(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월21일
(11) 등록번호 10-2718536
(24) 등록일자 2024년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/04 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/04 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7019100
(22) 출원일자(국제) 2018년11월30일
심사청구일자 2021년11월11일
(85) 번역문제출일자 2020년07월01일
(65) 공개번호 10-2020-0095519
(43) 공개일자 2020년08월10일
(86) 국제출원번호 PCT/FI2018/050864
(87) 국제공개번호 WO 2019/106238
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
20176085 2017년12월01일 핀란드(FI)
(56) 선행기술조사문헌
The Journal of Organic Chemistry, 2013, 제78권, 페이지 7356-7361
KR1020140138826 A

(73) 특허권자
오리온 코포레이션
핀랜드, 핀-02200 에스푸, 오리오닌티에 1
(72) 발명자
라이티넨 일포
핀란드 에프아이-02230 에스포 마틴푸론쿠야 2 디 21
레스키넨 미코
핀란드 에프아이-00200 헬싱키 라흐나루혼티에 5 에이 19
매켈래 미코
핀란드 에프아이-02710 에스포 히르시칼리온티에 7 에이 1
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 하이드로젠설페이트 염의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은, 이소크로만 구조화 알파2A 아드레날린 수용체 작용제, 즉, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 제조하기 위한 개선된 방법, 및 상기 방법에서 사용되는 신규한 중간체 화합물, 즉, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물에 관한 것이다. 알파2A 작용제는 불안의 치료에 유용하고, 진정제 또는 진통제로서 사용하기 위한 것이며, 다른 질환은 알파2A 작용이 바람직하다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 311/76 (2013.01)

명 세 서

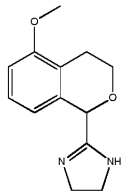
청구범위

청구항 1

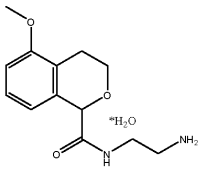
화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법으로서,

화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 산성 조건 하에 그리고 비반응성 용매의 존재하에, 축합제와 반응시켜, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 수득하고, 이것을 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 임의로 전환하는, 방법.

[화학식 I]



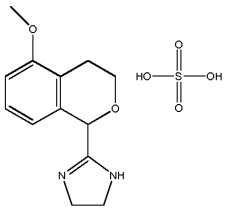
[화학식 V]



청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트로 전환시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[화학식 Ia]



청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

a) 용매 중의 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 촉매량의 산의 존재하에 축합제와 반응시키는 단계; 및

b) 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 상기 반응 혼합물로부터 단리하지 않고, 상기 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트로 전환시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 단계 b)가, 상기 반응 혼합물을 에탄올-물 용액으로 처리하고 황산을 첨가하여 실시되는, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 축합제가 헥사메틸디실라잔인, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

a) 크실렌 중의 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 촉매량의 황산의 존재하에 승온에서 헥사메틸디실라잔과 반응시켜, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 수득하는 단계;

b) 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물 및 HCl을 첨가하여, 화학식 I의 화합물을 이의 하이드로클로라이드 염으로 전환하는 단계;

c) 수상(water phase)을 단리하는 단계;

d) 추출 용매 및 무기 염기를 첨가하는 단계;

e) 유기상을 단리하는 단계;

f) 에탄올-물 용액 및 황산을 첨가하여, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 형성하는 단계;

g) 용매를 증류제거하는 단계;

h) 에탄올을 상기 에탄올-물 용액에 첨가하는 단계;

i) 냉각 및 임의로 씨딩에 의해, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 결정화하는 단계; 및

j) 화학식 Ia의 결정성 화합물을 단리하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 7

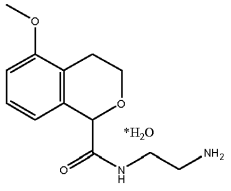
화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법으로서,

a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 용매 중에서 3급 지방족 아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

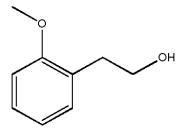
b) 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 사염화주석과 염소화 탄화수소 용매의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계; 및

c) 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트와 에틸렌 디아민을 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매 중에서 촉매량의 산의 존재하에 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

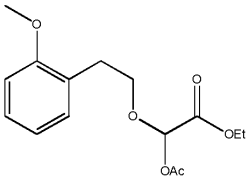
[화학식 V]



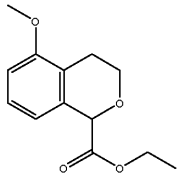
[화학식 II]



[화학식 III]



[화학식 IV]



청구항 8

제7항에 있어서,

a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 용매 중에서 3급 지방족 아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

b) 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 염소화 탄화수소 용매의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계;

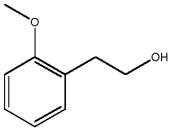
c) 형성되는 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물, NaOH 및 에탄올을 첨가하여, 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 수득하는 단계;

d) 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 물 중의 산으로 처리하고, 형성되는 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을 단리하는 단계;

