



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년05월16일
(11) 등록번호 10-1144600
(24) 등록일자 2012년05월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 403/14* (2006.01)
C07D 235/24 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0121209
(22) 출원일자 2009년12월08일
심사청구일자 2009년12월08일
(65) 공개번호 10-2011-0064545
(43) 공개일자 2011년06월15일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020090086615 A

(73) 특허권자
일양약품주식회사
경기도 용인시 기흥구 하갈로 110 (하갈동)
(72) 발명자
김동연
서울특별시 송파구 가락2동 극동아파트 3-303
신재수
서울특별시 서초구 잠원동 56-3 잠원한신아파트
3동 507호
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
이종승, 권형중, 양석주, 김문재

전체 청구항 수 : 총 9 항

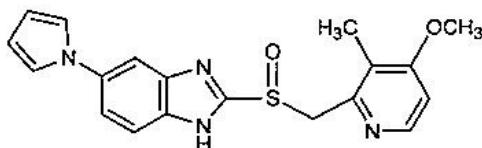
심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 일라프라졸의 결정형 A, B의 제조방법 및 이들 결정형의 변환방법

(57) 요약

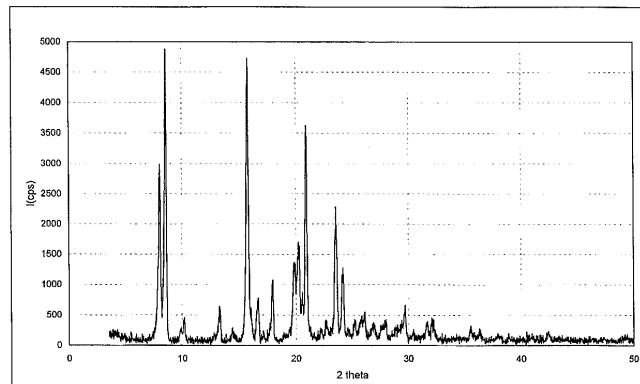
본 발명은 하기 화학식 1의 일라프라졸의 결정형 A, B의 신규한 제조방법 및 이들 결정형의 변환에 관한 것이다. 상세하게는, 본 발명은 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조한 후 유기용매(단일용매 또는 혼합용매)를 가지고 산으로 중화하여 고순도의 결정형 A를 얻는 방법과, 일라프라졸을 유기용매(단일용매 또는 혼합용매)를 사용하여 유연물질을 제거함으로써 고순도의 결정형 B를 얻는 방법, 및 결정형 A에서 결정형 B 또는 결정형 B에서 결정형 A로의 변환방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



(일라프라졸)

대표도



(72) 발명자

이준연

경기도 수원시 영통구 월드컵로193번길 23 (원천동)

조귀형

경기도 화성시 기산동 464 행림마을 래미안1차아파트 108동 304호

박성태

경기도 용인시 기흥구 지삼로198번길 2 (지곡동)

김정우

경기도 용인시 기흥구 덕영대로2077번길 20, 신일아파트 201동 1502호 (영덕동)

남상돈

경기도 화성시 반송동 80번지 시범다은마을 월드반도아파트 332동 802호

김희연

경기도 용인시 수지구 상현동 110번지 광교 힐스테이트 216동 1401호

특허청구의 범위

청구항 1

1) 무기염기 및 반응용매 하에 일라프라졸로부터 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계; 및

2) 생성된 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 반응용매 하에 산으로 중화시켜 일라프라졸의 결정형 A를 제조하는 단계를 포함하는, 일라프라졸의 결정형 A의 제조방법으로서,

상기 1) 단계의 무기염기가 리튬, 티타늄, 바륨, 아연, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬을 포함하고,

상기 1) 단계 및 2) 단계의 반응용매가 각각 메탄올, 에탄올, 프로판올, 크실렌, 톨루엔, 테트라히드로퓨란, 1,2-디클로로에탄, 아세톤, 에테르, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디메틸설폐사이드 및 디메틸포름아미드로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것이며,

상기 2) 단계의 산이 염화아세트산, 벤조산, 부틸산, 황산, 염산, 인산, 질산, 과염소산, 포름산, 초산, 프로피온산, 숙신산, 살리실산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 에틸렌술폰산, 톨루엔술폰산, 나프틸술폰산, 설파닐산, 히드로겐벤젠술폰산 및 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 것인, 일라프라졸의 결정형 A의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 1) 단계 후에, 이종의 무기염을 첨가시켜, 이종의 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 일라프라졸의 결정형 A의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 무기염이 리튬, 티타늄, 바륨, 아연, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 스트론튬을 포함하는 것인 제조방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 1) 단계의 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조시 온도가 0 내지 150 °C 이고, 1 내지 48시간 교반하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

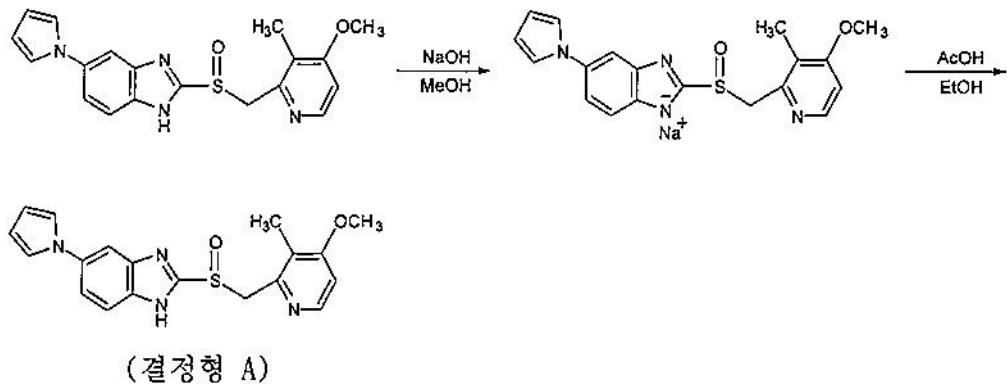
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 2) 단계의 일라프라졸의 결정형 A를 제조시 온도가 0 내지 150 °C 이고, 1 내

지 6시간 교반하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 반응식 4의 제조방법:

[반응식 4]



청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

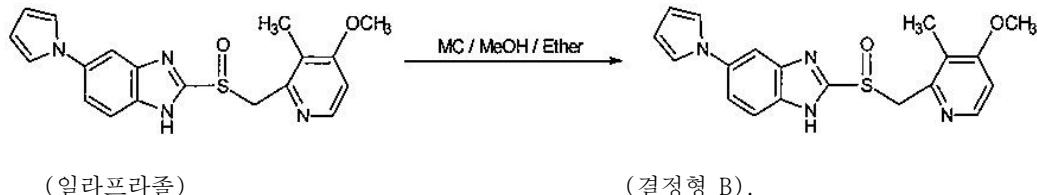
청구항 17

삭제

청구항 18

하기 반응식 5의 일라프라졸의 결정형 B의 제조방법:

[반응식 5]



청구항 19

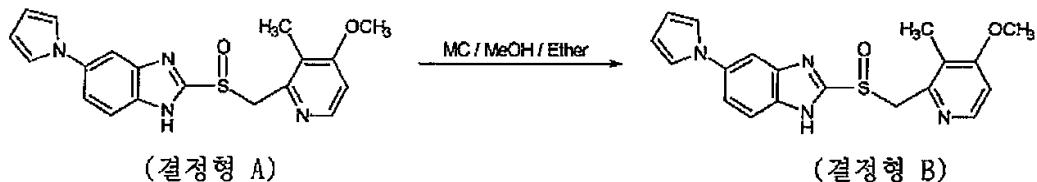
삭제

청구항 20

작제

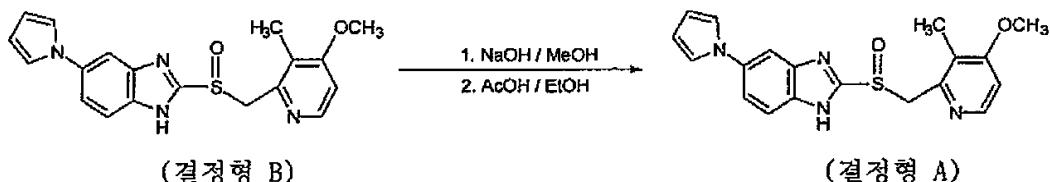
청구항 21

하기 반응식의, 일라프라졸의 결정형 A로부터 일라프라졸의 결정형 B를 제조하는 방법:



