(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0046290
(43) 공개일자 2020년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0127214
(22) 출원일자 2018년10월24일
심사청구일자 2018년10월24일

(71) 출원인
하나제약 주식회사
경기도 화성시 향남읍 제약단지로 13-39
(72) 발명자
백기선
경기도 화성시 향남읍 상신하길로355번길 19-8
유지혜
경기도 수원시 권선구 금곡로140번길 73(호매실동, 칠보마을9단지)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 9 항

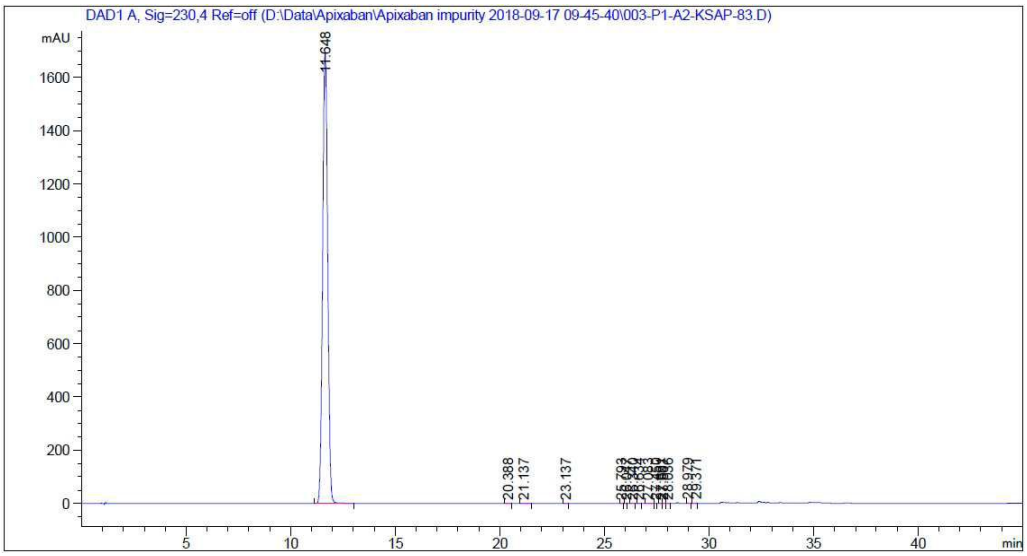
(54) 발명의 명칭 **아픽사반의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 아픽사반의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법에 따르면 고가의 시약이나 용매들을 사용하지 않기 때문에 경제적이다. 또한, 특수한 조건이나 복잡한 공정이 없고, 위험한 시약이나 용매를 사용하지 않기 때문에 산업적으로 대량생산이 용이하다. 또한, 아픽사반 합성의 최종 단계 및 정제 과정에서 유독성 용매를 사용하지 않기 때문에 잔류용매의 위험없이 고순도의 아픽사반을 안정적이면서 고수율로 제조할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 7/02 (2018.01)
(72) 발명자
강성구
경기도 안산시 상록구 오목로4안길 12(본오동)
조영우
서울특별시 송파구 중대로 121(가락동, 송파롯데캐슬파인힐)

명 세 서

청구범위

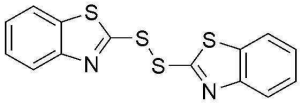
청구항 1

1) 포스핀 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 유기용매의 존재 하에 반응시키는 단계;

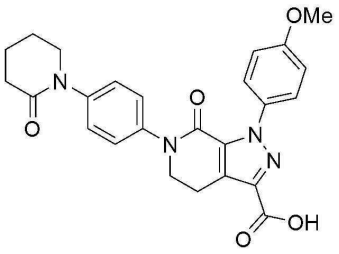
2) 상기 반응물에 하기 화학식 3의 화합물을 첨가하고 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및

3) 상기 화학식 4의 화합물을 아미드화 반응시키는 단계;를 포함하는, 아픽사반의 제조방법.

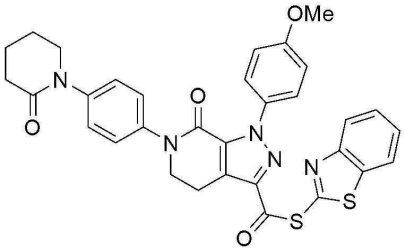
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 포스핀 화합물은 트리알킬포스핀, 트리알릴포스핀, 트리알킬포스파이트, 트리알릴포스파이트 및 트리페닐포스핀으로 이루어진 군에서 선택된 1종인 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 포스핀 화합물은 화학식 2의 화합물에 대하여 2 내지 4 당량으로 가하여 반응시키는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

1) 단계의 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세톤, 아세트산에틸, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세트산이소프로필, 테트라하이드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드,

아세토니트릴, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤 및 디메틸설폭사이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 또는 2종 이상의 혼합 용매인 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

