

【명세서】

【발명의 명칭】

4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법

【기술분야】

5 본 발명은 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

【배경기술】

 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.

15 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
20 사용되고 있다. 방어인자를 강화하는 약물로는 궤양부위에 결합하여 물리화학적 막을 형성하는 점막보호제 및 점액합성과 분비를 촉진하는 약물 등이 알려져 있다.

 한편, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*)는 위장에 존재하는
25 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*),

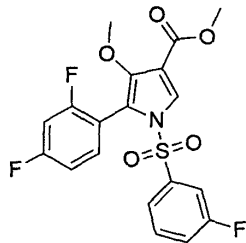
메트로니다졸(metronidazole), 테트라사이클린(tetracycline) 등의 항생제를 복용하여야 하며, 이에 따라 다양한 부작용이 보고되고 있다.

- 따라서, 위산 분비 억제 (예를 들어, 프로톤 펌프 억제 활성) 및
 5 방어인자 강화 (예를 들어 점액 분비 증가) 그리고 헬리코박터 파일로리(*H. pylori*) 제균 활성을 동시에 갖는 항-궤양 약물의 개발이 당업계에 요구되고 있다.

- 이와 관련된 한국특허 등록번호 제10-1613245호에는, 4-메톡시 피롤
 10 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

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



- 20 상기 특허의 기재에 따르면, 상기 화합물의 제조 공정은, 총 4단계로 구성되어 있다(참고로, 한국특허 등록번호 제10-1613245호의 실시예 8에 있어서, 상기 화합물의 원료 준비 공정 (단계 8-1) 내지 (단계 8-3)를 제외하면, 실질적으로 상기 화합물의 제조 공정은 (단계 8-4) 내지 (8-7)의 4단계로 구성됨).

- 25 그러나, 상기 특허의 제조 공정에 따르면, 상기 총 4단계의 제조

공정에 따른 수율이 51.4%로 낮고, 위험 시약(예컨대, 수소화나트륨, 다이아이소부틸알루미늄하이드라이드 등) 및 환경오염 시약(예컨대, 피리디늄 클로로크로메이트)을 사용하므로, 산업적인 대량 생산에 적합하지 않다.

5

본 발명자들은, 총 4단계로 제조 공정을 구성하되, 그러한 제조 공정 중 위험 시약 및 환경오염 시약의 사용을 배제할 경우에도, 상기 특허에 대비하여 더 높은 수율로 상기 화합물이 수득됨을 확인하여, 본 발명을 완성하게 되었다.

10

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

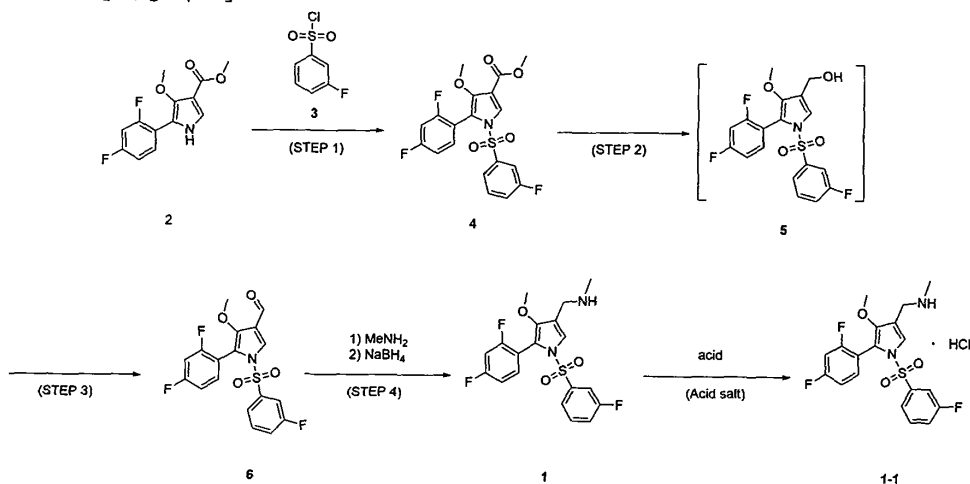
본 발명은, 4-메톡시 피롤 유도체의 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.

15

【기술적 해결방법】

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

【반응식 1】



20

구체적으로, 본 발명의 일 구현예로, 하기의 단계 1 내지 4를

포함하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하고, 선택적으로 하기 단계 5를 더 포함하여 상기 화학식 1-1로 표시되는 화합물도 제조 가능한 방법을 제공한다:

- 1) 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과, 상기 화학식 3으로 표시되는
- 5 화합물을 반응시켜, 상기 화학식 4으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 2) 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 수소화붕소나트륨을 반응시켜
상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 3) 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 산화제와 반응시켜, 하기
화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- 10 4) 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물과 메틸아민을 반응시켜
중간체를 생성한 뒤, 환원제를 가하여 상기 중간체를 하기 화학식 1로
표시되는 화합물로 전환시키는 단계; 및
- 5) 하기 화학식 1로 표시되는 화합물에 산을 가하여, 상기 화학식 1-
1로 표시되며 약학적으로 허용가능한 산성 염을 수득하는 단계.

15

앞서 지적한 한국특허 등록번호 제10-1613245호에서는, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물로부터 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하기 위한 각 단계에서 위험 시약, 환경 오염 시약 등을 사용하며, 최종 물질의 수율 및 공정 효율이 낮다.

- 20 예컨대, 상기 특허에서는, 상기 일 구현예의 단계 2에 대응되는
공정에서 미국화재예방협회(NFPA) 코드 상 제3류로 분류된 위험 시약인
다이아이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL)를 환원제로 사용함에 따라,
해당 공정의 종료 후 위험 시약의 제거 공정을 필요로 하며, 이는 최종
물질의 수율 및 공정 효율을 낮추는 요인이 된다.

- 25 그에 반면, 상기 일 구현예의 전반에서는 위험 시약과 환경 오염
시약의 사용을 지양하며, 특히 상기 단계 2 에서 환원제로
수소화붕소나트륨을 사용함에 따라, 상기 단계 2 의 농축 잔액을 그대로
사용하여 상기 단계 3을 인-사이투(in-situ)로 구성할 수 있다. 이로써,
상기 일 구현예는, 상기 특허 대비 공정 효율 및 최종 물질의 수율을

개선하고, 4-메톡시 피롤 유도체의 산업적인 대량 생산에 유용한 이점을 취할 수 있다.

이하, 상기 각 단계 별로, 본 발명의 일 구현예를 상세히 설명한다.

- 5 이하의 설명을 참고로, 상기 각 단계의 공정 온도, 수행 시간 등을 조절하면, 최종 물질의 품질을 제어하는 것도 가능하다.

(단계 1)

- 상기 단계 1은, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물을 상기 화학식
10 3으로 표시되는 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 피롤기에 치환된 페닐술폰닐기를 도입하는 단계이다.