청구항 22

하기 반응식의, 일라프라졸의 결정형 B로부터 일라프라졸의 결정형 A를 제조하는 방법:



명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001]

본 발명은 일라프라졸의 결정형 A, B의 신규한 제조방법 및 이들 결정형의 변환에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

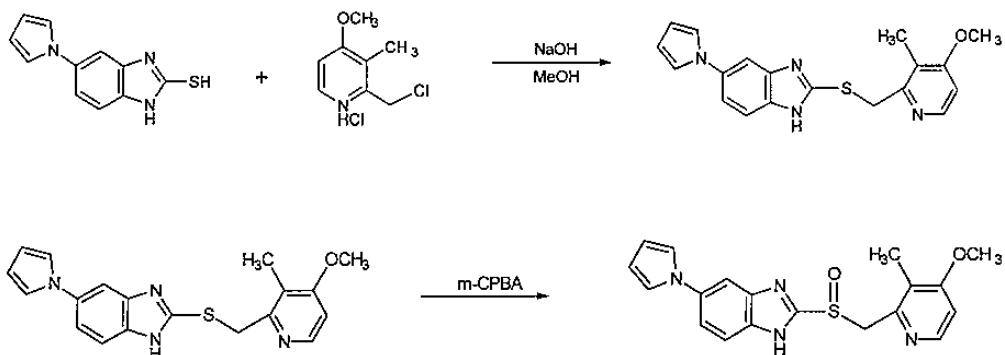
위·십이지장 궤양은 정신적 스트레스, 식습관, 자극성 음식의 섭취 등 다양한 원인에 의하여 발생되는 소화기 질환으로서 그 직접적 원인은 위산의 과다 분비로 인한 위점막의 손상에서 비롯된다. 따라서 그 치료제로는 위점막보호제, 위산을 중화시키기 위한 제산제, 항펩신제, 위산 분비를 억제하기 위한 항콜린제, 부교감신경 차단제 및 H_2 수용체 길항제 등이 있다. 근래에 들어서는 제산제나 중추신경 작용제 위궤양 치료제는 약효가 만족스럽지 못하고 장기 복용시 부작용 발생의 우려로 인하여 새로운 작용 기전의 위·십이지장 궤양 치료제인 H_2 수용체 길항제의 사용이 증가되고 있는 추세이다.

〔0003〕

또한 오메프라졸 등 PPI제제들은 기존의 H₂수용체 길항제인 시메티딘, 파모티딘 및 라니티딘등의 효과를 훨씬 능가하는 우수한 항궤양 효과가 입증되어 각종 제형으로 개발되어 널리 사용되고 있다. 한편 본원 발명의 발명자들은 신규한 PPI화합물을 개발하기 위하여 오랫동안 연구하여온 결과 기존의 PPI화합물에 비하여 부작용은 낮추고 높은 치료효과를 갖는 화합물인 일라프라졸을 발명하였으며, 동 발명을 한국(10-1994-3833호) 및 전세계에 특히 등록받은 바 있다. 하기 반응식 1은 일라프라졸의 일반적인 제조방법이다.

[0004]

[반응식 1]



(라세믹 일라프라졸)

[0005]

[0006]

약물은 결정형태에 따라 물리적 혹은 화학적 성질이 달라질 수가 있는데, 이러한 물리·화학적 성질들은 약의 적합한 복용형태, 제조공정의 최적화, 체내 흡수성에 큰 영향을 미칠 수가 있다. 또한 약의 개발과정에 있어서 고체 원료의 약품의 가장 적합한 결정형태의 발견은 개발시간과 비용을 줄여줄 수 있다. 국제 특허 공개 제 WO 2008/083333호에는 라세믹 일라프라졸의 결정다형과 그의 제조방법이 개시되어 있다. 이 중에서 라세믹 일라프라졸 결정형 A는 열역학적으로 가장 안정한 형태이고, 수분을 함유한 유기용매에 잘 용해되지 않지만 생체이용율(bioavailability)은 가장 좋아서 복용 형태로서 가장 적합하다고 설명하고 있다. 결정형 B는 Acetone/TEA와 같은 비양자성 용매(aprotic solvent)로부터 순수한 형태로 결정화할 수 있기 때문에 제조공정 상 정제할 수 있는 장점이 있기도 하다. 국제 특허 공개 제 WO 2008/083333호에 개시된 라세믹 일라프라졸 결정형 A, B의 XRPD 회절 패턴을 표 1, 표 2에 표시하였다.

[0007]

[표 1] 일라프라졸의 결정형 A의 XRPD 회절 패턴

Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0	Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0
7.5	11.7	5	25.1	3.5	6
8.0	11.1	51	25.6	3.5	4
8.5	10.4	42	25.8	3.5	5
9.4	9.4	3	26.0	3.4	7
13.2	6.7	12	26.8	3.3	10
15.4	5.7	17	27.4	3.3	4
15.7	5.6	100	27.7	3.2	11
16.0	5.5	9	28.9	3.1	6
16.6	5.3	6	29.2	3.1	7
17.8	5.0	19	29.6	3.0	11
18.9	4.7	3	30.3	2.9	5
19.7	4.5	26	31.6	2.8	10
20.0	4.4	71	32.0	2.8	14
20.9	4.3	76	35.5	2.5	6
21.2	4.2	4	35.8	2.5	4
22.5	3.9	4	36.1	2.5	6
23.0	3.9	5	36.3	2.5	6
23.5	3.8	79	37.8	2.4	5
24.1	3.7	33	38.9	2.3	4

[0008]

[표 2] 일라프라졸의 결정형 B의 XRPD 회절 패턴

Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0	Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0
3.7	23.9	4	21.2	4.2	34
6.0	14.8	4	22.0	4.0	29
6.8	12.9	100	22.7	3.9	10
9.1	9.7	9	23.2	3.8	11
11.8	7.5	6	23.6	3.8	30
12.1	7.3	5	24.1	3.7	26
12.6	7.0	26	24.4	3.6	14
14.8	6.0	9	25.5	3.5	34
15.8	5.6	44	26.7	3.3	5
18.1	4.9	21	27.2	3.3	8
19.4	4.6	13	27.8	3.2	7
20.2	4.4	12	29.1	3.1	7
20.7	4.3	6	31.4	2.8	5

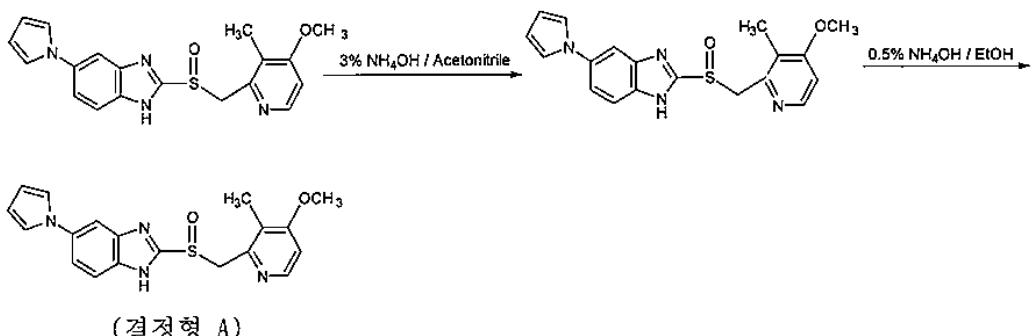
[0010]

또한 국제 특허 공개 제 2008/083333호에 개시된 일라프라졸의 결정형 A의 DSC Onset 온도는 167 °C (max 170 °C)이며, 일라프라졸의 결정형 B의 DSC Onset 온도는 159 °C (max 163 °C)로 표시되어 있다. 하기 반응식 2, 3

은 국제 특허 공개 제 2008/083333호에 개시된 일라프라졸의 결정형 A, B의 제조방법이다.

