이들과 물을 혼합하고 10분 내지 1시간 동안 교반하고 감압 여과한 후, 여과물을 세척하는 것으로 결정화를 수행할 수 있다. 여과물은 물 또는 알코올류 화합물로 세척될 수 있고, 구체적으로 메탄올이나 이소프로필 알코올 또는 이들과 물의 혼합액으로 세척될 수 있다.

[70] 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 40°C 내지 80°C에서 12시간 내지 48시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 구체적으로 상기 건조는 진공 건조일 수 있다.

[71] 보다 구체적으로, 40°C 내지 80°C에서 건조함으로써 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 2 단계)의 전환율을 높일 수 있다.

[72]

[73] **(단계 2)**

[74] 상기 단계 2는, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 탈수 시약을 반응시켜 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[75] 바람직하게는 단계 2는 화학식 1-2로 표시되는 화합물에 존재하는 포름아마이드기를 아이소시아나이드기(isocyanide)로 전환하여 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[76] 바람직하게는 상기 탈수 시약은 염화포스포릴 (Phosphoryl chloride), 디포스겐 (Trichloromethyl chloroformate), 트리포스겐 (Bis(trichloromethyl) carbonate), 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine), 염화티오닐 (Thionyl chloride), p-톨루엔설폰산 (p-Toluenesulfonic acid) 또는 이들 중 2 이상의 혼합물 포함한다. 상기 탈수 시약은 포름아마이드기를 아이소시아나이드기(isocyanide)로 전환시킬 수 있다.

[77] 바람직하게는 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 탈수 시약의 물비는 20:1 내지 1:10이고, 보다 바람직하게는 10:1 내지 1:5일 수 있다.

[78] 바람직하게는 단계 2는 염기 존재하에서 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 또는 탄산세슘을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민 일 수 있다. 바람직하게는, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 염기의 물비는 20:1 내지 1:20이고, 보다 바람직하게는 10:1 내지 1:10이다.

- [79] 바람직하게는 단계 2의 반응 용매는 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란, 탄산디메틸, 아세토니트릴, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아마이드, 사염화탄소, 염화메틸렌 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 구체적으로 반응 용매는 1,2-디메톡시에탄을 사용할 수 있다.
- [80] 바람직하게는 단계 2는 -20°C 내지 20°C의 온도 범위에서 수행된다. 바람직하게는 반응 온도는 -10°C 내지 10°C일 수 있다. 반응 온도가 너무 낮은 경우에는 단계 2의 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 온도가 너무 높은 경우에는 반응 부산물의 증가로 수율이 낮아지는 문제가 있을 수 있다. 바람직하게는 상기 반응 온도는 반응기 내부 온도 일 수 있다.
- [81] 바람직하게는, 상기 두 번째 반응은 10분 내지 10시간 동안 수행된다. 바람직하게는 30분 내지 8시간, 또는 1시간 내지 4시간 동안 수행된다. 반응 시간이 너무 짧은 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 단계 1의 제조수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 시간이 너무 긴 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [82]
- [83] 상기 단계 2의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 정제는 단계 2의 반응 생성물로부터 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.
- [84] 상기 단계 2의 반응 생성물로부터 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매는, 에틸 아세테이트, 부틸아세테이트, 이소프로필 아세테이트, n-헥산, n-헵탄, 메탄올, 물 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 예컨대, 단계 2의 반응 생성물에 대해, 에틸 아세테이트를 투입하여 추출 및 유기층 농축 후, 농축 잔사에 메탄올과 물을 순차적으로 혼합하고 10분 내지 1시간 동안 교반하고 감압 여과한 후, 여과물을 세척하는 것으로 결정화를 수행할 수 있다. 또한 반응 종결 및 부산물 제거 목적을 위해 결정화 전, 유기층 세척시에 탄산수소나트륨을 사용할 수 있다.
- [85] 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 40°C 내지 80°C에서 12시간 내지 48시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 바람직하게는 건조는 진공 건조일 수 있다.
- [86] 보다 구체적으로, 40°C 내지 60°C에서 건조함으로써 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 3 단계)의 전환율을 높일 수 있다.
- [87]
- [88] **(단계 3)**
- [89] 상기 단계 3은, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 고리화 반응 시약을 반응시켜, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

- [90] 구체적으로는 상기 고리화 반응 시약은 에틸 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트(CMA, ethyl (Z)-2-cyano-3-methoxyacrylate), 메틸 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트, 프로필 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함한다.
- [91] 바람직하게는 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 고리화 반응 시약의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 보다 바람직하게는 5:1 내지 1:5일 수 있다.
- [92] 상기 단계 3의 반응의 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, 터트-부탄올, 톨루엔 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 반응 용매로 사용될 수 있다. 구체적으로는, 메탄올이 사용될 수 있다.
- [93] 상기 단계 3은 염기의 존재 하에 수행하는 것이 바람직하다. 구체적으로, 상기 염기는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 또는 탄산세슘을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 탄산칼륨을 사용한다. 바람직하게는, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 염기의 몰비는 20:1 내지 1:10이고, 보다 바람직하게는 10:1 내지 1:5 이다.
- [94] 상기 단계 3의 반응 온도는 반응기 외부 온도 기준으로 50°C 내지 150°C일 수 있다. 바람직하게는 반응 온도는 50°C 내지 100°C일 수 있다. 상기 반응 온도가 너무 낮은 경우에는 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 온도가 너무 높은 경우에는 반응 부산물의 증가로 수율이 낮아지는 문제가 있을 수 있다.
- [95] 바람직하게는, 상기 두 번째 반응은 30분 내지 10시간 동안 수행된다. 바람직하게는 1시간 내지 5시간 동안 수행된다. 반응 시간이 너무 짧은 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 단계 3의 제조수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 시간이 너무 긴 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [96]
- [97] 상기 단계 3의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 정제는 단계 3의 반응 생성물로부터 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.
- [98] 상기 단계 3의 반응 생성물로부터 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매로는 에틸 아세테이트, 부틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, n-헥산, n-헵탄 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 포함될 수 있다. 예컨대, 단계 3의 반응 완결 후, 에틸 아세테이트와 물을 혼합한 후, 유기층을 분리한 후 분리된 유기층을 물 및 염화나트륨 용액으로 순차적으로 세척하고 감압 농축할 수 있다. 이후 농축 잔사에 메탄올 등의 유기용매를 넣고 정제수를 투입하여 냉각후 교반

할 수 있다. 이후 결정을 감압 여과한 후, 여과물을 세척하는 것으로 결정화를 수행할 수 있다.

- [99] 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 40°C 내지 80°C에서 12시간 내지 48시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 바람직하게는 건조는 진공 건조일 수 있다. 보다 구체적으로 건조 온도는 40°C 내지 60°C일 수 있다.

[100]

[101] (단계 4)

- [102] 상기 단계 4는 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 3-플루오로벤젠설포닐 클로라이드와 반응시켜 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

- [103] 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 3-플루오로벤젠설포닐 클로라이드와 반응전에 촉매와 유기용매에 용해시켜 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

- [104] 상기 촉매는 친핵성 촉매일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 촉매로는 4-다이메틸아미노피리딘 (DMAP), 4-피롤리디닐피리딘 (PPY), 피리딘 (PY), 1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]덱-5-엔 (TBD), 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]언덱-7-엔 (DBU), 7-메틸-1,5,7-트리아자바이 사이클로[4.4.0]덱-5-엔 (MTBD)으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 친핵성 촉매가 사용될 수 있다. 바람직하게는 4-디메틸아미노피리딘(DMAP; 4-Dimethylaminopyridine)일 수 있다.

- [105] 바람직하게는 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 촉매의 몰비는 100:1 내지 1:10일 수 있고, 구체적으로는 20:1 내지 1:3일 수 있다.

- [106] 상기 유기용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, tert-부탄올, 톨루엔 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 반응 용매로 사용될 수 있다. 구체적으로는, 아세토니트릴이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용매는 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물의 중량 대비 1 내지 10 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.

- [107] 이후 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 3-플루오로벤젠설포닐 클로라이드를 염기 조건하에서 반응시킬 수 있다.

- [108] 상기 염기로는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 또는 탄산세슘을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 디이소프로필에틸아민을 사용한다. 바람직하게는, 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 상기 염기의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 보다 구체적으로는 5:1 내지 1:5일 수 있다.

- [109] 상기 단계 4의 3 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 3-플루오로벤젠설포닐 클로라이드의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 보다 구체적으로 5:1 내지 1:5일 수 있다.