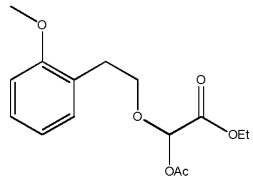
e) 유기 용매 중의 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을, 산의 존재하에 에탄올과 반응시켜, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계; 및

f) 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트와 에틸렌 디아민을 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매 중에서 촉매량의 산의 존재하에 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

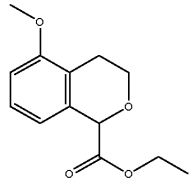
[화학식 II]



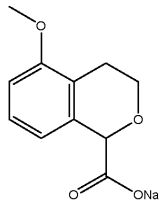
[화학식 III]



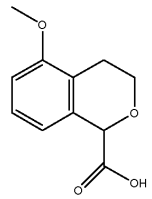
[화학식 IV]



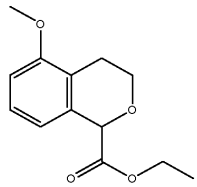
[화학식 IVa]



[화학식 IVb]



[화학식 IV]



청구항 9

제8항에 있어서,

a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를, 톨루엔 중에서 트리메틸아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

b) 디클로로메탄 중의 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 디클로로메탄의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계;

c) 형성되는 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 상기 반응 혼합물로부터 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물, NaOH 및 에탄올을 첨가하여, 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 수득하는 단계;

d) 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 물 중의 HCl로 처리하고, 형성되는 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을 단리하는 단계;

e) 톨루엔 중의 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을, HCl의 존재하에 에탄올과 반응시켜, 톨루엔 용액 중의 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계; 및

f) 단계 e)에서 수득된 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트 톨루엔 용액을, 촉매량의 아세트산의 존재하에 에틸렌 디아민과 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

g) 물 비혼화성 유기 용매 및 물을 첨가하고, 후속적으로 산을 점진적으로 첨가하여, 상기 반응 혼합물을 추출하는 단계; 및

h) 강염기를 첨가하여, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 수상으로부터 결정화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

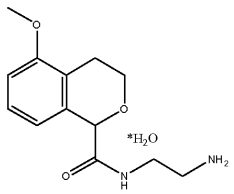
청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 V의 화합물이 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따라 제조되는, 방법.

청구항 12

화학식 V의 화합물.

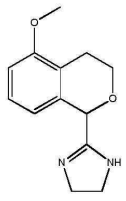
[화학식 V]



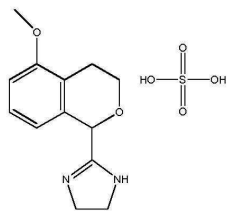
청구항 13

제12항에 있어서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되고, 상기 화학식 V의 화합물이 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따라 제조되는, 화합물.

[화학식 I]



[화학식 Ia]



청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

발명의 설명

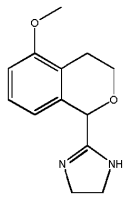
기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 이소크로만 구조화 알파2A 아드레날린 수용체 작용제, 즉, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화학식 Ia의 설페이트 염을 제조하기 위한 개선된 방법, 및 상기 방법에서 사용되는 신규한 중간체 화합물, 즉, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 화학식 I의 상기 화합물 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 WO 2013/150173에 개시되어 있다. 화학식 I의 화합물은 아드레날린성 알파2 수용체, 특히 알파2A 수용체에 대한 작용 활성을 나타내므로, 알파2A 작용제가 유용한 것으로 나타나는 장애, 병태 또는 질환의 치료에서, 특히 진정제 또는 진통제로서 사용하기 위해, 그리고 불안의 치료에서 사용하기 위해 사용될 수 있다.

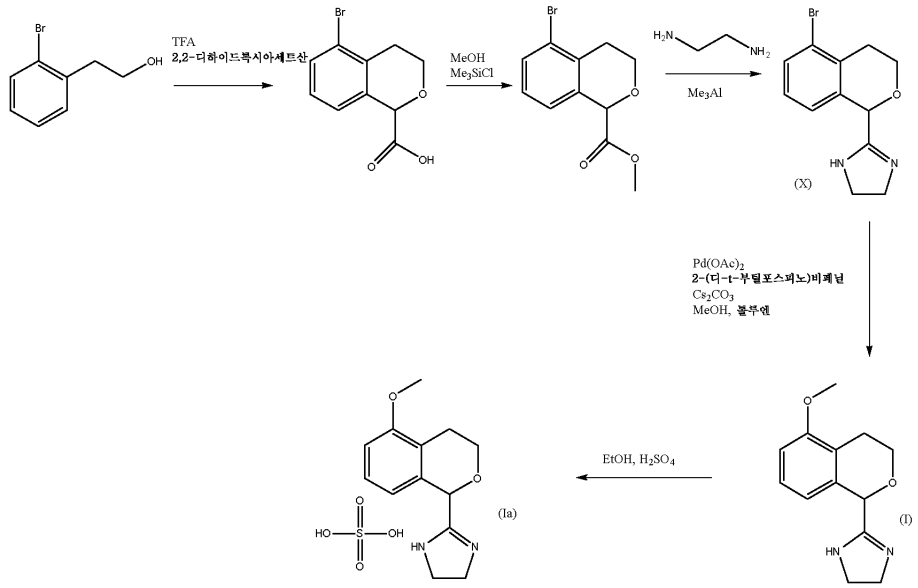
[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] WO 2013/150173은, 반응식 1에 도시한 바와 같이, 화학식 X의 2-(5-브로모이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 중간체를 통해 화학식 I의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법을 개시한다.