[0012]

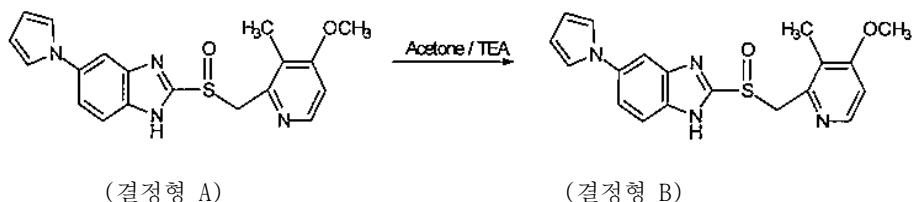
[반응식 2]



[0013]

[0014]

[반응식 3]



발명의 내용

해결하고자하는 과제

[0017]

상기 반응식 2에서 일라프라졸의 결정형 A의 제조방법은 1) 결정화시 사용되는 용매의 종류와 양이 많고, 2) 제조과정 중 여러 번 농축과정을 거쳐야 하는 복잡한 점이 있고, 3) 제약학적으로 요구되는 순도를 얻어 내기 어려우며, 4) 복잡한 결정화 과정으로 인한 순수한 일라프라졸의 결정형 A를 얻어 내는데 위험부담이 존재한다. 또한 선행기술의 경우 순도를 향상시키는 과정을 거칠 경우 수율 저하를 초래하며, 사용 용매의 양이 많으므로 비경제적이고 작업자의 건강에 악영향을 끼칠 수 있는 단점이 있다.

[0018]

상기 반응식 3에서 일라프라졸의 결정형 B의 제조방법은 1) 이미 결정형 A로 결정화된 것을 재처리하는 방법이므로 공정 중 결정형 B를 제조하는 방법이 필요하며, 2) 결정형 B를 얻기 위한 결정화 시간이 11일 동안 지속해야 하므로 시간활용에 비효율적이며, 3) 이미 결정화된 것을 사용하여 재처리를 진행할 경우 추가 사용용매가 필요하고, 처리 과정이 추가됨으로 수율 저하의 원인이 되므로 비경제적이다. 또한 대량생산에 적합하지 않아 균일한 결정형 B가 아닌 부분결정형 B이거나 불균일한 결정형으로 얻어지는 경우가 있다.

과제 해결수단

[0019]

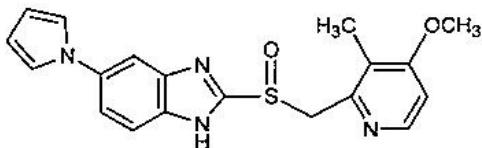
이에 본 발명은 앞서 설명한 바와 같은 종래기술의 문제점을 더욱 효율적으로 해결하기 위하여 제공된 것으로써, 본 발명은 기존 방법에 비해 산업적으로 수월한 공정이 적용되며 대량으로 일라프라졸로부터 순수한 결정형 A를 재현성있게 얻을 수 있으며, 일라프라졸로부터 대량 생산에 적합하며 균일한 결정형 B를 재현성있게 얻을 수 있다.

[0020]

이와 같이 본 발명은 기존의 제조방법에 비해 낮은 생산비용으로도 반응시간 단축과 고순도의 화합물을 수득할 수 있을 뿐만 아니라, 단축된 반응공정과 높은 수율을 나타내는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1의 일라프라졸의 결정형 A, B를 제조하는 방법 및 결정형의 변환 방법을 제공하는 것이다.

[0021]

[화학식 1]



[0022]

(일라프라졸)

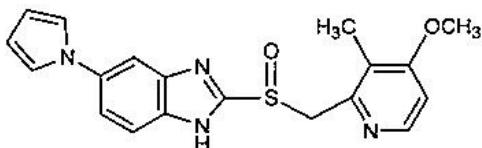
발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0024]

본 발명은 하기 화학식 1의 일라프라졸의 결정형 A, B의 제조방법 및 결정변환 방법을 제공한다.

[0025]

[화학식 1]



[0026]

(일라프라졸)

[0028]

본 발명의 일라프라졸의 결정형 A 제조방법은 1) 무기염기 및 반응용매 하에 일라프라졸로부터 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계; 및 2) 생성된 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 반응용매 하에 산으로 중화시켜 일라프라졸의 결정형 A를 제조하는 단계를 포함한다.

[0029]

본 발명의 일라프라졸의 결정형 A 제조방법에 있어서, 상기 1) 단계 후에, 이종(異種)의 무기염을 첨가시켜, 이종의 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0030]

본 발명에 있어서, 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계에서 사용될 수 있는 무기염기 또는 무기염은 리튬, 티타늄, 바륨, 아연, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및/또는 스트론튬을 포함할 수 있고, 바람직하게는 아연, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및/또는 스트론튬을 포함할 수 있으며, 보다 바람직하게는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및/또는 스트론튬을 포함할 수 있다.

[0031]

본 발명에 있어서, 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물을 제조하는 단계에서 사용될 수 있는 반응용매는 저급($C_1 \sim C_6$) 알칸올 및/또는 극성 용매를 사용할 수 있다. 사용가능한 바람직한 반응용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 크실렌, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 1,2-디클로로에탄, 아세톤, 에테르, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디메틸설포사이드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라하이드로퓨란, 아세톤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것이 될 수 있으며, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올 및/또는 프로판올을 사용할 수 있다.

[0032]

본 발명에 있어서, 상기 일라프라졸의 무기염 또는 이의 무기염 수화물의 제조시 온도는 특히 한정되는 것은 아니나, 0 내지 150 °C, 바람직하게는 0 내지 80 °C, 보다 바람직하게는 상온 내지 50 °C에서 혼합물을 임의로 교반하여 이를 수행할 수 있다. 또한 교반시간은 특히 한정되는 것은 아니나, 바람직하게는 1 내지 48시간 교반할 수 있다.

[0033]

본 발명에 있어서, 산으로 중화하여 일라프라졸의 결정형 A를 제조하는 단계에서 사용될 수 있는 산으로 염화아세트산, 벤조산, 부틸산, 황산, 염산, 인산, 질산, 과염소산, 포름산, 초산, 프로피온산, 숙신산, 살리실산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 히드록시에탄술폰산, 에틸렌술폰산, 톨루엔술폰산, 나프탈술폰산, 설파닐산, 히드로겐벤젠술폰산 및 주석산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것, 바람직하게는 염화아세트산, 벤조산, 부틸산, 황산, 염산, 인산, 질산, 과염소산, 포름산 및 초산으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것, 보다 바람직하게는 벤조산, 포름산 및/또는 초산을 사용할 수 있다.