1) 단계의 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

2) 단계의 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

3) 단계의 아미드화 반응은 화학식 4의 화합물에 대하여 5 내지 30 당량(eq)의 무수 암모니아, 암모니아수 또는 암모늄염을 가하여 수행되는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

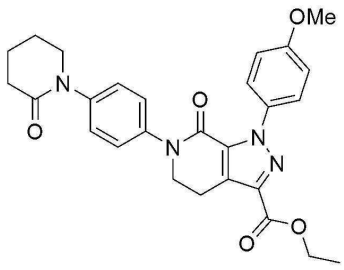
3) 단계의 아미드화 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 유기용매의 존재 하에 수산화나트륨과 반응시켜 얻는 것을 특징으로 하는 아픽사반의 제조방법.

[화학식 6]



발명의 설명

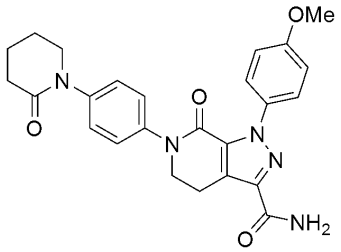
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 아픽사반의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아픽사반은 하기 화학식 1의 구조를 갖는 공지의 화합물이다.

[0003] [화학식 1]



[0004]

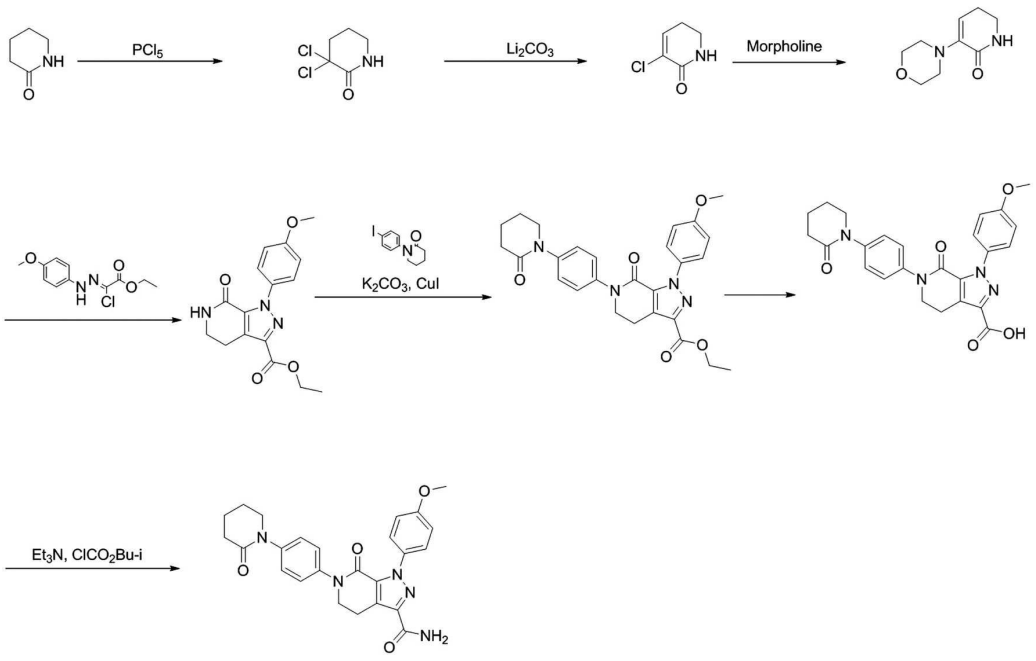
[0005] 아픽사반의 화학명은 4,5,6,7-테트라히드로-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (CAS 명칭) 또는 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-[4-(2-옥소-1-피페리디닐)페닐]-4,5,6,7-테트라히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드 (IUPAC 명칭)이다.

[0006] 아픽사반은 Bristol-Myers Squibb사에 의해 개발된 항응혈성 및 항혈전성 Xa인자 저해제이며, 항혈전제의 사용을 필요로 하는 다양한 적응증에서 경구 투여용으로 개발되고 있다. 아픽사반은 상표명 에리퀴스(등록상표)로서 시판되고 있다.

[0007] 현재까지 아픽사반은 몇 개의 합성 방법이 알려져 있다. 아픽사반은 Bristol-Myers Squibb사에 의한 유럽 등록특허 제1427415호에 의해 처음으로 개시되었고, 당해 특허에는 아픽사반 및 이의 제조방법이 기재되어 있다. 상기 특허에 기재되어 있는 방법은 아픽사반을 제조하기 위한 다수의 공정을 수반해, 수율이 매우 낮을 뿐만 아니라 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하지 않으면 안되어 공업 규모에서는 적합하지 않는 방법이었다. 또한 이 방법은 긴 반응 시간 및 독성이 있는 용매(의약품에서의 사용을 피해야 하는 것이어 제한되는 용매) 사용을 제시하는 단점이 있다.

