



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0018021
(43) 공개일자 2019년02월20일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01) C07C 303/28 (2006.01) C07C 317/04 (2006.01) C07D 265/30 (2006.01) C07D 295/067 (2006.01) C07D 295/104 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C07D 471/04 (2013.01) A61K 31/506 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7003426(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년11월21일 심사청구일자 2019년02월01일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2014-7017000 원출원일자(국제) 2012년11월21일 심사청구일자 2017년11월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년02월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/073276</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/076168 국제공개일자 2013년05월30일</p> <p>(30) 우선권주장 11190789.5 2011년11월25일 유럽특허청(EPO)(EP) 11192301.7 2011년12월07일 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인 아드베리오 파마 게엠베하 독일 12529 쇠네펠트 빌리-브란트-플라츠 2</p> <p>(72) 발명자 페이, 피터 독일 42111 부퍼탈 암 아이크호프 23 그루넨베르크, 알폰스 독일 42115 부퍼탈 비스마르크슈트라쎄 87 비어러, 도날드 독일 42781 하안 호르스트 9</p> <p>(74) 대리인 양영준, 정진일</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

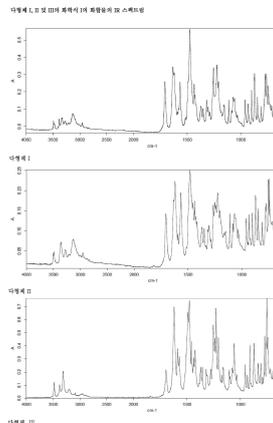
(54) 발명의 명칭 **치환된 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘의 제조 방법**

(57) 요약

본 출원은 의약을 제조하기 위한 중간체 및 심혈관 장애의 치료 및/또는 예방용 의약을 제조하기 위한 중간체로서 적합한 하기 화학식 VI의 신규 치환된 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘을 제조하는 신규하고 효율적인 방법에 관한 것이다. 특히, 하기 화학식 VI의 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘은 의약의 제조, 심혈관 장애의 치료 및/또

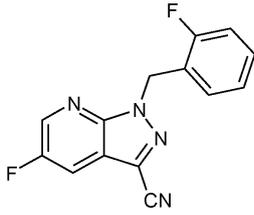
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1

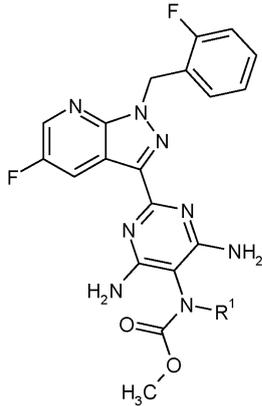


는 예방용 의약의 제조에 사용되는 하기 화학식 I의 화합물의 제조에 적합하다.

<화학식 VI>



<화학식 I>



(52) CPC특허분류

- A61P 9/00 (2018.01)
- C07C 303/28 (2013.01)
- C07C 317/04 (2013.01)
- C07D 265/30 (2013.01)
- C07D 295/067 (2013.01)
- C07D 295/104 (2013.01)
- C07B 2200/13 (2013.01)

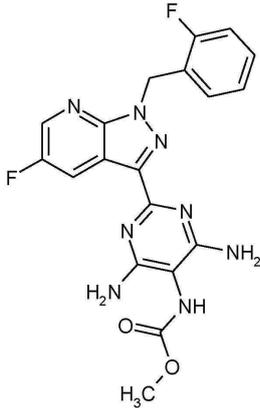
명세서

청구범위

청구항 1

다형체 I의 결정질 형태의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도가 5.9, 6.9, 16.2, 16.5, 24.1, 22.7, 24.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

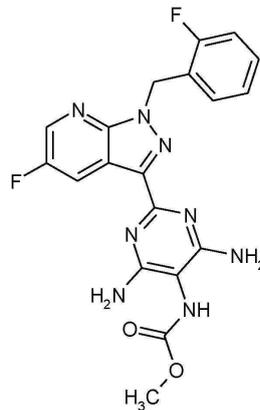
<화학식 I>



청구항 2

다형체 I의 결정질 형태의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 cm⁻¹에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

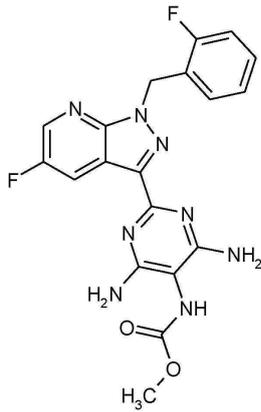
<화학식 I>



청구항 3

다형체 I의 결정질 형태의 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법이며, 에틸 아세테이트/에탄올/물, 이소프로판올, 이소프로판올/물, 메탄올, 메탄올/물, 아세토니트릴, 아세톤, 테트라히드로푸란 및 메틸 tert-부틸 에테르로 이루어진 균으로부터 선택된 불활성 용매 중 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서 존재하는 화학식 I의 화합물을 20℃ - 120℃의 온도에서 교반하고, 화학식 I의 화합물을 결정질 다형체 I로 단리하는 것을 특징으로 하고, 화학식 I의 화합물의 x-선 회절도가 5.9, 6.9, 16.2, 16.5, 24.1, 22.7, 24.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.

<화학식 I>



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 그 이하의 비율의 임의의 다른 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는, 심혈관 장애의 치료용 의약.

청구항 5

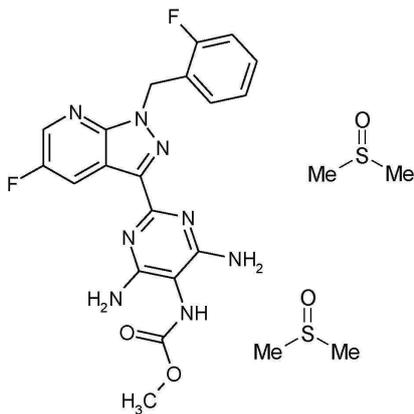
존재하는 화학식 I의 화합물의 총량을 기준으로 90 중량% 초과로 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 심혈관 장애의 치료용 의약.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, 심혈관 장애의 치료용 의약.

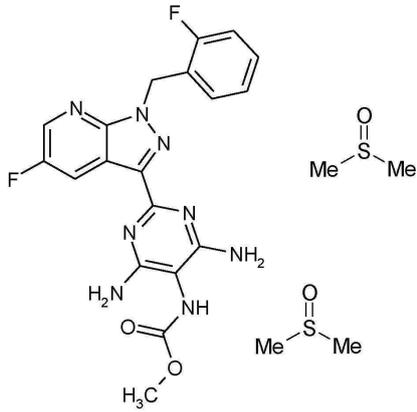
청구항 7

하기 디-디메틸 술폭시드 용매화물 형태의 화학식 I의 결정질 물질 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도가 12.0, 16.6, 17.8, 18.8, 20.3, 21.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.



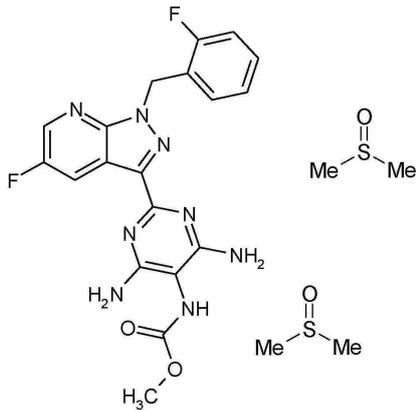
청구항 8

하기 디-디메틸 술폭시드 용매화물 형태의 화학식 I의 결정질 물질 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 cm⁻¹에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.



청구항 9

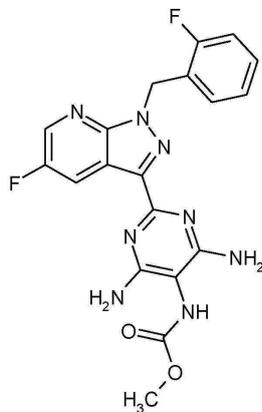
결정질 형태의 하기 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 제조 방법이며, 디메틸 술폭시드 또는 디메틸 술폭시드와 불활성 용매의 혼합물 중 용매화물로서 존재하는 화학식 I의 화합물을 20 - 120℃의 온도에서 교반하고, 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 단리하는 것을 특징으로 하고, 화학식 I의 화합물의 x-선 회절도가 12.0, 16.6, 17.8, 18.8, 20.3, 21.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 방법.



청구항 10

수화물 형태의 하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



청구항 11

제10항에 있어서, 일수화물 또는 이수화물인 수화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 약 4.1% 물을 함유하는 일수화물 또는 약 7.8% 물을 함유하는 이수화물인 수화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, x-선 회절도가 9.6, 18.2, 및 25.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 일수화물 또는 x-선 회절도가 7.9, 24.9, 및 25.5에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 이수화물인 수화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서, x-선 회절도가 8.5, 9.6, 18.2, 20.2, 및 25.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 일수화물 또는 x-선 회절도가 7.9, 19.8, 24.9, 25.5, 및 27.8에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 이수화물인 수화물 형태의 화학식 I의 화합물.

청구항 15

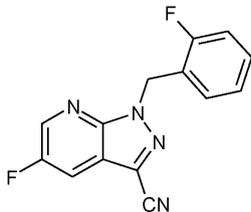
제10항 또는 제11항에 있어서, x-선 회절도가 8.5, 9.6, 18.2, 20.2, 23.5, 25.7, 및 29.4에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 일수화물 또는 x-선 회절도가 5.9, 7.9, 9.0, 19.8, 24.9, 25.5, 및 27.8에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 이수화물인 수화물 형태의 화학식 I의 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 의약을 제조하기 위한 중간체 및 심혈관 장애의 치료 및/또는 예방용 의약을 제조하기 위한 중간체로서 유용한 하기 화학식 VI의 신규 치환된 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘을 제조하는 신규하고 효율적인 방법에 관한 것이다.

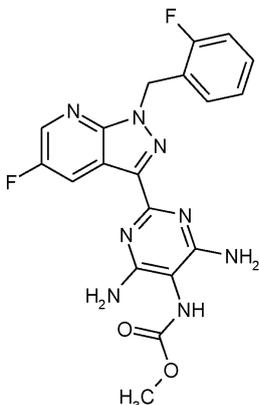
[0002] <화학식 VI>



[0003]

[0004] 더욱 특히, 화학식 VI의 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘은 의약의 제조 및 심혈관 장애의 치료 및/또는 예방용 의약의 제조에 유용한 하기 화학식 I의 화합물의 제조에 적합하다.

[0005] <화학식 I>



[0006]

발명의 내용

[0007] 화학식 I의 화합물은 가용성 구아닐레이트 시클라제의 자극제로서 작용하며, 심혈관 장애의 예방제 및/또는 치료제로서, 예를 들어 고혈압 및 심부전, 안정형 및 불안정형 협심증, 말초 및 심혈관 장애, 부정맥의 치료제, 혈전색전성 장애 및 허혈, 예컨대 심근경색, 졸중, 일과성 및 허혈성 발작, 말초 관류 장애의 치료제, 재협착, 예컨대 혈전증 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경피 경관 관상 동맥성형술 (PTCA), 우회술 이후의 재협착의 예방제, 및 동맥경화증, 천식성 장애 및 비노생식계 질환, 예를 들어 전립선 비대증, 발기 기능장애, 여성 성 기능장애, 골다공증, 녹내장, 폐고혈압, 위마비, 경피증 및 실금의 치료제로서 사용될 수 있다.

[0008] 화학식 I의 화합물은 다양한 결정 형태 및 용매화물로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 융점이 257°C (다형체 I), 253°C (다형체 II), 247°C (다형체 III), 246°C (다형체 IV), 234°C (다형체 V)인 5종의 다형체, 디메틸포름아미드/물 용매화물 (DMF 함량 13.6%, 물 함량 0.9%), 디-디메틸 술폭시드 용매화물 (화학량론치: 26.8% DMSO), 트리아세트산 용매화물 (29.7% 아세테이트), 1수화물 (4.1% 물) 및 2수화물 (7.8% 물)로 존재한다. 선행 기술, WO 2011/147809는 실시예 1에서의 화학식 I의 화합물을 물질(substance)로서 기재한다.

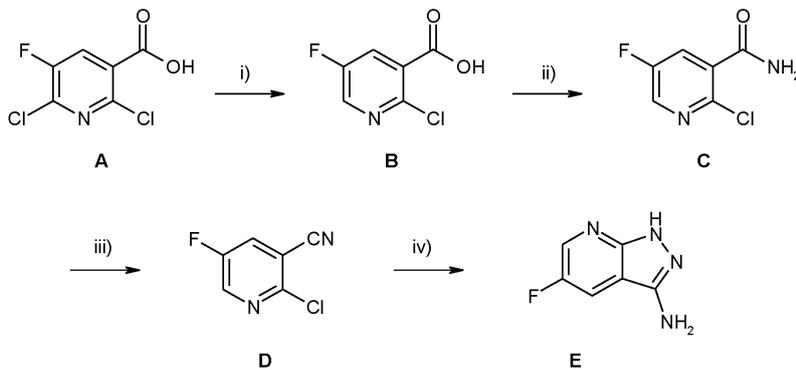
[0009] 다형체 I의 화학식 I의 화합물의 결정 다형체는 안정성이 주목할 만하고, 특히 마이크로화 공정에서조차 안정하며 따라서 어떤 전환 및 재결정화도 일어나지 않는다는 사실이 주목할 만하다.

[0010] 화학식 I의 화합물의 디-디메틸 술폭시드 용매화물은 선행 기술에서의 물질보다 훨씬 더 양호한 여과성이라는 이점을 갖는다. 더욱이, 화학식 I의 화합물의 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 통한 제조 공정은 매우 높은 순도의 화학식 I의 화합물을 초래한다.

[0011] WO 03/095451, WO 2011/064156 및 WO 2011/064171은 피리딘 고리 상에서 비치환된 피라졸로피리딘의 합성을 개시한다. 이들 개시내용에서, 비시클릭 고리계는 페닐벤질 히드라진과 에틸 시아노피루베이트의 반응에 의해 구축된다. 이러한 합성 방법은 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘의 형성에 부적합하다.

[0012] WO 2009/018415는 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-아민 E의 합성을 기재한다. 니코틴산 A의 선택적 탈염소화로 화합물 B가 제공되고, 후속 전환으로 아마이드 C가 생성되며, 그의 환원으로 니트릴이 생성되고, 히드라진 수화물을 사용한 최종 고리화로 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 코어가 형성된다. 하기 반응식 1은 상기 합성을 도시한다.

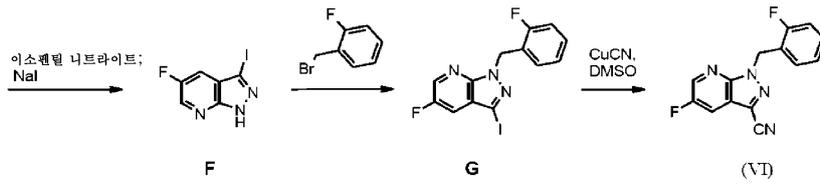
[0013] <반응식 1>



[0014] [0015] [i) Pd(OAc)₂, PPh₃, NEt₃, HCO₂H; ii) 1) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 촉매 DMF, 2) NH₃ (g), 디옥산, iii) TFAA, NEt₃; iv) H₂NNH₂·H₂O, n-BuOH].

[0016] 이러한 공정의 단점은, 목적하는 화학식 VI의 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘을 획득하기 위해, 5-플루오로-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘 E로부터 진행되어, 추가의 단계, 예컨대 디아조화 반응 및 아이오도 화합물로의 전환, 이어서 벤질 유도체를 사용한 알킬화 및 시아노기의 도입을 위한 후속 관능화가 필요하다는 것이다. 이는 예로서 반응식 2에 도시되어 있다.

[0017] <반응식 2>



[0018]

[0019] 추가의 단점은 디아조화가 무수 조건하에 수행되고, 디아조늄 염을 단리하여야만 하며, 이로써 산업적 규모로의 전환에 대해 상당한 안전 예방책이 필요하게 되고, 따라서 높은 제조 비용을 야기한다는 것이다.

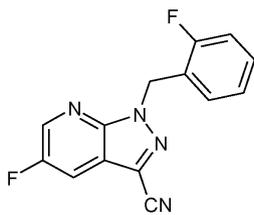
[0020] 추가의 단점은 벤질 유도체를 사용한 알킬화가 비선택적으로 진행되고, 생성물은 복잡한 정제 및 이성질체의 분리 후 단지 낮은 수율로 수득된다는 것이다.

[0021] 추가의 단점은 시안화 과정에서 유독성의 시안화구리를 취급해야 하고, 이로써 제조에서 및 모액의 처리에서 추가의 안전 예방책이 필요하게 되며, 따라서 높은 제조 비용을 야기한다는 것이다.

[0022] 추가의 단점은 반응식 1에 기재된 방법에 따른 화학식 VI의 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘의 제조가 7개의 중간체의 제조 및 정제를 수반하고, 단지 작은 전체 수율을 제공한다.

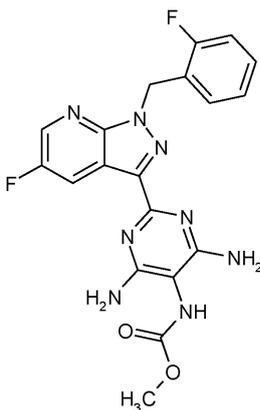
[0023] 본 발명의 목적은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 및 염의 용매화물을 높은 수율로 제조하기 위한 효율적인 방법을 위한 주요 성분으로서 하기 화학식 VI의 5-플루오로-1H-피라졸로피리딘을 높은 수율로 제조하기 위한 효율적인 방법을 제공하는 것이다.