- 상기 단계 1의 반응은, 염기 및 4-(다이메틸아미노)-피리딘 존재
15 하에 수행될 수 있다. 여기서 염기로는, N, N-다이아이소프로필에틸아민, 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 탄산세슘, 또는 이들 중 2
20 이상의 혼합물을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 N, N-다이아이소프로필에틸아민을 사용할 수 있다.

- 이는, 상기 단계 1에 대응되는 공정이 수소화나트륨의 존재 하에
수행되는, 한국특허 등록번호 제10-1613245호와 구별된다. 구체적으로,
상기 수소화나트륨의 경우, 0(위험하지 않음)으로부터 4(매우 위험)까지 총
5단계로 위험도를 분류하는 미국화재예방협회(NFPA) 코드 상, 제3류에
25 해당되는 위험 시약이다. 이에, 상기 특허는 산업적인 대량 생산에 적합하지 않은 것이다.

그에 반면, 상기 단계 1에서 사용되는 시약들, 예컨대 상기 N, N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기 및 4-(다이메틸아미노)-피리딘은, 미국화재예방협회(NFPA)에서 위험물로 지정하지 않은, 통상적인 반응

시약에 해당된다. 따라서, 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 단계 1의 반응이 상기 N, N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기 및 4-(다이메틸아미노)-피리딘의 존재 하에 수행될 경우, 산업적인 대량 생산에 적합하게 된다.

- 5 상기 단계 1에서는, 상기 N, N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기 및 4-(다이메틸아미노)-피리딘의 분산에 유리한 용매가 사용될 수 있고, 예컨대 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 염화메틸렌, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, 터트-부탄올 또는 이들 중 2 이상의 혼합물이 반응 용매로 사용될 수 있다. 구체적으로는, 상기 단계 1의 반응
10 용매로 아세토니트릴이 사용될 수 있다.

상기 단계 1에서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 구체적으로는 5:1 내지 1:5일 수 있고, 보다 구체적으로는 3:1 내지 1:3일 수 있다.

- 15 상기 단계 1의 반응은, 10 내지 35 °C에서 수행될 수 있다. 구체적으로, 상기 단계 1의 반응 중 열이 발생할 수 있고, 상기 반응 온도를 10°C 미만으로 낮추기 위해서는 외부 장치에 의한 냉각이 필요할 수 있다. 여기서 10°C 미만의 낮은 반응 온도에서 출발 물질의 80 % 이상이 잔류하여 최종 물질의 수율이 낮아질 수 있다.

- 20 다만, 외부 장치에 의한 냉각 없이 상기 단계 1의 반응을 지속하면, 10 내지 35 °C, 예컨대 20 내지 35 °C의 온도 범위에서 반응이 가능할 수 있다. 이 범위는 상기 단계 1의 전환율을 높이며, 최종 물질 내 유연물질의 함량을 줄이는 데 기여할 수 있다.

- 25 상기 단계 1의 반응은, 30 분 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다. 상기 반응 시간이 30분 미만인 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 시간이 5시간을 초과하는 경우에는 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 반응은 1시간 내지 3시간 동안 수행될 수 있다.

상기 단계 1의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 정제는, 상기 단계 1의 반응 생성물로부터 상기 화학식 4로 표시되는
5 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.

상기 단계 1의 반응 생성물로부터 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매로는, 에틸 아세테이트를 사용할 수 있다. 예컨대, 상기 단계 1의 반응 생성물에 대해, 5 내지 30 °C의 온도 범위에서, 에틸 아세테이트를 투입하여 10 분 내지 2시간 동안 교반하는 것으로 수행할 수
10 있다.

이후 선택적으로, 탄소수 1 내지 4의 알코올을 단독으로 사용하여 추가 정제를 수행할 수 있다. 여기서 탄소수 1 내지 4의 알코올은, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, 터트-부탄올, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물일 수 있고, 보다 구체적으로 메탄올을 단독으로 사용할 수
15 있다. 예컨대, 1차적으로 상기 예시한 조건에서 에틸 아세테이트를 이용하여 상기 단계 1의 반응 생성물을 정제한 뒤, 메탄올을 추가로 투입하여 40 내지 70 °C로 승온한 후 20 내지 30 °C로 냉각한 다음, 10분 내지 2시간 동안 교반하는 것으로 수행할 수 있다.

상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 40 내지 60 °C에서 10 내지 14 시간 동안 건조하여, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다.

보다 구체적으로, 50 내지 60 °C에서 건조함으로써 상기 화학식 4로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추면, 다음 단계(즉, 하기 2
25 단계)의 전환율을 높일 수 있다.

(단계 2 및 3)

상기 단계 2는, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물을 환원시켜 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 또한, 상기 단계 3은,

상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 산화시켜 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

앞서 언급한 바와 같이, 상기 단계 2에서 환원제로 수소화붕소나트륨을 사용함에 따라 위험 시약 및 환경오염 시약의 사용이 배제되므로, 상기 단계 2의 농축 잔액을 그대로 사용하여 상기 단계 3을 인-사이투(in-situ)로 구성할 수 있다.

상기 단계 2의 반응은, 다이메틸아세트아마이드, 테트라하이드로퓨란, 다이메틸설폭사이드, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 다이클로로메탄, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 유기 용매 중에서 수행될 수 있고, 구체적으로 테트라하이드로퓨란을 용매로 하여 수행될 수 있다.

또한, 상기 단계 2의 반응은, 염화아연 및 다이메틸아닐린의 존재 하에 수행될 수 있다. 상기 염화아연 및 상기 다이메틸아닐린은 각각, 상기 단계 2의 환원 반응의 반응성을 조절하여 부반응을 저감시키고, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 생성에 조력하는 역할을 하며, 이들의 존재 시 상기 단계 2의 반응 효율이 개선될 수 있다.

여기서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과, 상기 염화아연 및 다이메틸아닐린의 몰비는 각각 10:1 내지 1:10로 할 수 있다. 다시 말해, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 염화아연의 몰비가 10:1 내지 1:10을 만족함과 동시에, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 다이메틸아닐린의 몰비가 10:1 내지 1:10을 만족하도록 혼합하여, 상기 단계 2의 반응에 사용할 수 있다. 구체적으로, 상기 각 몰비는 5:1 내지 1:5일 수 있고, 보다 구체적으로는 3:1 내지 1:3일 수 있다.

25

이와 독립적으로, 화학식 4로 표시되는 화합물과 수소화붕소나트륨의 몰비는 10:1 내지 1:10일 수 있고, 구체적으로는 5:1 내지 1:5일 수 있고, 보다 구체적으로는 3:1 내지 1:3일 수 있다.

- 구체적으로, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 용매를 상온의 반응기 내에서 교반한 뒤, 상기 반응기 내부 온도를 -10 내지 0 °C로 낮추어 상기 염화아연 및 상기 다이메틸아닐린을 순차적으로 투입하고 교반한 다음, 상기 반응기 내부 온도를 유지하며 환원제인
- 5 수소화붕소나트륨을 투입할 수 있다.

