

발명의 설명

발명의 명칭: 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-D]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염, 이의 결정형 및 이의 제조 방법
기술분야

- [1] 관련 출원(들)과의 상호 인용
- [2] 본 출원은 2023년 12월 5일자 한국 특허 출원 제10-2023-0174736호, 2023년 12월 5일자 한국 특허 출원 제10-2023-0174738호, 2024년 1월 16일자 한국 특허 출원 제10-2024-0006933호 및 2024년 11월 18일자 한국 특허 출원 제10-2024-0164590호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원들의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.
- [3]
- [4] 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염, 이의 결정형 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

[5]

배경기술

- [6] 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 결정다형(polymorphs)의 선정은 신약 연구 개발 과정에서 매우 중요한 단계이다. 이는 특정 염 형태 및 이의 결정다형이 원료의약품 제조 공정 개발, 완제의약품 설계 및 제형에 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문이다.
- [7]
- [8] 구체적으로, 염의 종류 및 이의 결정다형은 원료의약품 제조 최종 단계, 즉 재결정 및 정제 과정에서 재결정 수율, 공정 속도 및 순도에까지 영향을 미칠 수 있다. 특히, 결정의 크기나 모양에 따라 결정화 공정에서의 속도가 달라질 수 있어, 원료의약품의 생산성 및 제조 원가 측면에서도 염 및 결정다형의 선정이 중요하다.
- [9]
- [10] 또한, 특정 약물에 염을 부가하는 것은 약물의 화학적 구조를 변형시키지 않으면서 생리화학적 특성 및 생물학적 특성을 변화시키는 수단이 될 수 있다. 약제학적 측면에서 흡습성, 안정성, 용해도, 입자의 흐름성, 용출률 등의 물리화학적 특성은 염의 형태 및 이의 결정다형에 영향을 받기 때문이다. 이에 따라, 염의 형태 및 이의 결정다형은 완제의약품의 생산공정, 생산 및 보관 조건, 유통기한 등을 결정하는 요인이 된다.

[11]

- [12] 따라서, 특정 약물의 제제를 제조함에 있어서, 더 양호한 안정성 및 더 양호한 생체 이용률을 나타낼 수 있는 염 및 결정다형의 선정에 대한 지속적인 연구가 필요하다.
- [13]
- [14] 한편, 본 발명자들은 JAK3와 BTK 모두에 카이네이즈 저해제로서 우수한 저해능을 가지는 신규한 활성 의약 물질로 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 확인한 바 있다.
- [15]
- [16] 이에 본 발명자들은, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 용해도와 안정성을 향상시킬 수 있는 약학적으로 허용 가능한 염 및 이의 결정형의 선정에 대한 연구를 진행한 결과, 인산염 형태로 제조 시 결정형 구조로 수득이 가능하고, 용해도와 결정성 및 가혹 조건에서의 안정성을 향상시킬 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [17]
- 발명의 내용**
기술적 과제
- [18] 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염을 제공하기 위한 것이다.
- [19]
- [20] 또한, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.
- [21]
- [22] 또한, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형을 제공하기 위한 것이다.
- [23]
- [24] 또한, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 및 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[25]

[26] 또한, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 과정 중 얻어지는 신규한 중간체 화합물을 제공하기 위한 것이다.

[27]

과제 해결 수단

[28] 상기 과제를 해결하기 위하여, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염을 제공한다.

[29]

[30] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물인, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 방법을 제공하며, 보다 구체적으로 하기의 단계를 포함하되, 하기 단계 1 내지 단계 4 중 적어도 하나의 단계에서 결정화하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법을 제공한다:

[31] (단계 1) 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[32] (단계 2) 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

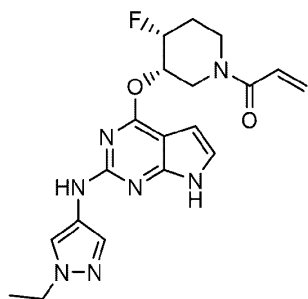
[33] (단계 3) 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[34] (단계 4) 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[35] (단계 5) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물과 인산을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물의 인산염을 제조하는 단계.

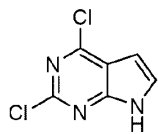
[36] [화학식 1]

[37]



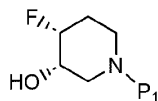
[38] [화학식 1-1]

[39]



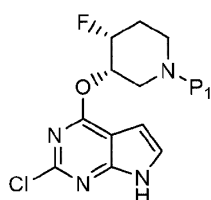
[40] [화·학·식 1-2]

[41]



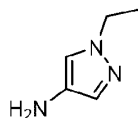
[42] [화·학·식 1-3]

[43]



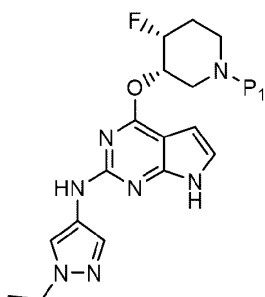
[44] [화·학·식 1-4]

[45]



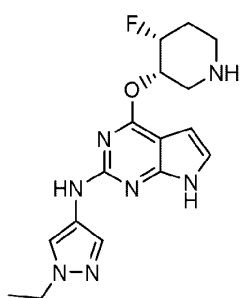
[46] [화·학·식 1-5]

[47]



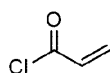
[48] [화·학·식 1-6]

[49]



[50] [화·학·식 1-7]

[51]



[52] 상기 화학식 1-1 내지 1-7에서,

[53] P_1 은 보호기를 의미한다.

[54]

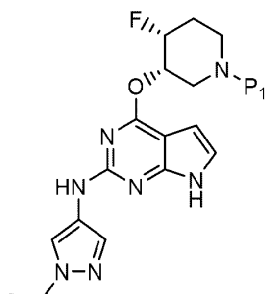
[55] 또한, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형을 제공한다.

[56]

[57] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 중간체로 포함하는, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 방법을 제공한다:

[58] [화학식 1-5]

[59]



[60] 상기 화학식 1-5에서,

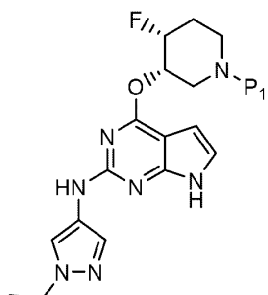
[61] P_1 은 보호기를 의미한다.

[62]

[63] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제공한다:

[64] [화학식 1-5]

[65]



[66] 상기 화학식 1-5에서,

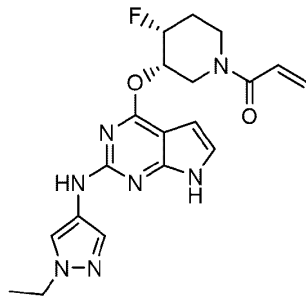
[67] P_1 은 보호기를 의미한다.

[68]

[69] 한편, 신규한 활성 의약 물질인 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온은 하기 화학식 1로 표시된다:

[70] [화학식 1]

[71]



[72]

[73] 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 카이네이즈 저해 작용이 유익한 질환의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 따라서 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는 치료에 유용하게 적용될 수 있다.

[74]

[75] 여기서, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 약학적으로 허용가능한 염은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염이다. 상기 인산염은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 유리염기(free base)와 인산을 특정 비율로 반응시켜 제조할 수 있다.

[76]

[77] 또한, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 결정 형태를 나타낼 수 있다. 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 염의 열역학적 특성 및 동적 특성에 따라 선택된, 증발 결정화법, 용석 결정화법, 반응 결정화법, 용매 매개 다형전이법, 고체 상태 다형전이법 등의 다양한 결정화 방법에 의해 제조될 수 있다. 이에 따라 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 그 자체로 결정형 형태로 제조될 수 있다.

[78]

- [79] 이 때, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 또는 인산염의 결정형은 X선 분말 회절(X-ray powder diffraction) 분석을 통해 확인 가능하다. 구체적으로, 상기 인산염 또는 결정형은 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 특징적인 피크를 나타내는 회절각(2 θ) 및 각각의 회절각(2 θ)에 따른 피크의 강도를 통하여 구분될 수 있다. 여기서, 회절각(2 θ)은 측정용 샘플의 제조 기술, 측정용 샘플의 고정 절차, 측정 기기 등의 여러 인자에 의해 $\pm 0.2^\circ$, 또는 바람직하게는 $\pm 0.1^\circ$ 로 변동될 수 있다.
- [80]
- [81] 또한, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 또는 인산염의 결정형은 각각 시차 주사 열량 분석에서의 흡열 개시 온도 및 최대 흡열 피크를 나타내는 흡열 온도를 통해서도 구분될 수 있다. 여기서, 온도는 측정용 샘플의 제조 기술, 측정 기기, 온도 변화의 속도 등의 여러 인자에 의해 $\pm 3^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $\pm 2^\circ\text{C}$, 또는 더욱 바람직하게는 $\pm 1^\circ\text{C}$ 로 변동될 수 있다.
- [82]
- [83] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [84]
- [85] **[1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염]**
- [86]
- [87] 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 유리 염기(free base, 프리체(free form)) 형태는 안정성이 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 이에, 이러한 화합물의 안정성을 개선하기 위해 인산에 대하여 예의 연구한 결과, 상기 화합물과 인산이 특정한 당량비로 결합되는 경우 안정성과 결정성을 향상시킬 수 있음을 확인하였다.
- [88]
- [89] 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 Cu 광원으로 조사되는 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 3.9° , 7.8° , 8.5° , 9.2° , 10.0° , 10.2° , 12.8° , 14.4° , 15.8° , 16.0° , 20.8° , 21.2° , 21.6° , 22.3° 및 25.5° 의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)으로 구성되는 군에서 선택되는 3개 이상의 피크를 가질 수 있다. 상기 인산염 제조 시 유리 염기 뿐만 아니라 결정형이 함께 제조되기 때문에 X선 분말 회절 패턴이 관찰된다.
- [90]
- [91] 또한, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 시