[0024] <화학식 VI>



[0025]

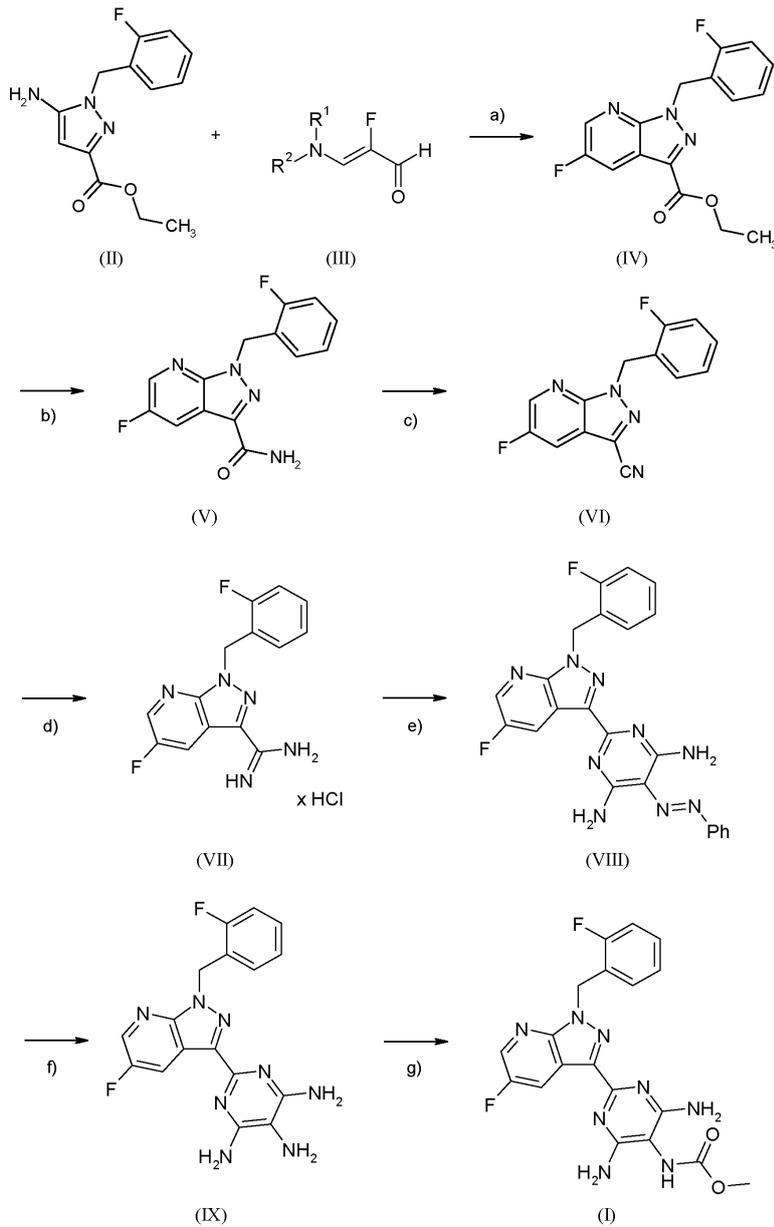
[0026] <화학식 I>



[0027]

[0028] 이러한 목적은 하기와 같이 본 발명에 따라 달성된다. 하기 반응식 3은 예로서 개별 반응 단계를 도시한다.

[0029] <반응식 3>



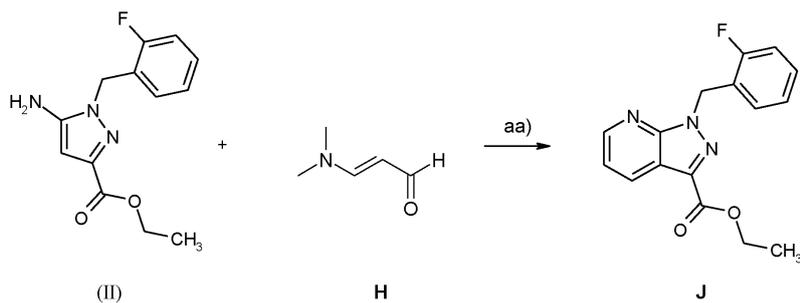
[0030]

[0031]

[a): LiCl, MeSO₃H, EtOH; b) 포름아미드, NaOMe/MeOH, EtOH; c) POCl₃, CH₃CN, 술포란; d) 1. NaOMe/MeOH, 2. NH₄Cl/EtOH; e) DMF, NEt₃, 페닐아조말로노니트릴; f) Pd/C, H₂, DMF; g) iPrOH, 메틸 클로로포르메이트, NEt₃].

[0032]

단계 a)는 (WO 03/004503 (실시예 IIIb) 및 WO 03/095451 (실시예 2A))를 통해 비치환된 피라졸로피리딘에 대해 이미 공지되어 있다.



[0033]

[0034] [aa): CF₃SO₃H, 3일 동안 환류, 크로마토그래피, 49.9% 수율].

[0035] 선행 기술 (WO 03/004503, 실시예 IIIb 및 WO 03/095451, 실시예 2A)과 비교하여, IV의 제조는 훨씬 더 높은 수율로 진행된다.

[0036] 추가의 이점은 부식성 트리플루오로아세트산보다는 훨씬 덜 비싼 에탄올을 용매로서 사용한다는 것이다.

[0037] 추가의 이점은 반응 시간이 선행 기술과 비교하여 상당히 더 단축된다는 것이다.

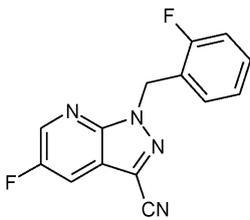
[0038] 추가의 이점은 IV의 제조가 높은 선택성으로 진행되고, 생성물이 상당한 부산물 형성 없이 높은 순도로 형성되며, 어떤 복잡한 정제 절차도 필요하지 않다는 것이다.

[0039] 추가의 이점은 IV가 높은 수율 및 순도로 결정화에 의해 수득된다는 것이다.

[0040] 단계 d) 내지 g)는 WO 03/095451, WO 2011/064156 및 WO 2011/064171을 통해 비치환된 피라졸로피리딘에 대해 공지되어 있고, 유사하게 사용될 수 있다.

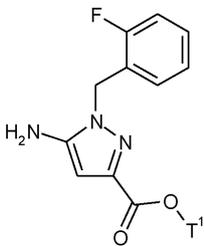
[0041] 구체적으로, 하기 화학식 VI의 화합물을 제조하는 본 발명에 따른 방법은 하기 5-아미노피라졸 유도체 IIa를 적합한 산의 존재하에 하기 알데히드 III을 사용하여 고리화시켜 하기 화학식 IVa의 에스테르를 제공하고, 이를 암모니아 또는 포름아미드와 후속적으로 반응시켜 하기 화학식 V의 아미드를 제공하고, 후속적으로 탈수시켜 하기 니트릴 VI을 제공하는 것을 포함한다.

[0042] <화학식 VI>



[0043]

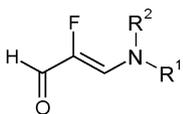
[0044] <화학식 IIa>



[0045]

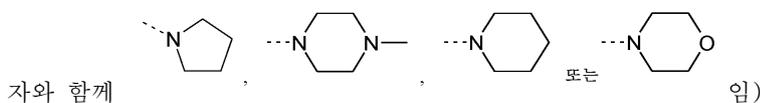
[0046] (상기 식에서, T¹은 (C₁-C₄)-알킬임)

[0047] <화학식 III>

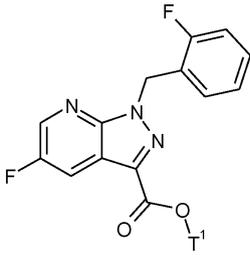


[0048]

[0049] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐이거나, 이들이 결합되어 있는 질소 원



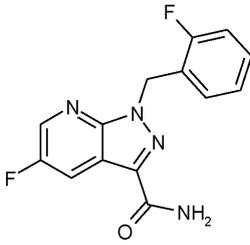
[0050] <화학식 IVa>



[0051]

[0052] (상기 식에서, T¹은 상기 정의된 바와 같음)

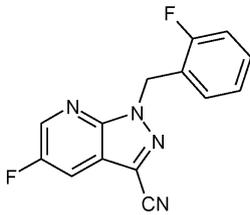
[0053] <화학식 V>



[0054]

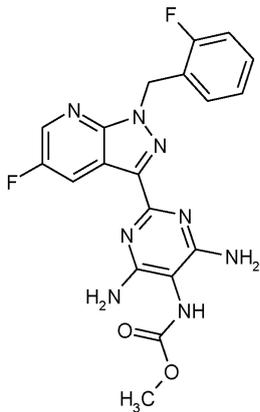
[0055] 본 발명은 추가로 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 및 염의 용매화물의 제조를 위한 하기 화학식 VI의 화합물의 용도를 제공한다.

[0056] <화학식 VI>



[0057]

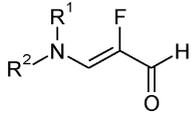
[0058] <화학식 I>



[0059]

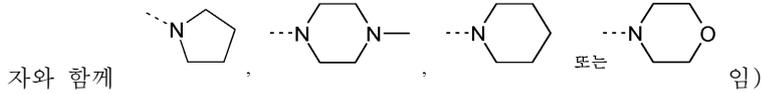
[0060] 본 발명은 추가로 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 및 염의 용매화물의 제조를 위한 하기 화학식 III의 화합물의 용도를 제공한다.

[0061] <화학식 III>

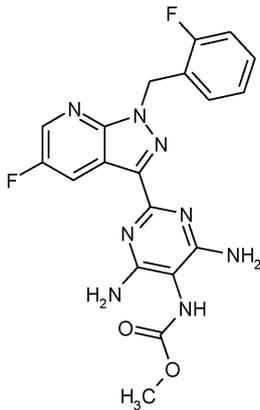


[0062]

[0063] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐이거나, 이들이 결합되어 있는 질소 원



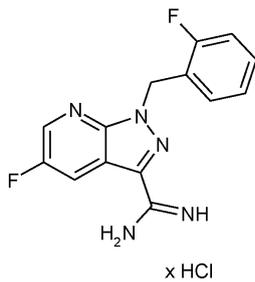
[0064] <화학식 I>



[0065]

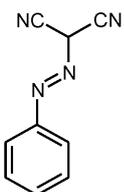
[0066] 본 발명은 추가로, 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물로 전환시키고, 이를 후속적으로 적합한 염기의 존재하에 불활성 용매 중에서 하기 화학식 VIIIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제공한 다음, 이를 적합한 환원제의 존재하에 불활성 용매 중에서 환원시켜 하기 화합물 IX를 제공한 다음, 이를 용매의 존재 또는 부재하에 적합한 염기의 존재하에 메틸 클로로포르메이트 또는 디메틸 디카르보네이트와 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제공하고, 생성된 하기 화학식 I의 화합물을 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 산 또는 염기를 사용하여 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 임의로 전환시키는 것인, 상기 특정된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조를 위한 화학식 VI의 화합물의 용도를 제공한다.

[0067] <화학식 VII>



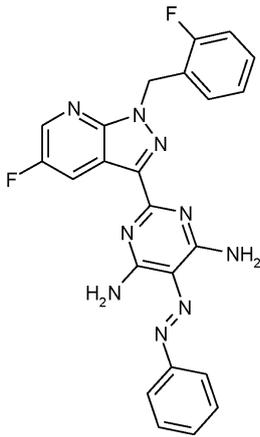
[0068]

[0069] <화학식 VIIIa>



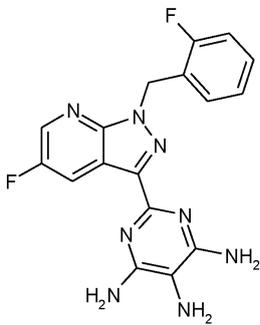
[0070]

[0071] <화학식 VIII>



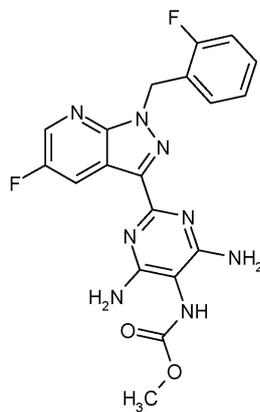
[0072]

[0073] <화학식 IX>



[0074]

[0075] <화학식 I>



[0076]

[0077] 전환 VI → VII은 당업자에게 공지된 방법에 의해 두-단계 공정으로 수행하여, 먼저 0℃ 내지 +40℃에서 메탄올 중 소듐 메톡시드를 사용하여 이미노 에스테르를 형성시킨 다음, 1 암모니아 당량, 예를 들어 아세트산 또는 알콜 중 암모니아 또는 염화암모늄을 친핵성 첨가하여 +50 내지 +150℃에서 아미딘 VII을 형성시킨다.

[0078] 전환 VI → VII에 적합한 알콜은 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올이다.

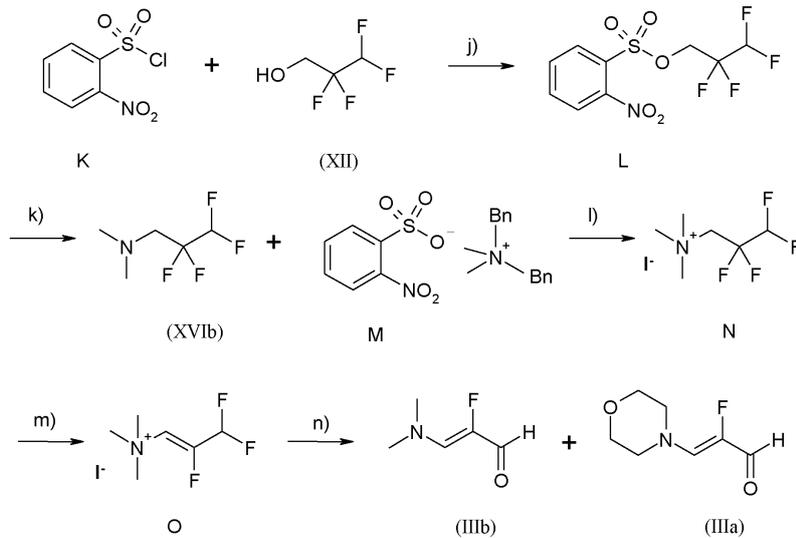
[0079] 공정 단계 VII + VIIIa → VIII에 관한 불활성 용매는 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 술포란, N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU), N-메틸피롤리돈 (NMP), 피리딘, 아세토니트릴 또는 물이다. 언급된 용매의

혼합물을 사용하는 것이 마찬가지로 가능하다. DMF 및 술폴란이 바람직하다.

- [0080] 공정 단계 VII + VIIIa → VIII에 적합한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 탄산수소염, 예컨대 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 알칼리 금속 알콕시드, 예컨대 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 포타슘 에톡시드 또는 포타슘 tert-부톡시드, 또는 유기 아민, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)이다. 트리에틸아민이 바람직하다.
- [0081] 반응 VII + VIIIa → VIII은, 임의로 마이크로웨이브에서, 일반적으로 +20°C 내지 +150°C의 온도 범위 내에서, 바람직하게는 +80°C 내지 +120°C에서 수행된다. 전환은 표준압, 승압 또는 감압에서 수행될 수 있다 (예를 들어 0.5 내지 5 bar). 일반적으로, 표준압이 사용된다.
- [0082] 화학식 VIIIa의 화합물은 문헌 [literature L. F. Cavalieri, J. F. Tanker, A. Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533]과 유사하게 제조될 수 있다.
- [0083] 환원 VIII → IX은 수소압 (예를 들어 1 내지 100 bar) 하에 +20°C 내지 +100°C의 온도 범위 내에서 불활성 용매 중 적합한 촉매의 존재하에 수행된다. 40°C 내지 80°C의 온도 범위 및 5 내지 70 bar의 수소압 범위가 바람직하다.
- [0084] 환원 VIII → IX을 위한 불활성 용매는, 예를 들어 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 술폰시드 (DMSO), N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU), N-메틸피롤리돈 (NMP), 피리딘, 아세트니트릴 또는 물이다. 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 마찬가지로 가능하다. DMF 및 피리딘이 바람직하다.
- [0085] 전환 VIII → IX에 적합한 촉매는, 예를 들어 활성탄상 팔라듐, 탄소상 백금, 수산화팔라듐 또는 라니니켈이다.
- [0086] 환원 VIII → IX은 별법으로 +20°C 내지 +140°C의 온도 범위 내에서 적합한 산, 예를 들어 염화수소/염산, 황산, 인산 또는 아세트산 중 금속 또는 금속 염, 예를 들어 철, 아연 또는 염화주석(II)을 사용하여 수행할 수 있다.
- [0087] 공정 단계 IX → I를 위한 불활성 용매는, 예를 들어 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 할로젠화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 크실렌, 톨루엔, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획, 또는 다른 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 술폰시드 (DMSO), N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU), N-메틸피롤리돈 (NMP), 아세트니트릴, 에틸 아세테이트 또는 물이다. 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 마찬가지로 가능하다. 이소프로판올 및 테트라히드로푸란, 및 이소프로판올과 테트라히드로푸란의 혼합물이 바람직하다.
- [0088] 공정 단계 IX → I에 적합한 염기는 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화나트륨, 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 탄산수소염, 예컨대 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 알칼리 금속 알콕시드, 예컨대 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 포타슘 에톡시드 또는 포타슘 tert-부톡시드, 또는 유기 아민, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)이다. 트리에틸아민이 바람직하다.
- [0089] 반응 IX → I은 일반적으로 -10°C 내지 +70°C의 온도 범위 내에서, 바람직하게는 0°C 내지 +50°C에서 수행된다. 전환은 표준압, 승압 또는 감압에서 수행될 수 있다 (예를 들어 0.5 내지 5 bar). 일반적으로, 표준압이 사용된다.
- [0090] 화학식 IIa의 화합물은 문헌으로부터 공지되어 있고 WO 00/06569에서의 실시예 20A와 유사하게 제조될 수 있다.
- [0091] 화학식 III의 화합물은 문헌 [H. Yamanaka, S. Yamashita and T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993)]으로부터

공지되어 있다. 여기에 개시된 합성은 반응식 4에 도시되어 있다

[0092] <반응식 4>



[0093]

[0094] [k) 3 당량 디메틸벤질아민, 130 - 140°C; 1) 10 당량 CH₃I, 환류, m) 1M NaOH, 20°C; n) DMSO-H₂O (1:1), 모르폴린, 40°C, 3h].

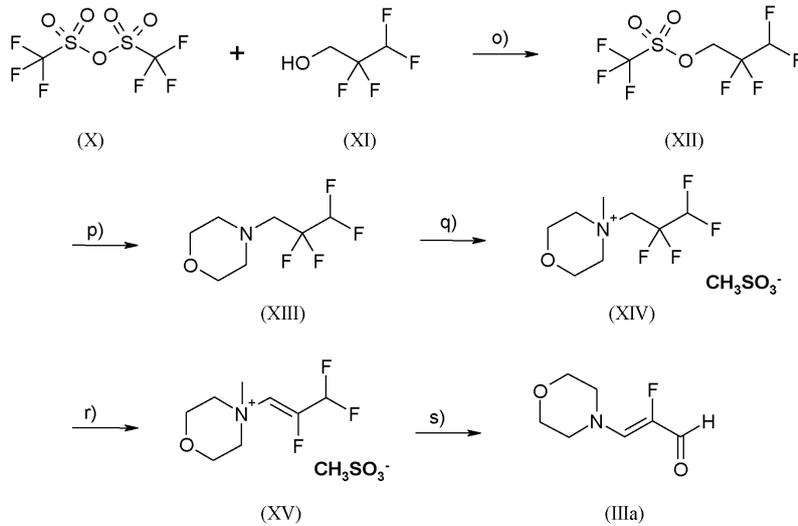
[0095] 이러한 공정의 단점은, 문헌 [H. Yamanaka, M. Kuwabara, M. Okudo, K. Fukunishi and M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (10) 1988-1994 (1985)]에 따르면, XVIb의 제조에서 단지 66%의 수율이 달성되고, 이러한 공정에서 제거되고 처리되어야만 하는 매우 많은 양 (XVIb kg 당 2.79 kg)의 부산물 (디메틸디벤질 니트로벤젠술포네이트)이 수득된다는 것이다.