- 상기 수소화붕소나트륨의 투입 후에는, 반응기 내부 온도를 55 내지 80 °C로 높이고 교반하여, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 수소화붕소나트륨의 반응을 진행시킬 수 있다. 상기 반응 온도가 -15°C
- 10 미만인 경우에는 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 온도가 80 °C 초과인 경우에는 아연의 환원으로 반응이 완결되지 않는 문제가 있다.

예컨대, 상기 반응 온도는 55 내지 65°C로 할 수 있고, 이 범위에서 아연의 환원이 억제되며, 상기 반응을 통해 상기 화학식 5로 표시되는 화합물로의 전환이 완결될 수 있다.

15

- 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 수소화붕소나트륨의 반응은, 30분 내지 48시간 동안 수행될 수 있다. 상기 반응 시간이 30분 미만인 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 시간이 48시간을 초과하는 경우에는 제조 수율이
- 20 실질적으로 증가하지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 반응은 1시간 내지 24시간 동안 수행될 수 있다.

- 상기 화학식 4로 표시되는 화합물 및 상기 수소화붕소나트륨의 반응에 따라 수소 및 열이 발생할 수 있어서, 상기 단계 2의 반응 종료
- 25 후에는 반응기 내부 온도가 -5 내지 5 °C에 도달할 때까지 냉각시킬 수 있다.

예컨대, 상기 반응기 내부 온도가 -5 내지 0 °C에 도달할 때까지 냉각시킬 때, 생산 스케일에서의 안전성이 향상될 수 있다.

상기 반응기 내부 온도를 냉각한 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 정제는, 상기 단계 2의 반응 생성물로부터 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다.

5 상기 단계 2의 반응 생성물로부터 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매로는, 메탄올 및 물을 사용할 수 있다. 예컨대, 상기 단계 2의 반응 생성물에 대해, 0 내지 25 °C의 온도 범위에서 메탄올을 투입한 뒤, 20 내지 25 °C의 온도 범위에서 물을 투입하고, 10 분 내지 2시간 동안 교반하는 것으로 수행할 수 있다.

10 이후 선택적으로, 물 및 염산 수용액을 사용하여 추가 정제를 수행할 수 있다. 예컨대, 1차적으로 상기 예시한 조건에서 물 및 에틸 아세테이트를 이용하여 상기 단계 2의 반응 생성물을 정제한 뒤, 물 및 염산 수용액을 추가로 투입하여 20 내지 30 °C에서 10분 내지 2시간 동안 교반하는 것으로 수행할 수 있다.

15

한편, 상기 단계 3은, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물을 산화시켜 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 여기서, 상기 단계 2 및 3이 인 사이투(in situ)로 진행되게끔, 상기 단계 2에 따른 농축 잔사에 산화제 촉매, 및 용매를 투입할 수 있다.

20 구체적으로, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 알코올기의 산화는, ¹⁾(다이아세톡시요오드)벤젠, 아이오딘, 요오드벤젠 다이클로라이드, 아이오도실벤젠, 및 트리클로로이소시아누릭산 중에서 선택되는 1종의 산화제;

25 ²⁾(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실, 4-아세트아미도-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실, 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실, 4-메타크릴로일옥시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실, 4-옥소-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 4-아미노-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-옥실, 4-카르복시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실, 4-하이드록시-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실 벤조에이트, 4-(2-

- 아이오도아세트아미도)-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 4-말레이미도-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 4-이소티오시아나토-2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실, 4-메톡시-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시, 및 4-포스포노옥시-2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시
- 5 중에서 선택되는 1종의 촉매; 또는
- 상기 1) 중에서 선택되는 1종의 산화제 및 2) 중에서 선택되는 1종의 촉매의 혼합물;의 존재 하에 수행될 수 있다.

- 보다 구체적으로, 상기 단계 2에 따른 농축 잔사에
- 10 (다이아세톡시요오드)벤젠 및 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실을 투입할 수 있고, 이 경우, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물과, 상기 (다이아세톡시요오드)벤젠 및 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실의 몰비는 각각 10:1 내지 1:10일 수 있다.
- 다시 말해, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물 및 상기
- 15 (다이아세톡시요오드)벤젠의 몰비가 10:1 내지 1:10을 만족함과 동시에, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물 및 상기 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실의 몰비가 10:1 내지 1:10을 만족하도록, 상기 (다이아세톡시요오드)벤젠 및 상기 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실을 혼합하여 상기 단계 3의 산화에 사용할 수 있다.

20

- 상기 단계 3의 반응 용매로는, 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 아세트니트릴, 에틸아세테이트, 메탄올, 톨루엔, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 유기 용매를 사용할 수 있으며, 구체적으로는 다이클로로메탄을 사용할 수
- 25 있다.

 상기 단계 3의 반응 온도는 10 내지 40 °C일 수 있다. 상기 반응 온도가 10°C 미만인 경우에는 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 온도가 40 °C 초과인 경우에는 제조 수율이 실질적으로 증가하지

않는다. 보다 구체적으로, 상기 반응은 20 내지 30 °C에서 수행될 수 있다.

- 상기 단계 3의 반응은, 5분 내지 5시간 동안 수행될 수 있다. 상기 반응 시간이 5분 미만인 경우에는 반응이 충분히 진행되지 않아 제조 수율이 낮아지는 문제가 있으며, 상기 반응 시간이 5시간을 초과하는 경우에는 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 반응은 5분 내지 3 시간 동안 수행될 수 있다.

- 상기 단계 3의 반응이 종결된 이후에는, 필요에 따라 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 정제는, 상기 단계 3의 반응 생성물로부터, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 결정화하는 것으로 수행될 수 있다. 상기 결정화 용매로는, 탄소수 1 내지 4의 알코올과 물을 혼합하여 사용할 수 있다. 여기서, 상기 탄소수 1 내지 4의 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소-프로판올, 부탄올, 터트-부탄올, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 사용할 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 단계 3의 반응 생성물로부터 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 결정화하는 용매로, 에탄올 및 물의 혼합물을 사용할 수 있다. 예컨대, 상기 단계 3의 반응 생성물에 대해, 20 내지 30 °C의 온도 범위에서 에탄올 수용액을 투입하여 10분 내지 2시간 동안 교반하는 것으로 수행할 수 있다.

20

- 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 정제한 후에는, 건조하여, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물에 포함된 수분 함량을 낮출 수 있다. 예컨대 40 내지 50 °C의 온도 범위에서 12 내지 18 시간 동안 건조할 때, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물의 수분 함량을 현저히 낮추어, 다음 단계(즉, 하기 4 단계)인 환원성 아민화 반응의 반응성 높일 수 있다.

25

(단계 4)

상기 단계 4는, 환원성 아민화(Reductive amination) 반응을 이용하여, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물을 상기 화학식 1로 표시되는

화합물로 전환시키는 단계이다.