[0006] 반응식 1



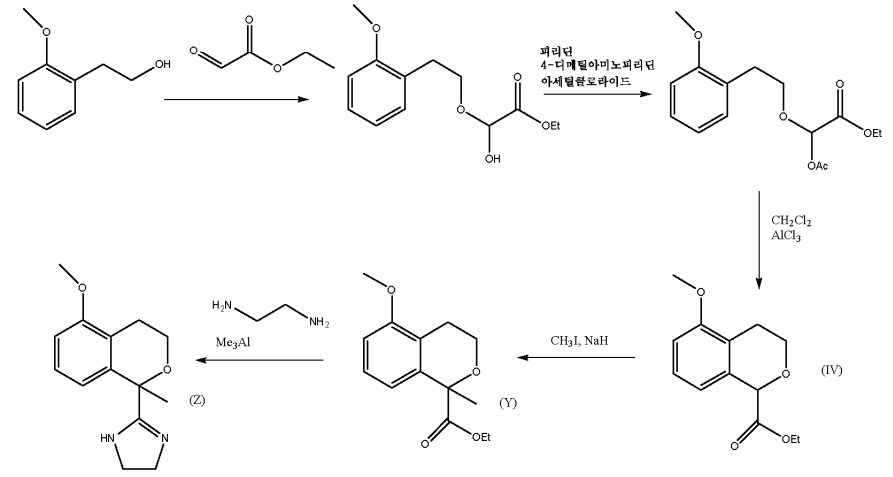
[0007]

[0008] 상기 반응식 1의 방법은, 2-(2-브로모페닐)에탄올, TFA 및 2,2-디하이드록시아세트산의 혼합물을 환류시켜 5-브로모이소크로만-1-카복실산을 수득하는 단계를 포함하며, 5-브로모이소크로만-1-카복실산을 메탄올 및 트리메틸실릴클로라이드와 추가로 혼합하여 메틸 5-브로모이소크로만-1-카복실레이트를 형성한다. 에틸렌디아민, 트리메틸알루미늄 및 톨루엔의 용액에, 메틸 5-브로모이소크로만-1-카복실레이트와 톨루엔의 혼합물을 첨가하여, 화학식 X의 (2-(5-브로모이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 수득한다. 마지막으로, 메탄올 및 톨루엔을, 화학식 X의 2-(5-브로모이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸, 2-(디-t-부틸포스피노)비페닐, 팔라듐(II)아세테이트 및 Cs_2CO_3의 혼합물에 첨가하고, 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 상기 반응 혼합물로부터 단리한다.

[0009] 화학식 I의 화합물의 설페이트 염(화학식 Ia)은, 에탄올 중의 황산을 첨가하여, 에탄올 중의 단리된 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸로부터 제조된다.

[0010] WO 2013/150173은, 화학식 I의 유도체를 제조하기 위한 또 다른 방법을 개시한다. 상기 방법에서, 화학식 Y의 화합물은 반응식 2에 따라 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트 중간체를 통해 제조된다.

[0011] 반응식 2



[0012]

[0013] 상기 반응식 2의 방법은, 2-(2-메톡시페닐)에탄올을 톨루엔 중의 에틸 2-옥소아세테이트와 반응시켜, 에틸 2-하이드록시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계를 포함하며, 에틸 2-하이드록시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트는 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘 및 아세틸 클로라이드로 추가로 처리되어, 에틸 2-아세톡시-2-

(2-메톡시펜에톡시)아세테이트가 형성된다. 여러 정제 단계 후, 단리되는 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 디클로로메탄에 용해시키고, $AlCl_3$로 처리하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트가 형성된다. 최종적으로, 화학식 Y의 중간체 화합물을 트리메틸라우미늄 및 톨루엔의 존재하에 에틸렌디아미드와 반응시켜, 화학식 Z의 4,5-디하이드로이미다졸 화합물을 형성한다.