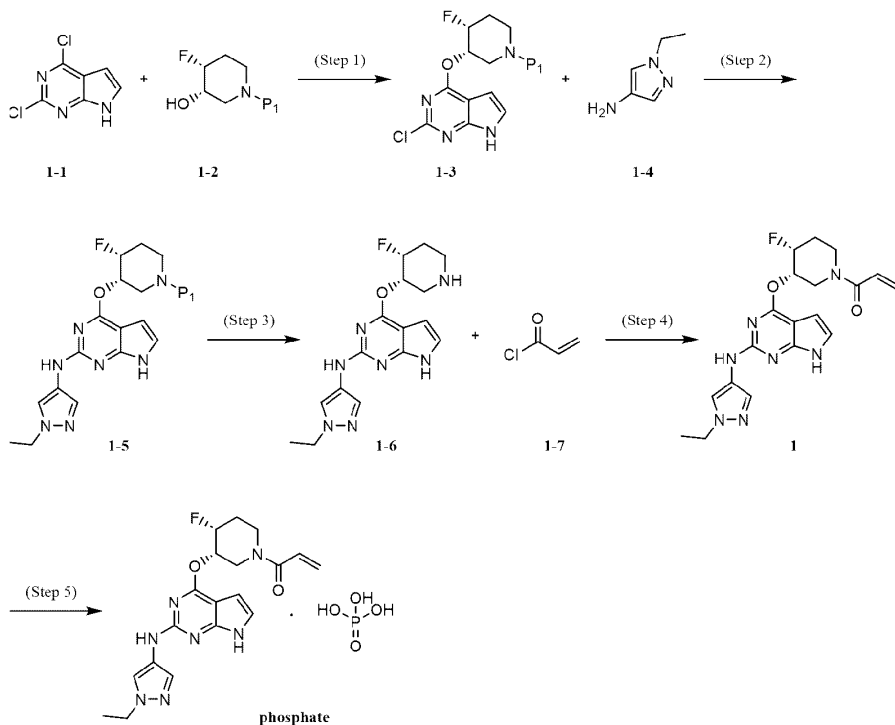
차 주사 열량 분석에서 흡열 개시 온도가 106.52 ± 1.0 °C이고, 흡열 온도가 123.8 ± 1.0 °C에서 최대 흡열 피크를 나타낼 수 있다.

[92]

[93] 한편 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 하기 반응식 1을 통해 제조된다:

[94] [반응식 1]

[95]



[96] 상기 반응식 1에서 P_1 은 보호기를 의미한다.

[97]

[98] 보다 구체적으로, P_1 은 터트부톡시카보닐(Boc), 카보벤질옥시(Cbz), 파라-메톡시벤질카보닐(Moz), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 아세틸(Ac), 벤조일(Bz), 벤질(Bn) 및 파라-메톡시벤질(PMB)로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 보호기일 수 있다.

[99]

[100] 이때, 제조의 용이성 및 수율 측면에서, P_1 은 터트부톡시카보닐(Boc)인 것이 바람직하다.

[101]

[102] 상기 제조 방법은 별도의 보호기 치환 반응을 포함하지 않아 종래의 제법 대비 공정 단계가 단축되었고, 컬럼에 의한 정제 단계를 거치지 않아 최종 산물의 수율 및/또는 순도가 개선되었으며, 적어도 하나 이상의 단계에서 결정화 정제를

진행하여 대량 생산에 유리하다. 또한, 종래에 사용되던 폭발성 강한 염기(NaH 등)를 사용하지 않아 공정 중의 안전성이 확보되고, 일부 단계의 반응 온도가 종래 대비 낮아져 일반적인 생산 공장에의 적용이 유리하고 경제적인 효과를 갖는다.

[103]

[104] 한편 후술하는 각 단계에서는 높은 순도와 수율로 화합물을 제조하기 위해서 반응 이후 정제 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 정제 방법의 일 예로 용해도 차이를 이용한 추출, 활성탄 및/또는 실리카계 물질을 사용한 흡착, 여과, 석출, 결정화 등을 사용할 수 있다. 다만, 정제 방법으로 대량생산에 적합하지 않은 컬럼 크로마토그래피는 사용하지 않는다. 바람직하게는, 상기 정제 단계는 각 단계에서 설명하는 바에 따라 수행될 수 있다.

[105]

[106] 또한 각 단계의 마지막 과정으로 결정화 용매를 사용한 결정화 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 결정화 단계는 상기 정제 단계가 진행되는 경우, 정제 단계 이후에 진행될 수 있고, 정제 단계가 진행되지 않는 경우, 반응 이후에 진행될 수 있다. 상기 결정화 단계를 더 포함함으로써 대량 생산이 가능하다. 상기 결정화 용매는 각 단계의 생성물에 맞게 사용될 수 있으나, 특별히 제한되지 않는다. 바람직하게는 상기 결정화 단계는 각 단계에서 설명하는 바에 따라 수행될 수 있다.

[107]

[108] (단계 1)

[109] 상기 단계 1은, 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 상기 반응은 친핵성 방향족 치환 반응으로, 첨가되는 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 친핵체로 만들기 위해 염기의 존재 하에서 수행된다.

[110]

[111] 상기 단계 1에서, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량으로 사용될 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.2 내지 5 당량, 0.3 내지 3 당량, 0.5 내지 2 당량, 0.7 내지 1.5 당량, 1 내지 1.5 당량, 1 내지 1.3 당량, 1 내지 1.05 당량, 또는 1.05 당량으로 사용될 수 있다.

[112]

[113] 또한, 상기 단계 1에서, 상기 염기는 포타슘터트부톡사이드, 소듐터트부톡사이드, 포타슘메톡사이드, 소듐메톡사이드, 포타슘터트펜톡사이드, 소듐터트펜톡사이드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 및 탄산세슘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 이 중, 반응속도 및 수율 측면에서 포타슘터트부톡사이드를 사용하는 것이 바람직하

다. 사용되는 염기는 폭발성이 없는 염기로도 충분하여 안전성이 확보되므로, 산업화에 유리하다.

[114]

[115] 그리고, 상기 염기는 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량으로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 염기는 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.5 내지 5 당량, 1 내지 5 당량, 2 내지 5 당량, 2 내지 3 당량, 또는 3 당량으로 사용될 수 있다. 상기 염기가 지나치게 적은 양으로 사용되는 경우 반응 시간이 길어질 우려가 있고, 지나치게 많은 양으로 사용되더라도 반응 시간에는 차이가 없어, 상술한 범위로 염기를 사용하는 것이 바람직하다.

[116]

[117] 상기 단계 1에서, 상기 반응은 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran; THF), 1,4-다이옥세인(1,4-dioxane), 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트, 메틸테르부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 예로 상기 용매로는 1종이 사용되거나 2종 이상이 혼합된 혼합 용매가 사용될 수 있다. 바람직하게는, 1,4-다이옥세인이 유기 용매로 사용될 수 있다. 1,4-다이옥세인은 다른 용매를 사용한 경우보다 높은 순도의 생성물을 얻을 수 있고, 추출 시 층 분리가 용이한 장점이 있다. 타 용매는 불순물이 상대적으로 많이 생성되거나 반응속도가 느린 단점이 있다.

[118]

[119] 또한, 상기 유기 용매는 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물의 중량 대비 5 배 내지 30 배의 부피의 양(mL/g), 보다 구체적으로는, 5 배 내지 15 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.

[120]

[121] 또한, 상기 반응은 30 내지 60 °C에서 2 시간 내지 10 시간 동안 수행될 수 있다. 상술한 범위보다 낮은 온도 조건 및/또는 짧은 반응 시간 동안 반응을 수행하는 경우 반응이 충분히 진행되지 않아 제조 수율이 낮아질 수 있다. 또한, 상술한 범위보다 높은 온도 조건 및/또는 긴 반응 시간 동안 반응을 수행하더라도 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않아, 공정 비용 측면에서 바람직하지 않다.

[122]

[123] 한편, 상기 단계 1의 반응이 종결된 이후, 상기 반응의 생성물을 에틸아세테이트 및/또는 물을 이용하여 추출하는 정제 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 반응의 생성물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출할 수 있다. 즉, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물은 반응 종결 이후 에틸아세테이트 및 물을 이용하여 추출된 것일 수 있다. 에틸아세테이트와 물을 이용한 추출은, 상기 반응의 생성물과 각 용매가 포함된 혼합물을 30분 이상 교반 및 30분 이상 정치 후

층 분리하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 취하는 방법으로 진행될 수 있다. 상기 에틸아세테이트와 물을 이용한 추출은 1회 이상 반복될 수 있다. 이와 같이 추출하는 경우, 메틸렌클로라이드/물 혼합 용매를 사용하여 추출하는 경우에 비해, 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography; HPLC)로 분리되는 상대보존시간(relative retention time)이 1.0 미만인 불순물들을 물층으로 효과적으로 제거할 수 있다.

[124]

[125] 또한, 상기 단계 1은 추출된 혼합물을 여과 후 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 진공 농축 및/또는 공비 농축 단계는 상기 에틸아세테이트 및/또는 물에 의한 추출 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다.

[126]

[127] 그리고, 상기 단계 1은 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 정제하기 위하여, 상기 반응의 생성물을 결정화하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 결정화 단계는 상기 추출 정제 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다. 다시 말해, 상기 단계 1은 상기 추출 정제 단계 이후 농축된 생성물에 결정화 용매를 투입하고 약 20 내지 50 °C 온도에서 30 분 내지 4 시간 동안 교반하여, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로 수행될 수 있다.