구체적으로, 상기 단계 4에서, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물은 메틸아민과의 이민 생성 반응에 의해 이민 화합물을 생성하며, 이러한 이민
 5 화합물은 불안정한 구조의 중간체(intermediate)에 해당되므로 환원 반응하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물로 쉽게 전환될 수 있다.

상기 단계 4의 환원성 이민화 반응은, 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올, 다이클로로메탄, 다이클로로에탄, 테트라하이드로퓨란,
 10 에틸아세테이트, 다이메틸 에테르, 아세토니트릴 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 반응 용매 내에서 수행될 수 있다.

보다 구체적으로, 상기 단계 3과 별도의 반응기에 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민을 상기 반응 용매와 함께 투입한 뒤, 10 내지 30 °C에서 20분 내지 2시간 동안 교반함으로써, 상기 화학식 6으로
 15 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민이 상기 용매에 충분히 용해된 상태에서 반응하여 이민 화합물을 생성하도록 할 수 있다.

이때, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물의 용해도가 낮아질수록 최종 물질에 포함된 유연물질이 증가할 수 있음을 고려하여, 상기 교반
 시간 및 온도를 조절할 수 있다. 예컨대 10 내지 15 °C에서, 30분 내지
 20 1시간 동안 교반하면, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물이 충분히 용해될 수 있고, 이 상태에서 반응을 진행하면 최종 물질 내 유연물질 함량이 감소할 수 있다.

한편, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물과 메틸아민의 반응에 의해 생성된 중간체(즉, 이민 화합물)의 환원 반응(Reduction)은, 낮은 온도에서
 25 보다 안정적으로 진행될 수 있다.

이 점을 고려하여, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물과 메틸아민의 반응 종료 후, 상기 반응기 온도가 -10 내지 0 °C, 예컨대 -10°C 내지 -5 °C의 범위 내에 도달할 때까지 냉각시킨 뒤, 냉각된 온도 범위를 준수하며 상기 환원제를 투입한 다음, -5 내지 10 °C, 예컨대 -5 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.

- 여기서, 상기 환원제로는 수소화붕소나트륨이 사용될 수 있고, 상기
 5 화학식 6으로 표시되는 화합물 및 상기 메틸아민의 몰비는 10:1 내지 1:10이고, 상기 화학식 6으로 표시되는 화합물 및 상기 수소화붕소나트륨의 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.

- 10 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 6.7 내지 7.3으로 조절할 수 있다.
 15 이후, 유기 용매를 이용하여 1 내지 3회 추출함으로써 유기층을 얻고, 이 유기층에 건조제를 첨가하여 교반한 뒤 감압 여과하고, 그 여과물을 세척한 후 여액을 감압 농축할 수 있다.

- 상기 추출 시에는 에틸 아세테이트, 다이에틸 에테르, 다이메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, 메틸 삼차 뷰틸 에테르, 아세톤, 메틸
 20 에틸 케톤, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물인 유기 용매가 사용될 수 있다.

또한, 상기 추출 후 사용되는 건조제로는, 황산 마그네슘, 황산 나트륨, 등이 있다.

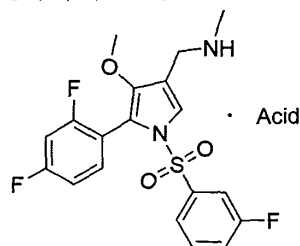
25 (단계 5)

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 통상의 산부가염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 설파산, 인산, 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산,

- 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시-벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄다이술폰산, 에탄다이술폰산, 옥살산, 또는 트라이플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 바람직하게는, 상기 염은 염산염
- 5 또는 푸마르산염일 수 있다.

- 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 공급하기 위해, 상기 단계 4 이후, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 산을 가하여, 상기 화학식 1-1로 표시되며 약학적으로 허용가능한
- 10 산성 염을 수득하는 단계 5를 더 포함할 수 있다:

[화학식 1-1]



- 구체적으로, 상기 단계 5는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에
- 15 유기 용매;를 공급한 뒤 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;을 공급하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 단계를 포함할 수 있다.

- 보다 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 단계 4의 농축 잔사에, 유기 용매를 공급할 수 있다. 이때 공급되는 유기 용매는,
- 20 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 다이메틸 에테르, 다이아이소프로필 에테르, 메틸 삼차 부틸 에테르, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 아이소부틸 케톤, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필 알콜, 아세토니트릴, 다이클로로메탄, 노말 헥산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물일 수 있고, 예를 들어 에틸 아세테이트일 수 있다.

- 25 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 단계 4의 농축 잔사에

상기 유기 용매를 공급하고 교반한 뒤에는, 반응기 내부 온도를 -15°C 내지 20°C 로 조절하고, 상기 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;을 공급한 뒤, 상기 조절된 온도 범위를 준수하며 교반하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화할 수 있다.

- 5 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 데 사용되는 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;은, 염산, 글루타민산, 말론산, 숙신산, 타르타르산, 옥살산, 푸마르산, 인산, 메탄술폰산, 또는 이들 중 2 이상의 혼합물; 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;일 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 용액;이 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화하는 데 사용될 수 있다.

- 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염의 결정화를 위한 -15°C 내지 20°C 의 온도 범위는, 상기 반응 온도가 -15°C 미만인 경우에는 제조 수율이 실질적으로 증가하지 않으며, 상기 반응 온도가 20°C 초과인 경우에는 제조 수율이 낮아질 수 있음을 고려한 것이다.

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

상기 단계 5에서, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염의 결정화는 2회 이상 수행되는 것일 수 있다.

- 예컨대, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 결정화한 뒤, 상기 유기 용매를 이용하여 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염을 추출한 다음, 상기 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;을 공급하여, 상기 화학식 1-1로 표시되는 산성 염의 재결정화를 위해 적어도 4 시간 이상 교반하되, 교반 시 유연 물질이 석출되는 것을 방지하기 위해 12 시간 이하로 교반할 수 있다.

상기 재결정화는 정제를 위한 것으로, 상기 결정화에 사용된 것과 동일한 유기 용매; 및 산 또는 이의 유기 용매와의 혼합 용액;을 사용할 수 있다.

또한, 상기 재결정화 공정 중에는, 산성 염의 해리를 위해 염기를
 5 추가로 사용할 수 있다. 여기서, 상기 산성 염의 해리를 위한 염기로는, 탄산칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 메틸산나트륨, 부티르산칼륨, 또는 탄산세슘 또는 이들 중 2 이상의 혼합물을 사용할 수 있으며, 구체적으로는
 10 탄산수소나트륨을 사용할 수 있고, 이의 사용 방법은 당업계에 알려진 바에 따를 수 있다.

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

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 5-HT 수용체 또는 무스카린성 아세틸콜린 수용체 매개 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
 20 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
 25 수 있다.

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.

5 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, 캡셀제, 수성액제 또는 현탁제 등의 다양한 형태로 제제화될 수 있다. 경구용 정제의 경우 락토즈, 옥수수 전분 등의 담체 및 마그네슘 스테아레이트와
10 같은 활택제가 통상 가해질 수 있다. 경구투여용 캡셀제의 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
15 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.