[110]

- [111] 상기 단계 4의 반응 온도는 0°C 내지 60°C일 수 있다. 바람직하게는 반응 온도는 15°C 내지 55°C일 수 있다. 상기 반응 온도가 너무 낮은 경우에는 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 온도가 너무 높은 경우에는 부반응이 일어나, 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [112] 바람직하게는, 상기 단계 4는 30분 내지 10시간 동안 교반하여 수행된다. 바람직하게는 1시간 내지 5시간 동안 수행된다. 반응 시간이 너무 짧은 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 단계 4의 제조수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 시간이 너무 긴 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [113]
- [114] 상기 단계 4의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 반응 생성물을 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물로 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 정제는 단계 4의 반응 생성물로부터 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.
- [115] 바람직하게는 단계 4의 반응 생성물에 에틸 아세테이트와 물을 혼합한 후 유기층을 분리한다. 이어서 분리된 유기층을 농축한 후 메탄올을 혼합 및 농축한 후 다시 메탄올을 투입하고 40°C 내지 60°C 온도에서 교반한 후 실온으로 냉각하고, 이어서 물을 혼합한다. 생성된 결정을 감압 여과한 후, 여과물을 세척하는 것으로 결정화를 수행할 수 있다.
- [116] 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 40°C 내지 80°C에서 12 내지 48시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다.
- [117] 보다 구체적으로, 40°C 내지 60°C에서 건조함으로써 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 5 단계)의 전환율을 높일 수 있다.
- [118]
- [119] **(단계 5)**
- [120] 상기 단계 5는 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 수소화나트륨과 반응시켜 화학식 1-6으로 표시되는 화합물로 제조하는 단계이다.
- [121] 바람직하게는 상기 단계 5는 화학식 1-5로 표시되는 화합물에 존재하는 아이소시아나이드기(isocyanide)를 알데하이드기로 전환하여 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.
- [122] 바람직하게는 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물과 수소화나트륨의 몰비는 20:1 내지 1:10 일 수 있고, 보다 바람직하게는 10:1 내지 1:5일 수 있다.
- [123] 상기 수소화나트륨은 미네랄 오일 중의 분산액의 형태를 사용할 수 있다. 구체적으로는 유동 파라핀 중의 분산액 형태를 사용할 수 있다. 미네랄 오일 중 분산된 수소화나트륨을 사용함으로써, 수소화나트륨이 건조한 고체 상태로서 공기와의 접촉을 최소화할 수 있어, 화재 위험을 낮출 수 있다.

- [124] 바람직하게는 상기 단계 5는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, 터트-부탄올, 톨루엔 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 반응 용매로 사용될 수 있고, 구체적으로 테트라하이드로퓨란(THF)을 용매로 사용할 수 있다.
- [125] 바람직하게는, 상기 단계 5는 할로젠화 아연의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 할로젠화 아연은 염화아연, 브롬화아연, 요오드화아연 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 할로젠화 아연은 단계 5의 수소화나트륨에 의한 환원 반응의 반응성을 조절하여 부반응을 저감시키고, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 생성에 조력하는 역할을 하며, 이들의 존재로 단계 5의 반응 효율이 개선될 수 있다.
- [126] 여기서, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물과 할로젠화 아연의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 보다 구체적으로는 5:1 내지 1:5일 수 있다.
- [127] 상기 단계 5의 반응 온도는 20°C 내지 80°C일 수 있다. 바람직하게는 반응 온도는 40°C 내지 60°C일 수 있다. 상기 반응 온도가 너무 낮은 경우에는 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 온도가 너무 높은 경우에는 반응 부산물의 증가로 수율이 낮아지는 문제가 있을 수 있다.
- [128] 바람직하게는, 상기 단계 5는 1시간 내지 36시간 동안 교반하여 수행된다. 바람직하게는 5시간 내지 24시간 동안 수행된다. 반응 시간이 너무 짧은 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 단계 5의 제조수율이 낮아지는 문제가 있으며, 반응 시간이 너무 긴 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.
- [129] 구체적으로, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물 및 상기 용매를 상온의 반응기 내에서 교반한 뒤, 상기 염화아연 및 수소화나트륨을 투입하고, 40°C 내지 60°C에서 5시간 내지 24시간 동안 교반 하여 단계 5를 진행할 수 있다.
- [130]
- [131] 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물 및 상기 수소화나트륨의 반응에 따라 수소 및 열이 발생할 수 있어서, 상기 단계 5의 반응 종료 후에는 반응기 내부 온도가 -5°C 내지 5°C에 도달할 때까지 냉각시킬 수 있다. 예컨대, 상기 반응기 내부 온도가 -5°C 내지 5°C에 도달할 때까지 냉각시킬 때, 생산 스케일에서의 안전성이 향상될 수 있다.
- [132]
- [133] 상기 반응기 내부 온도를 냉각한 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 정제는, 상기 단계 5의 반응 생성물로부터 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.
- [134] 구체적으로 상기 단계 5의 반응 생성물을 냉각한 후에, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 이소프로필아세테이트 또는 이들 중 2 이상의 혼합물과 물을 혼합

한 후 산 용액으로 pH 1.0 내지 2.0으로 조절한 다음 유기층을 분리할 수 있다. 이후, 유기층에 황산나트륨을 혼합한 후 감압 여과 및 농축한다.

- [135] 이후, 농축 잔사에 결정화 용매로서 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 이소프로필알코올, 에틸 아세테이트, 부틸아세테이트, 이소프로필아세테이트, n-헥산, n-헵탄 또는 이들 중 2 이상의 혼합물 단독 또는 이들과 물의 혼합물을 혼합한 후 10분 내지 1시간 동안 교반할 수 있다. 이후, 감압 여과한 후 여과물을 세척 및 40°C 내지 80°C에서 12 내지 48시간 동안 진공 건조하여, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다.
- [136]
- [137] (단계 6)
- [138] 상기 단계 6은, 환원성 아민화(Reductive amination) 반응을 이용하여, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 전환시키는 단계이다.
- [139] 구체적으로, 상기 단계 6에서, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물은 메틸아민과의 이민 생성 반응에 의해 이민 화합물을 생성하며, 이러한 이민 화합물은 불안정한 구조의 중간체(intermediate)에 해당되므로 환원 반응하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 쉽게 전환될 수 있다.
- [140] 상기 단계 6의 환원성 이민화 반응은, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트, 다이메틸 에테르, 아세토니트릴 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 반응 용매 내에서 수행될 수 있다.
- [141] 보다 구체적으로, 상기 단계 6과 별도의 반응기에 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 메탄올을 투입한 후 10°C 내지 15°C로 냉각한 다음 메틸아민을 투입한 뒤, 10°C 내지 30°C에서 20분 내지 2시간 동안 교반함으로써, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민이 상기 용매에 충분히 용해된 상태에서 반응하여 이민 화합물을 생성하도록 할 수 있다.
- [142] 이때, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 용해도가 낮아질수록 최종 물질에 포함된 유연물질이 증가할 수 있음을 고려하여, 상기 교반 시간 및 온도를 조절할 수 있다. 예컨대 10°C 내지 15°C에서, 30분 내지 1시간 동안 교반하면, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물이 충분히 용해될 수 있고, 이 상태에서 반응을 진행하면 최종 물질 내 유연물질 함량이 감소할 수 있다.
- [143] 한편, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 메틸아민의 반응에 의해 생성된 중간체(즉, 이민 화합물)의 환원 반응(Reduction)은, 낮은 온도에서 보다 안정적으로 진행될 수 있다.
- [144] 이 점을 고려하여, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 메틸아민의 반응 종료 후, 상기 반응기 온도가 -10°C 내지 0°C, 예컨대 -10°C 내지 -5°C의 범위 내에도 달할 때까지 냉각시킨 뒤, 냉각된 온도 범위를 준수하며 환원제를 투입한 다음, -5°C 내지 10°C, 예컨대 -5°C 내지 0°C로 반응기 온도를 유지하며 교반할 수 있다.

이와 같은 낮은 온도 범위에서, 상기 중간체(즉, 이민 화합물)가 상기 환원제와 안정적으로 반응하여, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 전환될 수 있다.