[0096] 이러한 공정의 추가의 단점은, 문헌 [H. Yamanaka, H. Ganbayashi, M. Kuwabara, K. Fukunishi and M. Nomura, Nippon Kagaku Kaishi (7) 1036-1043 (1988)]에 따르면, XVIb로부터 진행되어 알킬화가 10 당량의 발암성 알킬화제 메틸 아이오다이드를 필요로 한다는 것이다.

[0097] 이러한 공정의 추가의 단점은, 문헌 [H. Yamanaka, S. Yamashita and T. Ishihara, Synlett 353-354 (1993)]에 따르면, O와 모르폴린의 반응이 목적 생성물IIIb뿐만 아니라 11%의 부산물 IIIa을 형성하고, 이로써 복잡한 정제가 필요하게 되며, 그 결과 IIIb의 제조를 위한 전체 합성이 단지 낮은 전체 수율을 제공하고 높은 제조 비용을 초래한다는 것이다.

[0098] 그러나, 그 문헌에 기재된 합성은 산업적 규모로 화학식 III의 알데히드의 제조에 부적합하고, 따라서 신규하고 효율적인 합성이 발달되어 왔으며, 이는 예로서 반응식 5에 도시되어 있다.

[0099] <반응식 5>

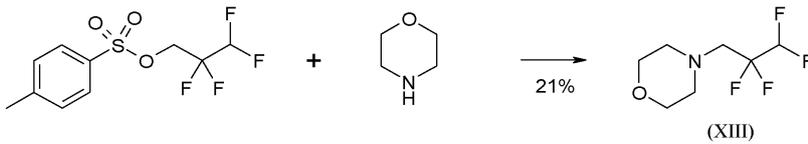


[0100]

[0101] [o) 용매 없이; p) 디클로로메탄이거나 용매 없이, 모르폴린; q) 용매 없이, 메틸 메탄술포네이트; r) NaOH, 물; s) 모르폴린/트리에틸아민.]

[0102] 화학식 XIII의 화합물은 문헌 [Markovskii, L. N.; Kolesnik, N. P.; Shermolovich, Yu. G Zhurnal Obshchei Khimii (1980), 50(4), 826-829]에 따라 공지되어 있다. 그 문헌에 개시된 합성은 반응식 6에 도시되어 있다.

[0103] <반응식 6>

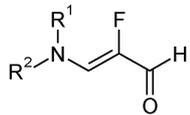


[0104]

[0105] 그러나, 그 문헌에 기재된 합성은, 낮은 수율을 비롯한 이유들로, 산업적 규모로 화학식 III의 알데히드의 제조에 부적합하다.

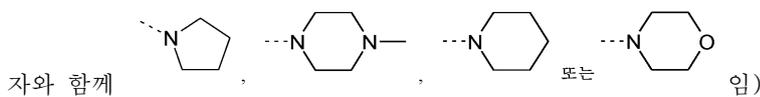
[0106] 본 발명은 추가로, 화학식 X의 트리플루오로메탄술포산 무수물을 화학식 XI의 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올과 용매 없이 반응시키고, 생성된 화학식 XII의 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 하기 화학식 XIIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 XIIIa의 화합물을 제공하고, 메틸 메탄술포네이트와 반응시켜 하기 화학식 XIVa의 화합물을 제공하고, 수산화나트륨과 반응시켜 하기 화학식 XVa의 화합물을 제공하고, 최종적으로 염기성 조건하에 전환시켜 하기 화학식 III의 화합물을 제공하는 것인, 하기 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0107] <화학식 III>



[0108]

[0109] (상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐이거나, 이들이 결합되어 있는 질소 원



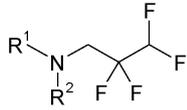
[0110] <화학식 XIIa>



[0111]

[0112] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

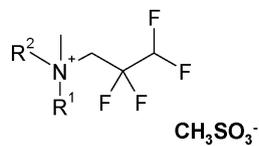
[0113] <화학식 XIIIa>



[0114]

[0115] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

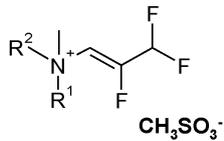
[0116] <화학식 XIVa>



[0117]

[0118] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

[0119] <화학식 XVa>

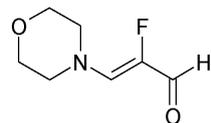


[0120]

[0121] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

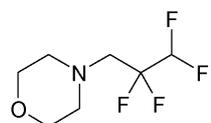
[0122] 본 발명은 추가로 우선적으로, 화학식 X의 트리플루오로메탄술포산 무수물을 화학식 XI의 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올과 용매 없이 반응시키고, 생성된 화학식 XII의 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 모르폴린과 반응시켜 하기 화학식 XIII의 화합물을 제공하고, 메틸 메탄술포네이트와 반응시켜 하기 화학식 XIV의 화합물을 제공하고, 수산화나트륨과 반응시켜 하기 화학식 XV의 화합물을 제공하고, 최종적으로 모르폴린을 첨가하여 하기 화학식 III의 화합물을 제공하는 것인, 하기 화학식 IIIa의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0123] <화학식 IIIa>



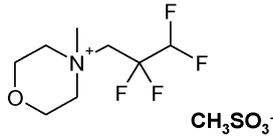
[0124]

[0125] <화학식 XIII>



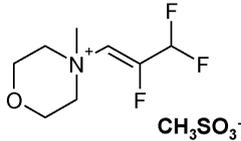
[0126]

[0127] <화학식 XIV>



[0128]

[0129] <화학식 XV>



[0130]

[0131] 신규 합성은, 이제까지 알려지지 않은 중간체 XII 및 중간체 XIV 및 XV를 분리할 필요가 없으며, 이로써 합성의 산업상 복잡성이 크게 감소된다는 점에서 선행 기술보다 유리하다.

[0132] 생성된 화학식 III의 알데히드의 수율은 선행 기술에서의 것보다 신규 합성 방법을 사용할 경우 훨씬 더 높다.

[0133] 공정 단계 XIVa 내지 XVa에 관한 본 발명의 맥락에서 "염기성 조건"은 반응에서 형성된 산을 보조 염기, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 또는 트리에틸아민에 의해 스캐빈징하여 상응하는 염을 형성시키는 것을 의미한다.

[0134] 선행 기술과 비교하여, XIII의 제조는 훨씬 더 높은 수율로 진행된다. 어떤 용매도 XII의 제조에 필요하지 않고, 중간체 XII를 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하여 XIII을 제공한다는 점에서 유리하다.

[0135] 이러한 공정의 추가의 이점은 어떤 유의한 폐기물도 XIII의 제조에서 형성되지 않는다는 것이다. 트리플루오로메탄술포산 및 모르폴린은 형성된 모르폴리늄 트리플루오로메탄술포네이트로부터 회수될 수 있다는 점이 또한 유리하다.

[0136] 선행 기술과 비교하여, XIV의 제조는 단지 1 당량의 알킬화제를 필요로 한다. 반응은 용매 없이 수행되고, 사실상 정량적으로 진행되며, 이는 높은 공간-시간(space-time) 수율을 달성한다.

[0137] 이러한 공정의 추가의 이점은 생성물 XIV를 분리하지 않고, XIV를 물에 용해시키며, 이러한 용액을 수산화나트륨 용액과 반응시켜 XV를 제공한다는 것이다.

[0138] 이러한 공정의 추가의 이점은 생성물 XV를 또한 분리하지 않고, 수용액을 모르폴린과 반응시켜 IIIa를 높은 수율로 단독 생성물로서 제공한다는 것이다.

[0139] 이러한 공정의 추가의 이점은 IIIa이 결정화에 의해 높은 전체 수율 및 순도로 수득된다는 것이다.

[0140] 화학식 IV의 화합물을 제공하기 위해 화합물 III의 알데히드를 사용하여 화합물 IIa의 5-아미노피라졸 유도체를 고리화시키는 것은, 예를 들어 2 내지 50 시간 내에, 바람직하게는 2 내지 20시간 내에, 표준압에서, +10℃ 내지 +200℃의 온도 범위 내에서, 바람직하게는 +20℃ 내지 +100℃에서, 임의로 산의 존재하에 및 임의로 알칼리 금속 염의 존재하에 불활성 용매 중에서 수행된다.

[0141] 산은, 예를 들어 염산, 트리플루오로아세트산 및 메탄술포산이다. 메탄술포산 및 염산이 바람직하다.

[0142] 알칼리 금속 염은 염화나트륨 또는 염화리튬이다. 바람직한 알칼리 금속 염은 염화리튬이다.

[0143] 불활성 용매는, 예를 들어 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올 또는 이소-프로판올, n-부탄올, 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획 또는 다른 용매, 아세토니트릴 또는 N,N-디메틸포름아미드, 또는 용매의 혼합물이다. 에탄올, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 디옥산이 바람직하다.

[0144] 아미드 IVa → V의 바람직한 형성은 2 내지 24시간 내에, 표준압 또는 승압에서 0℃ 내지 + 150℃, 바람직하게는 +20℃ 내지 +130℃의 온도 범위 내에서 염기의 존재하에 불활성 용매 중에서 포름아미드와의 반응에 의해 수행된다.

- [0145] 불활성 용매는, 예를 들어 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올 또는 이소-프로판올이다. 에탄올이 바람직하다.
- [0146] 바람직한 공정 단계 IVa → V에 적합한 염기는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 탄산수소염, 예컨대 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 알칼리 금속 알콕시드, 예컨대 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 포타슘 에톡시드 또는 포타슘 *tert*-부톡시드, 또는 유기 아민, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)이다. 소듐 메톡시드 및 소듐 에톡시드가 바람직하다.
- [0147] 아마이드 IVa → V의 형성은 별법으로 24 내지 72시간 내에, 표준압 또는 승압에서, 0°C 내지 + 50°C, 바람직하게는 +20°C 내지 +30°C의 온도 범위 내에서 암모니아와의 반응에 의해 수행된다.
- [0148] 불활성 용매는, 예를 들어 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, *n*-프로판올 또는 이소-프로판올이다. 5N 내지 7N의 농도로 메탄올 중 암모니아의 용액을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0149] 아마이드 V에서 니트릴 VI로의 탈수는 1 내지 12시간 내에 0°C 내지 +150°C, 바람직하게는 +50°C 내지 +110°C의 온도 범위 내에서, 적합한 탈수제, 예를 들어 옥시염화인, 트리플루오로아세트산 무수물, 아세트산 무수물 또는 트리플루오로메탄술폰산 무수물을 사용하여, 임의로 적합한 염기의 존재하에, 불활성 용매 중에서 수행된다.
- [0150] 옥시염화인이 바람직하다.
- [0151] 불활성 용매는 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 (THF), 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소, 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획 또는 다른 용매, 피리딘, 술포란, 아세토니트릴 또는 *N,N*-디메틸포름아미드, 또는 용매의 혼합물이다. 술포란 및 아세토니트릴이 바람직하다.
- [0152] 적합한 염기는, 예를 들어 유기 아민, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 또는 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)이다. 피리딘이 바람직하다.
- [0153] 본 발명에 따른 방법의 맥락에서 기재된 화합물은 또한 그의 염, 용매화물 또는 염의 용매화물의 형태일 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따른 방법의 맥락에서 기재된 화합물은, 구조에 따라, 또한 그의 호변이성질체의 형태일 수 있다.
- [0155] 본 발명의 맥락에서 바람직한 염은 본 발명에 따른 방법에서 사용되고 제조된 화합물의 생리학상 허용되는 염이다.
- [0156] 본 발명에 따른 방법에서 사용되고 제조된 화합물의 생리학상 허용되는 염은 무기산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염을 포함한다.
- [0157] 본 발명에 따른 방법에서 사용되고 제조된 화합물의 생리학상 허용되는 염은또한 통상의 염기의 염, 예로서 및 바람직하게는 알칼리 금속 염 (예를 들어 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어 칼슘 및 마그네슘 염) 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예로서 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, *N*-메틸모르폴린, 디히드로아비에틸아민, 아르기닌, 리신, 에틸렌디아민 및 메틸피페리딘으로부터 유래된 암모늄 염을 포함한다.
- [0158] 본 발명의 맥락에서, 용매화물은 본 발명에 따른 방법에서 사용되고 제조된 화합물의 그러한 형태를 지칭하며, 이는 고체 또는 액체 상태로, 용매 분자와의 배위에 의해 착물을 형성한다. 수화물은 배위가 물과 함께인 것인 용매화물의 특징의 형태이다.
- [0159] 본 발명의 맥락에서, 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 각각 다음과 같이 정의된다:
- [0160] 본 발명의 맥락에서 알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 바람직한 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소-부틸, *sec*-부틸 및 *tert*-부틸을 포함한다.
- [0161] 본 발명은 비제한적 바람직한 실시예 및 비교 실시예에 의해 하기에 더 상세히 설명한다. 달리 언급되지 않는 한, 주어진 모든 양은 중량%를 지칭한다.

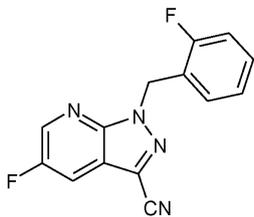
도면의 간단한 설명

- [0162] 도 1: 다형체 I, II 및 III의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼
- 도 2: 다형체 IV, V의 및 트리아세트산 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼
- 도 3: 디-DMSO 용매화물, DMF/물 용매화물 및 1수화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼
- 도 4: 2수화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼
- 도 5: 다형체 I의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 6: 다형체 II의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 7: 다형체 III의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 8: 다형체 IV의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 9: 다형체 V의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 10: 트리아세트산 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 11: 디-DMSO 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 12: DMF-물 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 13: 1수화물로서의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도
- 도 14: 2수화물로서의 화학식 I의 화합물의 X-선 회절도

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

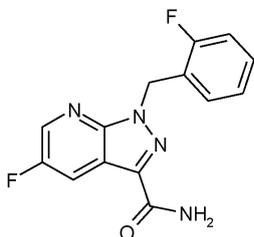
[0163] 본 발명은 하기 화학식 IVa의 에스테르를 포름아미드와 반응시켜 하기 화학식 V의 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 VI의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0164] <화학식 VI>



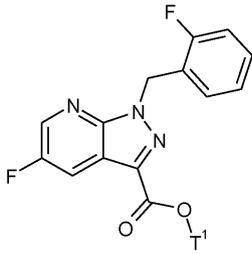
[0165]

[0166] <화학식 V>



[0167]

[0168] <화학식 IVa>

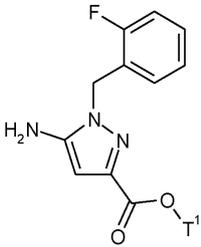


[0169]

[0170] (상기 식에서, T¹은 (C₁-C₄)-알킬임)

[0171] 본 발명은 추가로, 하기 5-아미노피라졸 유도체 IIa를 산 및 알칼리 금속 염의 존재하에 하기 화학식 III의 알데히드를 사용하여 고리화시켜 화학식 IVa의 에스테르를 제조하는 것을 특징으로 하는, 상기한 바와 같은 방법을 제공한다.

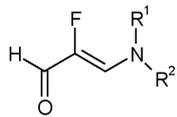
[0172] <화학식 IIa>



[0173]

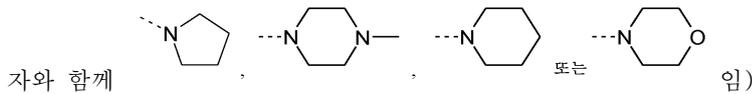
[0174] (상기 식에서, T¹은 (C₁-C₄)-알킬임)

[0175] <화학식 III>



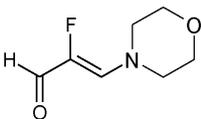
[0176]

[0177] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐이거나, 이들이 결합되어 있는 질소 원



[0178] 본 발명은 추가로, 고리화 반응에 사용된 알데히드가 하기 화학식 IIIa의 화합물인 것을 특징으로 하는, 상기한 바와 같은 방법을 제공한다.

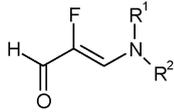
[0179] <화학식 IIIa>



[0180]

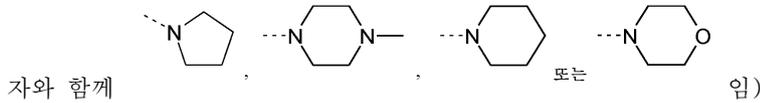
[0181] 본 발명은 추가로, 트리플루오로메탄술포산 무수물을 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올과 용매 없이 반응시키고, 생성된 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 하기 화학식 XIIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 XIIIa의 화합물을 제공하고, 메틸 메탄술포네이트와 반응시켜 하기 화학식 XIVa의 화합물을 제공하고, 수산화나트륨과 반응시켜 하기 화학식 XVa의 화합물을 제공하고, 최종적으로 염기성 조건하에 전환시켜 하기 화학식 III의 화합물을 제공하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 III의 알데히드의 제조 방법을 제공한다.