20

 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.

25

【발명의 효과】

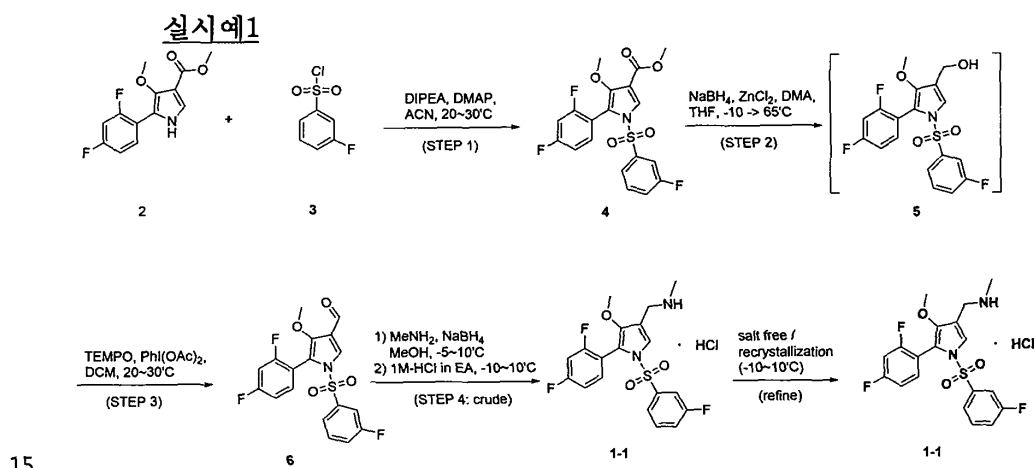
상술한 바와 같이, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 공정 효율 및 수율이 개선되고, 위험 시약 및 환경오염 시약의 사용이 배제되므로, 4-

메톡시피롤 유도체의 산업적인 대량 생산에 유용한 이점을 취할 수 있다.

【발명의 실시를 위한 형태】

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.

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).



(단계 1)

플라스크에 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(화학식 2) 100.0g, 4-(다이메틸아미노)-피리딘 9.2g,
아세토니트릴 393.0g을 투입하고 실온에서 10분간 교반하였다. 상기
플라스크 내부온도를 5-10 °C로 냉각한 후, 3-플루오로벤젠술포닐
클로라이드 (화학식 3) 80.1g, N,N-다이아이소프로필에틸아민 53.2g을

투입하고, 20~30 °C 온도 범위에서 2시간 교반하여 반응을 완결하였다.

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

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

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

이에 따라 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후, 40~45 °C의 온도에서
15 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 4로 표시되는 화합물 154.4g을
수득하였다(수율: 97.0%).

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)

20

(단계 2)

새로운 플라스크에, 상기 단계 1에서 수득된 화학식 4로 표시되는
화합물 100.0g 및 테트라하이드로퓨란 444.5g을 투입하고, 20~30 °C에서 10
분간 교반한 후, 내부 온도를 -10~-5 °C로 냉각하였다. 이에 따른 반응액에,
25 염화아연 32.1g을 5분간 투입하고 10분간 교반한 후, N,N-다이메틸아닐린
28.5g을 투입하고 교반하였다.

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

그 다음, 내부 온도 60~65 °C에서 20 시간 동안 교반하여 반응을

완결한 뒤, 내부 온도를 0~5 °C로 냉각하였다. 이 반응에서, 상기 화학식 5로 표시되는 화합물이 생성되었다.

- 이후, 내부 온도 0~15 °C 범위에서 정제수 200.0g을 서서히 투입하고, 내부온도 20~30 °C 범위에서 에틸 아세테이트 451.0g을 투입하였다. 이어,
- 5 6N-염산수용액 87.2 g을 투입하고 30분간 교반하고 10 분간 정치한 다음(단, 내부 온도 20~30 °C로 유지), 층분리하여 수층을 폐기하였다. 그 다음, 정제수 300.0g과 6N-염산수용액 10.9g을 사용하여 유기층을 세척한 다음(단, 내부 온도 20~30 °C로 유지하며 2회 반복), 층분리하여 수층은 폐기하고, 유기층에 황산마그네슘 50.0 g을 투입하고 10분간 교반한 후 감압 여과한
- 10 다음, 여액을 50~55 °C에서 감압 농축하였다. 이어서, 염화메틸렌 265.3g을 투입하고 10분간 교반한 후, 50~55 °C에서 감압 농축하였다.

(단계 3)

- 상기 단계 2에 따른 농축 잔사에, (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실 6.9g, (다이아세톡시요오드)벤젠 86.1g, 및 다이클로로메탄
- 15 1,171.1g 을 투입하고, 내부 온도 20~30 °C에서 2시간 교반하여 반응을 완결 한 뒤, 정제수 882.8 g을 투입하였다. 이후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 679.7g (탄산수소나트륨 61.8 g, 정제수 617.9 g)을 서서히 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다.
- 20 유기층에 황산마그네슘 17.7 g을 투입하고 10분간 교반한 다음 감압 여과하였다.

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

- 25 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 40~45 °C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 6으로 표시되는 화합물 83.9 g을 수득하였다(수율: 90.0%).

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)

(단계 4)

5 새로운 플라스크에, 상기 단계 3에서 수득된 화학식 6으로 표시되는 화합물 100.0g, 메탄올 396.0g, 메틸아민 48.5g(9.8M in 메탄올)을 투입하고, 내부 온도를 20~30°C로 조절하여 30분간 교반하였다.

이후, 내부 온도를 -5~0 °C로 냉각하고, 온도 범위 -5~10 °C를 준수하며 수소화붕소나트륨 4.8g을 분할 투입한 다음, -5~10 °C에서 30분
10 교반하여 반응을 완결하였다.

반응 완결 후, 내부 온도 10~15 °C를 유지하며 정제수 1,000g을 서서히 투입한 뒤, 에틸 아세테이트 902.0g을 투입하였다. 이어서, 내부 온도 10~15 °C를 유지하며 6N-염산수용액을 사용하여 pH 6.7~ 7.3으로 조절하였다.

15 이후, 10분 교반 후 30분간 정치하여 층분리한 다음, 유기층은 보관하였다. 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 451.0g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치하였다. 이후 층분리를 진행하고, 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하였고, 동일한 재추출 과정을 한번 더 진행하였다.

그 다음, 합한 유기층에 염화나트륨 수용액 600.0g(염화나트륨
20 100.0g, 정제수 500.0g)을 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다.

이에 따른 유기층에 황산마그네슘 100.0g을 투입하고 내부온도 10~15 °C를 유지하며 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸아세테이트 270.6g으로 세척한 후 여액을 38~42 °C에서 감압
25 농축하였다.

(단계 5)

그 농축잔사에 에틸 아세테이트 90.2g을 투입하고, 비교적 균일한 상태까지 교반한 뒤, 내부 온도 -5~5 °C 범위에서 1.0M 염산 에틸

아세테이트 용액 460.5g을 서서히 투입한 다음, 0~5 °C에서 12시간 교반하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물을 결정화하였다.