- [145] 여기서, 상기 환원제는 수소화붕소나트륨, 나트륨시아노보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함할 수 있고, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민의 몰비는 10:1 내지 1:10이고, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물 및 상기 환원제의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있다. 구체적으로 각각의 몰비는 5:1 내지 1:5일 수 있고, 보다 구체적으로는 3:1 내지 1:3일 수 있다.
- [146] 상기 중간체(즉, 이민 화합물)를 상기 환원제와 충분히 반응시킨 뒤, 반응을 종료시키기 위해(work-up), 염산, 글루타민산, 말론산, 숙신산, 타르타르산, 옥살산, 푸마르산, 인산, 메탄술폰산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하는 산 수용액을 공급하여 pH를 조절할 수 있고, 예를 들어 5 내지 7 N의 염산 수용액을 공급하여 pH 6.5 내지 7.5, 보다 구체적으로는 pH 7.0 내지 7.5로 조절할 수 있다.
- [147] 이후, 유기 용매를 이용하여 1 내지 3회 추출함으로써 유기층을 얻고, 공정 중 발생하는 분해산물인 산성 유연물질의 제거를 위해 이 유기층을 염기 수용액으로 세척한 다음, 건조제를 첨가하여 교반한 뒤 감압 여과하고, 그 여과물을 세척한 후, 여액의 pH를 6.0 내지 6.5로 조절한 뒤, 여액을 감압 농축할 수 있다. 감압 농축전에 상기 여액의 pH를 6.0 내지 6.5로 조절함으로써 결정화 시 미지의 유연물질 제거 효율을 높여 추가의 정제 공정 없이도 고순도로 화학식 1로 표시되는 생성물을 수득할 수 있다.
- [148]
- [149] 상기 추출 시에는 에틸 아세테이트, 다이에틸 에테르, 다이메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, 메틸 삼차 부틸 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 유기 용매가 사용될 수 있다.
- [150] 상기 염기 수용액 제조에 사용되는 염기로는, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 또는 탄산세슘을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 탄산수소나트륨을 사용한다.
- [151] 또한, 상기 추출 후 사용되는 건조제로는, 황산 마그네슘, 황산 나트륨, 등이 있다.
- [152] 또한, 상기 건조 후 얻어진 여액의 pH 조절에 사용되는 산 또는 염기의 유기 용매와의 혼합 용액은, 염산, 글루타민산, 말론산, 숙신산, 타르타르산, 옥살산, 푸마르산, 인산, 메탄술폰산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물 또는 염기의 유기 용매와의 혼합 용액일 수 있고, 상기 혼합 용액 중의 유기 용매는 앞서 제시된 유기 용매 중 선택 가능하다. 예컨대, 에틸 아세테이트, 다이에틸 에테르, 또는 이들의 혼합물을 유기 용매로 하고, 여기에 염산이 0.5 내지 2.0 M 농도로 용해된 혼합 용액이 pH를 조절하는 데 사용될 수 있다.
- [153]

[154] (추가 단계 - 산부가염 제조단계)

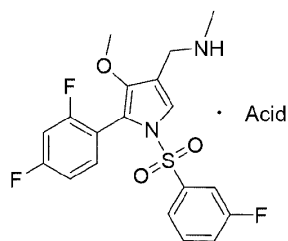
[155] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 통상의 산부가염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 설판산, 인산, 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시-벤조산, 푸마르산, 톨루엔술포산, 메탄다이술포산, 옥살산, 또는 트라이플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 바람직하게는, 상기 염은 염산염 또는 푸마르산염일 수 있다.

[156]

[157] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 공급하기 위해, 상기 단계 6 이후, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 산을 가하여, 상기 화학식 1-1로 표시되며 약학적으로 허용가능한 산성 염을 수득하는 단계를 더 포함할 수 있다:

[158] [화학식 1-1]

[159]



[160]

[161] 구체적으로, 상기 추가 단계는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 유기 용매를 공급한 뒤 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액을 공급하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 단계를 포함할 수 있다.

[162] 보다 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 단계 6의 농축 잔사에, 유기 용매를 공급할 수 있다. 이때 공급되는 유기 용매는, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 디메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, 메틸 삼차 뷰틸 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필 알콜, 아세트니트릴, 다이클로로메탄, 노말 헥산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물일 수 있고, 예를 들어 에틸 아세테이트일 수 있다.

[163] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 단계 6의 농축 잔사에 상기 유기 용매를 공급하고 교반한 뒤에는, 반응기 내부 온도를 0°C 내지 5°C로 조절하고, 상기 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액을 공급한 뒤, 18°C 내지 22°C에서 교반하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화할 수 있다.

[164] 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 데 사용되는 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액은, 염산, 글루타민산, 말론산, 숙신산, 타르타르산, 옥살산, 푸마르산, 인산, 메탄술포산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물; 또는 이의 유기

용매와의 혼합 용액일 수 있고, 상기 혼합 용액 중의 유기 용매는 앞서 제시된 유기 용매 중 선택 가능하다. 예컨대, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 또는 이들의 혼합물을 유기 용매로 하고, 여기에 염산이 0.5 내지 2.0 M 농도로 용해된 혼합 용액이 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 데 사용될 수 있다.

[165] 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염의 결정화를 위한 18°C 내지 22°C의 온도 범위는, 상기 반응 온도가 18°C 미만인 경우에는 불순물의 용해도가 감소하여 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염의 순도가 낮아지며, 상기 반응 온도가 22°C 초과인 경우에는 제조수율의 실질적 증가가 없이 제조비용만 부담되는 문제가 있을 수 있다.

[166] 또한, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화를 위해, 상기 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액의 공급 후 적어도 1 시간 이상 교반하되, 교반 시 유연 물질이 석출되는 것을 방지하기 위해 12 시간 이하로 교반 시간을 제어할 수 있다.

[167] 기존 기술 대비 본 개시의 경우 산성 염의 결정화를 1회만 진행함에도 동등 수준의 품질을 얻을 수 있는 장점이 있다.

[168]

[169] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 위장관 궤양, 위염, 역류성 식도염, 또는 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*)에 의한 위장관 손상의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[170]

[171] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 5-HT 수용체 또는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 이때, 상기 5-HT 수용체 또는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 매개 질환은 상기 5-HT 수용체 또는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 매개 질환은, 우울증, 조울증, 정신분열증, 자폐증, 강박신경증, 불안장애, 편두통, 고혈압, 섭식장애, 과민성 대장증후군(Irritable bowel syndrome; IBS), 소화성 궤양, 당뇨병성 신경병증, 천식, 또는 과민성 방광(overactive bladder)일 수 있다.

[172]

[173] 상기 약학 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 활택제 또는 향미제 등의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있으며, 통상의 방법에 따라 정제, 캡슐제, 산제, 과립제 및 현탁제, 유제 또는 시럽제와 같은 경구용 제제; 또는 주사제 등의 비경구 투여용 제제로 제제화될 수 있다. 상기 제제는 다양한 형태, 예를 들어 단회 투여형 또는 수회 투여형 투여 형태(dosage form)로 제제화될 수 있다.

[174]

[175] 상기 조성물은 경구 투여하거나, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하, 직장 및 국소 투여를 포함한 비경구로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 경구 투여될

수 있다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 캡슐제, 수성액제 또는 현탁제 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 경구용 정제의 경우 락토즈, 옥수수 전분 등의 담체 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 통상 가해질 수 있다. 경구투여용 캡슐제의 경우, 락토즈 및/또는 건조 옥수수 전분이 희석제로서 사용될 수 있다. 경구용 수성 현탁제가 필요할 경우, 활성성분을 유화제 및/또는 현탁화제와 결합시킬 수 있다. 필요할 경우, 특정 감미제 및/또는 향미제를 가할 수 있다. 근육내, 복강내, 피하 및 정맥내 투여의 경우, 활성성분의 멸균 용액이 통상 제조되며, 용액의 pH를 적합하게 조절하고 완충시켜야 한다. 정맥내 투여의 경우, 용질의 총 농도는 제제에 등장성이 부여되도록 조절되어야 한다. 본 발명에 따른 조성물은 pH가 7.4인 염수와 같은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 수용액제의 형태일 수 있다. 상기 용액은 국소 주사(local bolus injection)로 환자의 근육내 혈류에 도입될 수 있다.

[176]

[177] 이때, 약학 조성물은 치료학적 유효량으로 투여될 수 있다. 따라서, 상기 약학 조성물에 함유되는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 환자에게 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg per day의 유효량으로 투여될 수 있다. 물론, 상기 용량은 환자의 나이, 체중, 감수성, 증상 또는 화합물의 약효에 따라 변경될 수 있다.

[178]

발명의 효과

[179] 상술한 바와 같이, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 공정 효율 및 수율이 개선되어, 4-메톡시피롤 유도체의 산업적인 대량 생산에 유용한 이점을 취할 수 있다.