[128] 이와 같이 결정화 용매에 의한 결정화를 통해 반응 생성물을 제조하는 경우, 실리카 컬럼을 사용하여 정제하는 컬럼 크로마토그래피와는 달리 산업화에 적용이 가능하며, 산업적 대량 생산 측면에서 유리하고, 높은 수율을 얻을 수 있는 장점이 있다.

[129]

[130] 구체적으로 상기 결정화 단계는 결정화 용매로써 물을 사용한 결정화로 수행될 수 있다. 상기 결정화 단계는 '결정화 용매의 투입 후 교반'의 순서로 진행되는 결정화 과정을 1회 이상 반복하여 진행될 수 있다. 이와 같이 용매를 한번에 투입하지 않고, 여러 차례 투입하면서 결정화하는 과정을 반복하는 경우, 용매의 투입 과정에서 벽면에 달라붙어 있는 결정까지 수득할 수 있어 수율이 저하되는 것을 방지할 수 있고, 반응 후 남아있는 부산물을 효과적으로 제거할 수 있으며, 결정화 되지 못한 생성물을 반복적인 결정화 과정을 통해 결정화시킬 수 있다. 이에 따라, 에틸 아세테이트와 같은 용매를 이용하여 슬러리 형태로 정제하는 공정에 비해, 고순도의 화합물을 높은 수율로 얻을 수 있다.

[131]

[132] 상기 결정화 과정 1회에 사용되는 결정화 용매는 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물의 중량 대비 3 배 내지 20 배의 부피의 양(mL/g)으로, 보다 구체적으로는 3 내지 10 배의 부피의 양(ml/g)으로 사용될 수 있다. 1회의 결정화 과정은 5 내지 30 °C의 온도 범위에서, 바람직하게는 상온(20 내지 25 °C)에서 10 분 내지 2 시간 동안 교반하여 진행될 수 있다. 상기 진행 시간은 결정화 과정의 반복 횟수가 적

을 경우 증가시키고, 반복 횟수가 많을 경우 감소시키는 등 적절히 조절할 수 있다.

[133]

[134] 즉, 상기 단계 1의 반응 생성물을 정제 및 결정화하는 단계를 모두 수행하여 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 경우, 상기 단계 1은 하기와 같은 단계를 포함하여 진행될 수 있으나 하기 단계만으로 한정되는 것은 아니다:

[135] 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시키는 단계;

[136] 에틸아세테이트와 물을 투입하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 분리하여 추출하는 단계, 및 상기 정제된 혼합물을 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계; 및

[137] 상기 농축물을 결정화하는 단계.

[138]

[139] 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 정제한 후에는 40 내지 60 °C에서 10 내지 14 시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 보다 구체적으로, 50 내지 60 °C에서 건조함으로써 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 2 단계)의 전환율을 높일 수 있다.

[140]

[141] (단계 2 및 단계 3)

[142] 상기 단계 2는 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 반응시켜 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로, Buchwald-Hartwig 아민화 반응이 진행된다. 상기 Buchwald-Hartwig 아민화 반응은 아민과 아릴할라이드의 팔라듐 촉매 커플링 반응을 통해 탄소와 질소 결합이 형성되는 반응이다. 또한, 상기 단계 3은 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시켜 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로써, 화학식 1-5에 포함된 보호기 P₁을 제거시키는 단계이다.

[143]

[144] 상기 단계 2에서 생성되는 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 포함하는 농축 잔액은 별도의 정제 과정 없이 다음 단계에 그대로 사용하더라도 수율이나 순도 등의 저하가 발생하지 않는 안정적인 반응이 가능하다. 이에 정제 단계가 생략됨으로써 발생하는 경제적 효과와 공정의 용이함 및 편의성 등을 고려하여 상기 단계 2의 농축 잔액을 그대로 사용하여 상기 단계 2와 단계 3을 인-시츄(in-situ)로 구성할 수 있다.

[145]

[146] 상기 단계 2에서, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량으로 사용될 수 있다. 구체적으로, 상

기 화학식 1-4로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.2 내지 5 당량, 0.5 내지 5 당량, 0.5 내지 3 당량, 0.5 내지 2 당량, 0.5 내지 1.5 당량, 1 내지 1.5 당량, 또는 1.5 당량으로 사용될 수 있다.

[147]

[148] 상기 단계 2에서, 상기 팔라듐 촉매는 화합물 내 팔라듐(Pd)의 원자가(valency)가 0인 팔라듐(0) 촉매, 또는 원자가(valency)가 +2인 팔라듐(II) 촉매일 수 있다. 예를 들어, 상기 팔라듐 촉매로 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스[트리스(2-메틸페닐)포스핀]팔라듐, 팔라듐(II)아세테이트, 1,1-(비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II)디클로라이드 및 팔라듐(II)클로라이드로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[149]

[150] 또한, 상기 단계 2에서, 상기 염기는 포타슘터트부톡사이드, 소듐터트부톡사이드, 포타슘메톡사이드, 소듐메톡사이드, 포타슘터트펜톡사이드, 소듐터트펜톡사이드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 및 탄산세슘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다. 사용되는 염기로는 폭발성이 없는 염기로도 충분하여 안전성이 확보되는 바, 산업화에 유리하다.

[151]

[152] 또한, 상기 반응은, 상기 팔라듐 촉매 및 상기 염기와 함께 포스핀계 화합물의 존재 하에서 수행될 수 있다. 상기 포스핀계 화합물로는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸, 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9'-디메틸잔텐, 2-(디사이클로헥실포스피노)-3,6-디메톡시-2,4,6'-트리아이소프로필-1,1'-비페닐, 2-디-터트-부틸포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐 및 디사이클로헥실포스피노2',6'-디이소프로폭시비페닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다.

[153]

[154] 바람직하게는, 상기 단계 2에서 상기 염기는 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 염기는 화학식 1-3으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.5 내지 5 당량, 1 내지 5 당량, 2 내지 5 당량, 3 내지 5 당량, 또는 3 당량으로 사용될 수 있다. 상기 염기가 지나치게 적은 양으로 사용되는 경우 반응 시간이 길어질 우려가 있고, 지나치게 많은 양으로 사용되더라도 반응 시간에는 차이가 없어, 상술한 범위로 염기를 사용하는 것이 바람직하다.

[155]

[156] 상기 단계 2의 반응 용매로는 아민 치환 반응에 대해 비활성을 나타내는 용매를 사용할 수 있다. 예를 들어, 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran; THF), 1,4-다이옥세인(1,4-dioxane), 섹부틸알코올(sec-butyl alcohol), 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 터트부틸알코올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트,

메틸터트부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 자일렌, 헵테인, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행될 수 있다. 일례로 상기 용매로는 1종이 사용되거나 2종 이상이 혼합된 혼합 용매가 사용될 수 있으나, 반응속도 및 수율 측면에서 세크부틸알콜이 바람직하다.

[157]

[158] 상기 유기 용매는 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물의 중량 대비 0.5 배 내지 10 배의 부피의 양(mL/g), 구체적으로는, 4 배 내지 8 배, 또는 4 배 내지 6 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다. 상기 단계 2의 반응 시 용매가 과량일 경우 반응이 진행되지 않는 문제가 있다.

[159]

[160] 또한, 상기 반응은 80 내지 100 °C의 온도에서 1 시간 내지 10 시간 동안 수행될 수 있다. 상술한 범위보다 낮은 온도 조건 및/또는 짧은 반응 시간 동안 반응을 수행하는 경우 반응이 충분히 진행되지 않아 제조 수율이 낮아 질 수 있다. 또한, 상술한 범위보다 높은 온도 조건 및/또는 긴 반응 시간 동안 반응을 수행하더라도 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않아, 공정 비용 측면에서 바람직하지 않다. 보다 구체적으로, 상기 반응은 85 내지 95 °C 또는 88 내지 92 °C의 온도에서 1 시간 내지 6 시간, 1 시간 내지 4 시간, 바람직하게는, 1 시간 내지 3 시간, 보다 바람직하게는 1.5 시간 내지 2 시간 동안 수행될 수 있다. 상기 반응의 온도는 반응 용매의 끓는점을 훨씬 밑도는 범위로, 종래의 반응 온도에 비해 월등히 낮아 공정 상 적용이 쉽고 시간과 비용을 절감할 수 있는 효과가 있다.

[161]

[162] 또한, 상기 반응은 상술한 팔라듐 촉매, 염기 및 포스핀계 화합물의 조합을 사용하는 경우에 통상적으로 알려진 반응기에서 진행될 수 있다. 이에 따라, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 대량 생산하기 위한 공정의 일 단계로 상기 단계 2를 적용할 수 있다.

[163]

[164] 한편, 상기 단계 2의 반응이 종결된 이후, 상기 반응의 생성물을 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 이용하여 추출하는 정제 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 반응의 생성물을 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 이용하거나, 상기 두 가지 방법을 모두 이용하여 추출할 수 있다. 즉, 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물은 반응 종결 이후 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 이용하여 추출된 것일 수 있다. 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 이용한 추출은, 상기 반응의 생성물과 각 용매가 포함된 혼합물을 30분 이상 교반 및 30분 이상 정지 후 층 분리하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 취하는 방법으로 진행

될 수 있다. 상기 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 이용한 추출은 각각 1회 이상 반복될 수 있다. 이와 같이 추출하는 경우, 메틸렌클로라이드/물 혼합 용매를 사용하여 추출하는 경우에 비해, 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography; HPLC)로 분리되는 상대보존시간(relative retention time)이 1.0 미만인 불순물들을 물층으로 효과적으로 제거할 수 있다.