[0008] 또한, Bristol-Myers Squibb사에 의한 특허문헌 2(WO2003-049681)에서는 두 가지 경로의 아픽사반 합성 방법을 개시하고 있다. 먼저, 상기 문헌에서 개시하고 있는 하기 반응식 1은 카르복시산을 아마이드로 전환시켜 아픽사반을 제조하는 방법으로서, 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복시산 무수물을 형성하여 반응을 진행하는 방법을 나타내고 있다. 이 반응공정에서는 가격이 비싼 요오드화물을 사용하므로 상업적으로 용이하지 않은 단점이 있다. 또한, 저온에서 반응을 진행해야 하는 점, 수분에 민감한 점 등 반응조건이 까다로운 단점이 있다.

[0009] [반응식 1]

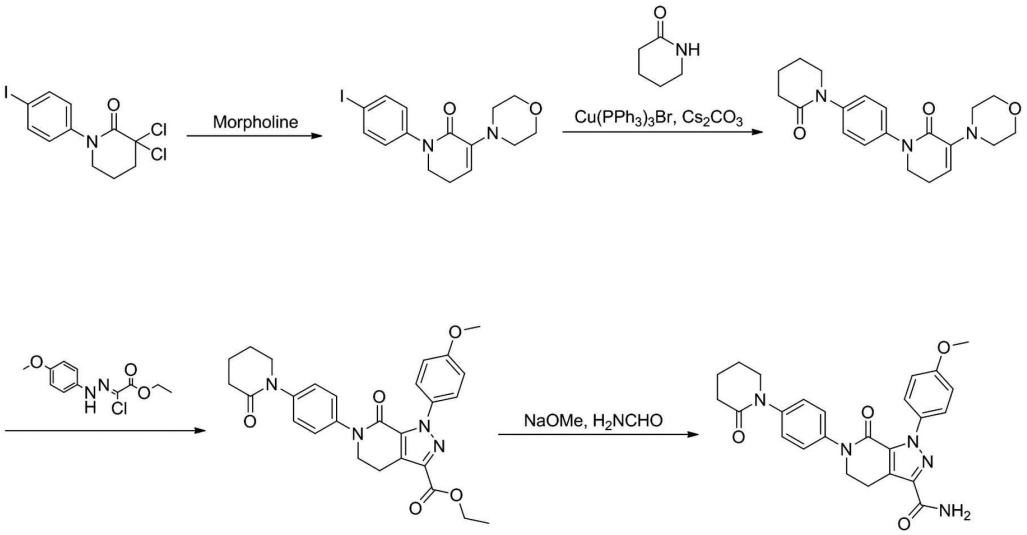


[0010]

[0011] 또한, 상기 문헌에서 개시하고 있는 하기 반응식 2에서는 에스테르를 아마이드로 전환시켜 아픽사반을 제조하는 방법을 개시하고 있다. 상기 방법에 의하면 가격이 비쌀 뿐만 아니라 작업자의 안전에 위험을 끼칠 수 있는 소

듐메톡사이드와 포름알데히드를 사용하므로 상업적으로 용이하지 않은 단점이 있다. 또한, 상기 문헌에서 개시하고 있는 바와 같은 브로모트리스(트리페닐포스핀)쿠퍼(I)의 사용은 중금속인 구리가 최종산물에 잔류할 수 있으며 유독한 가스가 생성될 수 있다.

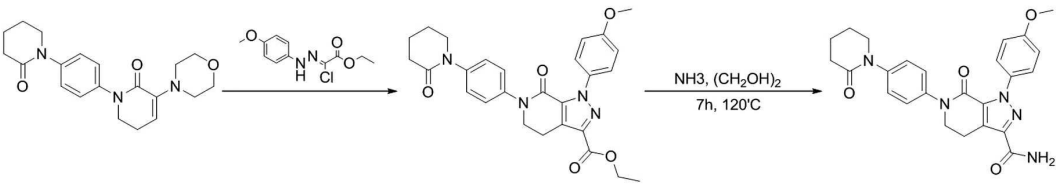
[0012] [반응식 2]



[0013]

[0014] 비특허문헌 1에서 개시하고 있는 하기 반응식 3에서는 에스테르를 아마이드로 전환시켜 아픽사반을 제조하는 방법으로서, 특히 고온, 고압조건이 요구된다. 이와 같이 고온, 고압조건이 요구되는 경우 특수 생산설비를 필요로 하기 때문에 상업적으로 용이하지 않은 단점이 있다. 또한, 상기 문헌에 개시된 바와 같이 에틸-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트로부터 아픽사반을 합성할 경우 acid impurity가 생성되어 정제가 어려운 단점이 있다. 또한, 상기 문헌에서 개시하고 있는 바와 같이 에틸렌글리콜을 사용하는 경우 에틸렌글리콜의 끓는점이 높아 이를 완벽하게 제거할 수 없어 대량생산 공정에서 사용하기 부적합하다.