[0182] <화학식 III>



[0183]

[0184] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 이소프로필, 페닐이거나, 이들이 결합되어 있는 질소 원



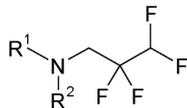
[0185] <화학식 XIIa>



[0186]

[0187] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

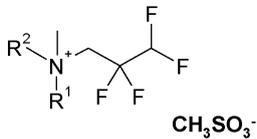
[0188] <화학식 XIIIa>



[0189]

[0190] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

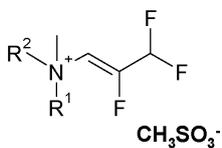
[0191] <화학식 XIVa>



[0192]

[0193] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

[0194] <화학식 XVa>

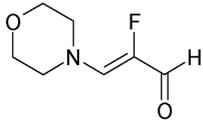


[0195]

[0196] (상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 상기 정의된 바와 같음)

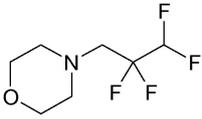
[0197] 본 발명은 추가로, 화학식 X의 트리플루오로메탄술폰산 무수물을 화학식 XI의 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올과 용매 없이 반응시키고, 생성된 화학식 XII의 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트를 모르폴린과 반응시켜 하기 화학식 XIII의 화합물을 제공하고, 메틸 메탄술포네이트와 반응시켜 하기 화학식 XIV의 화합물을 제공하고, 수산화나트륨과 반응시켜 하기 화학식 XV의 화합물을 제공하고, 최종적으로 모르폴린을 첨가하여 하기 화학식 IIIa의 화합물을 제공하는 것인, 하기 화학식 IIIa의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0198] <화학식 IIIa>



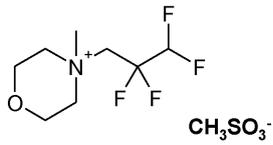
[0199]

[0200] <화학식 XIII>



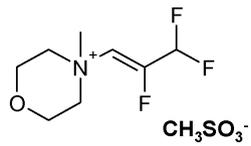
[0201]

[0202] <화학식 XIV>



[0203]

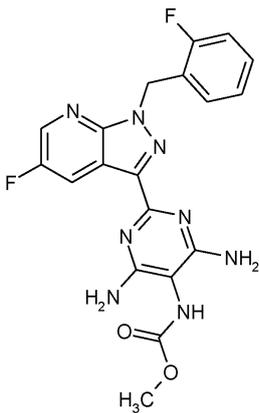
[0204] <화학식 XV>



[0205]

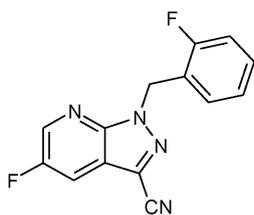
[0206] 본 발명은 추가로, 상기에 특정된 방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 VI의 화합물을 사용하고, 생성된 하기 화학식 I의 화합물을 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 산 또는 염기를 사용하여 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 임의로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0207] <화학식 I>



[0208]

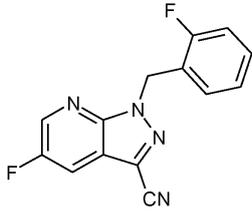
[0209] <화학식 VI>



[0210]

[0211] 본 발명은 추가로, 상기에 특정된 방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 VI의 화합물을 사용하고, 생성된 화학식 I의 화합물을 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 산 또는 염기를 사용하여 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 임의로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

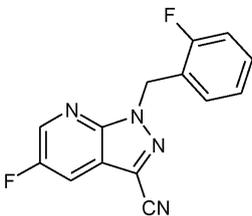
[0212] <화학식 VI>



[0213]

[0214] 본 발명은 추가로, 상기에 특정된 방법에 의해 제조되는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 VI의 화합물을 사용하고, 생성된 화학식 I의 화합물을 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 산 또는 염기를 사용하여 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 임의로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

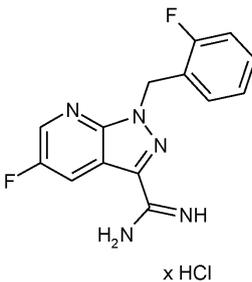
[0215] <화학식 VI>



[0216]

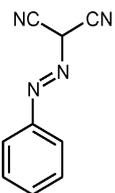
[0217] 본 발명은 추가로, 상기에 특정된 방법에 의해 제조되는 하기 화학식 VI의 화합물을 사용하고, 상기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물로 전환시킨 후, 이를 적합한 염기의 존재하에 불활성 용매 중에서 하기 화학식 VIIIa의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 VIII의 화합물을 제공한 다음, 이를 적합한 환원제의 존재하에 불활성 용매 중에서 환원시켜 하기 화합물 IX를 제공한 후, 이를 용매와 함께 또는 용매 없이 적합한 염기의 존재하에 메틸 클로로포르메이트 또는 디메틸 디카르보네이트와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공하고, 생성된 화학식 I의 화합물을 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 산 또는 염기를 사용하여 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 임의로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0218] <화학식 VII>



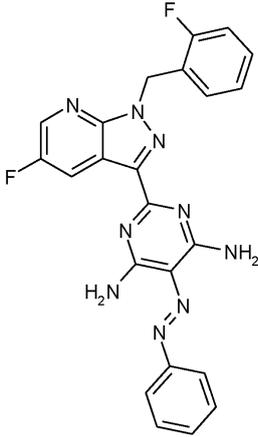
[0219]

[0220] <화학식 VIIIa>



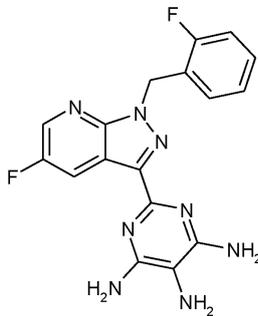
[0221]

[0222] <화학식 VIII>



[0223]

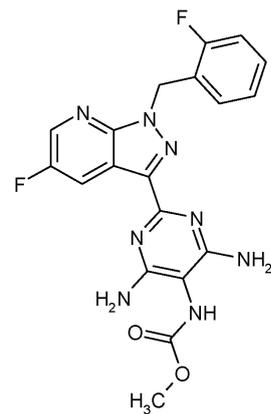
[0224] <화학식 IX>



[0225]

[0226] 본 발명은 추가로, 다형체 I의 결정질 형태의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도 (diffractogram)가 5.9, 6.9, 22.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0227] <화학식 I>

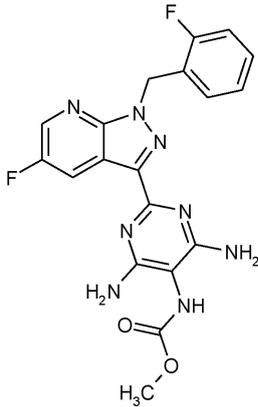


[0228]

[0229] 본 발명은 추가로, 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도가 5.9, 6.9, 16.2, 16.5, 24.1, 22.7, 24.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0230] 본 발명은 추가로, 다형체 I의 결정질 형태의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1707, 1633, 1475 cm⁻¹에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0231] <화학식 I>



[0232]

[0233] 본 발명은 추가로, 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1707, 1633, 1566, 1475, 1255, 1223 cm^{-1} 에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0234] 본 발명은 추가로, 하나 이상의 다형체로 존재하거나 불활성 용매 중 용매화물로서 존재하는 화학식 I의 화합물을 20 $^{\circ}\text{C}$ - 120 $^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 교반하고, 화학식 I의 화합물을 결정질 다형체 I로 단리하는 것을 특징으로 하는, 다형체 I의 결정질 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0235] 다형체 I의 결정질 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 위한 바람직한 용매는 에틸 아세테이트/에탄올/물의 혼합물, 이소프로판올, 이소프로판올/물의 혼합물, 메탄올, 메탄올/물의 혼합물, 아세토니트릴, 아세톤, 테트라히드로푸란 및 메틸 tert-부틸 에테르이다.

[0236] 다형체 I의 결정질 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 위한 바람직한 온도 범위는 20 $^{\circ}\text{C}$ 내지 90 $^{\circ}\text{C}$ 이다.

[0237] 본 발명은 추가로, 장애의 치료를 위한 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

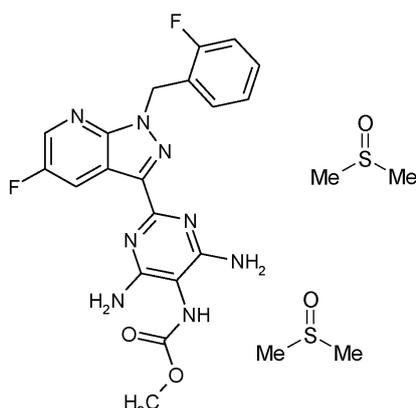
[0238] 본 발명은 추가로, 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물 및 그 이하의 비율의 임의의 다른 형태의 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물을 포함하는 의약을 제공한다. 본 발명은 추가로, 상기한 바와 같은 다형체 I로 존재하는 화학식 I의 화합물의 총량을 기준으로 90 중량% 초과로 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물을 포함하는 의약을 제공한다.

[0239] 본 발명은 추가로, 심혈관 장애의 치료용 의약을 제조하기 위한 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.

[0240] 본 발명은 추가로, 유효량의 상기한 바와 같은 다형체 I의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 심혈관 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0241] 본 발명은 추가로, 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도가 18.8, 20.3, 21.7에서 2 θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0242] <화학식 I>

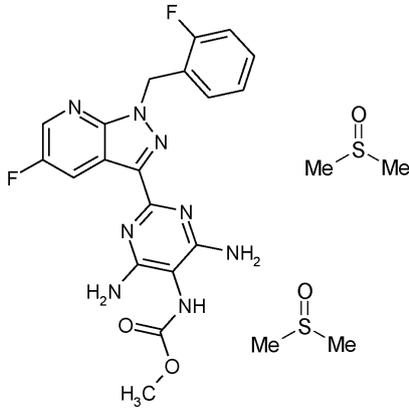


[0243]

[0244] 본 발명은 추가로, 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 x-선 회절도가 12.0, 16.6, 17.8, 18.8, 20.3, 21.7에서 2θ 각의 피크 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0245] 본 발명은 추가로, 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 하기 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1720, 1628, 1481 cm⁻¹에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0246] <화학식 I>



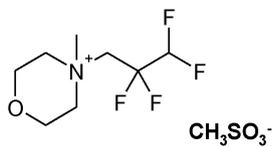
[0247]

[0248] 본 발명은 추가로, 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 화학식 I의 화합물이며, 화합물의 IR 스펙트럼이 1720, 1628, 1481, 1234, 1041, 1017 cm⁻¹에서 밴드 최대치를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물을 제공한다.

[0249] 본 발명은 추가로, 하나 이상의 다형체로 존재하거나 디메틸 술폭시드 또는 디메틸 술폭시드와 불활성 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트의 혼합물 중 용매화물로서 존재하는 화학식 I의 화합물을 20 - 120℃의 온도에서 교반하고, 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 분리하는 것을 특징으로 하는, 결정질 형태의 디-디메틸 술폭시드 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 20 내지 90℃의 온도 범위가 바람직하다.

[0250] 본 발명은 추가로, 하기 화학식 XIV의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.

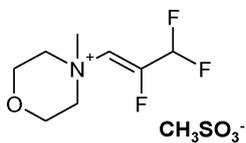
[0251] <화학식 XIV>



[0252]

[0253] 본 발명은 추가로 하기 화학식 XV의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.

[0254] <화학식 XV>



[0255]

[0256] A. 실시예

[0257] 약어:

[0258] Ac 아세틸

[0259] CI 화학적 이온화 (MS에서)

[0260] DCI 직접 화학적 이온화 (MS에서)

[0261] DMF 디메틸포름아미드

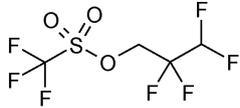
- [0262] DMSO 디메틸 술폭시드
- [0263] eq. 당량(들)
- [0264] ESI 전기분무 이온화 (MS에서)
- [0265] Et 에틸
- [0266] GC/MS 기체 크로마토그래피-커플링 질량 분광측정법
- [0267] sat. 포화
- [0268] h 시간(들)
- [0269] HPLC 고압 고성능 액체 크로마토그래피
- [0270] HV 고 진공
- [0271] conc. 진한
- [0272] LC/MS 액체 크로마토그래피-커플링 질량 분광측정법
- [0273] Me 메틸
- [0274] min 분(들)
- [0275] MS 질량 분광측정법
- [0276] NMR 핵 자기 공명 분광분석법
- [0277] rac 라세미 / 라세미체
- [0278] R_f체류 지수 (실리카겔 상의 박층 크로마토그래피에서)
- [0279] RT 실온
- [0280] R_t체류 시간 (HPLC에서)
- [0281] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0282] THF 테트라히드로푸란
- [0283] UV 자외선 분광측정법
- [0284] v/v (용액의) 부피 대 부피 비
- [0285] **모든 x-선 회절측정법 데이터는 하기 자료취득 파라미터(acquisition parameter)를 사용하여 취득하였다:**
- [0286] 회절계 시스템 파날리티컬(PANalytical) XPERT-PRO
- [0287] 스캔 축 고니오(Gonio)
- [0288] 애노드 물질 Cu
- [0289] K-α 1 [Å] 1.54060
- [0290] K-α 2 [Å] 1.54443
- [0291] K-A2 / K-A1 비 0.50000
- [0292] 스캔 모드: 투과(Transmission)
- [0293] 스캔 유형: 2θ:오메가
- [0294] 2θ 수치: ± 0.2°
- [0295] 모든 적외선 분광 데이터는 하기 자료취득 파라미터를 사용하여 취득하였다:
- [0296] 분광계: 다이아몬드 ATR 단위를 갖춘 퍼킨 엘머 스펙트럼 원(Perkin Elmer Spectrum One)

[0297] 파라미터: 32 스캔

[0298] 분해능: 2 cm⁻¹

[0299] **실시예 1**

[0300] 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트



[0301]

[0302] 방법 A:

[0303] 252.5 g (0.895 mol)의 트리플루오로메탄술포산 무수물을 40℃로 가열하고, 이 온도에서, 130.0 g (0.984 mol)의 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올을 냉각하면서 계량첨가하였다. 계량 첨가를 종료한 후, 반응 혼합물을 70℃-75℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각하고 반응 용액을 실시예 2를 위한 반응에서 추가 정제 없이 사용하였다

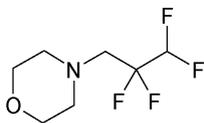
[0304] 방법 B:

[0305] 50.0 g (0.379 mol)의 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올을 0℃로 냉각하고 106.8 g (0.379 mol)의 트리플루오로메탄술포산 무수물을 0℃ - 4℃에서 적가하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 2시간 동안 25℃에서 교반하고, 70℃-75℃로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각하고 반응 용액을 116℃ - 118℃에서 증류하였다. 이로써 85.1 g (이론치의 85.1%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0306] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.69 (t, J=11.86 Hz, 2H) 5.54 - 6.23 (m, 1H) ppm.

[0307] **실시예 2**

[0308] 4-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)모르폴린



[0309]

[0310] 방법 A:

[0311] 311.9 g (3.58 mol)의 모르폴린을 290 ml의 디클로로메탄에 용해시키고 -15℃로 냉각하였다. -15℃ - 0℃에서, 371.4 g (최대 0.895 mol)의 실시예 1로부터의 반응 용액을 냉각하면서 적가한 다음, 혼합물을 30분 동안 0℃ - 5℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가열하고 4,5시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각 후, 320 ml의 물을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기 상을 매회 190 ml의 물로 3회 세척하고 30℃/30 mbar에서 회전 증발기 상에서 농축하였다. 잔류물 (160.7 g)을 67℃ - 68℃/18 mbar에서 증류하였다. 이로써 151.7 g (이론치의 84.3%)의 표제 화합물을 수득하였다.

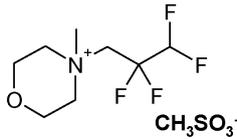
[0312] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.53 - 2.70 (m, 4 H) 2.89 (tt, J=14.03, 1.74 Hz, 2 H) 3.61 - 3.78 (m, 4 H) 5.83 - 6.22 (m, 1 H) ppm.

[0313] 방법 B:

[0314] 158.5 g (1.82 mol)의 모르폴린을 5℃로 냉각하였다. 5℃ - 10℃에서, 189.5 g (최대 0.455 mol)의 실시예 1로부터의 반응 용액을 냉각하면서 적가한 다음, 혼합물을 30분 동안 5℃ - 10℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 40℃로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각 후, 160 ml의 물 및 160 ml의 톨루엔을 첨가하고 상을 분리하였다. 유기 상을 160 ml의 물로 세척하고 50℃/50 mbar에서 회전 증발기 상에서 농축하였다. 잔류물 (81.0 g)을 67℃ - 68℃/18 mbar에서 증류하였다. 이로써 77.0 g (이론치의 84.1%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0315] **실시예 3**

[0316] 4-메틸-4-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)모르폴린-4-이움 메탄술포네이트



[0317]

[0318] 방법 A:

[0319] 143.7 g (1.31 mol)의 메틸 메탄술포네이트를 135℃로 가열하고, 이 온도에서, 250.0 g (1.243 mol)의 실시예 2로부터의 화합물을 적가하였다. 후속적으로, 혼합물을 22시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 85℃로 냉각하고 375 ml의 이소프로판올을 첨가하였다. 0℃ - 5℃로 냉각 후, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하고 생성물을 흡인으로 여과해 냈다. 생성물을 매회 125 ml의 이소프로판올로 3회 세척하고 온화한 질소 스트림 하에 45℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 336.8 g (이론치의 87.1%)의 표제 화합물을 수득하였다.

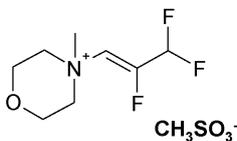
[0320] ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 2.81 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.68 - 3.93 (m, 4 H) 4.01 - 4.24 (m, 4 H) 4.33 - 4.51 (m, 2 H) 6.13 - 6.48 (m, 1 H) ppm.

[0321] 방법 B:

[0322] 20.0 g (181.3 mmol)의 메틸 메탄술포네이트를 135℃로 가열하고, 이 온도에서, 35.1 g (172.7 mmol)의 실시예 2로부터의 화합물을 적가하였다. 혼합물을 3시간 동안 135℃에서 교반한 다음, 40 ml의 물을 첨가하였다. 50℃로 냉각 후, 표제 화합물의 수용액을 후속 단계에서 사용하였다 (실시예 4 참조).

[0323] **실시예 4**

[0324] 4-메틸-4-[2,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일]모르폴린-4-이움 메탄술포네이트



[0325]

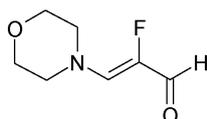
[0326] 16.9 g (189.9 mmol)의 45% 수산화나트륨 용액을 50℃ - 55℃에서 실시예 3, 방법 B로부터의 화합물 (최대 172.7 mmol)의 수용액에 계량 공급하고, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각하고 침전된 염을 흡인으로 여과해 내고 5 ml의 물로 세척하였다. 생성물 수용액 (102.1 g; 최대 172.7 mmol)을 후속 단계에서 사용하였다 (실시예 5 참조).

[0327] 분석 목적으로, 샘플을 농축하고 건조시켰다.

[0328] ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ = 2.81 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 3.97 - 4.09 (m, 4 H) 4.12 - 4.20 (m, 2 H) 6.39 - 6.69 (m, 1 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) ppm.