[0014] 상기 언급한 방법들은 몇 가지 단점이 있다. 불리한 시약 및 복잡한 후처리로 인해, 생성물의 순도 및 수율이 매우 낮다. 또한, 트리메틸알루미늄은 이의 유용성을 제한하는 발화성 시약이다. 또한, 상기 방법은 스케일업하기가 매우 어렵고, 즉, 상기 방법은 산업적 스케일로 사용하기에 매우 적합하지 않을 수 있다.

[0015] 따라서, 고수율 및 고순도로 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 제조에 적합하며 대형 스케일에서 사용하기에 구현가능한, 보다 실용적이고 경제적인 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0016] 화학식 I의 화합물이, 보다 실용적이고 경제적이며 대규모 산업적 스케일로 사용하기에 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다. 특히, 효과적인 정제 단계와 함께 단순화된 절차에 의해 제조되는 화학식 I의 화합물 및 이의 설페이트 염은, 고수율 및 우수한 순도로 단리될 수 있다. 또한, 발화성 트리메틸알루미늄의 사용이 회피된다.

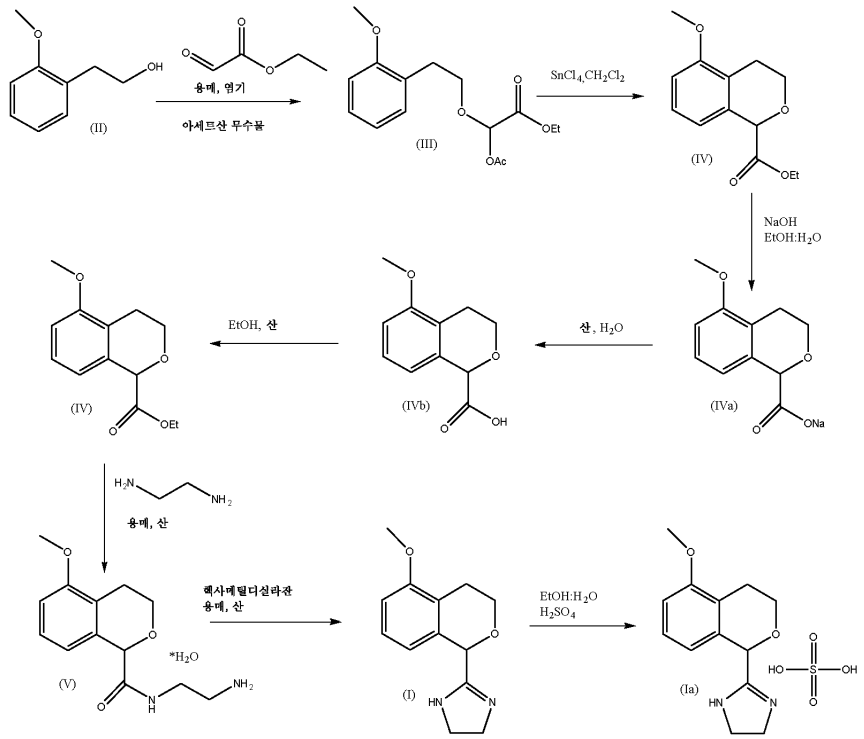
[0017] 따라서, 본 발명의 목적은 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 제조하기 위한 신규한 방법을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 목적은, 신규한 중간체인 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법, 및 상기 화학식 V의 중간체를 사용하는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 설페이트 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은, 신규한 중간체인 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 방법은 하기 일반적인 반응식 3에 따라 요약될 수 있지만 이로 한정되지는 않으며, 명백하게 달리 언급되지 않으면, 모든 약어 및 표현은 유기 화학 분야의 당업자에게 널리 공지된 의미를 갖는다.

[0021] 반응식 3



[0022]

[0023] 본 발명의 상기 특징적인 구성 및 다른 특징적인 구성 및 이점은 이하의 설명 및 청구범위로부터 보다 완전히 이해될 것이다.

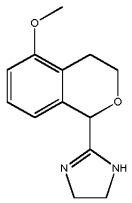
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

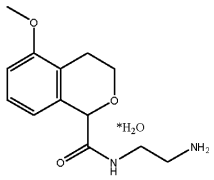
[0025] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0026] 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 산성 조건 하에 그리고 비반응성 용매의 존재하에 적합한 축합제와 반응시켜, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 수득하고, 이것을 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 임의로 전환한다.

[0027] [화학식 I]

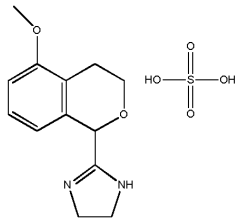
[0028] 

[0029] [화학식 V]

[0030] 

[0031] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트로 전환시키는 단계를 추가로 포함하는 상기 방법에 관한 것이다.

[0032] [화학식 Ia]

[0033] 

[0034] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이며, 상기 방법은

[0035] a) 적합한 용매, 예를 들면, 크실렌 중의 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 촉매량의 산, 예를 들면 황산의 존재하에 적합한 축합제, 예를 들면 헥사메틸디실라잔과 반응시키는 단계; 및

[0036] b) 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 상기 반응 혼합물로부터 단리하지 않고, 상기 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트로 전환시키는 단계를 포함한다.