[180]

발명의 실시를 위한 형태

[181] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[182]

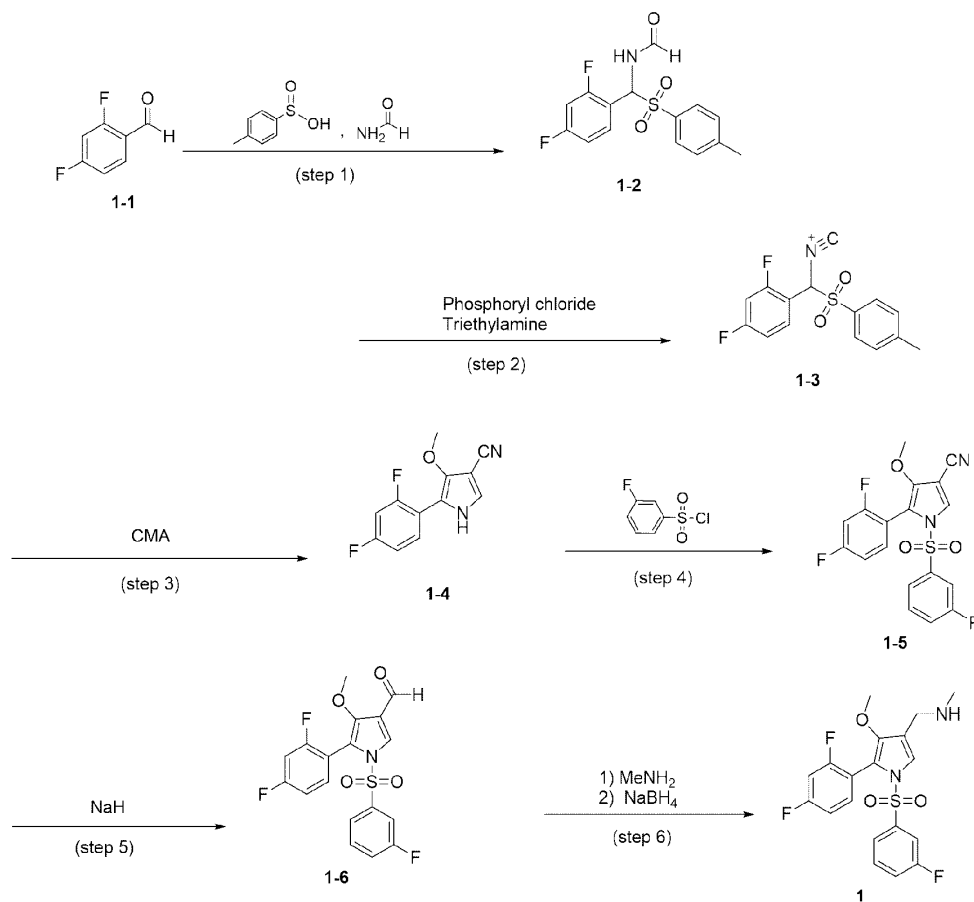
[183] 하기 실시예에서 제조된 화합물들의 분석은 다음과 같이 수행하였다: 핵자기 공명(NMR) 스펙트럼 분석은 브루커(Bruker) 400 MHz 분광계 상에서 수행하였고, 화학이동(chemical shift)은 ppm으로 분석하였으며, 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔(Merck, 70-230 mesh) 상에서 수행하였다(W.C. Still, *J. Org. Chem.*, 1978 (43), 2923-2925).

[184]

[185] 실시예

[186] [반응식 1-1]

[187]



[188] 플라스크에 p-톨루엔설파네이트 나트륨 24.0 g, 정제수 100.0 mL, 에틸 아세테이트 100 mL, 염산 12.0 mL를 넣고 10분 교반, 10분 정지 후 수층을 폐기하고 유기층을 분리하였다. 이후 유기층에 포화 염화나트륨 용액 20.0 mL를 넣고 10분 교반, 10분 정지 후 수층을 폐기하였다. 유기층에 황산 나트륨 6.0g을 넣고 5분 교반하고 감압 여과하고 40°C 내지 50°C에서 감압 농축하여 150 몰%로 농축된 p-톨루엔설파네이트 나트륨 농축물을 제조하였다.

[189] 상기 농축물로부터 얻은 농축잔사가 들어있는 플라스크에 톨루엔 46.0 mL, 아세토니트릴 46.0 mL, 화학식 1-1로 표시되는 화합물(2,4-디플루오로벤즈알데하이드) 12.2 g, 포름아마이드 9.9 g, 클로로트리메틸실란(TMSCl) 10.2 g을 넣고 30°C에서 18시간 교반하였다.

[190] 이후 외부온도 40°C에서 농축하여 용매를 제거하였다. 농축 잔사에 메탄올 73.2 mL를 넣고 50°C에서 30분 교반한 후 실온으로 냉각하여 1 시간 더 교반하였다. 생성된 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 메탄올 24.4 mL로 세척하였다. 이에 따라 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후 50°C 내지 60°C의 온도에서 12 시간 이상 진공 건조하여, 화학식 1-2로 표시되는 화합물 25.8 g을 수득하였다. (수율 92.3%)

- [191] ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.93 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.29 (td, 1H), 6.51 (d, 1H), 2.42 (s, 3H)
- [192]
- [193] (단계 2)
- [194] 플라스크에 화학식 1-2로 표시되는 화합물 10.1 g, 1,2-디메톡시에탄 60.0 mL를 넣고 0°C 내지 5°C로 냉각하고 교반한다. 플라스크에 염화포스포릴 11.5 g을 5분에 걸쳐 서서히 투입하였다.
- [195] 이후 플라스크에 1,2-디메톡시에탄 15.5 mL와 트리에틸아민 15.6 g을 섞은 혼합 용액을 10분에 걸쳐 서서히 투입하였다. 이후 -5°C 내지 0°C를 유지하며 1 시간을 교반하였다.
- [196] 이후 탄산수소나트륨 10.0 g을 정제수 150.0 mL에 용해한 후, 이 용액을 서서히 넣고, 10분간 강하게 교반하였다. 상기 교반된 혼합물에 에틸 아세테이트 150.0 mL를 투입하고 5분 교반한 후 정지하였다. 수층은 폐기하고 유기층을 외부온도 40°C에서 농축하였다. 얻어진 농축 잔사에 메탄올 50.0 mL를 넣고 교반한 후 정제수 50.0 mL를 서서히 적가하고 실온에서 20분간 교반한 후 생성된 결정을 감압 여과하였다. 그 여과물을 건조기에 넣고 50°C 내지 60°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 7.1 g을 수득하였다. (수율 74.4%)
- [197] ^1H NMR (500 MHz, DMSO): δ 7.70 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)
- [198]
- [199] (단계 3)
- [200] 플라스크에 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 8.0 g, 에틸 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트(CMA) 4.0 g, 탄산칼륨 (K_2CO_3) 7.2 g, 메탄올 160.0 mL를 넣고 반응기 외부온도 80 °C에서 2시간 동안 환류, 교반하였다.
- [201] 반응액을 40°C 내지 45°C의 온도에서 감압 농축하였다. 플라스크의 농축잔사에 에틸 아세테이트(EA) 160.0 mL와 정제수 160.0 mL를 넣고 10분간 교반, 10분 정지 후 수층을 폐기하였다. 유기층을 정제수 80.0 mL와 포화 염화나트륨 용액 40.0 mL로 세척하였다. 유기층을 외부온도 40°C에서 감압 농축하였다. 농축 잔사에 메탄올 60.0 mL를 넣고 교반하여 용해하고, 정제수 30.0 mL를 서서히 투입한 후 0 내지 5 °C로 냉각하여 1시간 교반하였다.
- [202] 생성된 결정을 감압 여과하고, 메탄올 20.0 mL와 정제수 10.0 mL를 혼합한 용액으로 세척하였다. 그 여과물을 건조기에 넣고 50°C 내지 60°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 1-4로 표시되는 화합물 4.7 g을 수득하였다. (수율 76.8%)
- [203] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (dddd, 1H), 6.89 (ddd, 1H), 4.04 (s, 3H)

[204]

[205] (단계 4)

[206] 플라스크에 화학식 1-4로 표시되는 화합물 7.5 g, 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 0.8 g, 아세토니트릴 37.5 mL를 투입하고 교반하여 용해하였다.

[207] 여기에 3-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 7.5 g과 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 5.0 g를 투입하고 35°C 내지 40°C에서 2시간 교반하여 반응을 완결하였다.

[208] 이후 정제수 37.5 mL와 에틸 아세테이트(EA) 37.5 mL를 투입하고 10분 교반, 10분 정지 후 수층을 폐기하였다. 유기층을 농축한 다음, 농축 잔사에 메탄올 15.0 mL를 투입하고, 실온에서 교반하여 용해한 후 다시 농축한다. 농축 잔사에 메탄올 37.5 mL를 투입하고, 50°C 내지 60°C에서 교반하여 용해한 뒤 실온으로 냉각하였다. 플라스크에 10분 동안 정제수 22.5 mL 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 정제수 15.0 mL로 세척하였다. 이에 따라 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후, 50°C 내지 60°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 1-5로 표시되는 화합물 11.4 g을 수득하였다. (수율 90.7%)

[209] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (s, 1H), 7.45 (td, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (dt, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.04 (dt, 1H), 6.94 (td, 1H), 6.77 (td, 1H), 3.73 (s, 3H)

[210]

[211] (단계 5)

[212] 플라스크에 화학식 1-5로 표시되는 화합물 10.0 g, 테트라하이드로퓨란 (THF) 100.0 mL를 투입하고 실온에서 10분간 교반한다.