이에 따른 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 에틸 아세테이트 90.2g으로 세척하였다. 새로운 플라스크에 상기 여과물과 에틸 아세테이트 5 815.4g을 투입하고 내부온도 0~15 °C로 냉각한 후 10분간 교반하였다. 이후, 내부 온도 10~15 °C에서 탄산수소나트륨 수용액 976.3g(탄산수소나트륨 72.3g, 정제수 904.0g)을 투입하여 10분간 교반한 후 30 분간 정치한 다음, 층분리하여 유기층은 보관하였다.

이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 407.7g을 투입하고 10분간 10 교반한 후 10분간 정치한 뒤, 층분리하여 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하고 수층은 동일한 과정으로 1회 추가 재추출하여 유기층과 합하였다. 그 유기층에 황산마그네슘 90.4g을 투입하고 내부 온도 10~15 °C에서 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸아세테이트 244.6g으로 세척한 후 여액을 38~42 °C에서 감압 농축하였다.

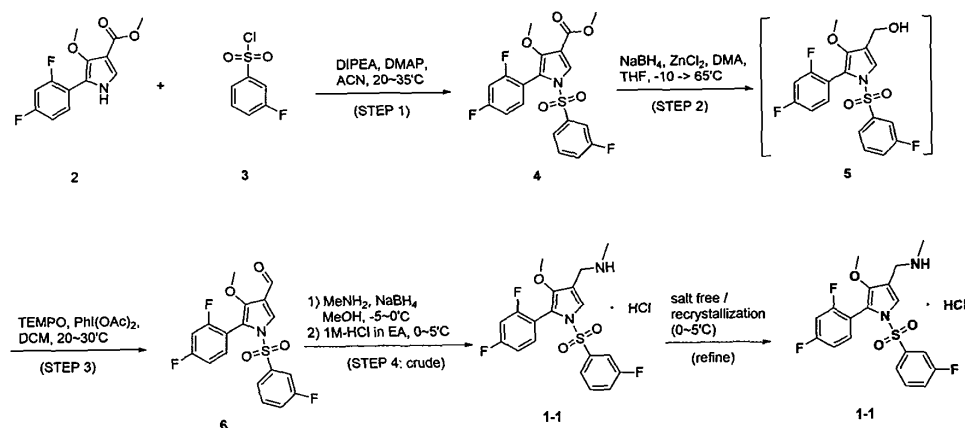
15 그 농축잔사에 에틸아세테이트 81.5g을 투입하고, 교반한 뒤, 내부 온도 -5~5 °C 범위에서 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액 368.4g을 서서히 투입한 다음, 0~5 °C에서 12시간 교반하여 재결정화하였다.

그 결정을 감압 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 81.5g으로 세척한 뒤, 그 여과물을 건조기에 넣어 20~30 °C에서 12시간 진공 건조하고, 20 38~42 °C로 승온하여 6시간 추가 건조하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물 90.7g을 최종 수득하였다(수율: 80.2%).

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)

25

실시예2



(단계 1)

- 플라스크에 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(화학식 2) 100.0g, 4-(다이메틸아미노)-피리딘 9.2g, 아세트니트릴 393.0g을 투입하고 실온에서 10분간 교반하였다. 상기 플라스크 내부온도를 5~10 °C로 냉각한 후, 3-플루오로벤젠설폰닐 클로라이드 (화학식 3) 80.1g, N,N-다이아이소프로필에틸아민 53.2g을 투입하고, 20~35 °C온도 범위에서 2시간 교반하여 반응을 완결하였다.
- 이어서, 정제수 500.0g, 에틸 아세트산 451.0g을 투입하여 10 분 교반, 10 분 정치 후 수층은 폐기하였다.
- 이후, 유기층에 정제수 500.0g을 투입하고, 20~30 °C의 온도 범위 내에서 1N-염산수용액을 서서히 투입하여 pH 3.5~5.0으로 맞춘 후, 10 분 교반, 10 분 정치하여, 여기서 발생된 수층을 폐기하였다.
- 그 다음, 50~55 °C에서 유기층을 감압 농축하고, 내부 온도 20~30 °C에서 메탄올 158.4g을 투입한 후 10분간 교반하였다. 이어서, 50~55 °C에서 유기층을 감압 농축하고, 내부온도 20~30 °C에서 메탄올 396.0g을 투입한 후 1 시간 동안 교반하였다. 내부온도 20~30 °C를 유지하며, 20 분간 정제수 300.0g을 투입하고 1시간 동안 교반하였다. 이에 따라 생성된 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 정제수 200.0g으로 세척하였다.

이에 따라 세척된 여과물을 건조기에 넣은 후, 50~60 °C의 온도에서

12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 4로 표시되는 화합물 154.4g을
수득하였다(수율: 97.0%).

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,
5 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)

(단계 2)

새로운 플라스크에, 상기 단계 1에서 수득된 화학식 4로 표시되는
화합물 100.0g 및 테트라하이드로퓨란 444.5g을 투입하고, 20~30 °C에서 10
10 분간 교반한 후, 내부 온도를 -10~0 °C로 냉각하였다. 이에 따른 반응액에,
염화아연 32.1g을 5분간 투입하고 10분간 교반한 후, N,N-다이메틸아닐린
28.5g을 투입하고 교반하였다.

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

15 그 다음, 내부 온도 55~65 °C에서 20 시간 동안 교반하여 반응을
완결한 뒤, 내부 온도를 -5~0 °C로 냉각하였다. 이 반응에서, 상기 화학식
5로 표시되는 화합물이 생성되었다.

이후, 내부 온도 0~25 °C 범위에서 정제수 200.0g을 서서히 투입하고,
내부온도 20~25 °C 범위에서 에틸 아세테이트 451.0g을 투입하였다. 이어,
20 6N-염산수용액 87.2 g을 투입하고 10분간 교반하고 30 분간 정치한 다음(단,
내부 온도 20~30 °C로 유지), 층분리하여 수층을 폐기하였다. 그 다음,
정제수 300.0g과 6N-염산수용액 10.9g을 사용하여 유기층을 세척한 다음(단,
내부 온도 20~30 °C로 유지하며 2회 반복), 층분리하여 수층은 폐기하고,
유기층에 황산마그네슘 50.0 g을 투입하고 10분간 교반한 후 감압 여과한
25 다음, 여액을 50~55 °C에서 감압 농축하였다. 이어서, 염화메틸렌 265.3g을
투입하고 10분간 교반한 후, 50~55 °C에서 감압 농축하였다.

(단계 3)

상기 단계 2에 따른 농축 잔사에, (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-

일)옥실 6.9g, (다이아세톡시요오드)벤젠 86.1g, 및 다이클로로메탄 1,171.1g 을 투입하고, 내부 온도 20~30 °C에서 2시간 교반하여 반응을 완결 한 뒤, 정제수 882.8 g을 투입하였다. 이후, 포화 탄산수소나트륨 수용액 679.7g (탄산수소나트륨 61.8 g, 정제수 617.9 g)을 서서히 투입한
 5 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다. 유기층에 황산마그네슘 17.7 g을 투입하고 10분간 교반한 다음 감압 여과하였다.