[0329] **실시예 5**

[0330] 2-플루오로-3-(모르폴린-4-일)아크릴알데히드



[0331]

[0332] 방법 A:

[0333] 실시예 4로부터의 화합물 (최대 251.5 mmol)의 수용액을 75℃로 가열하였다. 후속적으로, 43.8 g (503 mmol)의 모르폴린 및 76.3 g (755 mmol)의 트리에틸아민을 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 75℃에서 교반하고 23℃로 냉각하고, 290 ml의 디클로로메탄 및 100 ml의 트리에틸아민을 첨가하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 290 ml의 디클로로메탄과 100 ml의 트리에틸아민의 혼합물로 세척하고, 합해진 유기 상을 여과하고, 250 ml의 포화 탄

산칼륨 수용액으로 세척하고 40℃에서 회전 증발기 상에서 농축하였다. 50 ml의 톨루엔을 첨가하고 혼합물을 추가로 농축하였다. 이로써 34.2 g (이론치의 81.9%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0334] 방법 B:

[0335] 43.8 g (503 mmol)의 모르폴린과 76.3 g (755 mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 75℃로 가열하고 실시예 4로부터의 화합물 (최대 251.5 mmol)의 수용액을 25분 내에 적가하였다. 후속적으로, 혼합물을 2시간 동안 75℃에서 교반하고 23℃로 냉각하고, 290 ml의 디클로로메탄 및 100 ml의 트리에틸아민을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 상을 분리하고, 수성 상을 290 ml의 디클로로메탄과 100 ml의 트리에틸아민의 혼합물로 세척하고, 합해진 유기 상을 250 ml의 포화 탄산칼륨 수용액으로 세척하고 40℃에서 회전 증발기 상에서 농축하였다. 50 ml의 톨루엔을 첨가하고 혼합물을 추가로 농축하였다. 이로써 35.3 g (이론치의 83.4%)의 표제 화합물을 수득하였다.

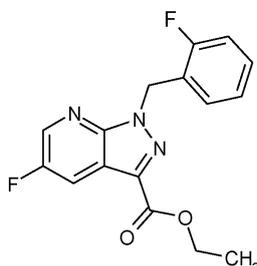
[0336] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 - 3.60 (m, 4 H) 3.72 - 3.83 (m, 4 H) 6.16 (d, J=27.1 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=18.9 Hz, 1 H) ppm.

[0337] 방법 C:

[0338] 30.2 g (345.3 mmol)의 모르폴린과 52.5 g (518.0 mmol)의 트리에틸아민의 혼합물을 75℃로 가열하고 실시예 4, 방법 B로부터의 화합물 (최대 172.7 mmol)의 수용액을 75℃ - 80℃에서 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류하에 교반하고, 23℃로 냉각하고 100 ml의 디클로로메탄으로 세척하였다. 수성 상을 100 ml의 디클로로메탄과 15 ml의 트리에틸아민의 혼합물로 2회 세척하고, 합해진 유기 상을 85 ml의 포화 탄산칼륨 수용액으로 세척하고 45℃ - 50℃에서 감압하에 농축하였다. 120 ml의 톨루엔 및 60 ml의 톨루엔을 증류해 냈다. 현탁액을 밤새 실온에서 교반하고, 생성물을 흡인으로 여과해 내고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 19.2 g (이론치의 68.3%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0339] **실시예 6**

[0340] 에틸 5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카르복실레이트



[0341]

[0342] 방법 A:

[0343] 22.3 g (84.8 mmol)의 에틸 5-아미노-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (WO 00/06569에서 실시예 20A에 관해 기재된 제법)를 처음에 59.5 ml의 에탄올에 충전하고, 11.0 ml (169.6 mmol)의 메탄술폰산, 9.0 g (212.1 mmol)의 염화리튬 및 15.0 g (84.8 mmol)의 실시예 5로부터의 화합물을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4.5시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 생성물을 흡인으로 여과해 내고, 4.5 ml의 에탄올로 2회 세척하고 1시간 동안 325 ml의 물과 함께 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 11.5 ml의 물로 2회 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 21.8 g (이론치의 81.0%)의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESIpos): m/z = 318 (M+H)⁺

[0344] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 (t, 3H), 4.40 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.15 - 7.27 (m, 3H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.78 (s br., 1H) ppm.

[0345] 방법 B:

[0346] 27.0 g (635.2 mmol)의 염화리튬 및 42.2 g (254.1 mmol)의 실시예 5로부터의 화합물을 처음에 75 ml의 에탄올에 충전하고 환류 온도로 가열하였다. 이 온도에서, 180 ml의 에탄올 중 66.9 g (254.1 mmol)의 에틸 5-아미노-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (WO 00/06569에서 실시예 20A에 관해 기재된 제법) 및 33.0

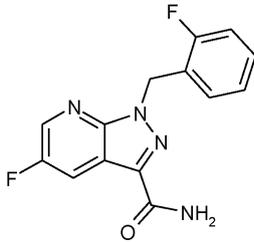
ml (508.2 mmol)의 메탄술폰산의 용액을 10분 내에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 온도에서 교반한 다음, 120 ml의 이소프로판올을 첨가하고, 혼합물을 62°C로 냉각하고, 0.6 g의 표제 화합물을 시딩에 사용하고 혼합물을 4시간 내에 5°C로 냉각하였다. 생성물을 흡인으로 여과해 내고, 120 ml의 이소프로판올과 교반하고, 흡인으로 여과해 내고, 180 ml의 물로 세척하고, 0.5 시간 동안 300 ml의 물과 함께 교반하고, 흡인으로 여과해 내고, 300 ml의 물로 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 65.1 g (이론치의 80.7%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0347] 방법 C:

[0348] 5.42 g (20.6 mmol)의 에틸 5-아미노-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (WO 00/06569에서 실시예 20A에 관해 기재된 제법)를 처음에 20 ml의 에탄올에 충전하고, 1.5 g (41.1 mmol)의 염화수소를 도입하였다. 이 용액을 10분 내에 환류 온도에서 50 ml의 에탄올 중 3.42 g (20.6 mmol)의 실시예 5로부터의 화합물에 계량 공급하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 온도에서 교반한 다음, 10 ml의 이소프로판올을 첨가하고 혼합물을 5°C로 냉각하였다. 생성물을 흡인으로 여과해 내고, 10 ml의 이소프로판올로 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 4.84 g (이론치의 74.2%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0349] **실시예 7**

[0350] 5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복사미드



[0351]

[0352] 10 ml의 에탄올, 메탄올 (30%) 중 14.9 ml (441.2 mmol)의 폼아미드 및 3.6 g (66.2 mmol)의 소듐 메톡사이드를 7.0 g (22.1 mmol)의 실시예 6에서 수득된 화합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C - 100°C로 가열하고 저비점 물질을 증류해 냈다. 혼합물을 1.5시간 동안 125°C에서 교반하고, 30 ml의 물을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 냉각하고 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 8.5 ml의 물로 3회 세척하고 온화한 질소 스트림하에 45°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 6.2 g (이론치의 97.5%)의 표제 화합물을 수득하였다.

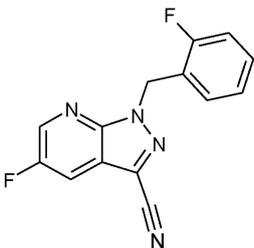
MS (ESIpos): m/z = 289 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.87 (s, 2H), 7.12 - 7.26 (m, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 7.60 (s br., 1H), 7.87 (s br., 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H) ppm.

[0353]

[0354] **실시예 8**

[0355] 5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르보니트릴



[0356]

[0357] 17.3 g (60.0 mmol)의 실시예 7에서 수득된 화합물을 40.5 ml의 술폴란 및 5.4 ml의 아세토니트릴 중에서 103°C - 107°C로 가열하였다. 그 후, 6.9 g (45.0 mmol)의 옥시염화인을 교반하면서 서서히 적가하고, 적하 깔대기를 2.8 ml의 아세토니트릴로 세정한 다음, 혼합물을 전환이 완료될 때까지 (HPLC) 1.5시간 동안 107°C에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 2.8 ml의 술폴란/아세토니트릴 (5:1 vol/vol) 및 이어서 17.8

ml의 물을 적가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 22.7 ml의 물 중 9.4 g의 수성 암모니아 (28%)의 용액을 적가하고 혼합물을 추가의 2시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 20.5 ml의 물로 3회 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 14.7 g (이론치의 91.9%)의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESIpos): m/z = 271 (M+H)⁺

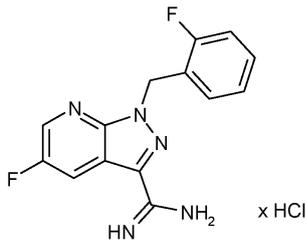
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.87 (s, 2H), 7.17 - 7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H)

ppm.

[0358]

[0359] **실시예 9**

[0360] 5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-카르복시이미드아미드 히드로클로라이드



[0361]

[0362] 406.0 g (1.50 mol)의 실시예 8로부터의 화합물을 2.08 l의 에탄올에 현탁시켰다. 후속적으로, 메탄올 (30%) 중 54.1 g (0.30 mol)의 소듐 메톡시드를 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 88.4 g (1.65 mol)의 염화암모늄을 첨가하고, 혼합물을 65℃로 가열하고 3.5시간 동안 65℃에서 교반하였다. 용매를 증류해 내고 잔류물을 밤새 1.6 l의 에틸 아세테이트와 함께 교반하였다. 침전된 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 140 ml의 에틸 아세테이트로 2회 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 441.4 g (이론치의 90.7%)의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESIpos): m/z = 288 (M+H)⁺

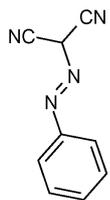
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.90 (s, 2H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.29 -

7.35 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.35 (br. s, 3H) ppm.

[0363]

[0364] **실시예 10**

[0365] [(E)-페닐디아제닐]말로노니트릴



[0366]

[0367] 방법 A:

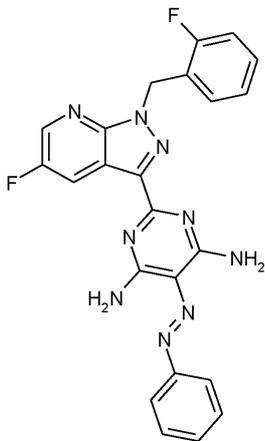
[0368] 262 g의 진한 염산 (2.59 mol) 및 117.5 ml의 물을 0℃ - 5℃에서 1525 ml의 물 및 117.5 g (1.26 mol)의 아닐린에 적가하였다. 후속적으로, 222.5 ml의 물 중 87.1 g (1.26 mol)의 아질산나트륨의 용액을 1시간 내에 적가하고 60 ml의 물로 세정하고, 혼합물을 15분 동안 0℃ - 5℃에서 교반하였다. 그 후, 이 온도에서, 665 ml의 물 중 131.4 g (1.60 mol)의 아세트산나트륨의 용액 (19 ml)을 45분 내에 적가하고 60 ml의 물로 세정하고, 233 ml의 에탄올 중 83.4 g (1.26 mol)의 말로노니트릴의 용액을 1시간 내에 적가하였다. 68.5 ml의 에탄올을 사용하여 이를 세정하고, 혼합물을 2시간 동안 0℃ - 5℃에서 교반하였다. 황색 고체를 흡인으로 여과해 내고 매회 625 ml의 물 및 488 ml의 냉 톨루엔으로 3회 세척하였다. 여전히 습윤성(moist)인 잔류물을 872 g의 DMF에 용해시켰다. 이로써 표제 화합물의 1117.0 g의 DMF 용액을 수득하였다.

[0369] 방법 B:

[0370] 87.4 g의 진한 염산 (0.86 mol) 및 39.5 ml의 물을 0°C 내지 5°C에서 508.5 ml의 물 및 39.2 g (0.42 mol)의 아닐린에 적가하였다. 후속적으로, 74.5 ml의 물 중 29.0 g (0.42 mol)의 아질산나트륨의 용액을 1시간 내에 적가하고 20 ml의 물로 세정하고, 혼합물을 15분 동안 0°C - 5°C에서 교반하였다. 그 후, 이 온도에서, 221.5 ml의 물 중 43.8 g (0.54 mol)의 아세트산나트륨의 용액을 45분 내에 적가하고 20 ml의 물로 세정하고, 77.5 ml의 에탄올 중 27.8 g (0.42 mol)의 말로노니트릴의 용액을 1시간 내에 적가하였다. 23 ml의 에탄올을 사용하여 이를 세정하고, 혼합물을 2시간 동안 0°C - 5°C에서 교반하였다. 황색 고체를 흡인으로 여과해 내고 매회 208.5 ml의 물 및 162.5 ml의 냉 톨루엔으로 3회 세척하였다. 103.1 g의 습윤성 생성물을 수득하였다. 13.8 g의 습윤성 생성물을 13.9 g의 술포란에 용해시켰다. 이로써 표제 화합물의 27.7 g의 술포란 용액을 수득하였다.

[0371] **실시예 11**

[0372] 2-[5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-[(E)-페닐디아제닐]피리미딘-4,6-디아민



[0373]

[0374] 방법 A:

[0375] 448.2 g (1.38 mol)의 실시예 9로부터의 화합물을 1059 ml의 DMF에 현탁시켰다. 혼합물을 85°C로 가열하고 212 ml (1.52 mol)의 트리에틸아민을 이 온도에서 적가하였다. 후속적으로, 실시예 10으로부터의 1751 g의 DMF 용액을 20분 내에 적가하고 490 ml의 DMF로 세정하고, 혼합물을 밤새 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 656 ml의 물을 적가하고 혼합물을 0.5시간 동안 실온에서 교반한 다음, 0°C - 5°C로 냉각하고 추가의 1시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 1443 g의 물과 236 g의 메탄올의 용액으로 2회 세척한 다음, 586 ml의 메탄올로 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 522.2 g (이론치의 82.5%)의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.84 (s, 2 H) 7.14 - 7.28 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.95 (br. s, 2 H) 8.02 (dd, 2 H) 8.50 (br. s, 2 H) 8.70 - 8.73 (m, 1 H) 9.02 - 9.06 (m, 1 H) ppm.

[0376]

[0377] 방법 B:

[0378] 30.0 g (92.7 mmol)의 실시예 9로부터의 화합물을 72 ml의 DMF에 현탁시켰다. 혼합물을 100°C로 가열하고 14.2 ml (101.9 mmol)의 트리에틸아민과 150 g의 실시예 10으로부터의 DMF 용액의 혼합물을 30분 내에 이 온도에서 적가하였다. 30 ml의 DMF를 사용하여 이를 세정하고 혼합물을 20시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 95°C - 90°C로 냉각하고, 24 ml의 물을 10분 내에 적가한 다음, 혼합물을 1.5시간 내에 0°C - 5°C로 냉각하고, 1시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 60 g의 물과 60 g의 디메틸포름아미드의 용액으로 세척하고, 매회 50 g의 물과 50 g의 메탄올의 용액으로 2회 세척한 다음, 40 ml의 메탄올로 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 35.5 g (이론치의 83.7%)의 표제 화합물을 수득하였다.

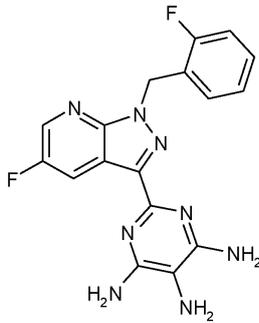
[0379] 방법 C:

[0380] 11.7 g (36.0 mmol)의 실시예 9로부터의 화합물을 15.6 ml의 술포란에 현탁시켰다. 혼합물을 100°C로 가열하고

5.5 ml (39.6 mmol)의 트리에틸아민과 27.7 g의 실시예 10 방법 B로부터의 술포란 용액을 35분 내에 이 온도에서 적가하였다. 2 ml의 술포란을 사용하여 이를 세정하고 혼합물을 2.5시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 60°C로 냉각하고, 90 ml의 이소프로판올을 적가한 다음, 혼합물을 15분 내에 0°C - 5°C로 냉각하고 2.5시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 50 g의 물과 24 ml의 이소프로판올로 3회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 14.2 g (이론치의 85.9%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0381] **실시예 12**

[0382] 2-[5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-4,5,6-트리아민



[0383]

[0384] 방법 A:

[0385] 182.0 g (0.39 mol)의 실시예 11로부터의 화합물을 처음에 1.82 l의 DMF에 충전한 다음, 4.2 g의 팔라듐 (탄소 상 5%, 50% 물-습윤성)을 첨가하였다. 수소화를 밤새 교반하면서 60°C 및 수소압 60 bar에서 수행하였다. 혼합물을 구조토를 통해 여과하고 150 ml의 DMF 및 이어서 150 ml의 메탄올로 세척하고, 60°C - 70°C에서 농축하여 425 g 중량의 증류 잔류물을 얻었다. 잔류물을 75°C - 80°C로 가열하고, 300 ml의 메탄올을 이 온도에서 적가하고 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 1시간 내에 실온으로 냉각한 다음, 1290 ml의 물을 적가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 500 ml의 물로 2회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 159.7 g의 표제 화합물을 수득하였다. 생성물은 73.7 중량% 및 12.4 중량%의 DMF (이론치의 80.3%)의 함량을 가졌고 따라서 후속 단계에서 사용하였다. 물 세척의 강도에 따라, DMF 함량은 10 내지 17 중량%의 범위이었다.

[0386] 방법 B:

[0387] 25.0 g의 방법 A로부터의 DMF-함유 고체를 220 ml의 물에 현탁시키고 흡인 필터를 통해 흡인 여과하였다. 고체를 95°C에서 매회 100 ml의 물로 흡인 필터 상에서 4회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50°C에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 21.2 g의 DMF-미함유(free) 표제 화합물을 수득하였다.

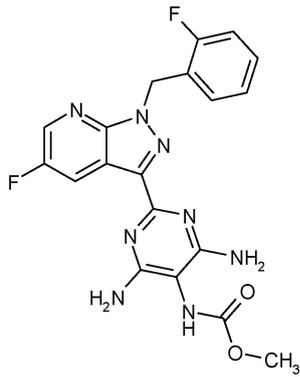
[0388] MS (ESIpos): m/z = 369 (M+H)⁺

[0389] 분석 목적으로, 샘플을 실리카겔 여과에 의해 정제하였다:

[0390] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.04 (br. s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 5.86 (br. s, 4 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 8.61 - 8.64 (m, 1 H) 8.85 (dd, 1 H) ppm.