[0037] 일 양태에서, 본 발명은, 상기 단계 b)가, 상기 반응 혼합물을 에탄올-물 용액으로 처리하고 황산을 첨가하여 실시되는 상기 방법에 관한 것이다.

[0038] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이며, 상기 방법은

[0039] a) 크실렌 중의 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 촉매량의 황산의 존재하에 승온, 예를 들면 80℃ 초과에서 헥사메틸디실라잔과 반응시켜, 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 수득하는 단계;

[0040] b) 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물 및 HCl을 첨가하여, 화학식 I의 화합물을 이의 하이드로클로라이드 염으로 전환하는 단계;

[0041] c) 수상(water phase)을 단리하는 단계;

[0042] d) 적합한 추출 용매, 예를 들면 메틸렌 클로라이드 및 무기 염기, 예를 들면 NaOH를 첨가하는 단계;

[0043] e) 유기상을 단리하는 단계;

[0044] f) 에탄올-물 용액 및 황산을 첨가하여, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 형성하는 단계;

[0045] g) 용매를 증류제거하는 단계;

[0046] h) 에탄올을 상기 에탄올-물 용액에 첨가하는 단계;

[0047] i) 냉각 및 임의로 씨딩하여, 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트를 결정화하는 단계; 및

[0048] j) 화학식 Ia의 결정성 화합물을 단리하는 단계를 포함한다.

[0049] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법에 관한 것이다.

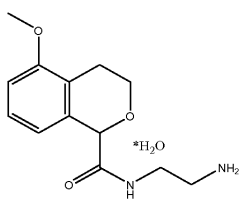
[0050] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0051] a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 적합한 유기 용매, 예를 들면, 디클로로메탄 또는 톨루엔 중에서 3급 지방족 아민, 예를 들면, 트리메틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

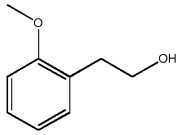
[0052] b) 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 염소화 탄화수소 용매, 예를 들면 디클로로메탄의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계; 및

[0053] c) 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트와 에틸렌 디아민을 적합한 용매, 예를 들면, 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매, 예를 들면 톨루엔 중에서 촉매량의 적합한 산, 예를 들면, 아세트산의 존재하에 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함한다.

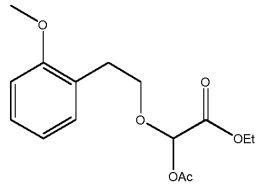
[0054] [화학식 V]

[0055] 

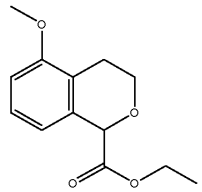
[0056] [화학식 II]

[0057] 

[0058] [화학식 III]

[0059] 

[0060] [화학식 IV]

[0061] 

[0062] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0063] a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 3급 지방족 아민, 예를 들면, 트리메틸아민 또는 트리에틸아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

[0064] b) 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 염소화 탄화수소 용매의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계;

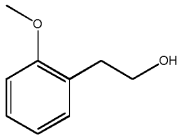
[0065] c) 형성되는 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물, NaOH 및 에탄올을 첨가하여, 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 수득하는 단계;

[0066] d) 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 물 중의 적합한 산, 예를 들면, 강한 유기산 또는 무기산, 예를 들면 HCl로 처리하고, 형성되는 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을 단리하는 단계;

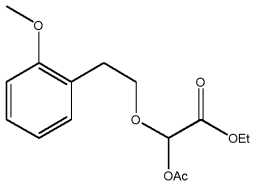
[0067] e) 적합한 유기 용매, 예를 들면, 톨루엔 중의 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을, 적합한 산, 예를 들면, HCl의 존재하에 에탄올과 반응시켜, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계; 및

[0068] f) 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트와 에틸렌 디아민을 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매 중에서 촉매량의 적합한 산, 예를 들면, 아세트산의 존재하에 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0069] [화학식 II]

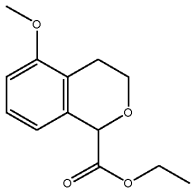
[0070] 

[0071] [화학식 III]



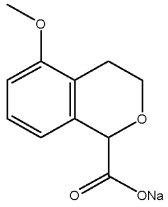
[0072]

[0073] [화학식 IV]



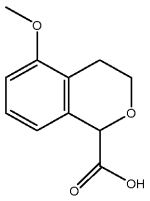
[0074]

[0075] [화학식 IVa]



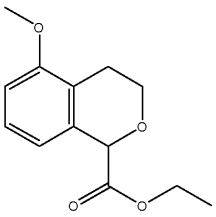
[0076]

[0077] [화학식 IVb]



[0078]