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

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 40~50 °C의 온도에서 12시간 이상 진공 건조하여, 화학식 6으로 표시되는 화합물 83.9 g을 수득하였다(수율: 90.0%).

15 $^1\text{H-NMR}$ (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)

(단계 4)

20 새로운 플라스크에, 상기 단계 3에서 수득된 화학식 6으로 표시되는 화합물 100.0g, 메탄올 396.0g, 메틸아민 48.5g(9.8M in 메탄올)을 투입하고, 내부 온도를 10~15 °C로 조절하여 1시간 교반하였다.

이후, 내부 온도를 -10~-5 °C로 냉각하고, 온도 범위 -10~-5 °C를 준수하며 수소화붕소나트륨 4.8g을 분할 투입한 다음, -5~0 °C에서
 25 30분 교반하였다.

그 다음, 내부 온도 -5~15 °C를 유지하며 정제수 1,000g을 서서히 투입한 뒤, 에틸 아세테이트 902.0g을 투입하고, 내부 온도 10~20 °C를 유지하며 6N-염산수용액을 사용하여 pH 6.7~ 7.3으로 조절하였다.

이후, 10분 교반 후 30분간 정치하여 층분리한 다음, 유기층은

보관하였다. 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 451.0g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치하였다. 이후 층분리를 진행하고, 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하였고, 동일한 재추출 과정을 한번 더 진행하였다.

- 그 다음, 합한 유기층에 염화나트륨 수용액 600.0g(염화나트륨 100.0g, 정제수 500.0g)을 투입한 후 10분간 교반하고 10분간 정치하여 층분리한 다음, 수층은 폐기하였다.

- 이에 따른 유기층에 황산마그네슘 100.0g을 투입하고 내부온도 20~30 °C를 유지하며 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸아세테이트 270.6g으로 세척한 후 여액을 38~42 °C에서 감압 농축하였다.

(단계 5)

- 그 농축잔사에 에틸 아세테이트 90.2g을 투입하고, 비교적 균일한 상태까지 교반한 뒤, 내부 온도 0~5 °C 범위에서 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액 460.5g을 한번에 투입한 다음, 0~5 °C에서 1시간 이상 교반하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물을 결정화하였다.

- 이에 따른 결정을 감압 여과하고, 그 여과물을 에틸 아세테이트 90.2g으로 세척하였다. 새로운 플라스크에 상기 여과물과 에틸 아세테이트 815.4g을 투입하고 내부온도 10~20 °C에서 10분간 교반하였다. 이후, 내부 온도 10~20 °C에서 탄산수소나트륨 수용액 976.3g(탄산수소나트륨 72.3g, 정제수 904.0g)을 투입하여 10분간 교반한 후 30 분간 정치한 다음, 층분리하여 유기층은 보관하였다.

- 이에 따른 수층에, 에틸 아세테이트 407.7g을 투입하고 10분간 교반한 후 10분간 정치한 뒤, 층분리하여 유기층은 먼저 얻은 유기층과 합하고 수층은 동일한 과정으로 1회 추가 재추출하여 유기층과 합하였다.

그 유기층에 황산마그네슘 90.4g을 투입하고 내부 온도 20~25 °C에서 10분간 교반한 후 감압 여과하였다. 그 여과물을 에틸아세테이트 244.6g으로 세척한 후 여액을 38~42 °C에서 감압 농축하였다.

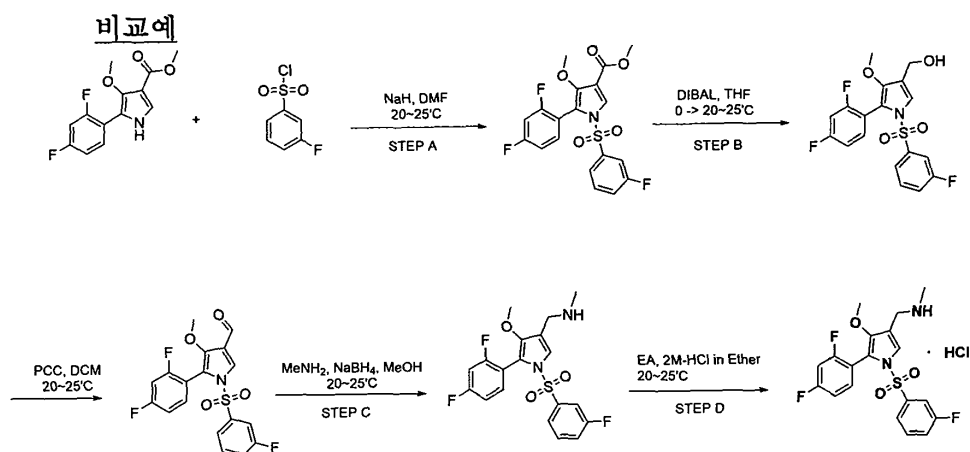
그 농축잔사에 에틸아세테이트 81.5g을 투입하고, 교반한 뒤, 내부

온도 0~5 °C 범위에서 1.0M 염산 에틸 아세테이트 용액 368.4g을 한번에 투입한 다음, 0~5 °C에서 4시간 이상 교반하여 재결정화하였다.

- 5 그 결정을 감압 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 81.5g으로 세척한 뒤, 그 여과물을 건조기에 넣어 20~30 °C에서 12시간 진공 건조하고, 38~42 °C로 승온하여 6시간 추가 건조하여 화학식 1-1로 표시되는 화합물 90.7g을 최종 수득하였다(수율: 80.2%).

$^1\text{H-NMR}$ (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)

10



(단계 A) 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-카복실레이트의 제조

- 15 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(18.0 g, 67.4 mmol)를 다이메틸포름아마이드(335.0 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에 실온에서 수소화나트륨(60%, 유동 파라핀 중의 분산액)(4.0 g, 101.0 mmol)를 가하고, 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 3-플루오로벤젠술포닐 클로라이드 (13.37 ml, 101.0 mmol)를
- 20 가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 추출액을 무수 마그네슘 술포이트 상에서 건조한 후, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼

크로마토그래피(에틸 아세테이트:n-헥산=1:4(v/v))로 정제하여 표제 화합물 26.1 g을 제조하였다. (수율: 91.1%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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)

(단계 B) 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-카바알데하이드의 제조

상기 단계 A에서 제조된 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-카복실레이트(26.0 g, 61.1 mmol)를 테트라하이드로퓨란(300.0 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에 0°C에서 다이아이소부틸알루미늄하이드라이드(1.0 M 테트라하이드로퓨란 용액)(183.4 ml, 183.4 mmol)를 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 1N 염산 용액을 사용하여 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 추출물을 무수 마그네슘 술페이트 상에서 건조한 후, 감압농축하였다.