[213] 이후 염화아연 5.2 g, 수소화나트륨 (60%, 유동 파라핀 중의 분산액) 3.1 g을 넣고 45°C 내지 55°C 온도에서 15시간을 교반한다.

[214] 반응액을 0°C 내지 5°C로 냉각하고 정제수 50.0 mL, 에틸 아세테이트(EA) 50.0 mL를 넣고 교반하며 6N-HCl 용액으로 pH 1.0 내지 2.0으로 조절한 다음, 10분 교반, 10분 정지 후 수층을 폐기하였다. 유기층에 황산나트륨 10.0 g을 투입한 후 10분 교반하고 감압 여과한 후 농축하였다. 농축 잔사에 에탄올 40.0 mL와 물 10.0 mL를 넣고 실온에서 1시간 교반하였다.

[215] 생성된 결정을 감압 여과하고, 에탄올과 물 혼합용액 20.0 mL로 세척하였다. 그 여과물을 건조기에 넣고 40°C 내지 50°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 7.5 g을 수득하였다. (수율 74.4%)

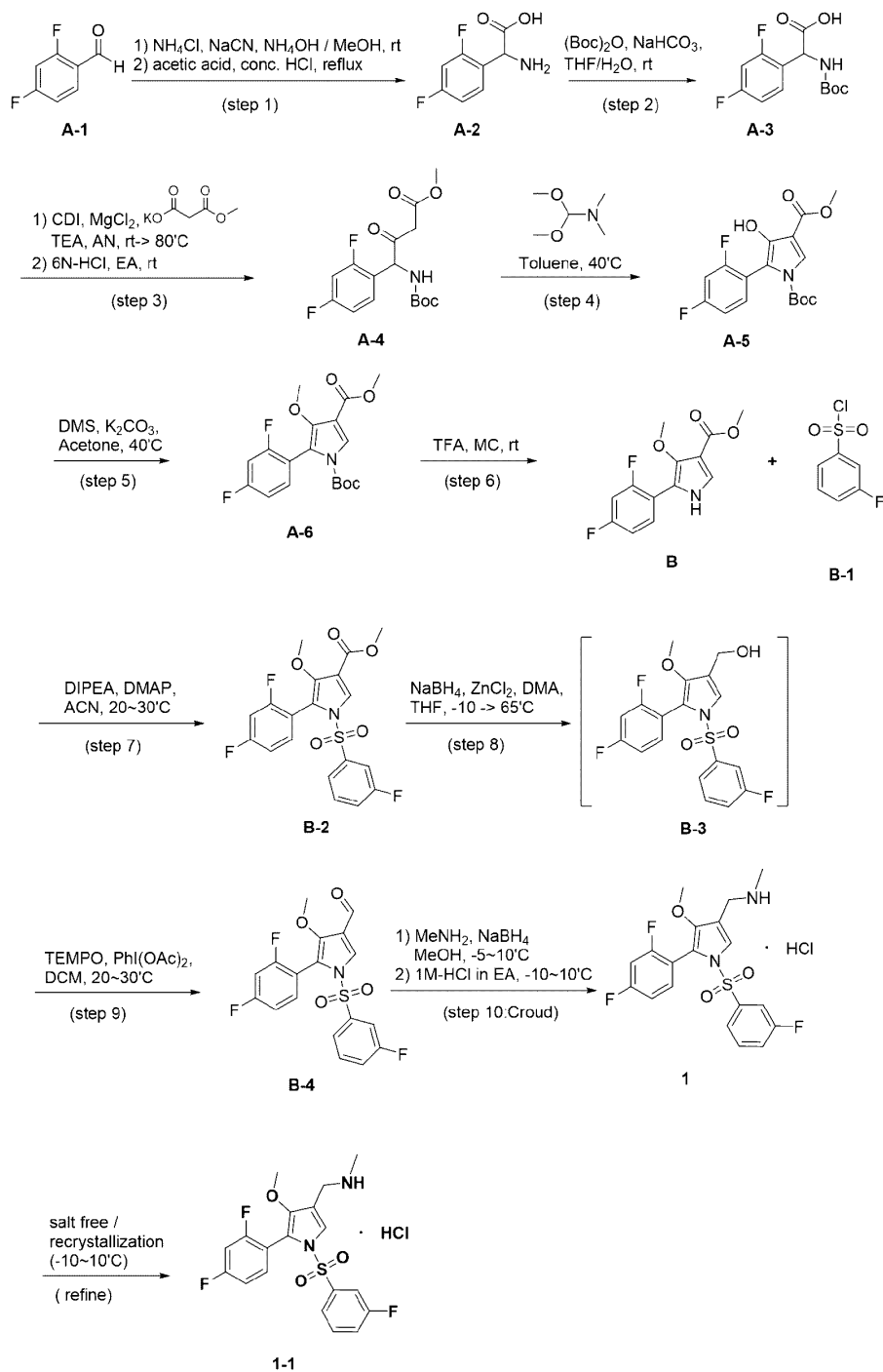
[216] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (td, 1H), 7.33 (tdd, 1H), 7.24 (dt, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.06 (dt, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 3.63 (s, 3H)

[217]

[218] (단계 6)

- [219] 플라스크에, 상기 단계 5에서 수득된 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 100.0 g, 메탄올 396.0 g을 넣고 10°C 내지 15°C로 냉각한 다음 메틸아민 42.7 g을 투입한 뒤, 10°C 내지 15°C에서 1시간 동안 교반하였다.
- [220] 이후, 내부 온도를 -10°C 내지 -5°C로 냉각하고, 온도 범위 -5°C 내지 0°C를 준수 하며 수소화붕소나트륨 4.8 g을 분할 투입한 다음, -5°C 내지 0°C에서 30분 교반 하여 반응을 완결하였다.
- [221] 반응 완결 후, 내부 온도 10°C 내지 25°C를 유지하며 정제수 1,000 g을 서서히 투입한 뒤, 에틸 아세테이트 902.0 g을 투입하였다. 이어서, 내부 온도 10°C 내지 25°C를 유지하며 6N-염산수용액을 사용하여 pH 7.0 내지 7.5로 조절하였다.
- [222] 이후, 10분 교반 후 30분간 정치하여 층분리한 다음, 유기층은 보관하였다. 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 451.0 g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치 하였다. 이후 층분리를 진행하고, 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하였고, 동일한 재추출 과정을 한번 더 진행하였다.
- [223] 그 다음, 합한 유기층에 탄산수소나트륨 수용액 1,026.6 g(탄산수소나트륨 26.6 g, 정제수 1,000.0 g)을 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다.
- [224] 이에 따른 유기층에 황산나트륨 200.0 g을 투입하고 내부온도 20°C 내지 30°C 를 유지하며 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸 아세테이트 270.6 g으로 세척한 후 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액을 사용하여 여액의 pH를 6.0 내지 6.5로 조절한 다음, 그 여액을 38°C 내지 42°C에서 감압 농축하였다.
- [225]
- [226] (추가 단계 - 산부가염의 제조)
- [227] 그 농축잔사에 에틸 아세테이트 90.2 g을 투입하고, 비교적 균일한 상태까지 교 반한 뒤, 내부 온도 0°C 내지 5°C 범위에서 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액 460.5 g을 서서히 투입한 다음, 18°C 내지 22°C에서 1시간 교반하여 화학식 1-1로 표시 되는 화합물을 결정화하였다.
- [228] 이에 따른 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 에틸 아세테이트 90.2 g으로 세척 하였다. 여과물을 건조기에 넣어 40°C 내지 50°C에서 12시간 이상 진공 건조하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물 95.7 g을 최종 수득하였다(수율: 84.7%).
- [229] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7.69(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.02-6.94(m, 2H), 4.07(d, 2H), 3.46(s, 3H), 2.71(s, 3H)
- [230]
- [231] 비교예
- [232] 비교예는 하기 반응식에 따라 진행하였다.