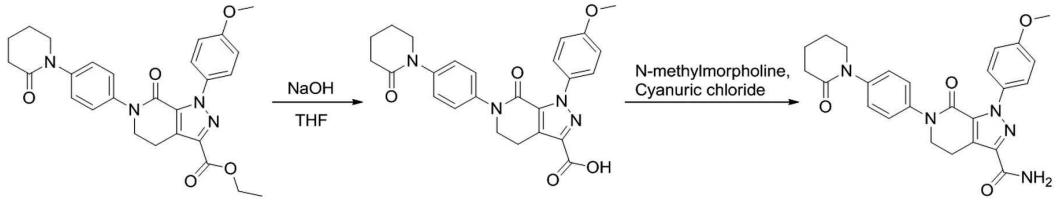
[0015] [반응식 3]



[0016]

[0017] 특허문헌 6에 개시된 하기 반응식 4에 의하면 염화사이아누르를 사용하여 카르복시산을 아마이드로 전환시켜 아픽사반을 합성하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법은 반응성은 좋을 수 있으나, 생성되는 부산물로 인해 독성 및 공해가 유발될 수 있고, 수분에 민감하여 대량생산에 용이하지 않다.

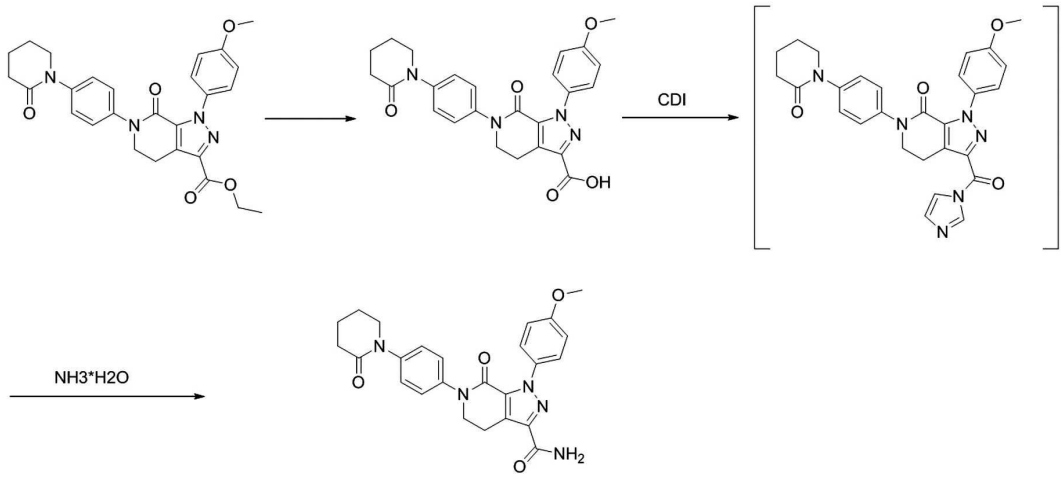
[0018] [반응식 4]



[0019]

[0020] 특허문헌 7에 개시된 하기 반응식 5에 의하면, 1,1'-카보디이미다졸을 사용하여 아픽사반을 합성하는 방법이 개시되어 있다. 이 방법은 카르복시산을 아마이드로 전환시켜 아픽사반을 합성하는 방법이지만, 1,1'-카보디이미다졸 역시 가격이 비싸 상업적으로 용이하지 않은 단점이 있다.

[0021] [반응식 5]



[0022]

[0023] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 종래 방법들의 단점을 해소하고 고가의 시약 및 특수한 생산 설비 없이 경제적이고 효율적이면서 고순도, 고수율로 아픽사반을 제조할 수 있는 방법을 발명하고자 연구를 수행하였으며, 2-벤조티아졸릴-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트로부터 아픽사반을 제조하면 생성된 부산물의 제거가 용이하고, 종래 방법들의 단점을 개선하여 대량생산이 용이한 것을 발견하고, 이를 활용한 아픽사반의 제조방법을 완성하기에 이르렀다.

선행기술문헌

특허문헌

[0024] (특허문헌 0001) WO 2003026652 A

(특허문헌 0002) WO 2003049681 A

(특허문헌 0003) WO 2007001385 A

(특허문헌 0004) WO 2010030983 A

(특허문헌 0005) WO 2012168364 A

(특허문헌 0006) EP 3228619 A

(특허문헌 0007) CN 104045637 B

(특허문헌 0008) CN 104844593 A

비특허문헌

[0025] (비특허문헌 0001) J. Med. Chem. 2007, 50, 5339-5356 5339.