[165]

[166] 또한, 상기 단계 2는 추출된 혼합물을 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 진공 농축 및/또는 공비 농축 단계는 상기 에틸아세테이트와 물; 또는 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액에 의한 추출 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다.

[167]

[168] 즉, 상기 단계 2의 반응 생성물을 정제하는 단계를 모두 수행하여 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 경우, 상기 단계 2는 하기와 같은 단계를 포함하여 진행될 수 있으나 하기 단계만으로 한정되는 것은 아니다:

[169] 상기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 반응시키는 단계;

[170] 에틸아세테이트와 물, 또는 에틸아세테이트와 염화나트륨 수용액을 투입하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 분리하여 추출하는 단계; 및

[171] 상기 정제된 혼합물을 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계.

[172]

[173] 한편, 상기 반응이 종결된 이후에, 제조된 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 정제하거나 분리하는 공정없이, 단계 2와 후술하는 단계 3의 공정이 동일한 반응 용기 내에서 인-시츄(In-situ)로 이루어질 수 있다. 이와 같이, 상기 단계 2에서 화합물의 정제 및 분리 공정을 요하지 않으므로, 상기 단계 2를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조 방법은, 화합물의 산업적 대량 생산 측면에서 유리할 수 있다.

[174]

[175] 상기 단계 3은 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시켜 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로써, 화학식 1-5에 포함된 보호기 P₁을 제거시키는 단계이다.

[176]

[177] 상기 단계 3의 반응에 사용되는 산으로는, 염산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 브롬산, 황산, 질산 및 요오드산으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이 사용될 수 있다. 이 중, 수율 및 원가를 고려할 때 염산을 사용하는 것이 바람직하다. 여기서, 상기 염산으로는 농염산(c-HCl)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 약 30 내지 40 중량% 농도의 농염산이 사용될 수 있다.

[178]

[179] 상기 산은 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물의 중량 대비 1 배 내지 10 배의 부피의 양(mL/g), 보다 구체적으로는, 2 배 내지 5 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.

[180]

[181] 상기 단계 3의 반응 용매로는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 부틸아세테이트, 트라이클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸터트부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매일 수 있다. 일 예로 상기 용매로는 1종이 사용되거나 2종 이상이 혼합된 혼합 용매가 사용될 수 있다.

[182]

[183] 상기 유기 용매는 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물의 중량 대비 5 배 내지 30 배의 부피의 양(mL/g), 보다 구체적으로는, 5 배 내지 15 배, 또는 5 배 내지 6 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.

[184]

[185] 또한, 상기 반응은 0 °C 내지 50 °C에서 수행될 수 있고, 1 시간 내지 10 시간, 바람직하게는 3 시간 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다. 보호기인 터트부톡시카보닐기의 제거 반응은 추가적인 열처리 없이도 쉽게 일어나는 반응에 해당하여 상기 온도 범위에서 진행될 수 있다. 다만, 반응 시간이 1 시간 미만인 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않을 수 있고, 반응 시간이 10 시간을 초과하는 경우에는 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않아 상술한 반응 시간이 바람직하다.

[186]

[187] 한편, 상기 단계 3의 반응이 종결된 이후, 상기 반응의 생성물을 추출하는 정제 단계를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 추출에 사용되는 용매에는 제한이 없으나, 일 예로 상기 추출하는 단계는 상기 반응의 생성물을 디클로로메탄과 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출할 수 있다. 즉, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물은 반응 종결 이후, 디클로로메탄과 물을 이용하거나 에틸아세테이트와 물을 이용하거나 상기 두 가지 방법을 모두 이용하여 추출된 것일 수 있다.

[188]

상기 디클로로메탄과 물을 이용한 추출은, 상기 반응의 생성물과 각 용매가 포함된 혼합물을 30분 이상 교반 및 30분 이상 정치 후 층 분리하여 유기층(하층)은 폐기하고 수층(상층)을 취하는 방법으로 진행될 수 있다. 에틸아세테이트와 물을 이용한 추출은, 상기 반응의 생성물과 각 용매가 포함된 혼합물을 30분 이상 교반 및 30분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 취하는 방법으로 진행될 수 있다. 상기 디클로로메탄과 물을 이용하거나 에틸아세

테이트와 물을 이용한 추출은 각각 1회 이상 반복될 수 있다. 한편 상기 에틸아세테이트와 물을 이용한 추출은 수산화나트륨과 같은 염기의 존재 하에, 반응물의 pH를 9 내지 11로 유지하면서 수행하는 것이 바람직하다.

[189]

[190] 또한, 상기 단계 3은 추출된 혼합물을 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 진공 농축 및/또는 공비 농축 단계는 상기 디클로로메탄과 물; 또는 에틸아세테이트와 물에 의한 추출 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다.

[191]

[192] 그리고, 상기 단계 3은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 정제하기 위하여, 상기 반응의 생성물을 결정화하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 결정화 단계는 상기 추출 정제 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다. 다시 말해, 상기 단계 3은, 상기 추출 정제 단계 이후 농축된 생성물에 결정화 용매를 투입하고 약 20 내지 40 °C 온도에서 30 분 내지 4 시간 동안 교반하여, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 결정화 단계는 20 내지 30 °C, 또는 20 내지 25 °C의 상온에서 수행될 수 있다.

[193] 이와 같이 결정화 용매에 의한 결정화를 통해 반응 생성물을 제조하는 경우, 실리카 컬럼을 사용하여 정제하는 경우와는 달리 산업화에 적용이 가능하여, 산업적 대량 생산 측면에서 유리하고, 높은 수율을 얻을 수 있는 장점이 있다.

[194]

[195] 구체적으로 상기 결정화 단계는 결정화 용매로써 메틸이소부틸케톤 또는 노말-헵탄을 사용한 결정화로 수행될 수 있다. 상기 두 가지 용매를 모두 사용하는 경우 그 순서에 제한은 없으나, 메틸이소부틸케톤을 사용한 결정화 과정 후 노말-헵탄을 사용한 결정화 과정의 순서로 진행하는 것이 바람직하다. 상기 결정화 단계는 '결정화 용매의 투입 후 교반'의 순서로 진행되는 결정화 과정을 1회 이상 반복하여 진행될 수 있다. 이와 같이 용매를 한번에 투입하지 않고, 여러 차례 투입하면서 결정화하는 과정을 반복하는 경우, 용매의 투입 과정에서 벽면에 달라붙어 있는 결정까지 수득할 수 있어 수율이 저하되는 것을 방지할 수 있고, 반응 후 남아있는 부산물을 효과적으로 제거할 수 있다. 추가적으로 반복적인 결정화 과정을 통해 결정화 되지 못한 생성물을 결정화시킬 수 있다. 이에 따라, 용매를 이용하여 슬러리 형태로 정제하는 공정에 비해, 고순도의 화합물을 높은 수율로 얻을 수 있다.

[196]

[197] 상기 결정화 과정 1회에 사용되는 결정화 용매는 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물의 중량 대비 3 배 내지 20 배의 부피의 양(mL/g)으로, 보다 구체적으로는 3 내지 15 배의 부피의 양(ml/g)으로 사용될 수 있고, 1회의 결정화 과정은 5 내지 30 °C의 온도 범위에서, 10 분 내지 3 시간 동안 교반하여 진행될 수 있다. 상기 진

행 시간은 결정화 과정의 반복 횟수가 적을 경우 증가시키고, 반복 횟수가 많을 경우 감소시키는 등 적절히 조절할 수 있다.

[198]

[199] 즉, 상기 단계 3의 반응 생성물을 정제 및 결정화하는 단계를 모두 순차적으로 수행하여 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 경우, 상기 단계 3은 하기와 같은 단계를 포함하여 진행될 수 있으나 하기 단계만으로 한정되는 것은 아니다:

[200] 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시키는 단계;

[201] 물과 디클로로메탄을 투입하여 유기층(하층)은 폐기하고 수층(상층)을 분리하여 추출하는 단계, 물과 에틸 아세테이트를 투입하여 수층(하층)을 폐기하고 유기층(상층)을 분리하는 단계, 및 상기 정제된 혼합물을 진공 농축 및/또는 공비 농축하는 단계; 및

[202] 상기 농축물을 결정화하는 단계.

[203]

[204] 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 결정화하여 정제한 후에는 30 내지 60 °C에서 10 내지 14 시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 보다 구체적으로, 50 °C 이하에서 건조함으로써 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 4 단계)의 전환율을 높일 수 있다.

[205]

[206] **(단계 4)**

[207] 상기 단계 4는 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 아크릴화 반응 단계이다.

[208]

[209] 상기 단계 4에서, 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량이 사용될 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.2 내지 5 당량, 0.5 내지 5 당량, 0.5 내지 3 당량, 0.5 내지 2 당량, 0.5 내지 1.5 당량, 1 내지 1.5 당량, 1 내지 1.1 당량, 또는 1.1 당량이 사용될 수 있다.

[210]

[211] 상기 단계 4의 반응에 사용되는 염기로는, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 메틸산나트륨 및 부티르산칼륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상이 사용할 수 있다. 이 중, 반응 완결 및 부산물 생성 측면에서, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 또는 탄산수소칼륨을 사용하는 것이 바람직하다.