[0034]

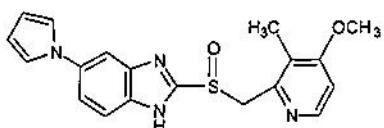
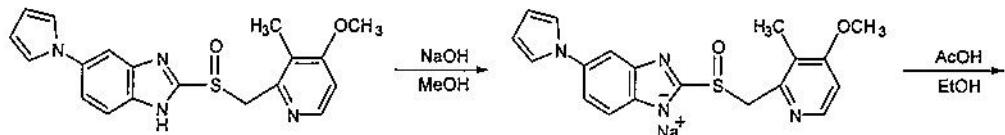
본 발명에 있어서, 상기 2) 단계의 일라프라졸의 결정형 A를 제조하는 단계에서 사용될 수 있는 반응용매는 저급($C_1 \sim C_6$) 알칸올 및/또는 극성 용매를 사용할 수 있다. 사용가능한 바람직한 반응용매는 메탄올, 에탄올, 프로

판올, 크실렌, 툴루엔, 테트라하이드로퓨란, 1,2-디클로로에탄, 아세톤, 에테르, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디메틸실록사이드, 디메틸포름아미드 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라하이드로퓨란, 아세톤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것이 될 수 있으며, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올 및/또는 프로판올을 사용할 수 있다.

[0035] 본 발명에 있어서, 상기 일라프라졸의 결정형 A를 제조시 온도는 특히 한정되는 것은 아니나, 0 내지 150 °C, 바람직하게는 0 내지 80 °C, 보다 바람직하게는 상온 내지 50 °C에서 혼합물을 임의로 교반하여 이를 수행할 수 있다. 또한 교반시간은 특히 한정되는 것은 아니나, 바람직하게는 1 내지 6시간 교반할 수 있다.

[0036] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 A의 제조방법의 바람직한 일례를 하기 반응식 4에 나타내었다.

[0037] [반응식 4]



(결정형 A)

[0038]

[0039] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 B의 제조방법에 있어서, 반응용매하에 일라프라졸로부터 일라프라졸의 결정형 B를 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

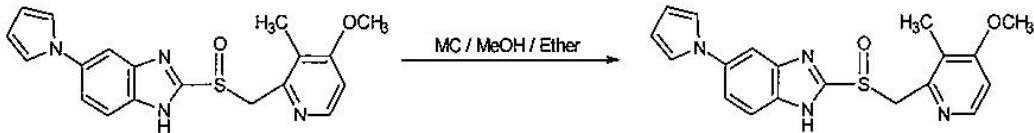
[0040] 본 발명에 있어서, 일라프라졸의 결정형 B를 제조하는 단계에서 사용할 수 있는 반응용매는 저급(C₁~C₆) 알칸올 및/또는 극성 용매를 사용할 수 있다. 사용가능한 바람직한 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 1,2-디클로로에탄, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아세톤, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 에틸아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것이 될 수 있으며, 보다 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 디에틸에테르, 에틸아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것이 될 수 있다.

[0041] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 B를 제조하는 단계에 있어서, 상기 반응용매에 안정화제를 추가로 첨가시켜 반응을 수행할 수 있다. 사용가능한 안정화제는 특히 한정되는 것은 아니나, 예컨대, 트리에틸아민, 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 트리메틸아민, 다이이소프로필에틸아민 및 피리딘으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 것을 사용할 수 있다.

[0042] 본 발명에 있어서, 상기 일라프라졸의 결정형 B를 제조시 온도는 특히 한정되는 것은 아니나, - 30 내지 150 °C, 바람직하게는 0 내지 150 °C, 보다 바람직하게는 0 내지 80 °C, 더욱 바람직하게는 상온 내지 50 °C에서 혼합물을 임의로 교반하여 이를 수행할 수 있다. 또한 교반시간은 특히 한정되는 것은 아니나, 바람직하게는 1 내지 6시간 교반할 수 있다.

[0043] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 B의 제조방법의 바람직한 일례를 하기 반응식 5에 나타내었다.

[0044] [반응식 5]



[0045]

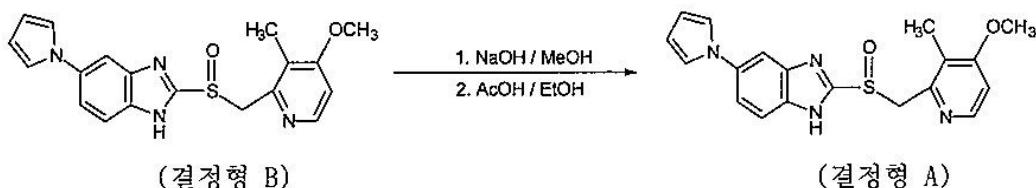
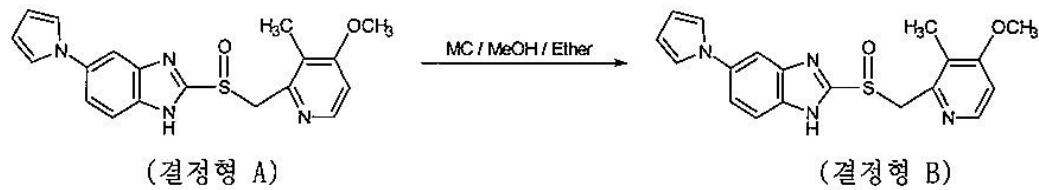
[0046] (일라프라졸) (결정형 B)

[0047] 본 발명의 상기 결정형 A 및 B의 제조방법에 있어서, 출발물질인 일라프라졸은 조(crude) 일라프로졸과 같은 결정화되지 않은 일라프라졸 등이 될 수 있다.

[0048] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 변환에 있어서, 결정형 A를 결정형 B로의 변환 및 결정형 B를 결정형 A로의 변환하는 단계를 포함할 수 있다. 일라프라졸의 결정형 A를 결정형 B로의 변환에 있어서는, 일라프라졸로부터 결정형 B를 제조할 때 사용가능한 용매를 사용할 수 있다. 또한 일라프라졸의 결정형 B를 결정형 A로의 변환에 있어서는, 일라프라졸로부터 결정형 A를 제조할 때 사용가능한 무기염, 반응용매 및/또는 산을 사용할 수 있다.

[0049] 본 발명의 일라프라졸의 결정형 변환방법의 바람직한 일례를 하기 반응식 6에 나타내었다.

[0050] [반응식 6]



[0051]

[0052] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0053] 단 하기 실시예들은 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0054] [실시예 1] 일라프라졸 나트륨염의 제조

[0055] 수산화나트륨 (16.65 mole, 0.67 kg)을 메탄올 27.5 L에 용해시키고 일라프라졸 (16.65 mole, 6.1 kg)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 메탄올 12 L로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 5.9 kg (수율 91%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다. 수득된 분말의 분석 결과는 아래와 같다.

[0056] 용점: 197 °C

[0057] 나트륨 함량: 5.5% (무수물로서, 이론치: 5.92%)

[0058] $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 8.30(1H,d), 7.52(1H,d), 7.49(1H,d), 7.20(2H,t), 7.05(1H,dd), 6.94(1H,d), 6.19(2H,t), 4.75(1H,d), 4.43(1H,d), 3.84(3H,s), 2.16(3H,s)

[0059] IR(KBr, cm^{-1}): 3443.0, 1613.4, 1585.2, 1497.4, 1480.5, 1437.2, 1385.1, 1296.2, 1277.8, 1254.5, 1216.6, 1157.5, 1098.7, 1017.1, 981.6, 895.0, 815.4, 725.1

[0060] [실시예 2] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0061] 일라프라졸 나트륨염 (12.87 mole, 5.0 kg)을 에탄올 100 L에 첨가하고, 10% (w/w) 초산·에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 20 L로

세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 4.06 kg (수율 86%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다. 수득된 분말의 분석 결과는 아래와 같다.