[233]



[234] (단계 1)

[235] 플라스크에 암모늄 클로라이드 35.8 g, 시안화 나트륨 26.9 g을 넣고 수산화 암모늄(25 내지 28%) 716.0 mL를 투입하고 10분 동안 교반하였다. 0°C 내지 5°C로 냉각하여 10분 동안 교반한 후 실온으로 승온하여 15분간 교반하였다. 0°C 내지

5°C로 냉각한 후, 다른 플라스크에 준비된 2,4-디플루오로벤즈알데하이드(화학식 A-1) 100.0 g, 및 메탄올 770.0 mL를 포함하는 용액을 15분 내지 20분 동안 서서히 투입하였다. 실온으로 승온하여 22시간 동안 교반하여 첫 번째 반응을 완결하였다. 50°C에서 감압 농축하고, 이어 아세트산 983.0 mL, 및 conc. HCl 983.0 mL를 투입하여 내부 온도 100°C 내지 105°C로 5시간 동안 환류하여 두 번째 반응을 완결하였다. 75°C에서 감압 농축하여 고체가 석출될 때까지 용매를 제거하였다. 정제수를 투입한 후 교반하여 결정을 석출시켰다. 5M-NaOH 용액을 사용하여 내부 온도 25°C 이하에서 pH 6.5로 조절하였다. 에탄올을 투입하고 10°C 내지 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 감압 여과한 후 여과물을 에탄올로 세척하였다. 얻어진 고체를 감압 건조하여, 화학식 A-2로 표시되는 화합물 78.4 g을 수득하였다(수율: 59.5%).

[236]

[237] (단계 2)

[238] 플라스크에 상기 단계 1에서 제조한 화학식 A-2로 표시되는 화합물 100.0 g, THF 1.5 L, 및 정제수 1.5 L를 투입하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 내부 온도를 0°C 내지 5°C로 냉각하여 탄산수소나트륨 134.6 g, 디-터트-부틸 디카보네이트 139.5 g을 투입하였다. 내부 온도 20°C 내지 30°C에서 12시간 동안 교반하여 반응을 완결하고, 45°C로 감압 농축하였다. 초산 에틸을 투입한 후 내부 온도를 10°C 이하로 냉각하였다. 6N-HCl을 사용하여 pH를 2.5로 조절하였다. 유기층을 분리한 다음, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 후 45°C에서 감압 농축하여 상기 화학식 A-3으로 표시되는 화합물 151.2 g을 수득하였다(수율: 98.5%).

[239] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.13-8.14 (d, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.46-5.47 (d, 1H), 1.23 (s, 9H)

[240]

[241] (단계 3)

[242] 플라스크에 상기 단계 2에서 제조한 화학식 A-3으로 표시되는 화합물 100.0 g, 카보닐디이미다졸 61.9 g, 및 아세트니트릴 1.0 L를 투입하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다른 플라스크에 메틸 포타슘 말로네이트 59.8 g, 무수 마그네슘 클로라이드 36.4 g, 아세트니트릴 1.0 L, 및 트리에틸아민 38.8 g을 투입하고 20°C 내지 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 두 플라스크의 반응 물질을 혼합하고 외부 온도 80°C로 1시간 동안 환류하여 반응을 완결하였다. 실온으로 냉각한 후 정제수를 투입하였다. 내부 온도 5°C 내지 10°C로 냉각한 후 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 감압 여과한 후 정제수로 세척하였다. 얻어진 결정은 마그네슘 염이므로, 이하 염 해리 공정을 진행하였다.

[243]

[244] 플라스크에 상기 제조한 마그네슘 염, 초산 에틸 1.5 L, 및 정제수 1.0 L를 투입하고 10분 동안 교반하였다. 6N-HCl을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하였다. 유기

층을 추출한 후, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 다음, 45°C로 감압 농축하여, 상기 화학식 A-4로 표시되는 화합물 97.3 g을 제조하였다(수율: 81.4%).

[245] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.26-7.30 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.64-5.65 (d, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.38-3.52 (dd, 2H), 1.41 (s, 9H)

[246]

[247] (단계 4)

[248] 플라스크에 상기 단계 3에서 제조한 화학식 A-4로 표시되는 화합물 100.0 g, 및 톨루엔 2.0 L를 투입하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 104.1 g을 투입하고, 40°C에서 4시간 동안 교반하여 반응을 완결하였다. 45°C에서 감압 농축한 후, 농축 잔사에 초산 에틸, 및 정제수를 투입하고, 10분 동안 교반하였다. 1N-HCl을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하였다. 유기층을 추출한 후, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 다음, 45°C에서 감압 농축하여, 화학식 1-5로 표시되는 화합물 79.2 g을 제조하였다(수율: 77.0%). 한편, 상기 화학식 A-5로 표시되는 화합물은 불안정(aerial oxidation 발생)하여, in-situ 공정으로 이하 단계 5를 연속적으로 수행하였다.

[249] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38-7.43 (q, 1H), 6.83-6.95 (tt, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)

[250]

[251] (단계 5)

[252] 플라스크에 상기 단계 4에서 제조한 화학식 A-5로 표시되는 화합물 100.0 g, 및 아세톤 1.5 L를 투입한 후 실온에서 10분 동안 교반하였다. 탄산칼륨 78.2 g, 및 디메틸 설페이트 42.9 g을 투입하고 40°C에서 6시간 동안 교반하여 반응을 완결하였다. 실온으로 냉각하고, 정제수, 및 초산 에틸을 투입하여 10분 동안 교반하였다. 6N-HCl을 사용하여 pH를 7.0으로 조절하였다. 유기층을 추출한 후, 무수 마그네슘 설페이트 상에서 건조한 다음, 45°C에서 감압 농축하여 화학식 A-6으로 표시되는 화합물 90.6 g을 제조하였다(수율: 87.1%). 이어, 별도의 정제공정 없이 in-situ 공정으로 이하 단계 6을 진행하였다.

[253] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.87 (s, 1H), 7.31-7.36 (q, 1H), 6.84-6.95 (tt, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)

[254]

[255] (단계 6)

[256] 플라스크에 상기 단계 5에서 화학식 A-6으로 표시되는 화합물 100.0 g, 및 염화 메틸렌 500.0 mL를 투입하고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 310.4 g을 투입하고 실온에서 6시간 동안 교반하여 반응을 완결하였다. 이어, 0°C 내지 5°C로 냉각한 후 정제수를 15°C 이하에서 서서히 투입하였다. 50.0% NaOH 용액을 사용하여 15°C 이하에서 pH를 7.0으로 조절하였다. 초산 에틸을 투입하여 10분 동안 교반하였다. 유기층을 추출한 후, 무수 마그네슘 설페

이트 상에서 건조하였다. 초산 에틸로 세척한 celite를 여과기에 깔고 유기층을 감압 여과한 후 45°C에서 감압 농축하였다. 농축 잔사에 초산 에틸을 투입하고 교반하여 현탁시켰다. n-헥산을 투입하고 내부 온도를 0°C 내지 5°C로 냉각하여 1 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 감압 여과한 후 여과물을 n-헥산으로 세척하였다. 감압 건조하여 화학식 B로 표시되는 화합물 65.5 g을 수득하였다(수율: 90.0%).

[257] ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.78 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

[258]

[259] (단계 7)

[260] 플라스크에 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트 (화학식 B) 100.0 g, 4-(다이메틸아미노)-피리딘 9.2 g, 아세트니트릴 393.0 g을 투입하고 실온에서 10분간 교반하였다. 상기 플라스크 내부온도를 5°C 내지 10°C로 냉각한 후, 3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (화학식 B-1) 80.1 g, N,N-다이아이소프로필에틸아민 53.2g을 투입하고, 20°C 내지 30°C 온도 범위에서 2시간 교반하여 반응을 완결하였다.

[261] 이어서, 정제수 500.0 g, 에틸 아세트산 451.0 g을 투입하여 10분 교반, 10분 정지 후 수층은 폐기하였다.

[262] 이후, 유기층에 정제수 500.0 g을 투입하고, 20°C 내지 30°C의 온도 범위 내에서 1N-염산수용액을 서서히 투입하여 pH 3.5 내지 5.0으로 맞춘 후, 10분 교반, 10분 정지하여, 여기서 발생된 수층을 폐기하였다.

[263] 그 다음, 50°C 내지 55°C에서 유기층을 감압 농축하고, 내부 온도 20°C 내지 30°C에서 메탄올 158.4 g을 투입한 후 10분간 교반하였다. 이어서, 50°C 내지 55°C에서 유기층을 감압 농축하고, 내부온도 20°C 내지 30°C에서 메탄올 396.0 g을 투입한 후 1시간 동안 교반하였다. 내부온도 20°C 내지 30°C를 유지하며, 20분간 정제수 300.0 g을 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 이에 따라 생성된 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 정제수 200.0 g으로 세척하였다.

[264] 이에 따라 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후, 40°C 내지 45°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 B-2로 표시되는 화합물 154.4 g을 수득하였다(수율: 97.0%).