[212]

- [213] 이러한 반응의 용매로는 테트라하이드로퓨란(THF) 및 물의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 이때, 상기 테트라하이드로퓨란은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 중량 대비 5 배 내지 40 배, 또는 5 배 내지 10 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있고, 상기 물은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 중량 대비 2 배 내지 10 배, 또는 2 배 내지 5 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.
- [214]
- [215] 또한, 상기 단계 4의 반응은 -10 °C 내지 50 °C의 온도에서 1 시간 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다. 바람직하게는, 0 °C 이상의 온도, 보다 바람직하게는 0 °C 이상 10 °C 이하의 온도에서 수행될 수 있다. 이에 따라, 상기 반응 중 반응 온도가 상승하는 것을 억제하기 위해 사용되는 반응물 및 유기용매 등 반응 시약은 모두 0 °C 이하의 온도로 냉각한 다음 사용하는 것이 바람직하다.
- [216]
- [217] 한편, 상기 단계 4의 반응이 종결된 이후, 반응의 생성물을 추출하는 정제 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 반응의 생성물을 에틸아세테이트와 물을 이용하여 추출할 수 있다. 즉, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 반응 종결 이후 에틸아세테이트 및 물을 이용하여 추출된 것일 수 있다. 에틸아세테이트와 물을 이용한 추출은, 상기 반응의 생성물과 각 용매가 포함된 혼합물을 30분 이상 교반 및 30분 이상 정지 후 층 분리하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 사용하는 것으로 진행될 수 있다. 이와 같이 추출하는 경우, 메틸렌클로라이드/물 혼합 용매를 사용하여 추출하는 경우에 비해, 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography; HPLC)로 분리되는 상대보존시간(relative retention time)이 1.0 미만인 불순물들을 물층으로 효과적으로 제거할 수 있다. 추가적으로, 필요한 경우 활성탄 및/또는 실리카겔 물질을 사용하여 부산물이나 이물질을 제거하는 정제 공정을 진행할 수 있다.
- [218]
- [219] 또한, 상기 단계 4는 추출된 혼합물을 포함하는 유기층을 여과 후 진공 농축하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 진공 농축 단계는 상기 에틸아세테이트 및/또는 물에 의한 추출 단계 이후 수행하는 것이 바람직하다.
- [220]
- [221] 바람직하게는, 상기 단계 4는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 정제하기 위하여, 상기 반응의 생성물을 결정화하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 결정화 단계는 상기 추출 정제 및 진공 농축 공정 이후 수행하는 것이 바람직하다. 다시 말해, 상기 단계 4는 상기 추출 정제 단계 이후 농축된 생성물에 결정화 용매를 투입하여 약 20 내지 40 °C 온도에서 30 분 내지 4 시간 동안 교반하여 수행될 수 있다. 바람직하게는 상기 결정화 단계는 20 내지 30 °C, 또는 20 내지 25 °C의 상온에서 수행될 수 있다. 상기 진행 시간은 결정화 과정의 반복 횟수가 적을 경우 증가시키고, 반복 횟수가 많을 경우 감소시키는 등 적절히 조절할 수 있다.

- [222] 이와 같이 결정화 용매에 의한 결정화를 통해 반응 생성물을 제조하는 경우, 실리카 컬럼을 사용하여 정제하는 경우와는 달리 산업화에 적용이 가능하며, 산업적 대량 생산 측면에서 유리하고, 높은 수율을 얻을 수 있는 장점이 있다.
- [223]
- [224] 구체적으로 상기 결정화 단계는 결정화 용매로써 에틸알콜 또는 노말-헵탄을 사용한 결정화로 수행될 수 있다. 상기 두 가지 용매를 모두 사용하는 경우 그 순서에는 제한이 없다. 상기 결정화 단계는 '결정화 용매의 투입 후 교반'의 순서로 진행되는 결정화 과정을 1회 이상 반복하여 진행될 수 있다. 이와 같이 용매를 한번에 투입하지 않고, 여러 차례 투입하면서 결정화하는 과정을 반복하는 경우, 용매의 투입 과정에서 벽면에 달라붙어 있는 결정까지 수득할 수 있어 수율이 저하되는 것을 방지할 수 있고, 반응 후 남아있는 부산물을 효과적으로 제거할 수 있다. 추가적으로 반복적인 결정화 과정을 통해 결정화 되지 못한 생성물을 결정화시킬 수 있다. 이에 따라, 용매를 이용하여 슬러리 형태로 정제하는 공정에 비해, 고순도의 화합물을 높은 수율로 얻을 수 있다.
- [225]
- [226] 상기 결정화 용매는 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물의 중량 대비 0.5 배 내지 15 배의 부피의 양(mL/g)으로, 보다 구체적으로는 0.5 내지 10 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다. 1회의 결정화 과정은 5 내지 30 °C의 온도 범위에서, 바람직하게는 상온(20 내지 25 °C)에서 10 분 내지 2 시간 동안 교반하여 진행될 수 있다. 상기 진행 시간은 결정화 과정의 반복 횟수가 적을 경우 증가시키고, 반복 횟수가 많을 경우 감소시키는 등 적절히 조절할 수 있다.
- [227]
- [228] 한편, 보다 신속한 결정화를 위해 결정화 과정 중 1회 이상에, 용매와 함께 반응 생성물인 화학식 1로 표시되는 화합물의 결정을 Seed로 투입할 수 있다. 상기 Seed는 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 1 중량부 대비 0.01 중량부 이하로 투입할 수 있다.
- [229]
- [230] 즉, 상기 단계 4의 반응 생성물을 정제 및 결정화하는 단계를 모두 순차적으로 수행하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 경우, 상기 단계 4는 하기와 같은 단계를 포함하여 진행될 수 있으나 하기 단계만으로 한정되는 것은 아니다:
- [231] 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시키는 단계;
- [232] 에틸아세테이트와 물을 투입하여 수층(하층)은 폐기하고 유기층(상층)을 분리하여 추출하는 단계, 및 상기 정제된 혼합물을 진공 농축하는 단계; 및
- [233] 상기 농축물을 결정화하는 단계.
- [234]

- [235] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 결정화한 후에는 30 내지 60 °C에서 8 내지 14 시간 동안 건조하여, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 보다 구체적으로, 50 °C 이하에서 건조될 수 있다.
- [236]
- [237] (단계 5)
- [238] 상기 단계 5는 화학식 1로 표시되는 화합물과 인산을 반응시켜 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염을 제조하는 단계이다.
- [239]
- [240] 구체적으로 상기 단계는 하기 단계를 포함하는 제조 방법에 따라 진행될 수 있다.
- [241] 5-1) 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온을 유기 용매에 용해시키는 단계;
- [242] 5-2) 인산을 상기 용액과 혼합 및 교반하는 단계.
- [243]
- [244] 상기 단계 5-2가 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온과 인산이 화학적으로 결합된 염을 제조하는 단계이다. 이 때 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온과 인산이 화학적으로 결합된 염은 결정형 구조를 가질 수 있다.
- [245]
- [246] 이 때 상기 반응에서는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트, 메틸tert부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매를 사용할 수 있다. 이러한 유기 용매는 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 유리 염기 중량 대비 5 배 내지 60 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 유기 용매는 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 유리 염기 중량 대비 10 배 내지 40 배의 부피의 양(mL/g)으로 사용될 수 있다.
- [247]

- [248] 상기 단계 5에서, 인산은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 1 당량 대비 0.8 내지 1.2 당량, 바람직하게는 1.0 내지 1.2 당량 사용할 수 있다.
- [249]
- [250] 다음으로, 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 인산 및 유기 용매의 혼합된 용액을 교반하는 단계는 50 °C 내지 70 °C의 온도에서 30 분 내지 30 시간 동안 수행될 수 있다
- [251]
- [252] 상기 제조 방법에 의해 제조된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염은 감압 여과 공정에 의해 용액으로부터 회수될 수 있다. 필요에 따라, 회수된 인산염을 세척 및 진공 건조하여 고순도의 인산염을 얻을 수 있다. 또한, 상기 제조 방법들에 기재된 용매의 비율, 온도 범위, 공정 시간 등의 반응 조건은 선택되는 용매에 따라 조절될 수 있다.
- [253]
- [254] **[1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형]**
- [255]
- [256] 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형은 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 3.9°, 7.8°, 8.5°, 9.2°, 10.0°, 10.2°, 12.8°, 14.4°, 15.8°, 16.0°, 20.8°, 21.2°, 21.6°, 22.3° 및 25.5°의 회절각 (2θ±0.2°)으로 구성되는 군에서 선택되는 3개 이상의 피크를 가질 수 있다.
- [257]
- [258] 또한, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형은 시차 주사 열량 분석에서 흡열 개시 온도가 106.52 ± 1.0 °C이고, 흡열 온도가 123.8 ± 1.0 °C에서 최대 흡열 피크를 나타낼 수 있다.
- [259]
- [260] 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 또는 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형을 사용하면 유리 염기를 사용하는 경우 대비 pK, 용해도가 향상되고 안정성이 우수한 효과가 있다.
- [261]

- [262] 한편, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 및 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는, 약학 조성물을 제공한다.
- [263]
- [264] 보다 구체적으로, 본 발명은 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 및 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [265]
- [266] 이러한 약학 조성물은 통상적으로 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기 담체는 통상적으로 제제로 제조 시 이용되는 것으로서, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로오스, 메틸하이드록시 벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제등을 추가로 포함할 수 있다.
- [267]
- [268] 상기 약학 조성물은 경구 투여하거나, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 경피 투여를 포함한 비경구로 투여될 수 있다.
- [269]
- [270] 이때, 약학 조성물은 치료학적 유효량, 예를 들어 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg per day의 유효량으로 투여될 수 있다. 상기 용량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 나이, 체중, 성별적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 또는 반응 감응성에 따라 변경될 수 있다.
- [271]
- [272] 상기 약학 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 산제, 과립제, 정제, 캡셀제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 연고, 크림등의 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액 등을 비롯하여 약학적 제제에 적합한 형태라면 제한 없이 사용 가능하며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[273]

발명의 효과

[274] 본 발명에 따른 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 및 결정형은 유리 염기 대비 흡습성이 낮고 안정성과 용해도가 향상되어 약학적으로 사용하기에 적합하다. 또한 상기 인산염 또는 결정형을 제조하는 방법은 대량 생산이 가능하며, 종래의 제조 방법에 사용되는 반응물 대비 안전한 물질을 사용하여 제조 공정의 안전성이 향상된다는 이점이 있다.