[0079] [화학식 IV]



[0080]

[0081] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0082] a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 톨루엔 중에서 트리메틸아민의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

[0083] b) 디클로로메탄 중의 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 디클로로메탄의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계;

[0084] c) 형성되는 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 상기 반응 혼합물로부터 단리하지 않고, 상기 반응 혼합물에 물, NaOH 및 에탄올을 첨가하여, 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트

를 수득하는 단계;

[0085] d) 화학식 IVa의 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 물 중의 HCl로 처리하고, 형성되는 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을 단리하는 단계;

[0086] e) 톨루엔 중의 화학식 IVb의 5-메톡시이소크로만-1-카복실산을, HCl의 존재하에 에탄올과 반응시켜, 톨루엔 용액 중의 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트 용액을 형성하는 단계; 및

[0087] f) 단계 e)에서 수득된 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트 톨루엔 용액을, 촉매량의 아세트산의 존재하에 에틸렌 디아민과 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0088] 일 양태에서, 본 발명은 상기 방법에 따른 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0089] g) 물 비혼화성 유기 용매, 예를 들면 톨루엔 및 물을 첨가하고, 후속적으로 적합한 산, 예를 들면, 아세트산을 점진적으로 첨가하여, 상기 반응 혼합물을 추출하는 단계; 및

[0090] h) 적합한 강염기, 예를 들면 NaOH를 첨가하여, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 수상으로부터 결정화하는 단계를 추가로 포함한다.

[0091] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0092] a) 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올과 에틸 2-옥소아세테이트를 적합한 용매 중에서 유기 염기의 존재하에 반응시키고, 후속적으로 상기 반응 혼합물에 아세트산 무수물을 첨가하여, 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를 형성하는 단계;

[0093] b) 화학식 III의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트를, 사염화주석과 염소화 탄화수소 용매의 혼합물에 첨가하여, 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트를 형성하는 단계;

[0094] c) 화학식 IV의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트와 에틸렌 디아민을 지방족 또는 방향족 탄화수소 용매 중에서 촉매량의 산의 존재하에 반응시켜, 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을 형성하는 단계;

[0095] d) 적합한 용매 중의 화학식 V의 *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물을, 촉매량의 산의 존재하에 헥사메틸디실라잔과 반응시키는 단계; 및

[0096] e) 형성되는 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 상기 반응 혼합물로부터 단리하지 않고, 상기 화학식 I의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸을 화학식 Ia의 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트로 전환시키는 단계를 포함한다.

[0097] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면 설페이트 염의 제조에서의, 화학식 V의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0098] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면 설페이트 염의 제조에서의 화학식 V의 화합물의 용도에 관한 것으로서, 상기 화학식 V의 화합물은 상기 개시된 방법에 따라 제조된다.

[0099] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 신규한 화합물에 관한 것이다.

[0100] 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I 또는 Ia의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용되는 화학식 V의 화합물에 관한 것이다.

[0101] 본원에 개시된 방법에 따라 제조된 화학식 I의 화합물 및 이의 설페이트 염이 고수율 및 우수한 순도로 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 본원에 개시된 바와 같은 화학식 V의 화합물의 제조방법은 고수율을 초래하기에 매우 효과적이며, 산업적 스케일로 사용하기에 적합하다. 단리되는 화학식 V의 화합물의 품질은 우수하다. 이는 매우 특징적인 결정성 화합물이다.

[0102] 화학식 II의 화합물의 화학식 III의 화합물로의 전환은 염기의 존재를 포함한다. 염기를 피리딘으로부터 트리메틸아민과 같은 3급 지방족 아민으로 변경함으로써, 추가의 정제 단계를 피할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0103] 또한, 화학식 III의 화합물을 화학식 IV의 화합물로 전환하는 경우, 시약의 첨가 순서를 변경하고 $AlCl_3$ 대신 $SnCl_4$를 사용하면, 불순물의 형성을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 화학식 IV의 화합물의 정제는, 건조시키기 위해 대형 스케일로 취급하기 어려운 작업인 많은 증류를 사용하는 대신 화학식 IVa의 나트륨 염을 통해 실시될 수 있다. 또한, 상기 정제 방법이 보다 더 효과적이다.

[0104] 화학식 IV의 화합물의 화학식 I의 화합물로의 전환은, 보다 더 안전한 2단계 방법에 의해 실시될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 새로운 방법은 발화성 $AlMe_3$의 사용을 회피하고, 새로운 화학식 V의 화합물의 후처리 및 단리는 불순물을 효과적으로 제거한다.

[0105] 화학식 V의 화합물의 화학식 I의 설페이트 염(화학식 Ia)으로의 전환은 화학식 I의 화합물의 단리없이 실시될 수 있는 것이 밝혀졌다.