[265] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7.98 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (q, 1H), 7.67 (q, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)

[266]

[267] (단계 8)

[268] 새로운 플라스크에, 상기 단계 1에서 수득된 화학식 B-2로 표시되는 화합물 100.0 g 및 테트라하이드로퓨란 444.5 g을 투입하고, 20°C 내지 30°C에서 10분간 교반한 후, 내부 온도를 -10°C 내지 -5°C로 냉각하였다. 이에 따른 반응액에, 염화

아연 32.1 g을 5분간 투입하고 10분간 교반한 후, N,N-다이메틸아닐린 28.5g을 투입하고 교반하였다.

[269] 이후, 내부 온도 -10°C 내지 0°C 온도 범위를 준수하며, 수소화붕소나트륨 8.9 g을 3분할하여 5분간 투입, 10분간 교반을 3회 반복하였다.

[270] 그 다음, 내부 온도 60°C 내지 65°C에서 20시간 동안 교반하여 반응을 완결한 뒤, 내부 온도를 0°C 내지 5°C로 냉각하였다. 이 반응에서, 상기 화학식 B-3로 표시되는 화합물이 생성되었다.

[271] 이후, 내부 온도 0°C 내지 15°C 범위에서 정제수 200.0 g을 서서히 투입하고, 내부 온도 20°C 내지 30°C 범위에서 에틸 아세테이트 451.0 g을 투입하였다. 이어, 6N-염산수용액 87.2 g을 투입하고 30분간 교반하고 10분간 정치한 다음(단, 내부 온도 20°C 내지 30°C로 유지), 층분리하여 수층을 폐기하였다. 그 다음, 정제수 300.0 g과 6N-염산수용액 10.9 g을 사용하여 유기층을 세척한 다음(단, 내부 온도 20°C 내지 30°C로 유지하며 2회 반복), 층분리하여 수층은 폐기하고, 유기층에 황산마그네슘 50.0 g을 투입하고 10분간 교반한 후 감압 여과한 다음, 여액을 50°C 내지 55°C에서 감압 농축하였다. 이어서, 염화메틸렌 265.3 g을 투입하고 10분간 교반한 후, 50°C 내지 55°C에서 감압 농축하였다.

[272]

[273] (단계 9)

[274] 상기 단계 2에 따른 농축 잔사에, (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실 6.9 g, (다이아세톡시요오드)벤젠 86.1 g, 및 다이클로로메탄 1,171.1 g을 투입하고, 내부 온도 20°C 내지 30°C에서 2시간 교반하여 반응을 완결한 뒤, 정제수 882.8 g을 투입하였다. 이후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 679.7 g (탄산수소나트륨 61.8 g, 정제수 617.9 g)을 서서히 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다. 유기층에 황산마그네슘 17.7 g을 투입하고 10분간 교반한 다음 감압 여과하였다.

[275] 이후, 38°C 내지 42°C에서 감압 농축한 후, 에탄올 수용액 513.6 g(에탄올 390.0 g, 정제수 123.6 g)을 투입한 다음, 내부 온도 20°C 내지 30°C에서 1시간 교반하여 결정화하였다.

[276] 이에 따른 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 에탄올 수용액 174.3 g(에탄올 132.3 g, 정제수 41.9 g)으로 세척하였다. 상기 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후 40°C 내지 45°C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 B-4로 표시되는 화합물 83.9 g을 수득하였다(수율: 90.0%).

[277] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 9.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (q, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 3.63 (s, 3H)

[278]

[279] (단계 10)

- [280] 새로운 플라스크에, 상기 단계 3에서 수득된 화학식 B-4로 표시되는 화합물 100.0 g, 메탄올 396.0 g, 메틸아민 48.5 g(메탄올 중 9.8M)을 투입하고, 내부 온도를 20°C 내지 30°C로 조절하여 30분간 교반하였다.
- [281] 이후, 내부 온도를 -5°C 내지 0°C로 냉각하고, 온도 범위 -5°C 내지 10°C를 준수하며 수소화붕소나트륨 4.8 g을 분할 투입한 다음, -5°C 내지 10°C에서 30분 교반하여 반응을 완결하였다.
- [282] 반응 완결 후, 내부 온도 10°C 내지 15°C를 유지하며 정제수 1,000 g을 서서히 투입한 뒤, 에틸 아세테이트 902.0 g을 투입하였다. 이어서, 내부 온도 10°C 내지 15°C를 유지하며 6N-염산수용액을 사용하여 pH 6.7 내지 7.3으로 조절하였다.
- [283] 이후, 10분 교반 후 30분간 정치하여 층분리한 다음, 유기층은 보관하였다. 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 451.0 g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치하였다. 이후 층분리를 진행하고, 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하였고, 동일한 재추출 과정을 한번 더 진행하였다.
- [284] 그 다음, 합한 유기층에 염화나트륨 수용액 600.0 g(염화나트륨 100.0 g, 정제수 500.0 g)을 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다.
- [285] 이에 따른 유기층에 황산마그네슘 100.0 g을 투입하고 내부온도 10°C 내지 15°C를 유지하며 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸 아세테이트 270.6 g으로 세척한 후 여액을 38°C 내지 42°C에서 감압 농축하였다.
- [286] 그 농축잔사에 에틸 아세테이트 90.2 g을 투입하고, 비교적 균일한 상태까지 교반한 뒤, 내부 온도 -5°C 내지 5°C 범위에서 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액 460.5 g을 서서히 투입한 다음, 0°C 내지 5°C에서 12시간 교반하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 결정화하였다.
- [287]
- [288] **(refine 단계)**
- [289] 이어서 단계 10에서 수득된 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 에틸 아세테이트 90.2 g으로 세척하였다. 새로운 플라스크에 상기 여과물과 에틸 아세테이트 815.4 g을 투입하고 내부온도 0°C 내지 15°C로 냉각한 후 10분간 교반하였다. 이후, 내부 온도 10°C 내지 15°C에서 탄산수소나트륨 수용액 976.3 g(탄산수소나트륨 72.3 g, 정제수 904.0 g)을 투입하여 10분간 교반한 후 30분간 정치한 다음, 층분리하여 유기층은 보관하였다.
- [290] 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 407.7 g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치한 뒤, 층분리하여 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하고 수층은 동일한 과정으로 1회 추가 재추출하여 유기층과 합하였다.
- [291] 그 유기층에 황산마그네슘 90.4 g을 투입하고 내부 온도 10°C 내지 15°C에서 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸 아세테이트 244.6 g으로 세척한 후 여액을 38°C 내지 42°C에서 감압 농축하였다.

- [292] 그 농축 잔사에 에틸 아세테이트 81.5 g을 투입하고, 교반한 뒤, 내부 온도 -5°C 내지 5°C 범위에서 1.0 M 염산 에틸 아세테이트 용액 368.4 g을 서서히 투입한 다음, 0°C 내지 5°C에서 12시간 교반하여 재결정화하였다.
- [293] 그 결정을 감압 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 81.5 g으로 세척한 뒤, 그 여과물을 건조기에 넣어 20°C 내지 30°C에서 12시간 진공 건조하고, 38°C 내지 42°C로 승온하여 6시간 추가 건조하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물 90.7 g을 최종 수득하였다(수율: 80.2%).
- [294] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7.69(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.45(t, 1H), 7.30(d, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.02-6.94(m, 2H), 4.07(d, 2H), 3.46(s, 3H), 2.71(s, 3H)
- [295]
- [296] 실시예 및 비교예의 비교
- [297] 상기 실시예 및 상기 비교예의 각 제조 방법에 따라 수득되는 4-메톡시 피롤 유도체의 수율, 품질 등을 다음과 같이 평가하여, 하기 표 1에 나타내었다.
- [298] 4-메톡시 피롤 유도체의 수율: 반응 종결 후 회수된 4-메톡시 피롤 유도체(화학식 1)의 중량과, 반응 전 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(화학식 2)의 중량을 각각 하기 식 1에 대입하여 계산하였다:
- [299] [식 1]
- [300] 4-메톡시 피롤 유도체의 수율 (%) = 100% * {반응 종결 후 회수된 4-메톡시 피롤 유도체(화학식 1)의 몰수} / {반응 전 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(화학식 2)의 몰수}
- [301] 4-메톡시 피롤 유도체의 순도 및 유연물질 B 함량: HPLC(high performance liquid chromatography, 고성능액체크로마토그래피, 제조사: Waters, e2695 system) 기기를 이용하여, 반응 종결 후 회수된 4-메톡시 피롤 유도체(화학식 1)의 순도 및 유연물질 B의 함량을 측정하였다.
- [302] 여기서, 유연물질 B는 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메타나민이다.
- [303]
- [304] [표 1]

	비교예	실시예
공정 단계 수	10	6
수율	20.2%	30.1%
품질	순도 99.5% 이상	순도 99.7% 이상
	유연물질 B 0.05% 이하	유연물질 B 0.05% 이하

- [305] 상기 표 1을 살펴보면, 상기 실시예들은 상기 비교예 대비 공정 효율이 개선되었을 뿐만 아니라, 상기 비교예 대비 총 수율이 약 1.5배 향상된 것으로 확인된다.