[275]

도면의 간단한 설명

[276] 도 1은 실시예 1에서 제조된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 NMR 측정 결과를 나타낸 것이다.

[277] 도 2는 실시예 1에서 제조된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염에 대한 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

[278] 도 3은 실시예 1에서 제조된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 시차 주사 열량 분석 결과를 나타낸 것이다.

[279] 도 4는 실시예 1에서 제조된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 열 중량 분석 결과를 나타낸 것이다.

[280]

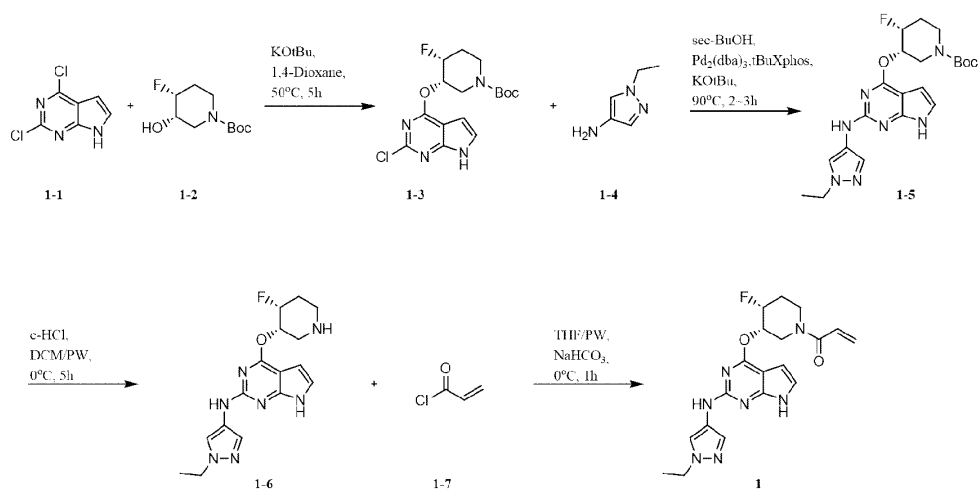
발명의 실시를 위한 형태

[281] 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. 또한, 하기에서 "volume"은 각 단계의 출발물질 중량 대비 부피비를 의미하는 것으로 이해될 수 있고, "중량부"는 각 단계의 출발물질 대비 중량비를 의미하는 것으로 이해될 수 있고, "eq"는 각 물질의 당량을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

[282]

[283] 제조예: 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온(화학식 1로 표시되는 화합물)의 제조

[284]



[285]

[286] 단계 1) 화합물 **1-3**의 제조

[287] 화합물 **1-1**인 2,4-디클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘(100.00 g, 1 eq)과 화합물 **1-2**인 터트-부틸(3S,4R)-4-플루오로-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(122.45 g, 1.05 eq)를 1,4-다이옥세인 1000.0 mL(10 volume)과 정제수 10.0 mL(0.1 volume)의 혼합물에 녹이고, 포타슘터트부톡사이드(179.05 g, 3 eq)를 넣고, 48 내지 52 °C 에서 5 시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다.

[288] 이 후 에틸 아세테이트 1000.0 mL(10 volume), 정제수 500.0 mL(5 volume)를 투입하고 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정지 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 남은 유기층에 정제수 500.0 mL(5 volume)를 투입하고 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정지 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 남은 유기층을 외부온도 50 °C 이하에서 진공 농축하고, 1,4-다이옥세인 200.0 mL(2 volume)를 투입 후 외부온도 50 °C 이하에서 공비농축하였다.

[289] 1,4-다이옥세인 200.0 mL(2 volume)을 추가적으로 투입 후 내부 온도를 40 ~ 50 °C 로 승온하여 완전 용해하고 정제수 400.0 mL(4 volume)를 투입하고 상온에서 1 시간 이상 교반하였다. 추가적으로 정제수 600.0 mL(6 volume)를 투입하고 1 시간 이상 교반하였다. 여과기를 이용해 감압 여과하고, 정제수 500.0 mL(5 volume)로 세척하였다. 이를 외부온도 50 °C 에서 12 시간 진공 건조하여 상기 화합물 **1-3**인 터트-부틸 (3S,4R)-3-((6-클로로-1H-인돌-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(181.4 g, 수율 92.0%)를 수득하였다.

[290] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.206 (s, 1H), 6.552 (s, 1H), 5.461 (s, 1H), 5.093-4.997 (d, 1H), 3.908-3.793 (d, 2H), 3.559 (s, 2H), 2.210 (s, 1H), 1.926 (s, 1H), 1.287(s, 9H)

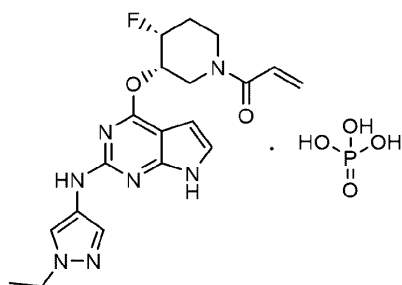
[291]

[292] 단계 2) 화합물 **1-5**의 제조

- [293] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 1-3(181.40 g, 1 eq), 2-디-터트-부틸포스포노-2',4',6'-트라이소프로필바이페닐(8.31 g, 0.04 eq), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(8.96 g, 0.02 eq) 및 포타슘 터트부톡사이드(164.73 g, 3 eq)를 세크부틸알콜 907.2 mL(5 volume)에 투입 후 상온에서 교반하였다. 이 후 화합물 1-4인 1-에틸-1H-피라졸-4-아민(81.58 g, 1.5 eq)을 투입 후 세크부틸알콜 181.4 mL(1 volume)로 잔존하는 시약 및 원료가 모두 반응에 사용되도록 반응기 벽과 주입라인을 세척하면서 투입하였다. 내부 온도 88 내지 92 °C 에서 2 시간동안 교반하여 반응을 완결시켰다.
- [294] 이 후 정제수 907.2 mL(5 volume)와 에틸 아세테이트 907.2 mL(5 volume)를 투입하여 내부 온도 50 °C에서 여과하고, 에틸 아세테이트 907.2 mL(5 volume)로 세척하였다. 여과액에 정제수 907.2 mL(5 volume)를 한번 더 투입하고 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 남은 유기층에 정제수 907.2 mL(5 volume)를 투입하고 30 분간 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 남은 유기층에 25 중량% 염화나트륨 수용액 544.3 mL(3 volume)를 투입하고 30 분간 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 이를 여과 후 에틸 아세테이트 907.2 mL(5 volume)로 세척하였다. 여과액을 외부온도 60 °C 이하에서 진공 농축한 뒤, 에틸 아세테이트 544.3 mL(3 volume)를 투입 후 외부온도 60 °C 이하에서 공비 농축하여 상기 화합물 1-5인 터트-부틸 (3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-카르복실레이트(217.9 g, 수율 100.0 %)를 얻었다. 얻은 화합물을 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.
- [295]
- [296] **단계 3) 화합물 1-6의 제조**
- [297] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 1-5의 농축 잔사(217.9 g, 1 eq)에 디클로로메탄 1090.0 mL(6 volume)를 투입하여 용해하였다. 용해액을 0 내지 5 °C로 냉각하고 내부 온도가 5 °C 넘지 않게 농염산 414.2 mL(2.28 volume)를 천천히 투입 후 0 내지 5 °C에서 4 시간동안 교반하여 반응을 완결시켰다.
- [298] 이 후 디클로로메탄 1090.0 mL(6 volume), 정제수 1090.0 mL(6 volume)를 투입하고 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 유기층(하층)을 폐기하였다. 남은 수층에 디클로로메탄 1090.0 mL(6 volume)를 투입하고 30 분간 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 유기층(하층)을 폐기하였다. 이를 여과 후 정제수 1090.0 mL(6 volume)로 세척하고 에틸 아세테이트 2179.9 mL(12 volume)를 투입한 후 0 내지 5 °C로 냉각하였다. 이에 8N 수산화나트륨 용액 약 1300.0 mL(7.17 volume)를 투입하여 pH를 9 내지 11로 조절하고 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 추가적으로 정제수 1090.0 mL(6 volume)를 투입하고 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정치 후 층 분리하여 수층(하층)을 폐기하였다. 이 후 외부온도 50 °C 이하에서 진공 농축하고 메틸이소부틸케톤 654.0 mL(3.6 volume)를 투입하고 공비 농축하였다.