발명의 내용

해결하려는 과제

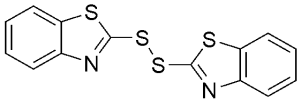
[0026] 본 발명의 목적은 선행기술들의 단점을 극복하고, 경제적이고 효율적이면서도 간단한 공정으로 산업적으로 대량생산이 용이한 고순도, 고수율 아픽사반의 제조방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

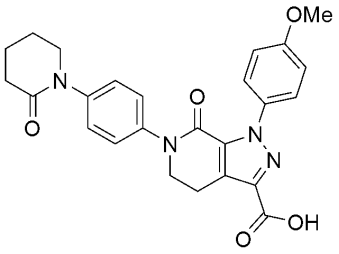
[0027] 상기한 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 1) 포스핀 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 유기용매의 존재 하에

반응시키는 단계; 2) 상기 반응물에 하기 화학식 3의 화합물을 첨가하고 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및 3) 상기 화학식 4의 화합물을 아미드화 반응시키는 단계;를 포함하는, 아픽사반의 제조방법을 제공한다.

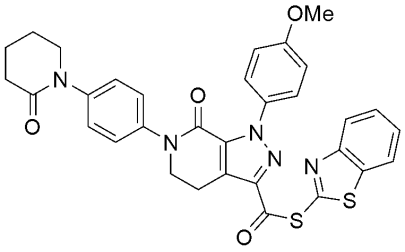
[0028] [화학식 2]

[0029] 

[0030] [화학식 3]

[0031] 

[0032] [화학식 4]

[0033] 

[0034] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 포스핀 화합물은 트리알킬포스핀, 트리알릴포스핀, 트리알킬포스파이트, 트리알릴포스파이트 및 트리페닐포스핀으로 이루어진 군에서 선택된 1종일 수 있다.

[0035] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 포스핀 화합물은 화학식 2의 화합물에 대하여 2 내지 4 당량으로 가하여 반응시킬 수 있다.

[0036] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 1) 단계의 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세톤, 아세트산에틸, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세트산이소프로필, 테트라하이드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤 및 디메틸설폭사이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 또는 2종 이상의 혼합 용매일 수 있다.

[0037] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 1) 단계의 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다.

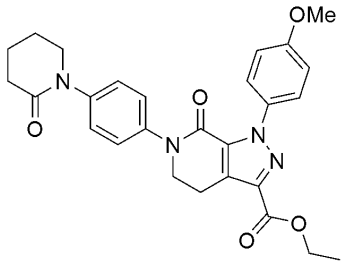
[0038] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 2) 단계의 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다.

[0039] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 3) 단계에서의 아미드화 반응은 화학식 4의 화합물에 5 내지 30 당량(eq)의 무수 암모니아, 암모니아수 또는 암모늄염의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0040] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 3) 단계의 아미드화 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다.

[0041] 본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 유기용매의 존재 하에 수산화나트륨과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0042] [화학식 6]



[0043]

발명의 효과

[0044] 본 발명의 방법에 따르면 고가의 시약이나 용매들을 사용하지 않기 때문에 경제적이다. 또한, 특수한 조건이나 복잡한 공정이 없고, 위험한 시약이나 용매를 사용하지 않기 때문에 산업적으로 대량생산이 용이하다. 또한, 아픽사반 합성의 최종 단계 및 정제 과정에서 유독성 용매를 사용하지 않기 때문에 잔류용매의 위험없이 고순도의 아픽사반을 안정적이면서 고수율로 제조할 수 있다.

도면의 간단한 설명

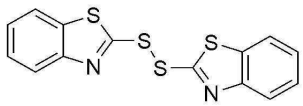
[0045] 도 1은 본 발명의 방법에 의해 제조된 아픽사반의 HPLC 분석 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

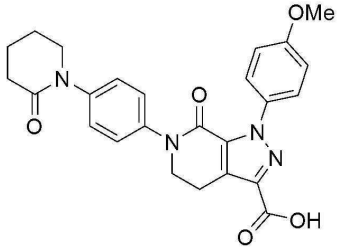
[0047] 본 발명은 1) 포스핀 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 유기용매의 존재 하에 반응시키는 단계; 2) 상기 반응물에 하기 화학식 3의 화합물을 첨가하고 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및 3) 상기 화학식 4의 화합물을 아미드화 반응시키는 단계;를 포함하는, 아픽사반의 제조방법을 제공한다.

[0048] [화학식 2]



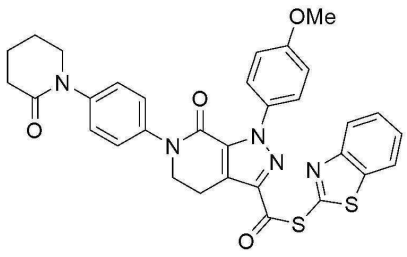
[0049]

[0050] [화학식 3]



[0051]

[0052] [화학식 4]



[0053]

[0054] 먼저, 1) 단계는 포스핀 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 유기용매의 존재 하에 반응시키는 단계이다.