[0062] 용점: 154 °C

[0063] $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO- d_6): 13.71(1H,br), 8.22(1H,d), 7.75((1H,br), 7.70(1H,m), 7.52(1H,m), 7.37(2H,t), 6.94(1H,d), 6.27(2H,t), 4.78(2H,q), 3.83(3H,s), 2.13(3H,s)

[0064] IR(KBr, cm^{-1}): 3426.9, 3101.7, 1627.3, 1582.7, 1514.1, 1481.1, 1434.8, 1358.2, 1338.4, 1297.8, 1256.3, 1147.9, 1097.1, 1082.2, 1066.7, 1052.1, 1017.8, 964.1, 891.6, 867.3, 821.8, 732.3

[0065] DSC(onset): 169 °C (승온속도: 10 °C/min)

[0066] XRPD data:

Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0	Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0
8.0	11.0	62	23.6	3.8	42
8.6	10.3	96	24.2	3.7	23
9.8	9.0	3	25.2	3.5	5
10.2	8.7	7	26.1	3.4	7
13.3	6.7	10	26.9	3.3	4
14.4	6.1	4	27.9	3.2	6
15.8	5.6	100	29.0	3.1	4
16.6	5.3	14	29.7	3.0	10
17.9	4.9	19	31.6	2.8	5
19.9	4.5	27	32.1	2.8	7
20.2	4.4	34	35.5	2.5	4
20.9	4.2	72	42.4	2.1	3
22.7	3.9	4			

[0067]

[0068] [실시예 3] 일라프라졸 나트륨염의 제조

수산화나트륨 (55.0 mmole, 2.2 g)을 에탄올 90 ml에 용해시키고 일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 에탄올 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 18.7 g (수율 88%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0070] 용점: 196 °C

[0071] [실시예 4] 일라프라졸 나트륨염의 제조

수산화나트륨 (55.0 mmole, 2.2 g)을 프로판올 90 ml에 용해시키고 일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 프로판올 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 17.8 g (수율 84%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0073] 용점: 197 °C

[0074] [실시예 5] 일라프라졸 나트륨염의 제조

[0075] 수산화나트륨 (55.0 mmole, 2.2 g)을 메탄올 90 ml에 용해시키고 일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 50 °C에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 메탄올 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 17.2 g (수율 81%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0076] 용점: 196 °C

[0077] [실시예 6] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0078] 일라프라졸 나트륨염 (25.7 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고, 10% (w/w) 벤조산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.7 g (수율 82%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0079] 용점: 154 °C

[0080] [실시예 7] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0081] 일라프라졸 나트륨염 (25.7 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고 10% (w/w) 포름산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 8.1 g (수율 86%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0082] 용점: 153 °C

[0083] [실시예 8] 일라프라졸 칼륨염의 제조

[0084] 수산화칼륨 (54.6 mmole, 3.1 g)을 메탄올 110 ml에 용해시키고 일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 메탄올 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 20.3 g (수율 92%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0085] 용점: 220 °C

[0086] 칼륨 함량: 9.5% (무수물로서, 이론치: 9.67%)

[0087] [실시예 9] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0088] 일라프라졸 칼륨염 (24.7 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고, 10% (w/w) 초산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.4 g (수율 82%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0089] 용점: 154 °C

[0090] [실시예 10] 일라프라졸 칼슘염 삼수화물의 제조

[0091] 염화칼슘 (24.4 mmole, 2.7 g)을 물 330 ml에 용해시키고 일라프라졸 나트륨염 (51.5 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물 400 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 18.4 g (수율 91%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0092] 용점: 210 °C

[0093] 칼슘 함량: 5.1% (무수물로서, 이론치: 5.2%)

[0094] 수분 함량: 6.18% (이론치 : 6.55%)

[0095] [실시예 11] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0096] 일라프라졸 칼슘염 삼수화물(12.1 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고, 10% (w/w) 초산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.5 g (수율 84%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0097] 용점: 154 °C

[0098] [실시예 12] 일라프라졸 마그네슘염 이수화물의 제조

[0099] 일라프라졸 칼륨염 (24.7 mmole, 10.0 g)을 물 20 ml에 용해시키고, 염화마그네슘 (49.4 mmole, 4.7 g)을 첨가한 후 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 메탄올 25 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 8.7 g (수율 89%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0100] 용점: 173 °C

[0101] 마그네슘 함량: 3.0% (무수물로서, 이론치: 3.2%)

[0102] 수분함량: 4.5% (이론치: 4.55%)

[0103] [실시예 13] 일라프라졸 마그네슘염 삼수화물의 제조

[0104] 일라프라졸 칼륨염 (24.7 mmole, 10.0 g)을 물 20 ml에 용해시키고, 염화마그네슘 (49.4 mmole, 4.7 g)을 첨가한 후 실온에서 4 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하여 물 75 ml를 첨가하고 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과하고 메탄올 25 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.5 g (수율 75%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0105] 용점: 171 °C

[0106] 마그네슘 함량: 3.1% (무수물로서, 이론치: 3.2%)

[0107] 수분함량: 6.3% (이론치: 6.67%)

[0108] [실시예 14] 일라프라졸 마그네슘염 사수화물의 제조

[0109] 일라프라졸 나트륨염 (25.7 mmole, 10.0 g)을 물 130 ml에 용해시키고, 염화마그네슘 (12.9 mmole, 1.2 g)을 물 48 ml에 용해시켜 첨가한 후 실온에서 1 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물 30 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 9.8 g (수율 92%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0110] 용점: >170 °C

[0111] 마그네슘 함량: 3.3% (무수물로서, 이론치: 3.2%)

[0112] 수분함량: 8.0% (이론치: 8.7%)

[0113] [실시예 15] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0114] 일라프라졸 마그네슘염 사수화물 (12.1 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고, 10% (w/w) 초산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.4 g (수율 83%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0115] 융점: 153 °C

[0116] [실시예 16] 일라프라졸 스트론튬염 이수화물의 제조

[0117] 염화스트론튬(6 수화물) (30.9 mmole, 8.2 g)을 메탄올 120 ml에 용해시키고 일라프라졸 나트륨염 (51.5 mmole, 20.0 g)을 물 120 ml에 용해하여 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 물 · 메탄올 혼합용매 120 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 17.2 g (수율 78%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0118] 융점: 214 °C

[0119] 스트론튬 함량: 10.4% (무수물로서, 이론치: 10.7%)

[0120] 수분함량: 4.7% (이론치: 4.2%)

[0121] [실시예 17] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0122] 일라프라졸 스트론튬염 이수화물(11.7 mmole, 10.0 g)을 에탄올 200 ml에 첨가하고, 10% (w/w) 초산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.0 g (수율 82%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0123] 융점: 154 °C

[0124] [실시예 18] 일라프라졸의 결정형 A의 제조

[0125] 수산화나트륨 (55.0 mmole, 2.2 g)을 에탄올 300 ml에 용해시키고 일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 혼탁 상태의 용액에 10% (w/w) 초산 · 에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 80 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 15.1 g (수율 76%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0126] 융점: 153 °C

[0127] [실시예 19] 일라프라졸의 결정형 B의 제조

[0128] 일라프라졸 (16.38 mole, 6.0 kg)을 메탄올과 디클로로메탄 혼합용매 30 L에 용해시키고 디에틸에테르 150 L에 천천히 첨가한 후 실온에서 45 분동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르 3 L로 세척한 후 30 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 5.1 kg (수율 85%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다. 수득된 분말의 분석 결과는 아래와 같다.