[0106] 화학식 II의 화합물과 같은 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0107] 본 발명은 하기 실시예들에 의해 보다 상세히 설명될 것이다. 실시예들은 단지 예시를 목적으로 하며, 청구범위에 정의되는 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0108] **실시예 1:** 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트(화학식 III)의 제조

[0109] N_2가 삽입된 플라스크를, 디클로로메탄(900mL), 이어서 화학식 II의 2-(2-메톡시페닐)에탄올(150g, 1.0당량)으로 충전했다. 이어서, 톨루엔 중 에틸 2-옥소아세테이트(50%, 191g, 0.95당량) 및 트리메틸아민(199g, 2.0당량)을 후속적으로 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 욕 온도를 0℃로 조정하고, 아세트산 무수물(161g, 1.6당량)을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 반응 매쓰를 0±5℃에서 1시간 동안 교반했다. 상기 반응 혼합물을 20 내지 30℃에서 2시간 동안 교반했다.

[0110] 물(450mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 유기 층을 분리했다. 물(450mL) 및 HCl(25mL, 30% aq, 0.24당량)을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 유기 층을 분리했다. 물(450mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 유기 층을 분리했다.

[0111] 반응 매쓰가 105 내지 110℃에 도달할 때까지 유기 층을 증류제거하여 생성물을 수집했다. 상기 반응 혼합물을 30 내지 50℃로 냉각시키고, 반응 매쓰가 100℃에 도달할 때까지 유기 층을 감압(100mbar)에서 증류제거했다. 증류 잔류물이 생성물이며, 87.0 HPLC a-% 순도의 황색 오일이었다.

[0112] **실시예 2:** 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트(화학식 IVa)의 제조

[0113] N_2가 삽입된 플라스크를, 디클로로메탄(600mL), 이어서 염화주석(IV)(63mL, 1.3당량)으로 충전했다. 상기 반응 혼합물을 0±3℃로 냉각시키고, 디클로로메탄(840mL) 중의 에틸 2-아세톡시-2-(2-메톡시펜에톡시)아세테이트(120g, 1당량)를 0±3℃의 상기 반응 혼합물에 1시간 동안 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 0±3℃에서 1시간 동안 교반하고, 물(360mL)을 0±3℃의 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 유기 층을 분리했다. 상기 유기 층을 물(360mL)로 세척했다. 에탄올(360mL)을 상기 반응 혼합물에 첨가했다. 반응 매쓰가 60℃에 도달할 때까지 유기 층을 증류제거했다(증류 잔류물 360mL).

[0114] 물(192mL)을 상기 반응에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50±3℃로 가열했다. NaOH(50%, 39mL, 1.8당량)를 35분에 걸쳐 첨가하고, 첨가 동안 온도를 50±3℃로 유지했다. 첨가 후, 반응 매쓰에 결정성 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트(100mg)를 씨딩했다. 에탄올(276mL)을 50분에 걸쳐 첨가하고, 첨가 동안 온도를 50±3℃로 유지했다. 반응 매쓰를 50±3℃에서 1시간 동안 교반하고, 3시간에 걸쳐 0℃로 냉각시켰다.

[0115] 0℃에서 60분 동안 교반한 후, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 tert-부틸메틸 에테르(96mL)로 세척했다. 생성물을 60℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 99.2 HPLC a-% 순도의 백색 고체 75.7g(80.9%)을 수득했다.

[0116] **실시예 3:** 5-메톡시이소크로만-1-카복실산(화학식 IVb)의 제조

[0117] N_2가 삽입된 플라스크를, 물(1,200mL), 에탄올(121mL) 및 염화수소(30%, 103mL, 1.3당량)로 충전했다. 나트륨 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트(173g, 1당량)를 20±5℃의 반응 혼합물에 첨가한 후, 물(173mL)을 첨가했다. 반응 매쓰를 20±3℃에서 7시간 동안 교반했다. 반응 매쓰를 5시간에 걸쳐 0±3℃로 냉각시키고, 0

±3℃에서 8시간 동안 교반했다.

[0118] 생성물을 여과에 의해 수집하고, 케이크를 물(173mL)로 세척했다. 생성물을 60℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 99.6 HPLC a-% 순도의 백색 고체 148.2g(94.7%)을 수득했다.

[0119] **실시예 4:** 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트(화학식 IV)의 제조

[0120] 5-메톡시이소크로만-1-카복실산(13.2g), 에탄올(80mL) 및 톨루엔(70mL)을 충전했다. 상기 혼합물을 60±5℃로 가온했다. 에탄올 중의 HCl 20%(7.9ml)를 첨가했다. 상기 혼합물을 60±5℃에서 3시간 동안 교반했다. 상압하에 약 80ml를 증류제거했다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(50mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 수분 동안 교반했다. 상들을 분리하고 수상을 분리제거했다. 상압하에 약 30ml를 증류제거했다. 톨루엔 용액을 다음 단계에서 그대로 사용했다. 수율은 실질적으로 정량적이다. HPLC-순도(톨루엔 제외)는 99.0%였다.