[0055] 상기 포스핀 화합물은 트리알킬포스핀, 트리알릴포스핀, 트리알킬포스파이트, 트리알릴포스파이트 및 트리페닐

포스핀으로 이루어진 군에서 선택된 1종일 수 있으며, 트리페닐포스핀인 것이 바람직하다.

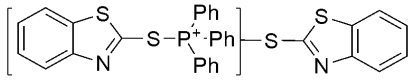
[0056] 상기 포스핀 화합물은 화학식 2의 화합물에 대하여 2 내지 4 당량으로 가하여 반응시킬 수 있다. 상기 화학식 2의 화합물은 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)일 수 있다.

[0057] 상기 유기용매는 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 아세톤, 아세트산에틸, 메탄올, 에탄올, 이소프로필알콜, 아세트산이소프로필, 테트라하이드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤 및 디메틸설폭사이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 또는 2종 이상의 혼합용매일 수 있다.

[0058] 상기 반응은 -20 내지 80 ℃에서 0.5 내지 5 시간 동안 수행될 수 있다.

[0059] 상기와 같이, 포스핀 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 유기용매의 존재 하에 반응시키는 경우 하기 화학식 7로 표시되는 벤조티아졸 포스핀염이 생성될 수 있다.

[0060] [화학식 7]

[0061] 

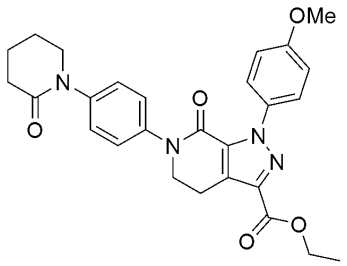
[0062] 2) 단계는 상기 1) 단계에서의 반응물에 하기 화학식 3의 화합물을 첨가하고 반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0063] 상기 반응은 -20 내지 80 ℃, 바람직하게는 15 내지 40 ℃에서 0.5 내지 5 시간, 바람직하게는 1 내지 1.5 시간 동안 수행될 수 있다.

[0064] 상기 화학식 3의 화합물은 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복시산일 수 있다. 상기 화학식 4의 화합물은 2-벤조티아졸릴-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트일 수 있다.

[0065] 한편, 상기 화학식 3의 화합물은 하기 화학식 6의 화합물을 유기용매의 존재 하에 수산화나트륨과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0066] [화학식 6]

[0067] 

[0068] 상기 화학식 6의 화합물은 에틸-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트일 수 있다.

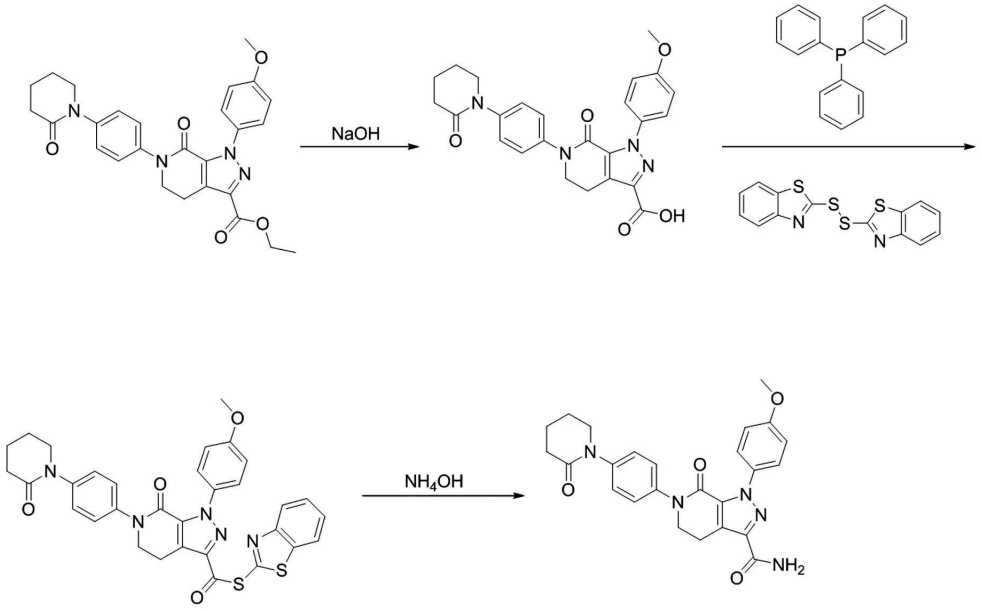
[0069] 또한, 상기 3) 단계는 상기 2) 단계에서 제조된 화학식 4의 화합물을 아미드화 반응시키는 단계이다.