얻어진 잔사를 다이클로로메탄(300.0 ml)에 용해시킨 후, 셀라이트(26.0 g) 및 피리디늄 클로로크로메이트(39.5 g, 183.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여과하여 고체를 제거하고, 얻어진 여액을 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:n-헥산=1:2(v/v))로 정제하여 표제 화합물 17.2 g을 제조하였다. (수율: 70.9%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 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)

(단계 C) 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민의 제조

상기 단계 B에서 제조된 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-

플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-카바알데하이드(17.0 g, 43.0 mmol)를 메탄올(430.0 ml)에 용해시켰다. 얻어진 용액에 메틸아민(9.8 M 메탄올 용액)(87.8 ml, 860.0 mmol)을 가하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 수소화붕소나트륨(16.3 g, 430.0 mmol)을 가하고, 실온에서 5 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 추출액을 무수 마그네슘 술포이트 상에서 건조한 후, 감압농축하였다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:n-헥산=1:2(v/v))로 정제하여 표제 화합물 15.2 g을 제조하였다. (수율: 86.1%)

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7.39-7.35 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15 (q, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)

(단계 D) 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민 염산염의 제조

15 상기 단계 C에서 제조된 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1-((3-플루오로페닐)술포닐)-1H-피롤-3-일)-N-메틸메탄아민 (15.0 g, 36.6 mmol)을 에틸 아세테이트 (36.6 ml)에 녹인 후에 염산용액(2.0 M 다이에틸에테르 용액)(36.6 ml, 73.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 얻어진 고체를 감압건조하여 20 표제 화합물 15.1 g을 제조하였다. (수율: 92.5%)

분자량 446.87

25 $^1\text{H-NMR}$ (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)

실시예 및 비교예의 비교

상기 실시예 및 상기 비교예의 각 제조 방법에 따라 수득되는 4-메톡시 피롤 유도체의 수율, 품질 등을 다음과 같이 평가하여, 하기 표 1에

나타내었다.

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

5 대입하여 계산하였다:

[식 1]

4-메톡시 피롤 유도체의 수율 (%) = $100\% \times \{\text{반응 종결 후 회수된 4-메톡시 피롤 유도체(화학식 1)의 몰수} / \{\text{반응 전 메틸 5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-카복실레이트(화학식 2)의 몰수}\}$

10 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.

여기서, 유연물질 B는 1-(5-(2,4-다이플루오로페닐)-4-메톡시-1H-피롤-3-일)-N-메틸메타나민이다.

【표 1】

	비교예	실시예1	실시예2
수율	51.4%	70.0 %	70.0 %
품질	순도 99.5% 이상	순도 99.5% 이상	순도 99.5% 이상
	유연물질 B 0.05% 이하	유연물질 B 0.23-0.26%	유연물질 B 0.05% 이하

상기 표 1을 살펴보면, 상기 실시예들은 상기 비교예 대비 공정 효율이 개선되었을 뿐만 아니라, 상기 비교예 대비 수율이 약 1.4 배
20 향상된 것으로 확인된다.

이로부터, 5 톤 반응 설비를 사용하여 상기 화학식 1로 표시되는 4-메톡시 피롤 유도체를 생산하는 경우에 있어서, 상기 실시예 1 및 2에 따르면 167kg의 생산이 가능하며, 56kg의 생산이 가능한 비교예 대비 생산 볼륨이 3 배 가량 증가하게 될 것으로 추론된다.

나아가, 상기 실시예 1 및 2에 따르면, 단계별 결정화 공정을 확보함에 따라 산업적인 대량 생산이 가능하며, 비교예 대비 kg 당 재료비가 약 7배 절감될 수 있을 것으로 예상된다.

- 5 구체적으로, 상기 실시예들과 상기 비교예는, 동일한 출발 물질(즉, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물)을 사용하고, 크게 네 단계의 반응을 통해 동일한 최종 물질(즉, 상기 화학식 1로 표시되는 4-메톡시 피롤 유도체)를 제조한다.

- 10 다만, 상기 비교예에 대한 상기 실시예들의 가장 큰 차이는, 상기 네 단계의 반응 중 단계 2에서 사용되는 환원제의 종류와, 상기 단계 2 및 3의 인-사이투(in-situ) 구성 여부에 있다.

- 구체적으로, 상기 실시예들은, 특히 상기 단계 2에서 환원제로 수소화붕소나트륨을 사용하고, 상기 단계 3에서 산화제로 (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실 을 사용함에 따라, 위험 시약 및 환경오염 15 시약의 사용을 배제할 수 있었다. 또한, 상기 단계 2의 농축 잔액을 그대로 사용하여 상기 단계 3을 인-사이투(in-situ)로 구성함으로써 공정 편의성을 높일 수 있었다.

- 그에 반면, 상기 비교예에서는, 상기 실시예들의 단계 2에 대응되는 단계 B의 환원제로, 위험 시약인 20 다이아이소부틸알루미늄하이드라이드(DIBAL)와 환경오염 시약인 피리디늄 클로로크로메이트를 사용하였다. 이들 시약의 제거가 용이하지 않아 실리카 컬럼을 통해 정제를 진행하였고, 인-사이투(in-situ) 공정으로 구성할 수 없었다.

- 또한, 상기 비교예의 경우, 상기 실시예들의 단계 1에 대응되는 단계 25 A에서도 위험 시약인 수소화나트륨을 사용한다. 그에 반면, 상기 실시예들은 이러한 물질을 사용하지 않는다는 이점도 있다.

따라서, 상기 실시예들은, 상기 비교예들에 대비하여 제조 공정 효율 및 최종 물질의 수율을 개선하면서, 위험 시약 및 환경오염 시약의 사용을 배제하여, 4-메톡시피롤 유도체의 산업적인 대량 생산에 유용한 이점을

취할 수 있는 데 의의가 있다.

한편, 상기 실시예들은 전술한 일 구현예의 예시에 불과하며, 최종
물질의 수율과 공정 효율을 개선하면서도, 품질을 제어하는 것도 가능할
5 것이다.

실제로, 상기 실시예 2에서는, 상기 실시예 1에 대비하여 유연
물질의 함량이 더 낮은 최종 물질을 수득하는데, 이는 단계 1의 반응 온도
및 건조 온도를 높여 더 낮은 수분 함량을 가지는 물질(즉, 화학식 4로
표시되는 화합물)을 수득하고; 단계 4의 메틸아민 투입 후 교반 온도는
10 낮추면서 교반 시간은 늘려 완전히 용해시키고; 단계 5의 1.0M 염산 에틸
아세테이트 용액의 투입 및 교반 온도는 높이면서 신속히 완결한 결과로
추론된다.

이와 같은 실시예들을 참고로, 전술한 일 구현예의 범위 내에서 각
단계의 공정 온도, 수행 시간 등을 조절함으로써, 최종 물질의 수율과 공정
15 효율을 개선함과 동시에, 품질을 제어할 수 있을 것이다.