[0129] 융점: 150 °C

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d₆): 13.72(1H,br), 8.23(1H,d), 7.77((1H,br), 7.71(1H,m), 7.52(1H,m), 7.36(2H,t), 6.93(1H,d), 6.28(2H,t), 4.79(2H,q), 3.83(3H,s), 2.14(3H,s)

[0131] IR(KBr, cm⁻¹): 3194.7, 3102.5, 1629.9, 1581.4, 1517.7, 1502.1, 1478.3, 1433.6, 1411.6, 1390.6, 1294.4, 1271.3, 1257.2, 1090.8, 1045.1, 1016.2, 892.6, 811.8

[0132] DSC(onset): 157 °C (승온속도: 10 °C/min)

[0133]

XRPD 테이타:

Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0	Position 2θ (± 0.2)	d-spacing	I/I_0
6.8	13.0	67	24.4	3.6	17
6.9	12.8	100	25.5	3.5	32
9.1	9.8	10	26.5	3.4	7
11.7	7.5	11	27.1	3.3	10
12.2	7.2	14	27.8	3.2	6
12.6	7.0	57	28.9	3.1	8
13.4	6.6	3	30.0	3.0	2
13.9	6.4	3	31.5	2.8	13
14.7	6.0	16	32.2	2.8	2
15.8	5.6	85	32.8	2.7	3
18.1	4.9	44	36.2	2.5	4
18.6	4.8	4	37.1	2.4	3
19.5	4.6	31	37.2	2.4	3
20.2	4.4	19	38.5	2.3	5
21.1	4.2	28	39.5	2.3	3
22.0	4.0	27	41.0	2.2	4
22.8	3.9	20	41.4	2.2	3
23.6	3.8	36	43.4	2.1	2
24.1	3.7	20	43.7	2.1	4

[0134]

[실시예 20] 일라프라졸의 결정형 B의 제조

[0136]

일라프라졸 (54.6 mmole, 20.0 g)을 디클로로메탄 260 ml에 용해시키고 80 ml가 남을 때까지 감압 농축하였다. 에틸아세테이트 266 ml에 농축한 디클로로메탄 용액을 천천히 첨가한 후, -10 °C ~ -15 °C에서 약 3 ~ 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르 100 ml로 세척한 후 30 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 17.8 g (수율 89%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0137]

용점: 150 °C

[0138]

[실시예 21] 일라프라졸의 결정형 B의 제조

[0139]

일라프라졸 (27.3 mmole, 10.0 g)을 디클로로메탄과 트리에틸아민 (1%, v/v) 혼합용매 130 ml에 용해시키고 아세톤 150 ml를 첨가한 후 용액부피 130 ml가 남을 때까지 감압 농축하였다. 농축한 용액에 디에틸에테르 130 ml를 서서히 첨가하고 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르 100 ml로 세척한 후 30 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 8.1 g (수율 81%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0140]

용점: 149 °C

[0141]

[실시예 22] 일라프라졸의 결정형 B의 제조

[0142]

일라프라졸 (27.3 mmole, 10.0 g)을 디클로로메탄과 트리에틸아민 (1%, v/v) 혼합용매 130 ml에 용해시키고 디에틸에테르 130 ml를 서서히 첨가한 후 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르 100 ml로 세척한 후 30 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 7.6 g (수율 76%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0143]

용점: 150 °C

[0144] [실시예 23] 일라프라졸의 결정형 B에서 일라프라졸의 결정형 A로의 변환

[0145] 수산화나트륨 (55.0 mmole, 2.2 g)을 메탄올 90 ml에 용해시키고 일라프라졸의 결정형 B (54.6 mmole, 20.0 g)을 첨가한 후 실온에서 24 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 메탄올 40 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 일라프라졸 나트륨염 19.1 g을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다. 수득된 일라프라졸 나트륨염 (49.2 mmole, 19.1 g)을 에탄올 380 ml에 첨가하고 10% (w/w) 초산·에탄올 용액을 천천히 첨가하여 중화한 후 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 50% (v/v) 에탄올 수용액 75 ml로 세척한 후 40 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 15.3 g (수율 77%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0146] 용점: 154 °C

[0147] [실시예 24] 일라프라졸의 결정형 A에서 일라프라졸의 결정형 B로의 변환

[0148] 일라프라졸의 결정형 A (54.6 mmole, 20.0 g)을 메탄올과 디클로로메탄 혼합용매 100 ml에 용해시키고 디에틸에테르 500 ml에 천천히 첨가한 후 실온에서 45 분동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 디에틸에테르 200 ml로 세척한 후 30 °C에서 12 시간동안 건조하여 순수한 표제 화합물 16.6 g (수율 83%)을 하얀색의 결정성 분말로 수득하였다.

[0149] 용점: 150 °C

[0150] [참고예 1] 선행기술에 따른 일라프라졸의 결정형 A의 제조 방법

[0151] 플라스크에 3% 암모니아수/아세토니트릴 (6 kg)을 넣었다. 온도를 5 °C로 맞춘 후 일라프라졸 (0.4 kg)을 넣고 1시간 동안 교반하였다. 이 슬러리를 여과하고 고체를 3% 암모니아수/아세토니트릴 (2×0.4 kg)로 세척하였다. 플라스크에 여과한 고체를 넣고 0.5% 암모니아수/에탄올 (0.2 kg)을 첨가한 후 중류가 안 될때까지 20 ~ 25 °C에서 감압 농축하였다. 0.5% 암모니아수/에탄올 (1.0 kg)을 플라스크에 넣고 디클로로메탄 (2.4 kg)을 첨가한 후 용액의 부피가 약 1.0 L정도 될 때까지 20 ~ 25 °C에서 다시 감압 농축하였다. 0.5% 암모니아수/에탄올 (1.2 kg)을 넣고 다시 용액의 부피가 약 1.2 L정도 될 때까지 20 ~ 25 °C에서 감압 농축하였다. 여기에 0.5% 암모니아수/에탄올 (0.2 kg)을 첨가하고 온도를 약 5 °C로 낮춘 후 45분 동안 교반하였다. 이 슬러리를 여과하고 0.5% 암모니아수/에탄올 (0.2 kg), 에탄올 (0.2 kg) 그리고 MTBE (2×0.2 kg)으로 세척하였다. 여과한 고체를 2시간 동안 건조하고 53 °C이하에서 92시간동안 감압 건조하여 일라프라졸의 결정형 A 0.338 kg (수율 85%)을 얻었다.

[0152] [참고예 2] 선행기술에 따른 일라프라졸의 결정형 B의 제조 방법

[0153] 아세톤/트리에틸아민 10 ml에 일라프라졸의 결정형 A를 첨가하고 약 5분간 실온에서 소니케이션하여 일라프라졸 포화용액을 만들었다. 슬러리를 나일론 필터를 통하여 유리바이알에 여과하였다. 냉장고에 11일동안 방치한 후 여과하여 하얀색의 일라프라졸의 결정형 B를 얻었다.

도면의 간단한 설명

[0154] 도 1은 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 A의 XRPD 회절 패턴도.

[0155] 도 2는 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 A의 DSC 기록도.

[0156] 도 3은 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 A의 IR 스펙트럼.

[0157] 도 4는 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 A의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼.

[0158] 도 5는 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 B의 XRPD 회절 패턴도.

[0159] 도 6은 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 B의 DSC 기록도.