[0070] 상기 아미드화 반응은 화학식 4의 화합물에 5 내지 30 당량(eq), 바람직하게는 5 내지 15 당량의 무수 암모니아, 암모니아수 또는 암모늄염의 존재하에서 수행될 수 있다.

[0071] 또한, 상기 아미드화 반응은 -20 내지 80 ℃, 바람직하게는 15 내지 40 ℃에서 0.5 내지 5 시간, 바람직하게는 1 내지 1.5 시간 동안 수행될 수 있다.

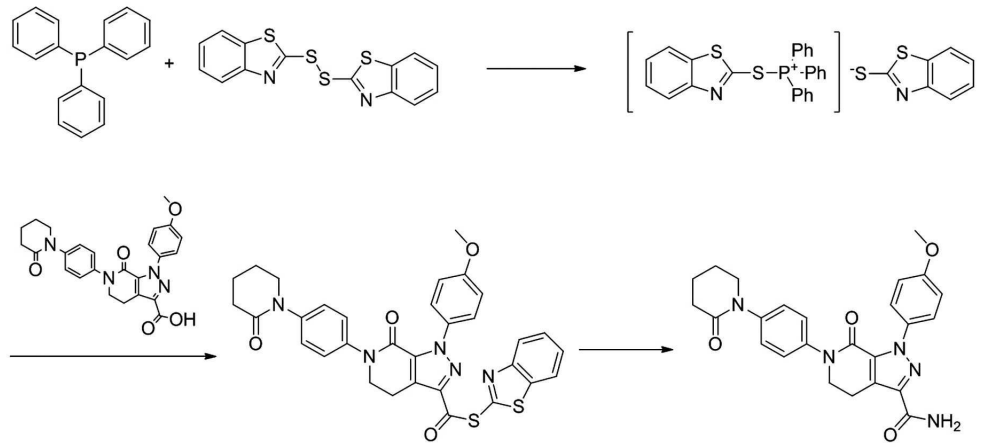
[0073] 본 발명에 따른 바람직한 아픽사반의 제조 과정을 하기 반응식 6 및 7에 나타내었다.

[0074] [반응식 6]



[0075]

[0076] [반응식 7]



[0077]

[0078] 참고로, 상기 반응식 6의 출발물질(화학식 6)은 아픽사반의 주요 중간체로 공지된 화합물로서, 상업적으로 입수가 용이한 화합물이다.

[0079] 상기 방법을 통해 제조된 생성물은 후처리 반응(work up) 과정 후 반응 용매를 감압하에 농축하여 제거하고 혼합 유기용매를 사용하여 결정화할 수 있으며, 상기 혼합 유기용매는 아세트산에틸 및 클로로포름의 혼합용매인 것이 바람직하다.

[0080] 본 발명에 따른 제조방법은 기존 선행 기술들의 제조 방법상 존재하는 고가의 금속촉매를 요구하는 공정, 고압반응을 위한 특수 생산 설비를 사용해야 하는 공정, 또는 작업자의 안전에 영향을 끼치는 위험한 공정을 포함하고 있지 않다. 또한, 본 발명의 방법에 따르면, 실온에서 단시간에 아픽사반을 90% 이상의 높은 수율과 99.9% 이상의 고순도로 얻을 수 있다.

[0081] 이하, 본 발명에 따른 아픽사반의 제조방법에 대해 실시예 및 비교예를 들어 상세히 설명하기로 한다.

[0082] **<실시예>**

[0083] 실시예 1. 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복시산(화학식 3)의 제조

[0084] 에틸-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트(화학식 2) 135g을 디클로로메탄 675ml, 메탄올 675ml에 현탁시켰다. 반응혼합물에 수산화

나트륨 22.11g을 넣고 60ㅁ5℃에서 2시간 교반하였다. 반응혼합물을 0℃로 냉각하고 1N-HCl 120ml을 적가하여 pH를 2~3으로 조절하였다. 반응혼합물을 농축한 후, 정제수 1L를 투입하여 상온에서 2시간 교반 후 여과하여 표제 화합물 115g (수율 : 90%)을 얻었다.

[0085] 실시예 2. 2-벤조티아졸릴-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트(화학식 4)의 제조

[0086] 트리페닐포스핀 86g, 2,2'-디티오비스(벤조티아졸)(화학식 5) 108g을 디클로로메탄 500mL에 현탁시켜 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응혼합물에 1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복시산(화학식 3) 50g 투입 후, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응종결 후, 물 1.4L를 투입하여 MC층을 추출하였다. 무수황산마그네슘으로 건조 및 여과 후 여액을 감압농축하였다. 농축잔사에 아세톤 100mL, 이소프로필알코올 540mL를 넣어 재결정하여 표제화합물 62g (수율 : 94%)을 얻었다.