- [299] 추가로 메틸이소부틸케톤 1090.0 mL(6 volume) 투입 후 1시간 이상 환류 및 교반한 뒤, 내부온도를 20 내지 25 °C 로 냉각 후 노말-헵탄 2179.9 mL(12 volume)를 천천히 투입하고 2 시간 교반하였다. 이를 여과 후 노말-헵탄 1090.0 mL(6 volume)로 세척하고, 세척한 여과물을 외부온도 50 °C 이하에서 12 시간 동안 진공건조 하여 상기 화합물 1-6인 N-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)-4-(((3S,4R)-4-플루오로피페리딘-3-일)옥시)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-아민을 126.75 g(2 step in-situ 수율: 75.0%) 수득하였다.
- [300] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.902 (s, 1H), 7.906 (s, 1H), 7.528(s, 1H), 6.932 (s, 1H), 6.277 (s, 1H), 5.375-5.330 (d, 1H), 5.166-5.066 (d, 1H), 4.104-4.061 (d, 2H), 3.011-3.002 (d, 2H), 2.826-2.664 (dd, 2H), 2.006-1.776 (m, 2H), 1.370 (s, 3H)
- [301]
- [302] 단계 4) 화합물 1의 제조
- [303] 상기 단계 3에서 얻은 화합물 1-6(126.75 g, 1 eq, 1 중량부), 소듐바이카보네이트(61.66 g, 2 eq)을 테트라히드로퓨란 760.5 mL(6 volume)와 정제수 316.9 mL(2.5 volume)의 혼합용액에 투입 후 0 내지 5 °C로 냉각하여 1 시간 동안 교반하였다. 여기에 화합물 1-7인 아크릴로일 클로라이드(6.54 g, 1.1 eq)를 테트라히드로퓨란 190.1 mL(1.5 volume)에 용해하여 5 °C 를 넘지 않게 서서히 투입하고, 투입 완료 후 0 내지 5 °C에서 2 시간 동안 교반하여 반응을 완결시켰다.
- [304] 이 후 정제수 1267.5 mL(10 volume), 에틸 아세테이트 1267.5 mL(10 volume)를 투입하고, 30 분 이상 교반, 30 분 이상 정치한 후, 층 분리하여 수층(하층)을 폐기 하였다. 이를 여과 후 에틸 아세테이트 380.3 mL(3 volume)로 세척하였다. 여과액을 외부온도 50 °C 이하에서 진공농축한 뒤, 에틸알콜 380.3 mL(3 volume)를 투입하고 외부온도 60 °C 이하에서 진공농축하였다.
- [305] 추가로 에틸알콜 316.9 mL(2.5 volume)를 투입 후 20 내지 25 °C에서 교반하며 용해하였다. 20 내지 25 °C에서 Seed인 화합물 1을 1.27 g(0.01 중량부) 투입하고 2 시간 교반하였다. 석출이 충분히 발생하면 에틸알콜 63.4 mL(0.5 volume)를 투입하고 유동성을 확인 후 2 시간 교반하였다. 이 후 노말-헵탄 1140.7 mL(9 volume)를 투입하고 2 시간 교반한 뒤, 결정화액을 여과 후 노말-헵탄 253.5 mL(2 volume)로 세척하였다. 세척 후 여과물을 건조기에 넣고 외부온도 50 °C 이하에서 10 시간 동안 진공 건조하여 상기 화합물 1인 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 114.34 g(수율 : 78%)을 수득하였다.
- [306] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.678 (s, 1H), 7.543-7.491 (d, 1H), 6.612-6.424 (m, 2H), 6.320-5.523 (m, 3H), 5.360-5.241 (m, 1H), 5.185-5.007 (m, 1H), 4.709-3.400 (m, 6H), 2.192-1.839 (m, 2H), 1.358-1.303 (m, 3H)
- [307]
- [308] 실시예 1: 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염의 제조

[309]



[310] 상기 제조예에서 제조한 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 (10.0 g, 1 eq)에 에틸알콜 100.0 mL(10 volume)를 투입하고 내부 온도 60 ~ 65 °C로 승온하여 용해시켰다. Housing filter(0.45/0.22 μ m)를 사용하여 이물 여과하며 이송한 후, 반응기의 잔여물을 에틸알콜 20 mL(2 volume)로 반응기를 세척하며 Housing filter (0.45/0.22 μ m)를 사용하여 이송을 추가적으로 진행하였다. 이 후 내부 온도를 60 ~ 65 °C로 승온하여 교반하였다.

[311] 상기 반응기에 인산(4.8 g, 2 eq)을 투입하고 1시간 동안 교반한 뒤, 외부온도 50 ~ 55 °C에서 농축하였다. 여기에 에틸알콜 30 mL를 투입하여 2 시간 동안 교반 후, 추가적으로 에틸 아세테이트 100 mL를 투입하여 상온(20 ~ 25 °C)에서 2 시간 이상 교반하였다. 반응액을 -5 ~ 5 °C로 냉각하고 1 시간 이상 교반한 뒤 여과하고, -5 ~ 5 °C로 냉각된 에틸알콜 30.0 mL(3 volume)로 세척하였다. 얻어진 여과물을 건조기에 투입하고 외부온도 55 °C 이하에서 진공건조하여, 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염 11.9g(수율 98.0%)을 얻었다. 수득된 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염의 NMR 측정 결과를 도 1에 나타내었다. 상기 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염은 결정형 형태로 수득되었다.

[312] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 6.93-6.50 (m, 2H), 6.29-5.45 (m, 4H), 5.33-5.13 (m, 1H), 4.10-3.42 (m, 6H), 2.28-1.85 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H)

[313]

[314] 실험예 1

[315] (1) 인산염의 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern) 분석

[316] 상기 실시예 1의 인산염에 대하여 X선 분말 회절 분석을 실시하였고, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 이 때, X선 분말 회절 분석은 PANalytical X'pert 3 powder x-ray diffractometer(Malvern Panalytical 사)를 이용하여 구리 대음극관(45 kV/40mA)에 입사 방사선으로 CuK 방사선($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)을 공급하여 진행하였다. 스텝 크

기(step width)는 0.02 °, 각도 범위(measuring range)는 4-50 °, 스캔 속도(scan speed)는 0.164129 °/sec에서 수행되었다.

[317]

[318] 도 2를 참조하면, 상기 실시예 1에서 제조한 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염은 Cu 광원으로 조사되는 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 3.9°, 7.8°, 8.5°, 9.2°, 10.0°, 10.2°, 12.8°, 14.4°, 15.8°, 16.0°, 20.8°, 21.2°, 21.6°, 22.3° 및 25.5°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 피크를 가짐을 확인할 수 있다.

[319]

[320] (2) 인산염의 시차 주사 열량 및 열중량 분석

[321] 상기 실시예 1의 인산염에 대하여 시차 주사 열량 분석을 실시하였고, 그 결과를 하기 도 3에 나타내었다. 이 때, 시차 주사 열량 분석을 위해 DSC Q2000(TA Instruments 사)을 사용하였다. 샘플은 가열속도 10 °C/min으로 30 °C에서 300 °C까지 온도 프로그래밍 하고, 2 내지 5 mg의 생성물을 크립핑 알루미늄 캡슐 내에 위치시켜 분석하였다.

[322]

[323] 도 3에 따르면 상기 실시예 2에서 제조한 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온 인산염은 시차 주사 열량 분석에서 흡열 개시 온도가 106.52 ± 1.0 °C이고, 흡열 온도가 123.8 ± 1.0 °C에서 최대 흡열 피크를 나타낸다.

[324]

[325] (3) 제조예의 유리 염기와 실시예의 인산염의 물성 비교

[326] 상기 제조예에서 얻은 유리 염기(화합물 1)와 실시예 1에서 얻은 인산염의 물성을 하기과 같이 측정하였다.

[327]

[328] 1) 용점 (Melting Point): Mettler Toledo사의 MP70으로 측정하였다. 검체를 모세관으로 채취 후 규정된 유리봉을 이용하여 자유 낙하시켜 모세관 내에 빈 공간이 없도록 몇 차례 반복한 뒤 168 °C에서 시작하여 분당 1 °C씩 상승시켜 투과율을 측정해 녹는점을 확인하였다. 측정 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[329]

2) 열 중량 분석(Thermogravimetric analysis): Mettler Toledo사의 TGA2로 측정하였다. Al₂O₃ pan에 검체 50 mg을 담아 30.0 °C부터 분당 10.00 °C씩 상승시켜 600.0 °C까지의 중량변화를 확인하였다. 구체적인 열 중량 분석 결과는 도 4에 나타내었다.

[330]

3) 흡습성 분석(DVS Hygroscopicity): Surface Measurement Systems사의 DVS Adventure로 측정하였다. 25 °C에서 DVS를 이용하여 0~95% RH까지 노출하여 흡습성을 확인하였다. 수분 흡착 정도에 따라 Non-hygroscopic(0 ~ 0.12

%) / Slightly Hygroscopic (0.2 ~ 2 %) / Moderately Hygroscopic (2.0 ~ 15.0 %) / Very Hygroscopic (>15.0 %)로 구분하였다. 측정 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[331] 4) 물에 대한 용해도 (Water Solubility): Waters 사의 HPLC로 측정하였다. 23 ~ 26 °C에서 물을 이용해 검체를 과포화 시킨 뒤 18 시간 이상 교반시키고 18 시간 이상 정치한 후에 원심분리기를 사용하여 추출한 상층액을 0.45 µm로 필터하였다. 그 여과액의 HPLC area를 측정하여 용해도를 확인하였다. 측정 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[332] 5) 안정성 (Stability): 40±2°C/상대습도 75±5%의 가속시험 기준에서 2주 후 순도를 측정하였다. 1 mg 정도의 실시예 1에서 얻은 인산 염 고형물을 1 ml의 100% 메탄올에 용해한 뒤, 이 용액의 300 µl에 아세토니트릴 700 µl를 추가하여 희석하고 HPLC로 측정하여 순도를 측정하였다. 측정 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[333]

[334] 상기 4) 및 5)에서 HPLC 측정 조건은 아래와 같다.

[335] - 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 230 nm)

[336] - 희석액: 100 % 메탄올

[337] - 샘플 온도: 15 °C

[338] - 주입량: 15 µl

[339] - 컬럼: X Bridge C18 3.0 * 150 mm, 3.5 µm

[340] - 컬럼 온도: 30 °C

[341] - 분석 시간: 40분

[342] - 유량: 0.6 ml/min

[343] - 모드: 그라디언트 (Gradient)

[344] - 이동상 A: 20 mM 아세트산 암모늄

[345] - 이동상 B: 100 % 아세토니트릴

[346] - 이동상 A와 이동상 B를 다음 표 1과 같이 농도 기울기적으로 제어하였다.