[0391] **실시예 13**

[0392] 메틸 {4,6-디아미노-2-[5-플루오로-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]피리미딘-5-일}카르바메이트



[0393]

[0394]

[0395]

방법 A:

37.9 ml의 이소프로판올 중 4.0 g (77.0 중량%, 8.36 mmol)의 실시예 12로부터의 화합물을 35℃로 가열한 다음, 0.84 ml (10.87 mmol)의 메틸 클로로포르메이트를 적가하였다. 혼합물을 20시간 동안 35℃ - 40℃에서 교반하고 50℃로 가열하고, 9.5 ml의 메탄올을 첨가하였다. 후속적으로, 1.9 ml의 트리에틸아민을 0.5 h 내에 적가하고 1.3 ml의 메탄올로 세정하고, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 1시간 동안 실온에서 교반하고, 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 8 ml의 에탄올로 3회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 3.4 g의 조 생성물을 수득하였다. 3.0 g의 조 생성물을 5분 동안 8 ml의 DMSO에서 교반하고, 13.0 ml의 에틸 아세테이트 및 50 mg의 활성탄을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 환류 가열 (84℃)하였다. 현탁액을 고온(hot)-여과하고 필터 잔류물을 1.9 ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다¹⁾. 60 ml의 에틸 아세테이트 및 16 ml의 에탄올을 60℃로 가열하고, 합해진 여액을 적가하고 1.5시간 동안 60℃에서 교반하였다. 현탁액을 25분 내에 실온으로 냉각하고, 추가의 1.5시간 동안 교반하고, 0℃ - 5℃로 추가로 냉각하고 추가의 1 h 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 6.4 ml의 에틸 아세테이트로 2회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 2.2 g (이론치의 70.0%)의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESIpos): m/z = 427 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.62 (br s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br s, 4H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.67 and 7.99 (2 br s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.89 (dd, 1H) ppm.

[0396]

[0397]

¹⁾ 기재된 제조 공정에 따라, 디-디메틸 술폭시드 용매화물이 이 시점에서 수득되고, 이는 x-선 회절도에서의 반사 및 IR 스펙트럼에서의 밴드에 의해 표 2 및 4에서 특성화되어 있다.

[0398]

화학식 I의 화합물의 디-디메틸 술폭시드 용매화물은 선행 기술에서의 물질보다 훨씬 더 양호한 여과성이라는 이점을 갖는다. 더욱이, 화학식 I의 화합물의 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 통한 제조 공정은 매우 높은 순도의 화학식 I의 화합물을 초래한다.

[0399]

방법 B:

[0400]

37.9 ml의 이소프로판올 중 4.0 g (10.8 mmol)의 실시예 12 방법 B로부터의 화합물을 35℃로 가열한 다음, 1.1 ml (14.1 mmol)의 메틸 클로로포르메이트를 적가하였다. 혼합물을 16.5시간 동안 35℃ - 40℃에서 교반하고 실온으로 냉각하고, 2.1 ml의 수성 암모니아 (28%)를 첨가하였다. 후속적으로, 4.2 ml의 물을 첨가하고 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 5 ml의 물로 2회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 4.4 g의 조 생성물을 수득하였다.

[0401]

방법 C:

[0402]

37.9 ml의 이소프로판올 중 4.0 g (10.8 mmol)의 실시예 12 방법 B로부터의 화합물을 35℃로 가열한 다음, 1.1 ml (14.1 mmol)의 메틸 클로로포르메이트를 적가하였다. 혼합물을 16.5시간 동안 35℃ - 40℃에서 교반하고, 9.5 ml의 메탄올을 50℃에서 첨가하였다. 후속적으로, 2.42 ml의 트리에틸아민을 20분 내에 적가하고 1.3 ml의 메탄올로 세정하고, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 1시

간 동안 실온에서 교반하고, 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 8 ml의 메탄올로 3회 세척하고, 흡인-건조시키고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 4.3 g의 조 생성물을 수득하였다.

[0403] 방법 D:

[0404] 6.9 g의 조 생성물을 5분 동안 18.4 ml의 DMSO에서 교반하고, 30.0 ml의 에틸 아세테이트 및 115 mg의 활성탄을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 환류 가열 (84℃)하였다. 현탁액을 고온-여과하고 필터 잔류물을 4.4 ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 138 ml의 에틸 아세테이트를 50℃로 가열하고, 합해진 여액을 적가하고 1시간 동안 45℃ - 50℃에서 교반하였다. 현탁액을 1.5 시간 내에 0℃ 내지 5℃로 냉각하고 추가의 1시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 14.8 ml의 에틸 아세테이트로 2회 세척하고 1시간 동안 흡인-건조시켰다. 6.4 g의 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 습윤성 생성물¹⁾로서 수득하였다

[0405] 방법 E:

[0406] 2.0 g의 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 17시간 동안 40 ml의 에틸 아세테이트 및 11.1 ml의 에탄올 중에서 환류 온도에서 교반하고, 실온으로 냉각하고 추가의 1 h 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 매회 1.4 ml의 에틸 아세테이트로 4회 세척하고 온화한 질소 스트림하에 50℃에서 진공 건조 캐비닛에서 건조시켰다. 이로써 다형체 I로 존재하는 1.4 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0407] 방법 F:

[0408] 0.5 g의 디-디메틸 술폭시드 용매화물을 17시간 동안 12.5 ml의 용매 중에서 환류 온도에서 교반하고, 실온으로 냉각하고 추가의 1 h 동안 교반하였다. 고체를 흡인으로 여과해 내고, 2 ml의 용매로 세척하고 30분 동안 흡인-건조시켰다. 이로써 다형체 I로 존재하는 0.3 g의 표제 화합물을 수득하였다.

[0409] 하기 용매를 사용하였다:

[0410] 1.) 9 ml의 에틸 아세테이트/3.5 ml의 에탄올/0.3 ml의 물

[0411] 2.) 12.5 ml의 이소프로판올

[0412] 3.) 12.5 ml의 이소프로판올/0.3 ml의 물

[0413] 4.) 12.5 ml의 메탄올

[0414] 5.) 12.5 ml의 메탄올/0.3 ml의 물

[0415] 6.) 12.5 ml의 아세토니트릴

[0416] 7.) 12.5 ml의 아세톤

[0417] 8.) 12.5 ml의 테트라히드로푸란,

[0418] 9.) 12.5 ml의 메틸 tert-부틸 에테르

[0419] 표 1은 x-선 회절도의 반사를 나타낸다. 표 3은 IR 스펙트럼의 밴드를 나타낸다.

[0420] 결정질 다형체 I의 화합물 I은 더 높은 안정성이 주목할 만하고, 더욱 특히 마이크로화 공정에서 안정하고 그 결과 어떤 전환 및 재결정화도 일어나지 않는다는 사실이 주목할 만하다.

[0421] 화학식 I의 화합물은 상기한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이로써 이하에 다형체 I로서 지칭되는 결정 다형체의 화학식 I의 화합물을 수득한다. 다형체 I은 257℃의 융점 및 반사 (2θ) 5.9, 6.9, 16.2, 16.5, 24.1 및 24.7을 특징으로 하는 특징적 x-선 회절도 및 밴드 최대치 (cm⁻¹) 1707, 1633, 1566, 1475, 1255 및 1223을 특징으로 하는 특징적 IR 스펙트럼을 갖는다 (표 1 및 3, 도 1 및 5 참조).

[0422] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물의 4종의 추가의 다형체, 1수화물, 2수화물, DMF/물 용매화물 및 디-디메틸 술폭시드 용매화물, 및 또한 트리아세트산 용매화물이 발견되었다. 다형체 II의 화학식 I의 화합물은 대략 253℃에서 용융되며, 다형체 III의 화학식 I의 화합물은 대략 127℃의 융점을 갖는다. 화학식 I의 화합물의 다형체 IV는 246℃의 온도에서 용융되며, 한편 다형체 V는 234℃의 융점을 갖는다. 1수화물은 대략 4.1%의 물을 함유하고, 2수화물은 7.8%의 물을 함유하고, DMF/물 용매화물은 13.6%의 디메틸포름아미드 및 0.9%의 물을 함유하고, 디-DMSO 용매화물은 26.8%의 디메틸 술폭시드를 함유하고, 트리아세트산 용매화물은 29.7%의 아세테이트를 함유한

다. 언급된 결정질 형태 각각은 특징적 x-선 회절도 및 IR 스펙트럼을 갖는다 (표 2 및 3, 도 1 내지 4, 6 내지 14).

표 1

다형체 I 내지 V에 관한 X-선 회절측정법

| 반사 | | | | |
|---------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|
| 다형체 I [2θ] | 다형체 II [2θ] | 다형체 III [2θ] | 다형체 IV [2θ] | 다형체 V [2θ] |
| 5.9 | 4.9 | 6.2 | 6.2 | 3.2 |
| 6.9 | 7.3 | 6.8 | 8.7 | 5.1 |
| 8.3 | 9.7 | 8.7 | 12.4 | 5.4 |
| 10.4 | 9.9 | 9.8 | 15.8 | 6.4 |
| 10.5 | 10.8 | 12.4 | 18.1 | 6.6 |
| 11.3 | 14.3 | 15.8 | 18.6 | 10.2 |
| 11.6 | 14.9 | 17.5 | 19.2 | 10.7 |
| 11.9 | 15.6 | 18.1 | 19.6 | 11.8 |
| 12.2 | 16.5 | 18.6 | 20.2 | 12.8 |
| 14.5 | 18.1 | 19.1 | 20.9 | 13.2 |
| 14.7 | 18.3 | 19.6 | 21.8 | 15.2 |
| 15.1 | 19.6 | 20.1 | 22.3 | 15.5 |
| 16.2 | 21.0 | 21.0 | 23.1 | 15.7 |
| 16.5 | 21.8 | 21.9 | 23.7 | 16.3 |
| 20.0 | 22.4 | 22.8 | 24.2 | 17.0 |
| 21.9 | 23.1 | 23.7 | 26.0 | 17.7 |
| 22.7 | 23.7 | 24.5 | 26.5 | 17.9 |
| 23.5 | 27.1 | 25.3 | 29.2 | 19.6 |
| 24.1 | 28.1 | 25.7 | 31.3 | 22.1 |
| 24.7 | | 26.8 | 33.8 | 22.8 |
| 25.4 | | 27.5 | | 23.5 |
| 25.7 | | 28.2 | | 24.4 |
| 26.6 | | 29.6 | | 26.3 |
| 28.0 | | 30.9 | | 27.9 |
| 30.2 | | 31.3 | | 28.3 |
| | | 31.6 | | 29.3 |
| | | 32.8 | | 30.3 |
| | | 33.8 | | |
| | | 34.6 | | |

[0423]

표 2

다형체 수화물 및 용매화물에 관한 X-선 회절측정법

| 반사 | | | | |
|--------------|--------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| 1수화물 [2θ] | 2수화물 [2θ] | DMF/물 용매화물 [2θ] | 디-DMSO 용매화물 [2θ] | 아세트산 용매화물 [2θ] |
| 6.0 | 5.9 | 8.2 | 6.9 | 5.3 |
| 8.5 | 7.9 | 9.2 | 11.0 | 7.2 |
| 9.6 | 8.7 | 9.7 | 12.0 | 9.3 |
| 12.1 | 9.0 | 11.9 | 13.8 | 10.0 |
| 13.6 | 11.8 | 12.5 | 14.1 | 10.7 |
| 15.5 | 13.7 | 12.7 | 15.7 | 11.0 |
| 17.3 | 14.7 | 13.3 | 16.1 | 11.6 |
| 18.2 | 15.8 | 14.1 | 16.2 | 11.9 |
| 19.3 | 16.4 | 15.6 | 16.6 | 12.5 |
| 19.7 | 18.1 | 16.0 | 17.1 | 14.1 |
| 20.2 | 19.3 | 16.5 | 17.7 | 14.4 |
| 20.9 | 19.8 | 16.8 | 17.8 | 14.8 |
| 21.5 | 20.6 | 17.6 | 18.8 | 16.6 |
| 22.2 | 21.7 | 18.3 | 19.9 | 18.0 |
| 23.5 | 21.7 | 19.3 | 20.3 | 18.8 |
| 24.1 | 22.5 | 19.4 | 20.7 | 19.2 |
| 25.7 | 22.7 | 19.6 | 21.3 | 19.4 |
| 26.8 | 22.9 | 19.8 | 21.7 | 19.6 |
| 27.5 | 23.4 | 20.0 | 21.9 | 19.7 |
| 29.4 | 23.7 | 20.5 | 22.4 | 20.1 |
| 30.8 | 24.9 | 20.6 | 22.8 | 20.4 |
| 32.2 | 25.5 | 20.7 | 23.6 | 21.0 |
| | 26.0 | 21.0 | 24.1 | 21.6 |
| | 26.8 | 21.8 | 24.4 | 22.9 |
| | 27.1 | 22.2 | 25.2 | 23.5 |
| | 27.8 | 22.4 | 25.5 | 24.1 |
| | 28.9 | 22.8 | 25.9 | 24.4 |
| | 30.7 | 23.1 | 26.6 | 24.8 |
| | 31.3 | 23.6 | 26.9 | 25.5 |
| | 32.0 | 23.9 | 28.9 | 26.5 |

[0424]

| | | | | |
|--|--|------|------|------|
| | | 24.8 | 29.9 | 26.8 |
| | | 25.2 | 30.9 | 27.7 |
| | | 25.6 | 33.2 | 31.5 |
| | | 25.8 | 33.4 | |
| | | 26.1 | 33.9 | |
| | | 26.7 | | |
| | | 26.8 | | |
| | | 27.2 | | |
| | | 27.6 | | |
| | | 28.1 | | |
| | | 28.4 | | |
| | | 28.6 | | |
| | | 29.4 | | |
| | | 29.7 | | |
| | | 30.3 | | |
| | | 30.6 | | |
| | | 31.4 | | |
| | | 31.5 | | |
| | | 31.7 | | |
| | | 32.1 | | |
| | | 32.4 | | |
| | | 32.6 | | |
| | | 32.7 | | |
| | | 34.1 | | |
| | | 34.3 | | |
| | | 34.7 | | |
| | | 35.6 | | |
| | | 35.9 | | |
| | | 36.6 | | |

[0425]

표 3

다형체 I 내지 V의 IR 스펙트럼

| 밴드 위치 | | | | |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 다형체 I [cm ⁻¹] | 다형체 II [cm ⁻¹] | 다형체 III [cm ⁻¹] | 다형체 IV [cm ⁻¹] | 다형체 V [cm ⁻¹] |
| 690 | 691 | 697 | 698 | 691 |
| 744 | 752 | 744 | 752 | 745 |
| 761 | 771 | 753 | 773 | 759 |
| 774 | 779 | 773 | 809 | 773 |
| 810 | 810 | 808 | 833 | 809 |
| 845 | 848 | 835 | 873 | 847 |
| 872 | 871 | 873 | 911 | 873 |
| 899 | 903 | 913 | 936 | 896 |
| 960 | 933 | 935 | 955 | 912 |
| 1059 | 958 | 954 | 1058 | 933 |
| 1072 | 1031 | 1034 | 1077 | 961 |
| 1112 | 1067 | 1059 | 1104 | 1033 |
| 1157 | 1082 | 1075 | 1161 | 1057 |
| 1208 | 1111 | 1103 | 1207 | 1083 |
| 1223 | 1202 | 1161 | 1225 | 1112 |
| 1255 | 1223 | 1206 | 1237 | 1152 |
| 1305 | 1249 | | 1256 | 1207 |
| 1319 | 1264 | 1237 | 1277 | 1224 |
| 1353 | 1305 | 1253 | 1317 | 1255 |
| 1370 | 1349 | 1278 | 1356 | 1305 |
| 1435 | 1368 | 1319 | 1370 | 1318 |
| 1475 | 1436 | 1355 | 1425 | 1351 |
| 1566 | 1456 | 1370 | 1457 | 1371 |
| 1620 | 1480 | 1424 | 1472 | 1436 |
| 1633 | 1566 | 1437 | 1490 | 1478 |
| 1707 | 1620 | 1458 | 1496 | 1567 |
| 2956 | 1704 | 1476 | 1573 | 1628 |
| 3130 | 2953 | 1489 | 1585 | 1707 |
| 3277 | 3132 | 1570 | 1618 | 2956 |
| 3332 | 3278 | 1587 | 1691 | 3143 |
| 3385 | 3361 | 1619 | 3208 | 3277 |
| 3490 | 3488 | 1695 | 3290 | 3319 |
| | 3503 | 3203 | 3376 | 3452 |
| | | 3315 | 3482 | 3492 |
| | | 3379 | | |
| | | 3479 | | |

[0426]

표 4

수화물 및 용매화물의 IR 스펙트럼

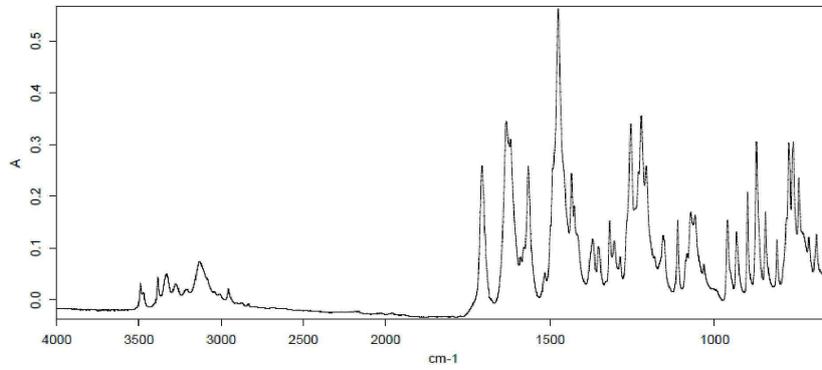
| 밴드 위치 | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1수화물 [cm ⁻¹] | 2수화물 [cm ⁻¹] | DMF/물 용매화물 [cm ⁻¹] | 디-DMSO 용매화물 [cm ⁻¹] | 아세트산 용매화물 [cm ⁻¹] |
| 696 | 745 | 662 | 713 | 709 |
| 743 | 752 | 724 | 762 | 739 |
| 761 | 760 | 745 | 778 | 762 |
| 774 | 774 | 771 | 811 | 777 |
| 810 | 809 | 812 | 873 | 801 |
| 834 | 835 | 846 | 902 | 835 |
| 873 | 874 | 867 | 953 | 872 |
| 912 | 913 | 896 | 1017 | 918 |
| 953 | 937 | 932 | 1041 | 941 |
| 1066 | 955 | 965 | 1078 | 955 |
| 1079 | 1032 | 1054 | 1111 | 1059 |
| 1104 | 1061 | 1072 | 1164 | 1099 |
| 1160 | 1080 | 1096 | 1210 | 1113 |
| 1176 | 1105 | 1117 | 1234 | 1167 |
| 1205 | 1160 | 1160 | 1281 | 1236 |
| 1222 | 1174 | 1209 | 1321 | 1252 |
| 1236 | 1206 | 1243 | 1364 | 1357 |
| 1249 | 1224 | 1304 | 1432 | 1423 |
| 1278 | 1236 | 1356 | 1457 | 1456 |
| 1356 | 1259 | 1389 | 1481 | 1492 |
| 1370 | 1309 | 1434 | 1521 | 1577 |
| 1423 | 1356 | 1481 | 1569 | 1601 |
| 1456 | 1371 | 1561 | 1628 | 1643 |
| 1474 | 1422 | 1624 | 1720 | 1702 |
| 1491 | 1473 | 1654 | 3144 | 3342 |
| 1575 | 1497 | 1729 | 3288 | |
| 1620 | 1575 | 3159 | 3423 | |
| 1669 | 1622 | 3404 | | |
| 3294 | 1688 | 3498 | | |
| 3331 | 3195 | | | |
| 3479 | 3304 | | | |
| | 3472 | | | |
| | 3676 | | | |