[0087] 1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.35 (dd, 4H), 6.98 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.93 (m, 4H)

[0088] 실시예 3. 아픽사반의 제조

[0089] 2-벤조티아졸릴-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트(화학식 4) 1.4kg을 디클로로메탄 10L에 현탁시켰다. 반응혼합물에 암모니아수 309ml 투입 후 실온에서 1시간 교반하였다. 반응종결 후, 반응혼합물에 정제수 10L를 넣어 유기층을 추출하였다. 추출한 유기층에 3N-HCl 300ml을 투입하여 수층을 분리하였다. 분리한 수층에 2N-NaOH 100ml를 투입하여 pH를 7.5ㅁ0.5로 조절하였다. 추출한 유기층을 황산마그네슘무수물로 건조 및 여과 후 여과 여액을 감압농축하였다. 농축잔사에 아세트산에틸 1.7L, 클로로포름 4.8L를 넣어 재결정하여 표제화합물 0.9kg (수율 : 90%)을 얻었다.

[0090] 수득된 합성물을 HPLC를 통해 분석하여 도 1에 나타내었다. HPLC 분석에 사용된 컬럼은 XBridge BEH C18이고, 유속은 1.0 ml/min, 검출기는 자외선흡수광도계(측정파장:230nm)를 사용하여 분석하였다. 이동상A는 인산완충액(pH4.0)을 사용하고, 이동상B는 아세토니트릴을 사용하였다. 희석액은 50% 아세토니트릴을 사용하였다.

[0091] 1H-NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 7.49 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (t, 3H), 3.39 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.93 (m, 4H)

[0092] HPLC : 99.95%

[0093] **<비교예>**

[0094] 비교예 1. 아픽사반의 제조 (Sealed tube 이용)

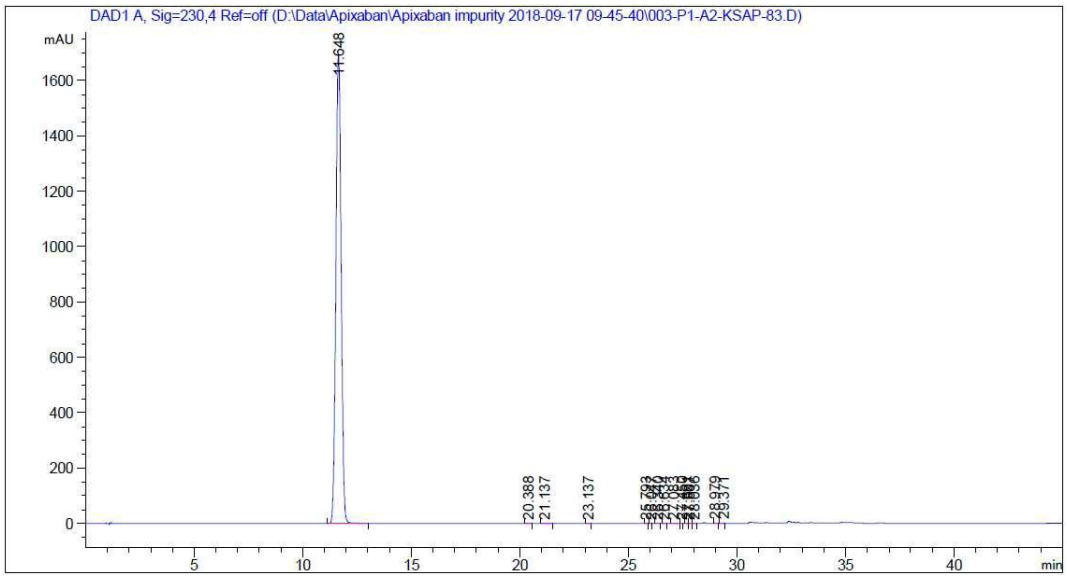
[0095] Sealed tube에서 에틸-1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-2-옥소피페리딘-1-일)페닐-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카복실레이트(화학식 2) 10g을 5% 암모니아 에틸렌글리콜 용액 80ml에 현탁시켜 120℃에서 4시간 교반하였다. Mc:MeOH=10:1에서 컬럼크로마토그래피를 실시하여 표제 화합물 6.3g (수율:63%)을 얻었다.

[0096] HPLC : 98% 이상

[0097] 비록 본 발명이 상기에 언급된 바람직한 실시예로서 설명되었으나, 발명의 요지와 범위로부터 벗어남이 없이 다양한 수정이나 변형을 하는 것이 가능하다. 또한, 첨부된 특허청구범위는 본 발명의 요지에 속하는 이러한 수정이나 변형을 포함한다.

도면

도면1


DAD1 A, Sig=230,4 Ref=off (D:\Data\Apixaban\Apixaban impurity 2018-09-17 09-45-40\003-P1-A2-KSAP-83.D)
mAU
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
11.648
20.388
21.137
23.137
28.979
29.371
5
10
15
20
25
30
35
40
min