[0121] **실시예 5:** *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물(화학식 V)의 제조

[0122] 실시예 4의 에틸 5-메톡시이소크로만-1-카복실레이트 톨루엔 용액 및 에틸렌 디아민(13.0mL)을 충전했다. 아세트산(0.30mL)을 첨가했다. 상기 혼합물을 97±3℃로 가온했다. 상기 혼합물을 97±3℃에서 5시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 10 내지 20℃로 냉각시켰다. 톨루엔(70mL) 및 물(110mL)을 10 내지 20℃에서 첨가했다. 아세트산(19mL)을 10 내지 20℃에서 점진적으로 첨가했다. 상기 혼합물을 80±3℃로 가열하고, 80±3℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 상들을 분리하고 톨루엔 상을 분리했다. 50% NaOH(21ml)를 45±5℃에서 천천히 첨가했다. 상기 혼합물을 10±5℃로 천천히(2 내지 3시간) 냉각시키고, 10±5℃에서 약 2시간 동안 교반했다. 결정성 화합물을 여과하고 물(2*20mL)로 세척했다. 상기 화합물을 20±5℃에서 감압하에 건조시켰다. 수율은 14.0g(82%)이었다. HPLC-순도는 99.5%였다.

[0123] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.55 ppm 4 H (s broad), 2.75-2.85 ppm 4 H (m), 3.20-3.30 1 H (m), 3.32-3.42 ppm 1 H (m), 3.77-3.86 ppm 4 H (m+s), 4.20-4.28 ppm 1 H (m), 5.17 ppm 1 H (s), 6.76 ppm 1 H (d), 6.94 ppm 1 H (s), 7.17 ppm 1 H (tr), 7.33 ppm 1 H (d).

^{13}C-NMR: 22.8, 41.5, 41.9, 55.4, 63.9, 77 ($CDCl_3$ **아래**), 108.5, 117.8, 121.9, 126.7, 133.3, 156.6, 171.0.

[0124] **실시예 6:** 2-(5-메톡시이소크로만-1-일)-4,5-디하이드로-1H-이미다졸 하이드로젠설페이트(화학식 Ia)

[0125] *N*-(2-아미노에틸)-5-메톡시이소크로만-1-카복스아미드 1수화물(12g) 및 크실렌(60mL)을 충전했다. 황산 93%(0.3ml)를 첨가했다. 헥사메틸디실라잔(26mL)을 첨가했다. 상기 혼합물을 122℃로 가열하고, 122±3℃에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물을 냉각시켰다. 물(60mL) 및 30% HCl(14mL)을 40±5℃에서 천천히 첨가했다. 상기 혼합물을 60±3℃로 가열하고, 60±3℃에서 2시간 동안 교반했다. 상들을 분리하고 유기상을 분리제거했다. 메틸렌 클로라이드(80mL)를 수상에 첨가했다. 50% NaOH(14ml)를 20±5℃에서 점진적으로 첨가했다. 상들을 분리했다. 수상을 분리제거했다. 물(30mL)을 유기상에 첨가했다. 상기 혼합물을 수 분 동안 교반했다. 상들을 분리했다. 수상을 분리제거했다. 에탄올(80ml), 물(15ml) 및 황산 93%(2.4ml)를 메틸렌 클로라이드 용액에 첨가했다. 메틸렌 클로라이드를 상압하에 증류제거했다. 에탄올-물 용액을 70±5℃로 냉각시키고, 에탄올(42mL)을 첨가했다. 상기 용액을 실온으로 냉각시켰다. 냉각 동안 씨드 결정을 첨가했다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 상기 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 약 4시간 동안 교반했다. 결정성 화합물을 여과하고, 차가운 에탄올(20mL)로 세척한 후, 60 내지 70℃에서 감압하에 건조했다. 수율은 11.07g(74.9%)였다. HPLC-순도는 99.9%였다.

[0126] ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 2.6-2.8 ppm 2 H (m), 3.82 ppm 3 H (s), 3.89 ppm 4 H (s), 3.8-3.9 ppm 1 H (m), 4.1-4.2 ppm 1 H (m), 5.78 ppm 1 H (s), 6.82 ppm 1 H (d), 6.99 ppm 1 H (d), 7.28 ppm 1 H (tr), 9.1-10.8 ppm 3 H (s+s, broad).

^{13}C-NMR: 22.2, 44.8, 55.9, 63.6, 69.6, 110.4, 117.1, 122.7, 127.8, 130.9, 157.0, 169.8.

[0127] 당업자는 본원 명세서에 개시된 양태들이 본 발명의 개념을 벗어나지 않고 변형될 수 있는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한 본 발명이 개시된 특정 양태들로 제한되지 않고, 본 발명의 범위 내에 있는 양태들의 변형도 포함하도록 의도되는 것을 이해한다.