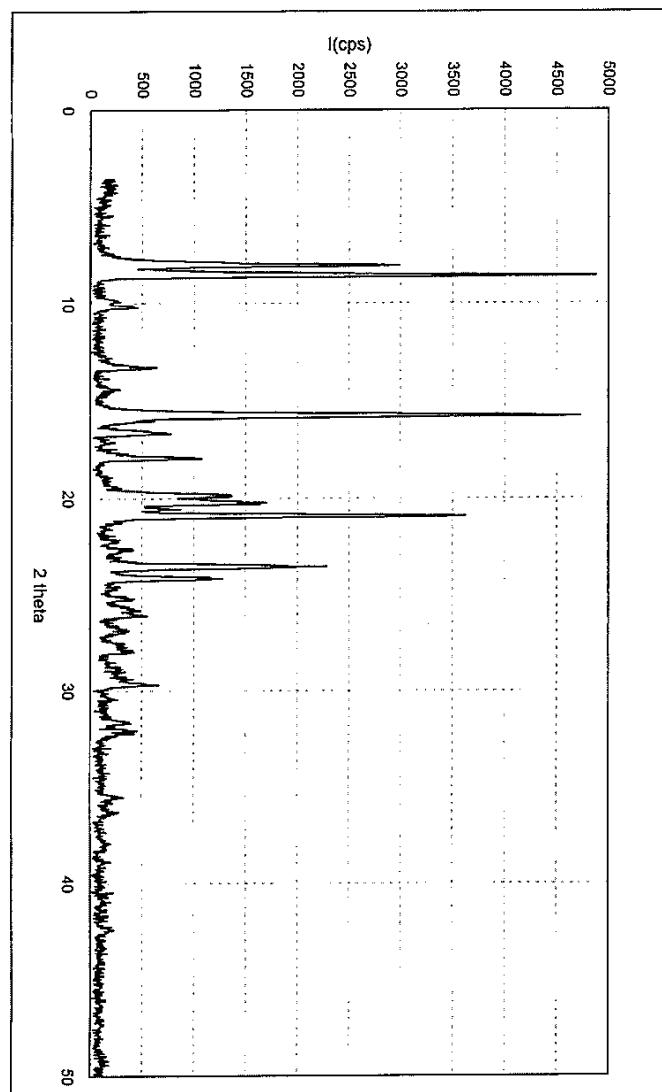
[0160] 도 7은 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 B의 IR 스펙트럼.

[0161]

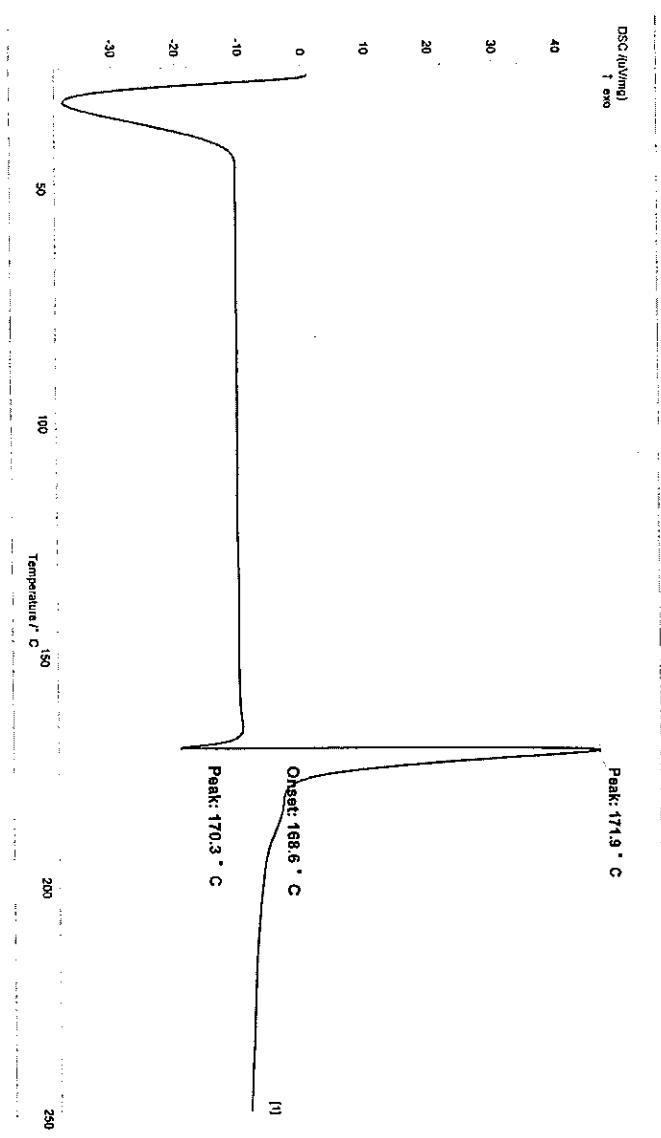
도 8은 본 발명에 따른 일라프라졸의 결정형 B의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼.