[347]

[348] [표1]

시간 (분)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0	75	25
1	75	25
18	60	40
30	20	80
33	20	80
37	75	25
40	75	25

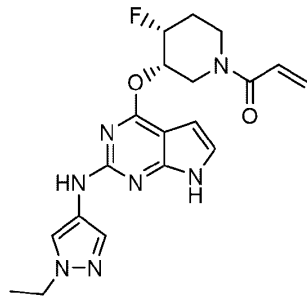
[349]

[350] [표2]

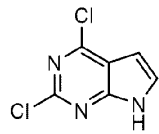
	제조예의 유리 염기	실시예의 인산염
결정성	무정형	결정형
융점	Tg 51 °C	123 °C
흡습성	Moderately Hygroscopic(~6%)	Moderately Hygroscopic(~3.4%)
물에 대한 용해도	0.568 mg/mL	2.388 mg/mL
안정성	94.87% (2주)	99.50% (2주)

청구범위

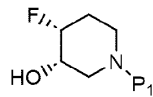
- [청구항 1] 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 인산염은 Cu 광원으로 조사되는 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 3.9°, 7.8°, 8.5°, 9.2°, 10.0°, 10.2°, 12.8°, 14.4°, 15.8°, 16.0°, 20.8°, 21.2°, 21.6°, 22.3° 및 25.5°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)으로 구성되는 군에서 선택되는 3개 이상의 피크를 갖는,
1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 인산염은 시차 주사 열량 분석에서 흡열 개시 온도가 $106.52 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 이고, 흡열 온도가 $123.8 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 에서 최대 흡열 피크를 나타내는,
1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염.
- [청구항 4] (단계 1) 하기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-2로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
(단계 2) 하기 화학식 1-3으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-4로 표시되는 화합물을 팔라듐 촉매 및 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
(단계 3) 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
(단계 4) 하기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
(단계 5) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물과 인산을 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물의 인산염을 제조하는 단계;를 포함하고,
상기 단계 1 내지 단계 4 중 적어도 하나의 단계에서 결정화하는 단계를 더 포함하는,
1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 방법:
[화학식 1]



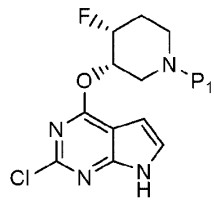
[화]학식 1-1]



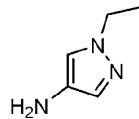
[화]학식 1-2]



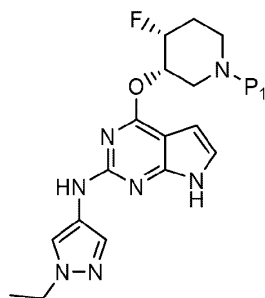
[화]학식 1-3]



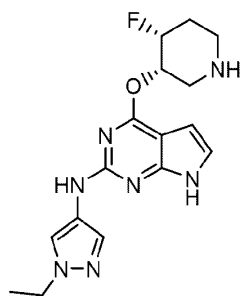
[화]학식 1-4]



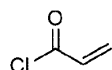
[화]학식 1-5]



[화]학식 1-6]



[화학식 1-7]



상기 화학식 1-1 내지 1-7에서,
P₁은 보호기를 의미한다.

[청구항 5]

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서, 상기 화학식 1-2로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량이 사용되는, 제조 방법.

[청구항 6]

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서, 상기 염기는 포타슘터트부톡사이드, 소듐터트부톡사이드, 포타슘메톡사이드, 소듐메톡사이드, 포타슘터트펜톡사이드, 소듐터트펜톡사이드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 및 탄산세슘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상인, 제조 방법.

[청구항 7]

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서, 상기 염기는 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량으로 사용되는, 제조 방법.

[청구항 8]

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서, 상기 반응은 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-다이옥세인, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트, 메틸터트부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 단계 1에서, 상기 반응은 30 내지 60 °C에서 수행되는,
제조 방법.
- [청구항 10] 제4항에 있어서,
상기 단계 1은 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물과 상기 화학식 1-2로
표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시킨 후, 반응 생성물을 결정화
하는 단계를 더 포함하는,
제조 방법.
- [청구항 11] 제4항에 있어서,
상기 단계 2에서, 상기 화학식 1-4로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-3
으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량이 사용되는,
제조 방법.
- [청구항 12] 제4항에 있어서,
상기 단계 2에서, 상기 팔라듐 촉매는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라
듐(0), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스[트리스(2-메틸페닐)
포스핀]팔라듐, 팔라듐(II)아세테이트, 1,1-(비스(디페닐포스피노)페로센)
팔라듐(II)디클로라이드 및 팔라듐(II)클로라이드로 구성되는 군으로부터
선택되는 1종 이상인,
제조 방법.
- [청구항 13] 제4항에 있어서,
상기 단계 2에서, 상기 염기는 포타슘터트부톡사이드, 소듐터트부톡사
이드, 포타슘메톡사이드, 소듐메톡사이드, 포타슘터트펜톡사이드, 소
듐터트펜톡사이드, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 수산화나트
륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소
칼륨, 탄산수소나트륨 및 탄산세슘으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1
종 이상인,
제조 방법.
- [청구항 14] 제4항에 있어서,
상기 단계 2에서, 상기 반응은 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-다이옥세인,
세크부틸알콜, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 터트부
틸알코올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트, 메틸터트부틸에테르,
아세토니트릴, 톨루엔, 자일렌, 헵테인, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 디클
로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세
트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로
부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행되는,
제조 방법.
- [청구항 15] 제4항에 있어서,
상기 단계 2의 반응은 80 °C 내지 100 °C에서 수행되는,

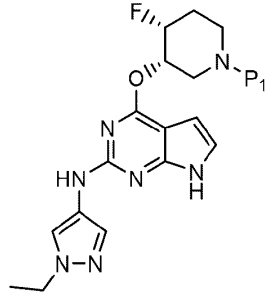
- 제조 방법.
- [청구항 16] 제4항에 있어서,
상기 단계 3에서, 상기 산은 염산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 브롬산, 황산, 질산 및 요오드산으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인,
제조 방법.
- [청구항 17] 제4항에 있어서,
상기 단계 3에서, 상기 반응은 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 부틸아세테이트, 트라이클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸터트부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥세인, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행되는,
제조 방법.
- [청구항 18] 제4항에 있어서,
상기 단계 3의 반응은 0 °C 내지 50 °C에서 수행되는,
제조 방법.
- [청구항 19] 제4항에 있어서,
상기 단계 3은 상기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 산과 반응시킨 후, 반응 생성물을 결정화하는 단계를 더 포함하는,
제조 방법.
- [청구항 20] 제4항에 있어서,
상기 단계 4에서, 상기 화학식 1-7로 표시되는 화합물은 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물 1 당량 대비 0.1 내지 10 당량이 사용되는,
제조 방법.
- [청구항 21] 제4항에 있어서,
상기 단계 4의 염기는 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산세슘, 탄산나트륨, 메틸산나트륨 및 부티르산칼륨으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상인,
제조 방법.
- [청구항 22] 제4항에 있어서,
상기 단계 4의 반응은 -10 °C 내지 50 °C의 온도에서 수행되는,
제조 방법.
- [청구항 23] 제4항에 있어서,

상기 단계 4는 상기 화학식 1-6으로 표시되는 화합물과 하기 화학식 1-7로 표시되는 화합물을 염기의 존재 하에 반응시킨 후, 반응 생성물을 결정화하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

- [청구항 24] 제4항에 있어서,
상기 단계 5에서, 상기 반응은 2-부탄올, 아세톤, 메틸에틸케톤, 에틸아세테이트, 메틸터트부틸에테르, 아세토니트릴, 톨루엔, 헵테인, 테트라하이드로퓨란, 3-메틸테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산, 디클로로메탄, 메틸이소부틸케톤, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC) 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.
- [청구항 25] 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형.
- [청구항 26] 제25항에 있어서,
X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에서 3.9°, 7.8°, 8.5°, 9.2°, 10.0°, 10.2°, 12.8°, 14.4°, 15.8°, 16.0°, 20.8°, 21.2°, 21.6°, 22.3° 및 25.5°의 회절각($2\theta \pm 0.2^\circ$)으로 구성되는 군에서 선택되는 3개 이상의 피크를 갖는,
1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형.
- [청구항 27] 제25항에 있어서,
시차 주사 열량 분석에서 흡열 개시 온도가 $106.52 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 이고, 흡열 온도가 $123.8 \pm 1.0^\circ\text{C}$ 에서 최대 흡열 피크를 나타내는,
1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형.
- [청구항 28] 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염 및 1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 결정형으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 증식성 질환, 과다증식성 질환, 면역학적으로 매개된 질환, 암, 또는 종양의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 29] 하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물을 중간체로 포함하는,

1-((3S,4R)-3-((2-((1-에틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)-4-플루오로피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온의 인산염의 제조 방법:

[화학식 1-5]



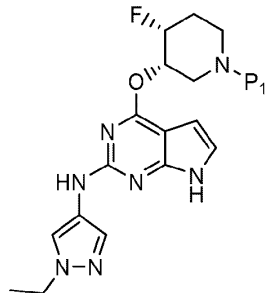
상기 화학식 1-5에서,
P₁은 보호기를 의미한다.

[청구항 30]

제29항에 있어서,
P₁은 터트부톡시카보닐(Boc; t-butoxycarbonyl)인,
제조 방법.

[청구항 31]

하기 화학식 1-5로 표시되는 화합물:
[화학식 1-5]



상기 화학식 1-5에서,
P₁은 보호기를 의미한다.

[청구항 32]

제31항에 있어서,
P₁은 터트부톡시카보닐(Boc; t-butoxycarbonyl)인,
화합물.