또한, 상기 실시예와 비교예 제법을 산업적 생산에 적용하는 경우, 비교예 제법에 따르면 최종 물질까지의 생산 일수가 17일 걸렸으나, 실시예는 생산일수 9일이 걸렸다. 즉, 실시예의 제조시간이 비교예에 비하여 절반으로 감소하므로 생산 효율이 2배 증가하게 될 것으로 예상된다.

[306] 나아가, 상기 실시예에 따르면, 단계별 결정화 공정을 확보함에 따라 산업적인 대량 생산이 가능할 것으로 예상된다.

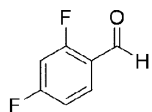
[307]

[308] 구체적으로, 상기 실시예와 상기 비교예는, 동일한 출발 물질(즉, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물)을 사용하여, 동일한 최종 물질(즉, 상기 화학식 1로 표시되는 4-메톡시 피롤 유도체)를 제조한다. 또한, 실시예는 비교예에서 사용되는 유전독성물질인 디메틸설페이트를 사용하지 않으므로, 작업자의 안전 및 의약품의 잠재적 위험성을 낮출 수 있다.

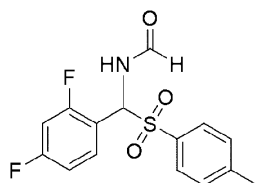
청구범위

- [청구항 1] 1) 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물을 p-톨루엔설펜산(p-Toluenesulfinic acid) 및 포름아마이드와 산촉매 하에서 반응시켜, 하기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 2) 하기 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 탈수 시약을 반응시켜, 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 3) 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 고리화 반응 시약을 반응시켜, 하기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 4) 하기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 3-플루오로벤젠설폰일 클로라이드와 반응시켜 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 5) 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 수소화나트륨과 반응시켜 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- 6) 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 메틸아민을 반응시켜 중간체를 생성한 뒤, 환원제를 가하여 상기 중간체를 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로 전환시키는 단계;를 포함하는,
- 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법:

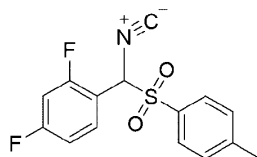
[화학식 1-1]



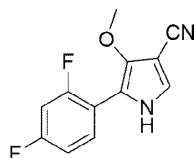
[화학식 1-2]



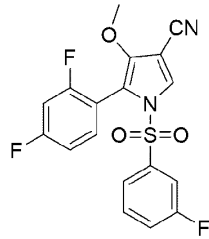
[화학식 1-3]



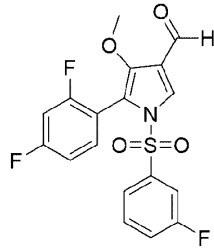
[화학식 1-4]



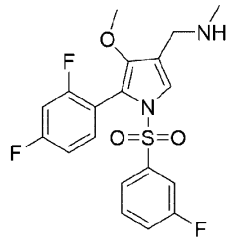
[화학식 1-5]



[화학식 1-6]



[화학식 1]



- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 단계 1은 산촉매로서 클로로트리메틸실란 (TMSCl;
Chlorotrimethylsilane), 캄포설폰산 (Camphorsulfonic acid), 트리플루오
로메탄설폰산 (Trifluoromethanesulfonic acid), 트리플루오로아세트산
(Trifluoroacetic acid), 벤조산 (Benzoic acid), 니트로벤조산 (Nitrobenzoic
acid), 염산 (hydrochloric acid), 염화칼슘 (calcium chloride) 또는 이들 중 2
이상의 혼합물의 존재 하에 수행되는 것인, 제조 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 산촉매의 몰비는 20:1 내지 1:10인,
제조방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 포름아마이드의 몰비는 10:1 내지
1:10인, 제조 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 단계 1에서 p-톨루엔설폰산은 10 몰% 이상 농축된 농축물인, 제조
방법.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,

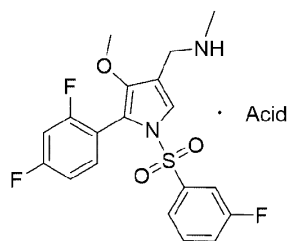
- 상기 단계 1의 반응 온도는 0°C 내지 80°C인, 제조 방법.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 단계 2의 탈수 시약은 염화포스포릴 (Phosphoryl chloride), 디포스겐 (Trichloromethyl chloroformate), 트리포스겐 (Bis(trichloromethyl) carbonate), 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine), 염화티오닐 (Thionyl chloride), p-톨루엔설폰산 (p-Toluenesulfonic acid) 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하는, 제조방법.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 탈수 시약의 몰비는 20:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 단계 2는 염기 존재 하에 수행되고,
상기 단계 2의 화학식 1-2로 표시되는 화합물과 염기의 몰비는 20:1 내지 1:20인, 제조방법.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 단계 2의 반응 온도는 -20°C 내지 20°C인, 제조 방법.
- [청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 단계 3의 고리화 반응 시약은 에틸 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트, 메틸 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트, 프로필 (Z)-2-시아노-3-메톡시아크릴레이트 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하는, 제조방법.
- [청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 단계 3에서 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 고리화 반응 시약의 몰비는 10:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 단계 3는 염기 존재 하에 수행되고,
상기 단계 3의 화학식 1-3로 표시되는 화합물과 염기의 몰비는 20:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 단계 3의 반응 온도는 50 내지 150°C인, 제조 방법.
- [청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 단계 4 이전에, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 촉매와 함께 유기 용매에 용해시켜 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 촉매는 4-다이메틸아미노피리딘, 4-피롤리딘피리딘, 피리딘, 1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]덱-5-엔, 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]언덱-7-엔, 7-메틸-1,5,7-트리아자바이 사이클로[4.4.0]덱-5-엔 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.

- [청구항 17] 제15항에 있어서,
상기 단계 4에서 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 촉매의 몰비는 100:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 18] 제1항에 있어서,
상기 단계 4에서 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 3-플루오로벤젠설폰일 클로라이드의 몰비는 10:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 19] 제1항에 있어서,
상기 단계 4는 염기 존재 하에 수행되고,
상기 단계 4의 화학식 1-4로 표시되는 화합물과 염기의 몰비는 10:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 20] 제1항에 있어서,
상기 단계 4의 반응 온도는 0 내지 60°C인, 제조방법.
- [청구항 21] 제1항에 있어서,
상기 단계 5의 수소화나트륨은 미네랄 오일 중의 분산액인, 제조 방법.
- [청구항 22] 제1항에 있어서,
상기 단계 5에서 화학식 1-5로 표시되는 화합물과 수소화나트륨의 몰비는 20:1 내지 1:10인, 제조방법.
- [청구항 23] 제1항에 있어서,
상기 단계 5는 할로젠화 아연의 존재 하에 수행되는 것인, 제조 방법.
- [청구항 24] 제23항에 있어서,
상기 할로젠화 아연은 염화아연, 브롬화아연, 요오드화아연 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.
- [청구항 25] 제23항에 있어서,
상기 단계 5에서 화학식 1-5로 표시되는 화합물과 할로젠화 아연의 몰비는 10:1 내지 1:10인, 제조 방법.
- [청구항 26] 제1항에 있어서,
상기 단계 5의 반응 온도는 20 내지 80°C인, 제조 방법.
- [청구항 27] 제1항에 있어서,
상기 단계 6에서 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 및 메틸 아민의 반응온도는 10 내지 30°C인, 제조 방법.
- [청구항 28] 제1항에 있어서,
상기 단계 6의 환원제는, 수소화붕소나트륨, 나트륨시아노보로하이드리드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.
- [청구항 29] 제1항에 있어서,
상기 단계 6에서, 상기 환원제 및 중간체의 반응 온도는 -5 내지 10°C인, 제조 방법.
- [청구항 30] 제1항에 있어서,

상기 단계 6에서, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민의 물비는 10:1 내지 1:10이고, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 및 상기 환원제의 물비는 10:1 내지 1:10인, 제조 방법.

[청구항 31] 제1항에 있어서,
상기 단계 6의 반응 생성물을 염기 수용액으로 세척하여 pH를 6.0 내지 6.5로 조절하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

[청구항 32] 제1항에 있어서,
상기 단계 6 이후에,
상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 산을 가하여, 하기 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 제조하는 추가 단계;를 더 포함하는, 제조 방법:
[화학식 1-1]



[청구항 33] 제32항에 있어서,
상기 추가 단계는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 유기 용매;를 공급한 뒤 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액을 공급하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 단계를 포함하는 것인, 제조 방법.