도면

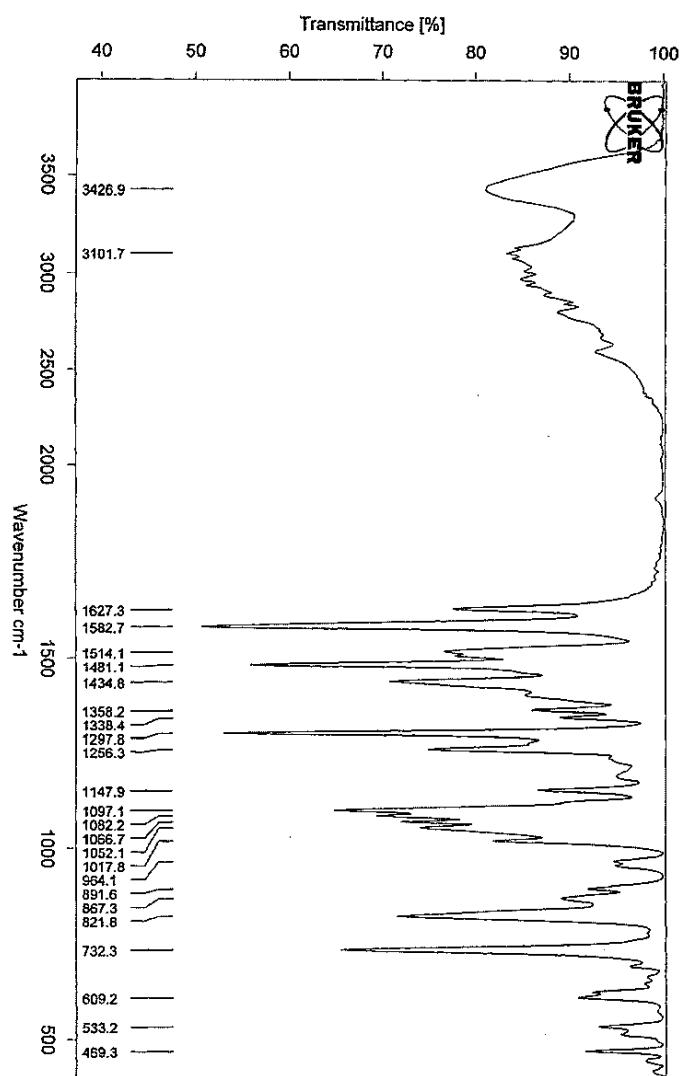
도면1



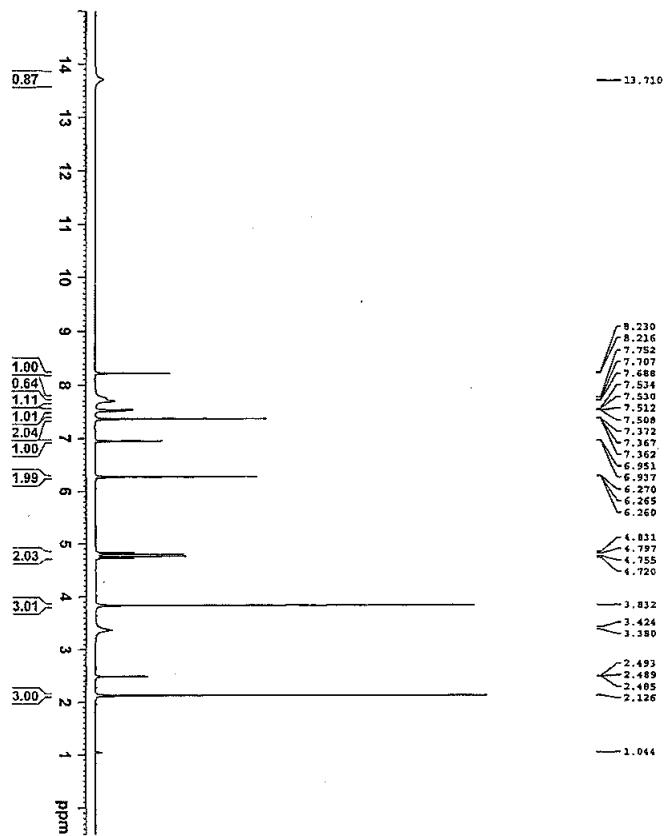
도면2



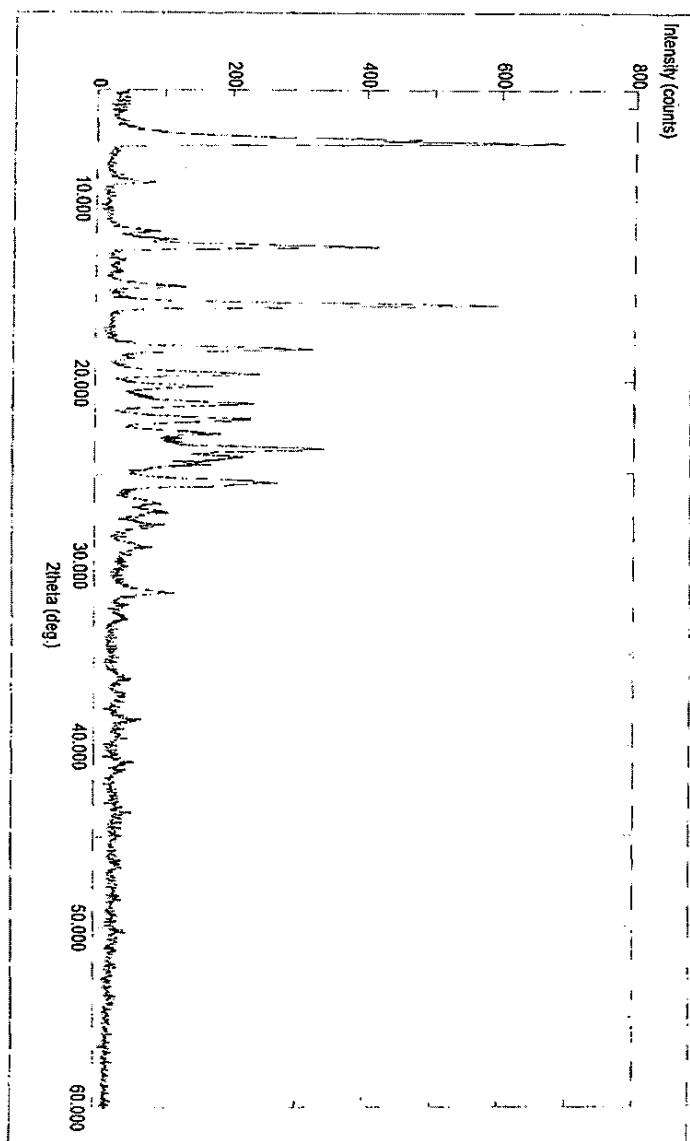
도면3



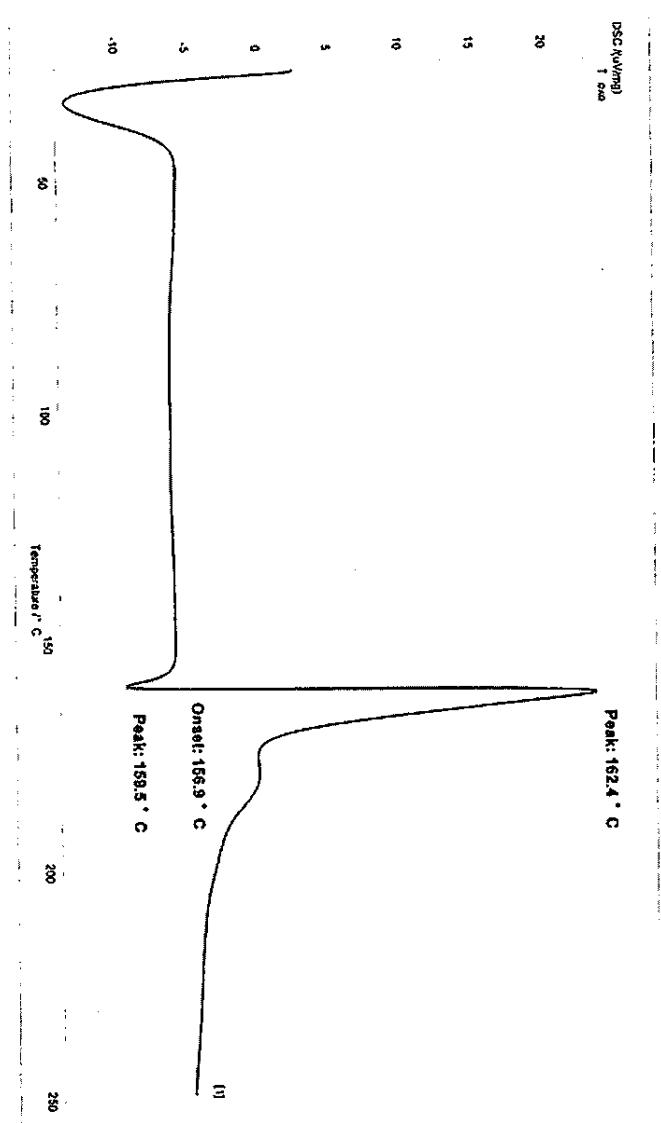
도면4



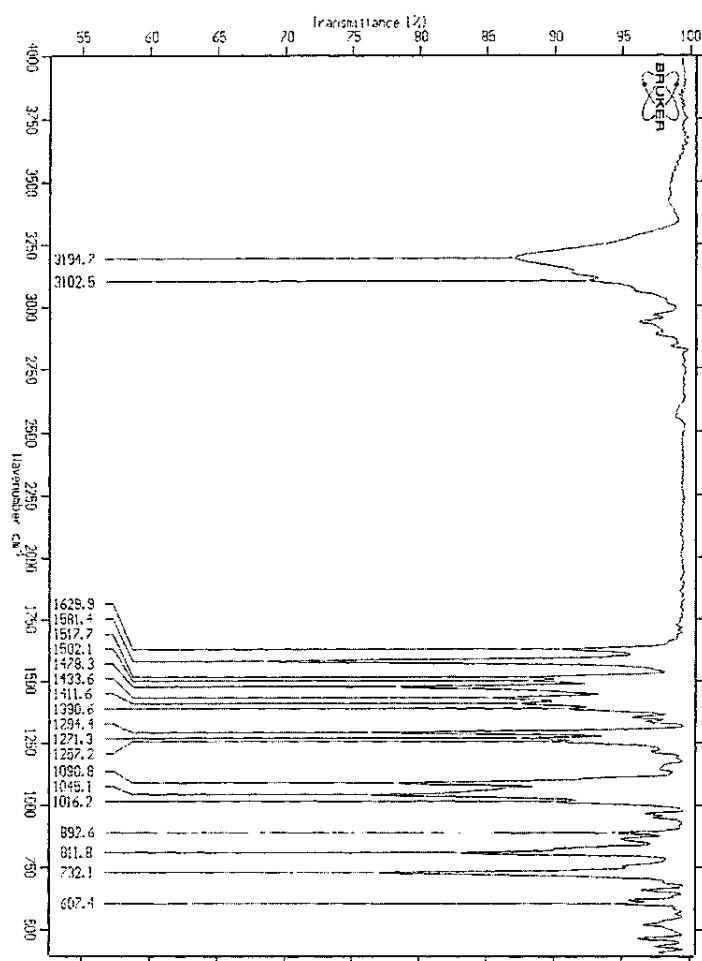
도면5



도면6



도면7



도면8