[0427]

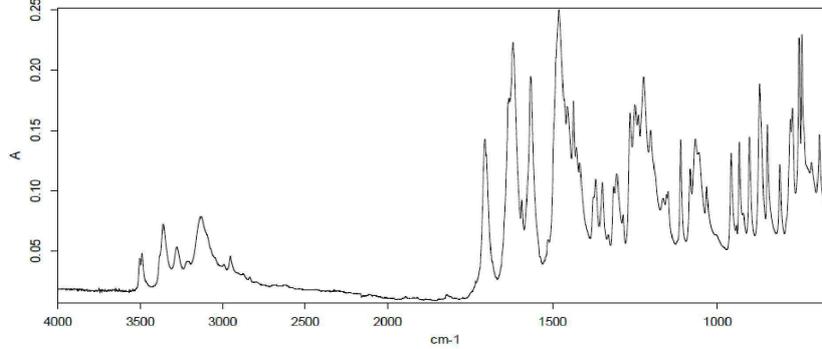
도면

도면1

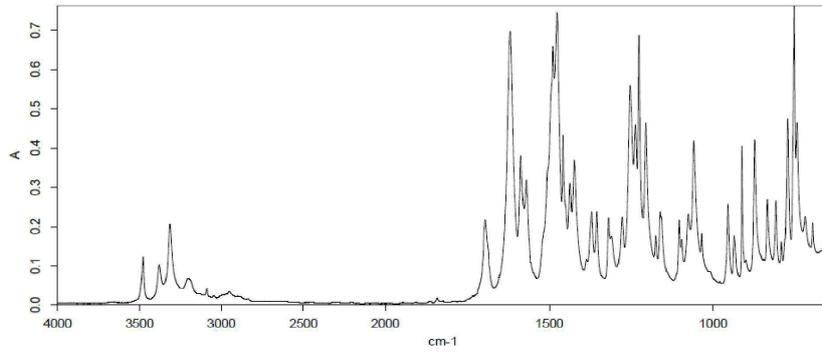
다형체 I, II 및 III의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼



다형체 I



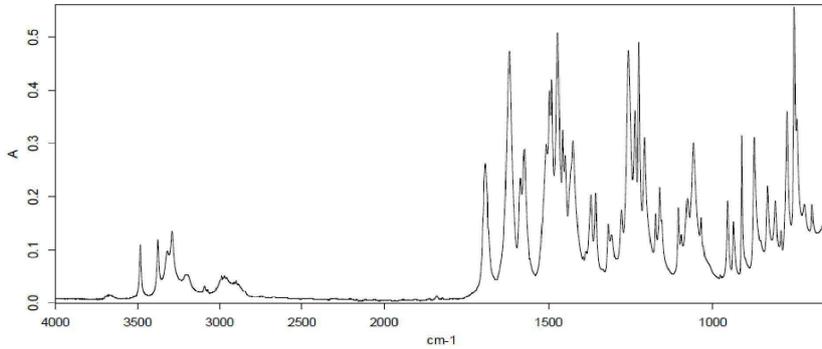
다형체 II



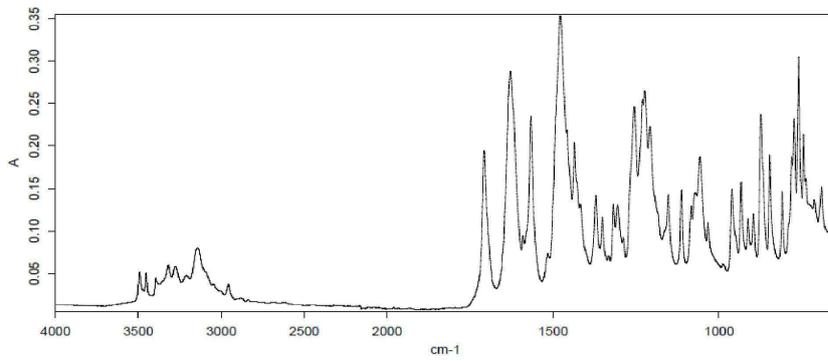
다형체 III

도면2

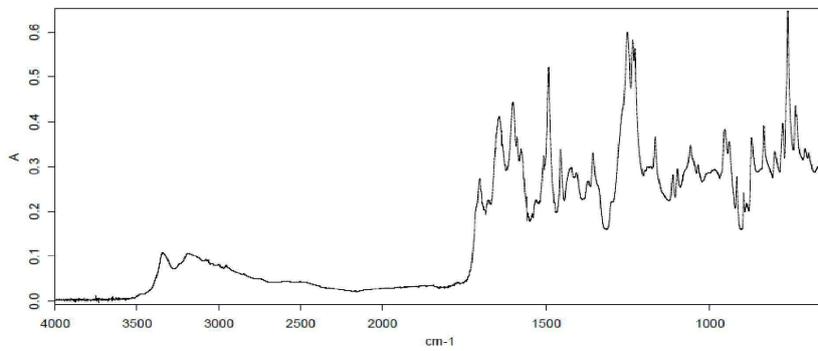
다형체 IV, V의 및 트리아세트산 용매화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼



다형체 IV



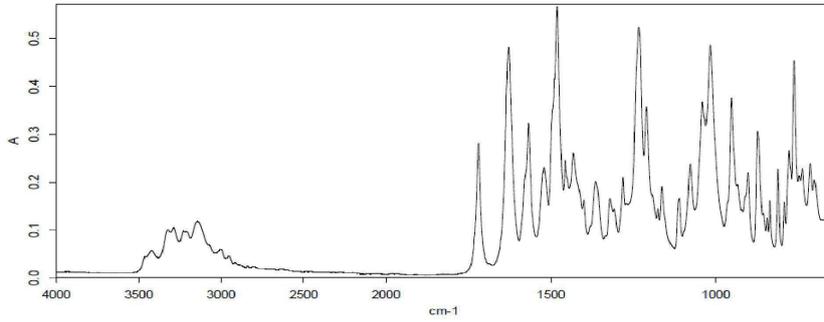
다형체 V



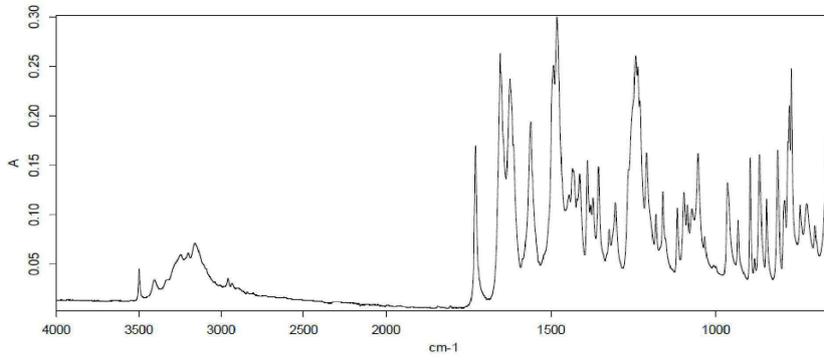
트리아세트산 용매화물

도면3

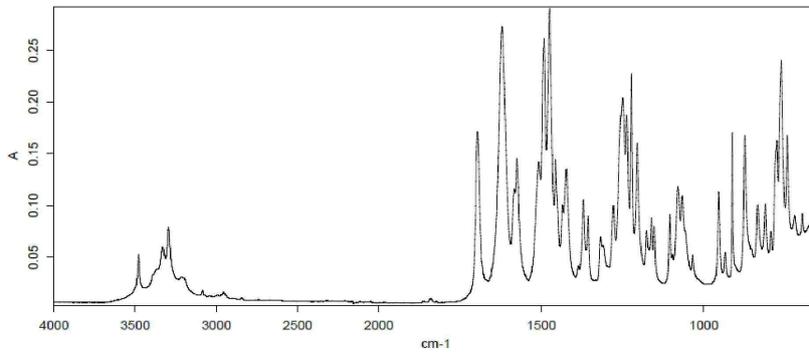
디-DMSO 용매화물, DMF/물 용매화물 및 일수화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼



디-DMSO 용매화물



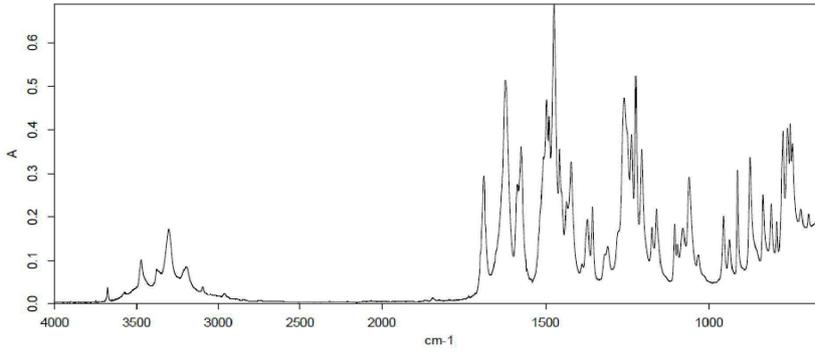
DMF/물 용매화물



1수화물

도면4

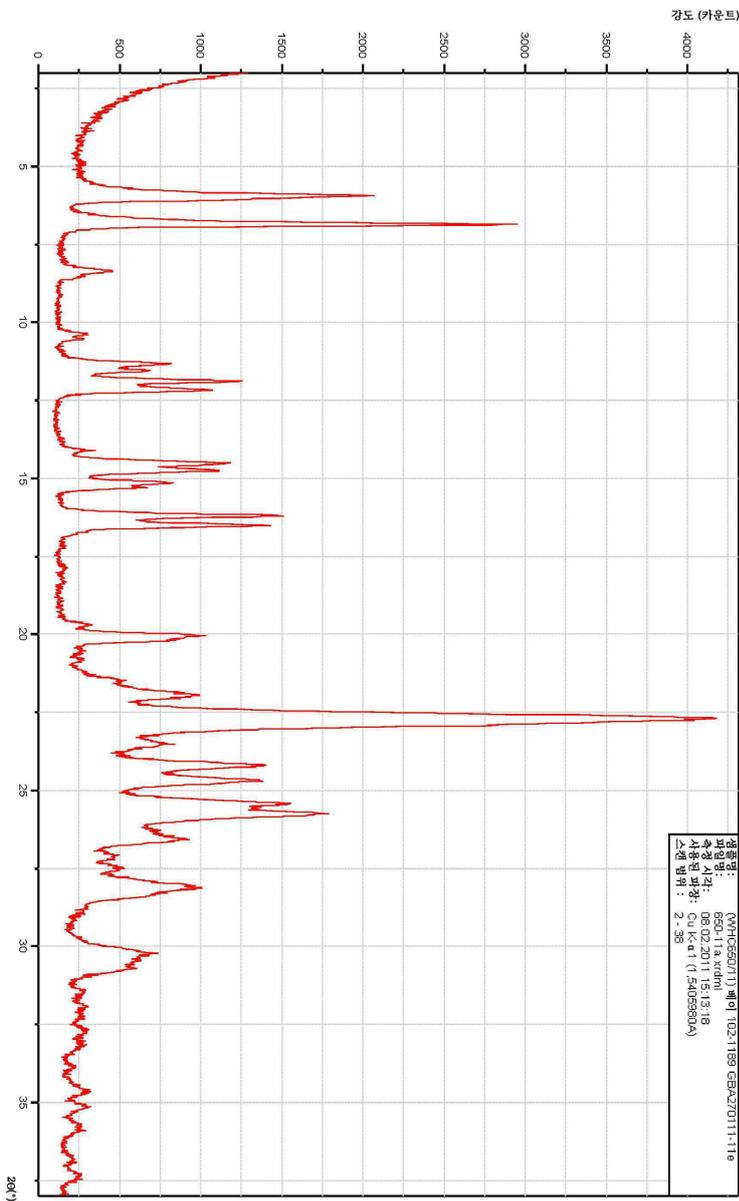
2수화물로서의 화학식 I의 화합물의 IR 스펙트럼



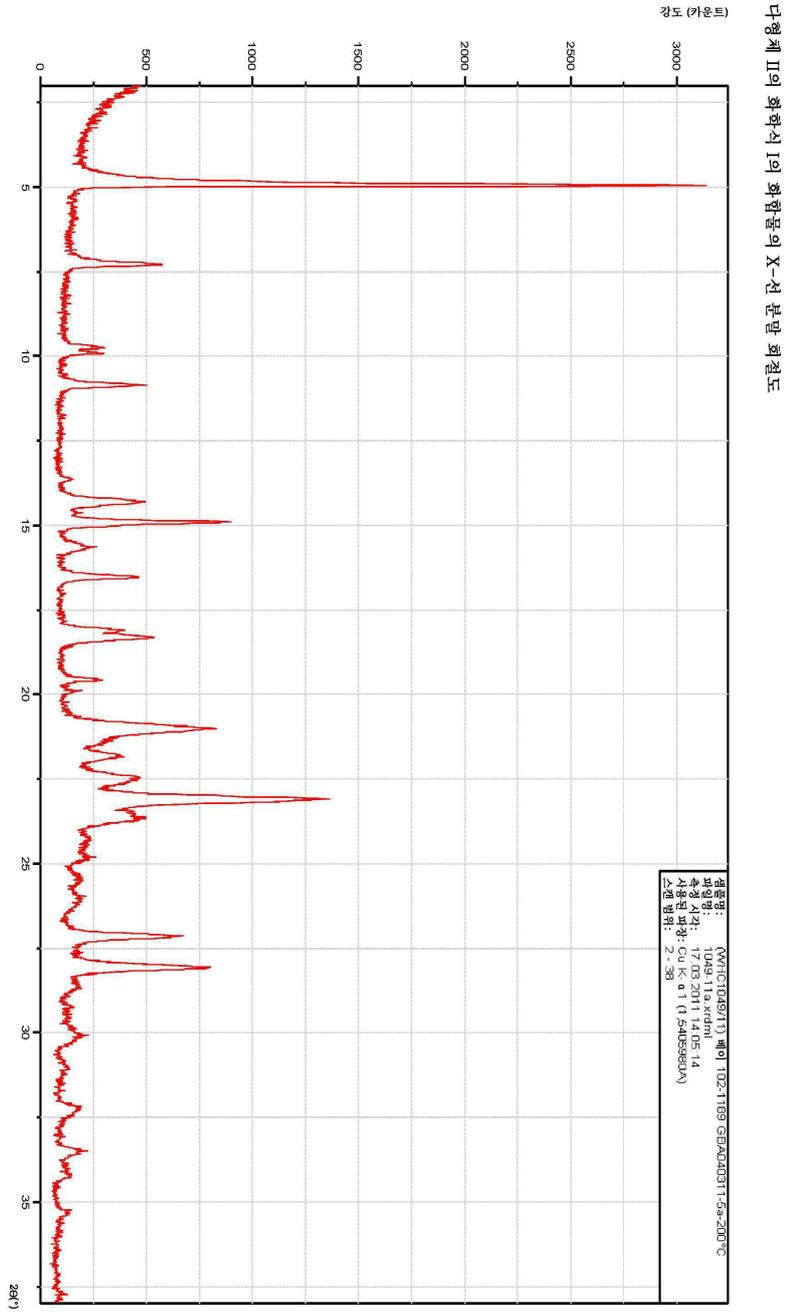
2수화물

도면5

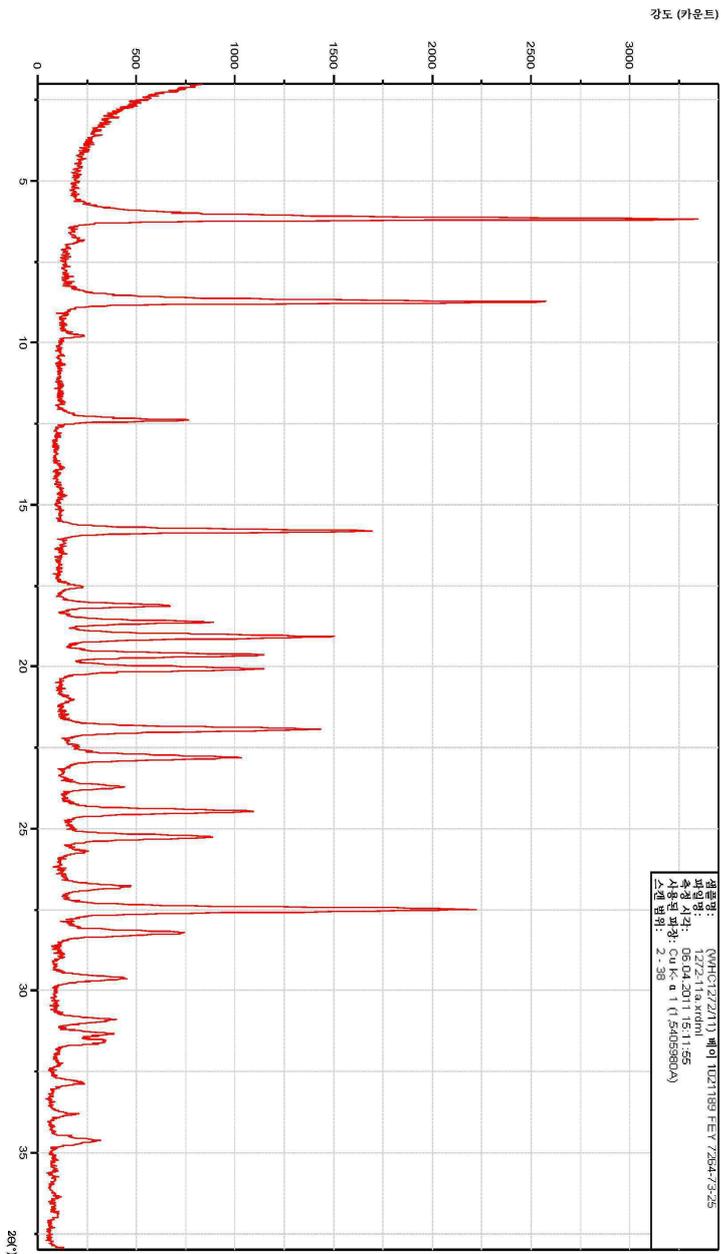
다형체 I의 화학식 I의 화합물의 X-선 분말 회절도



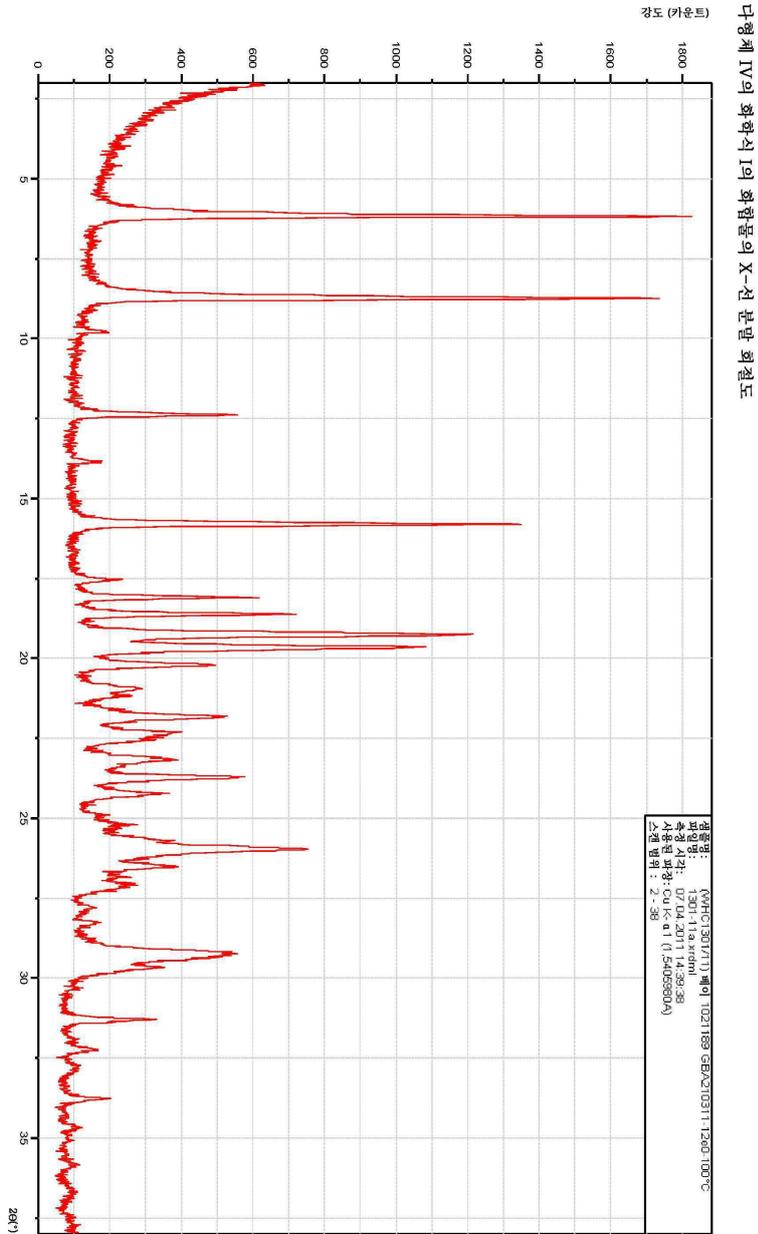
도면6



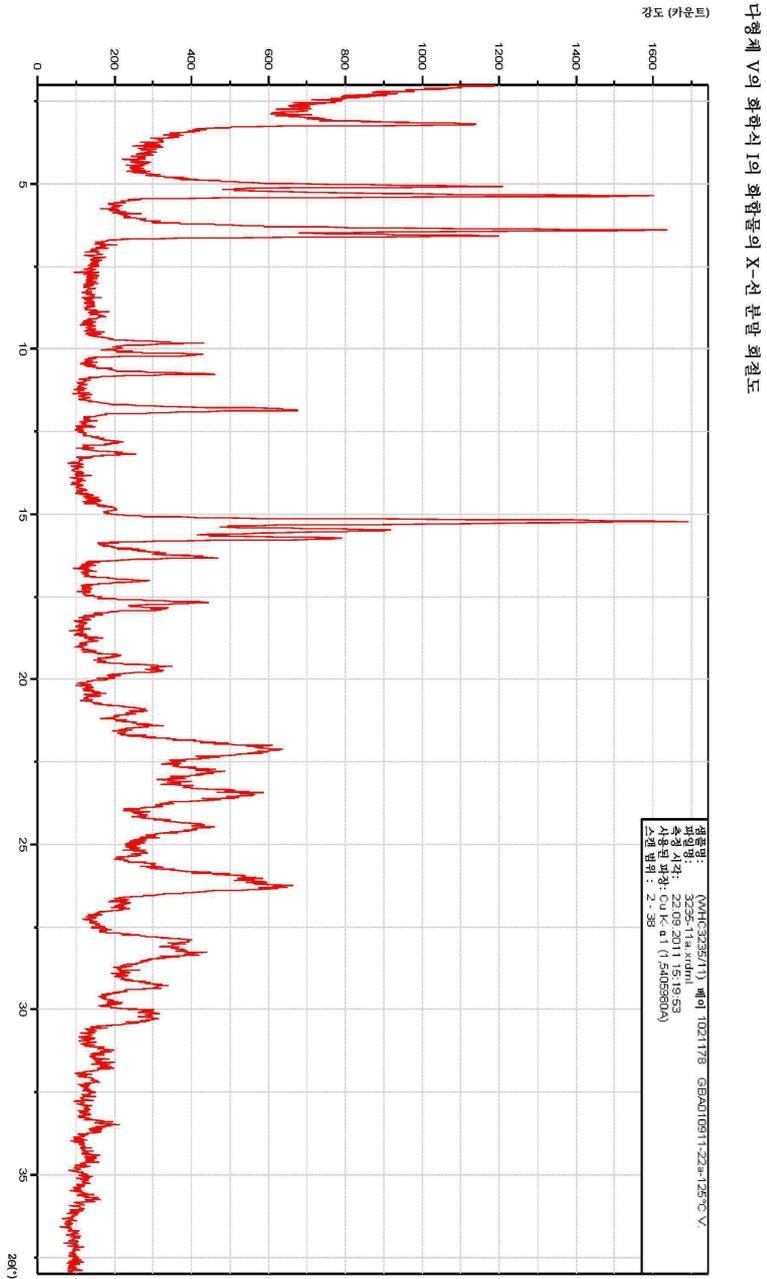
도면7



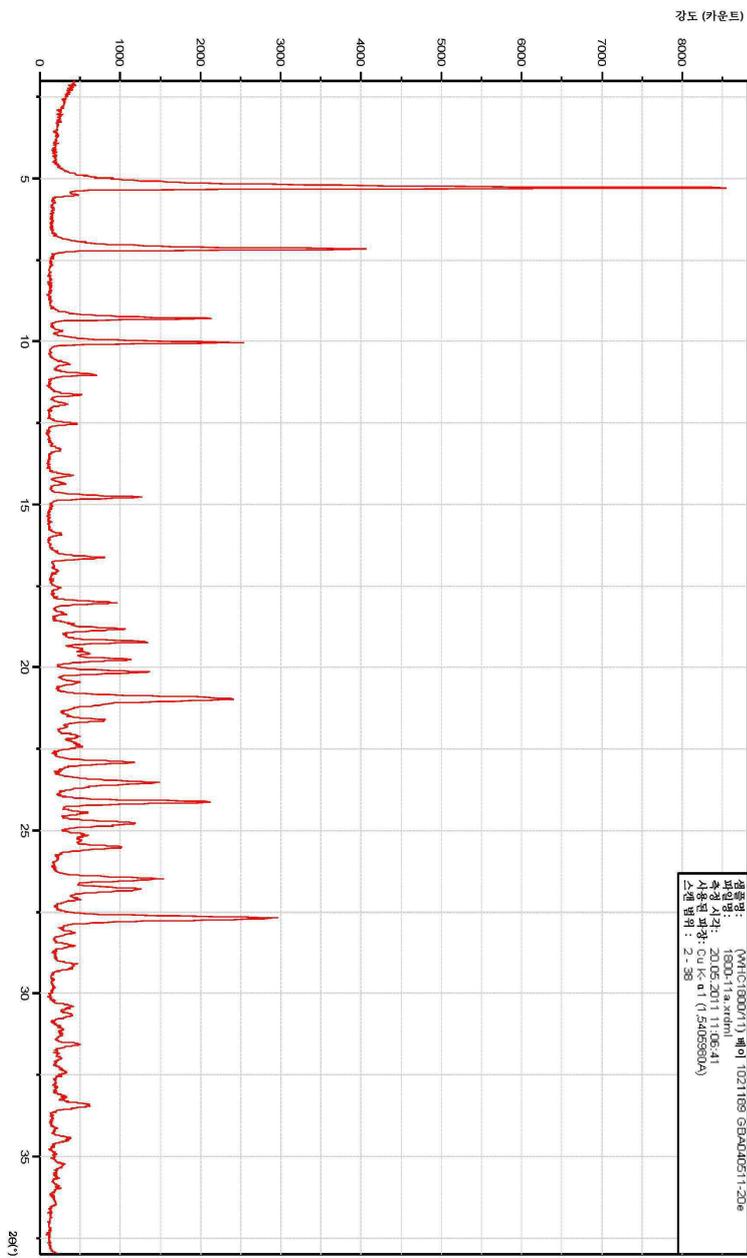
도면8



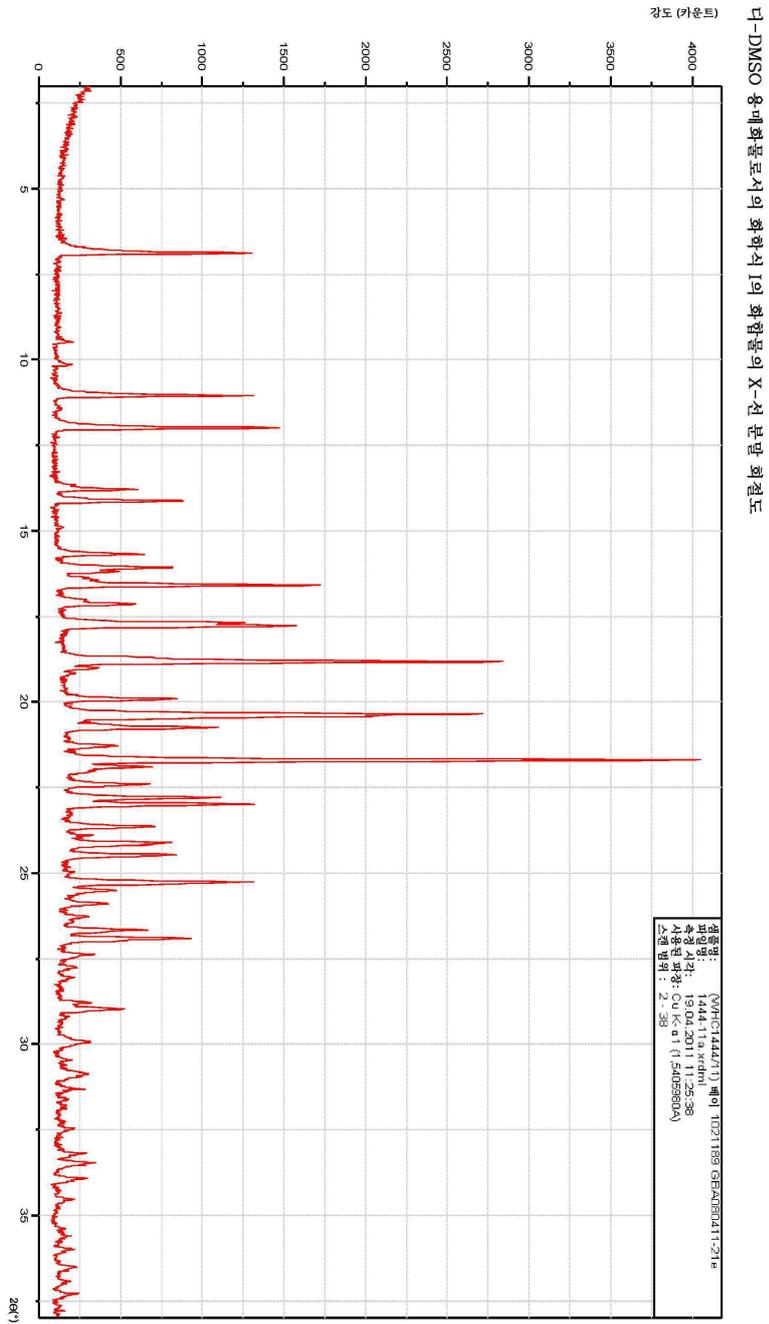
도면9



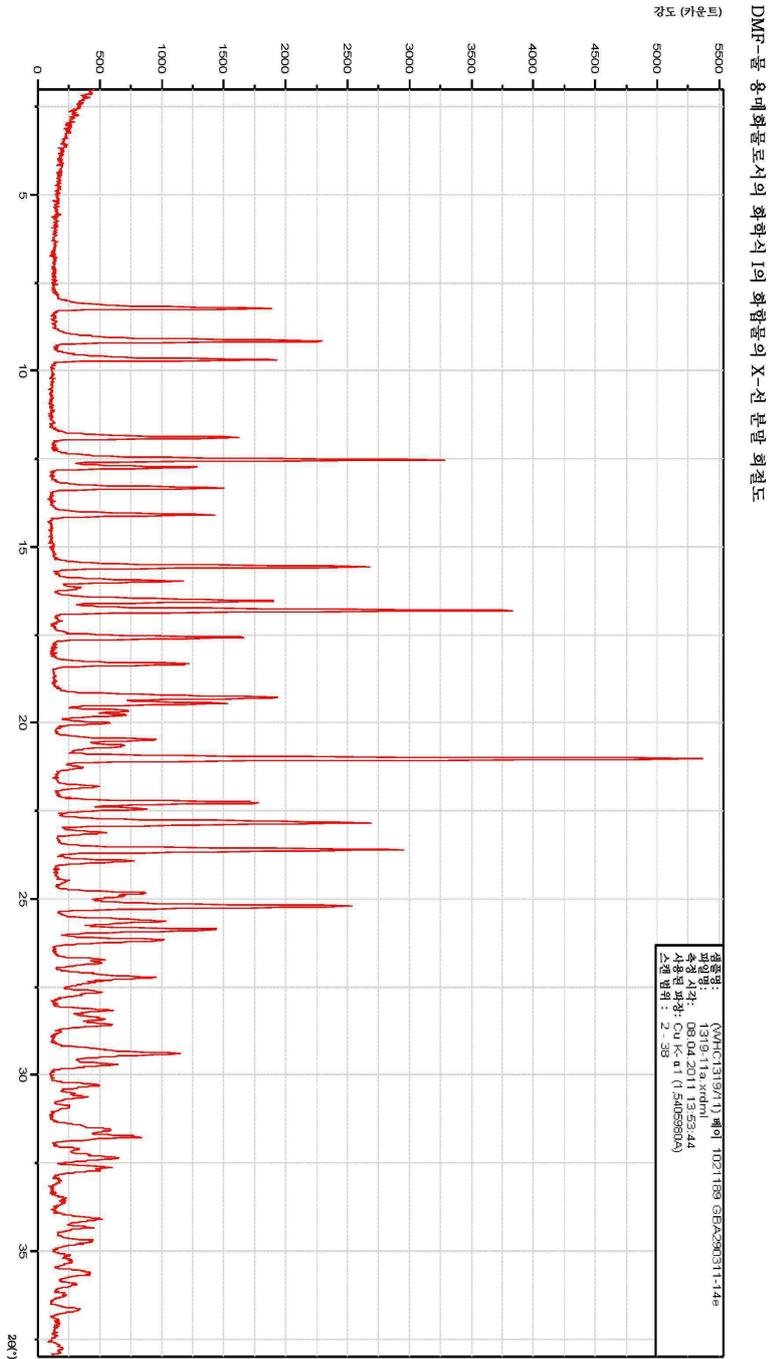
도면10



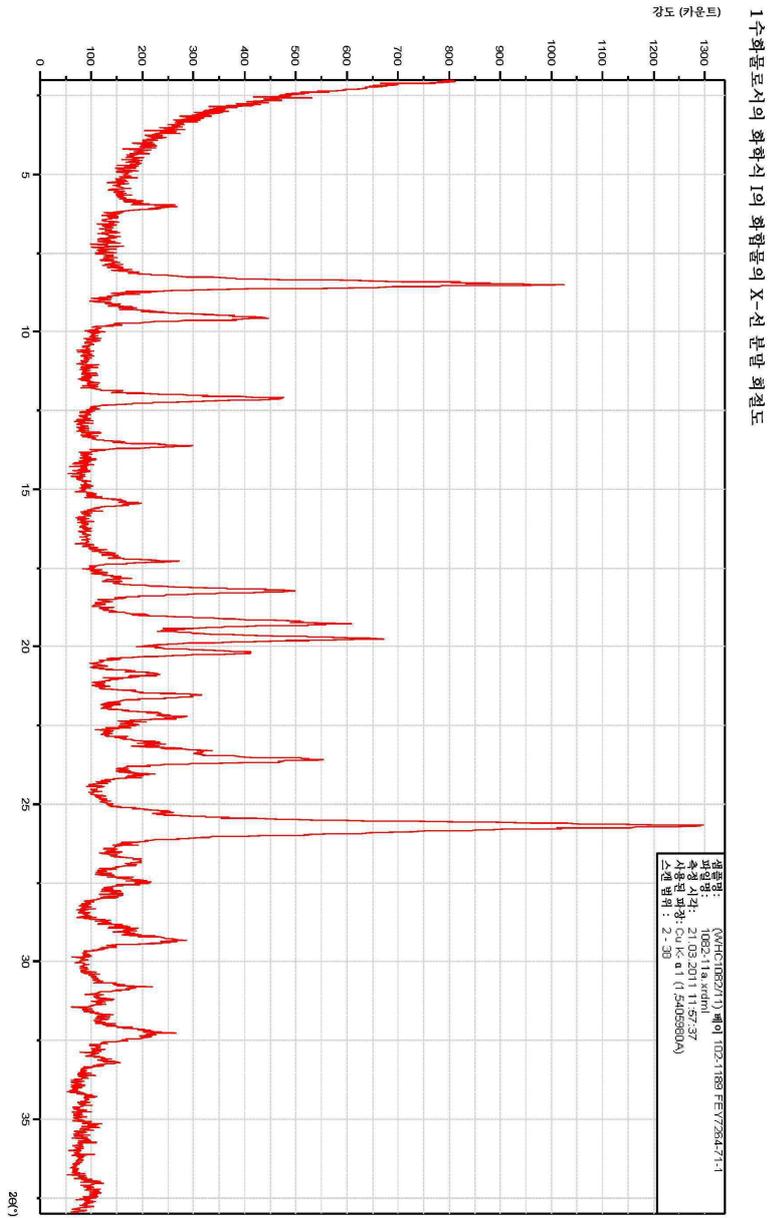
도면11



도면12



도면13



도면14

