(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0054670
(43) 공개일자 2011년05월25일

(51) Int. Cl.
C07C 253/00 (2006.01) *C07C 255/40* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0111413
(22) 출원일자 2009년11월18일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
동화약품주식회사
서울 중구 순화동 5번지
(72) 발명자
오윤석
경기도 안양시 동안구 호계동 1054-6 목련두산아파트 610동 1102호
임재경
경기도 수원시 장안구 율전동 543 벽산블루밍아파트 101동 1103호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
노재철

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 2-시아노-3-히드록시-엔-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드의 제조방법

(57) 요 약

본 발명은 류머티스 관절염 치료에 유용한 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물의 개량된 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 카르보디이미드 화합물을 사용하여 공업적으로 사용이 용이한 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 화합물을 에스테르화물로 활성화시킨 다음 4-트리플루오로메틸아닐린 화합물과 반응시켜 반응 중에 생성되는 부산물을 쉽게 제거하고 중간체 화합물인 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 화합물을 제조할 수 있으며, 상기 중간체 화합물을 가수분해하여 목적 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드 화합물을 제조할 수 있다.

(72) 발명자

최정욱

경기도 수원시 영통구 원천동 원천주공아파트 104동 707호

권오진

경기도 수원시 권선구 호매실동 LG-삼익아파트 111동 901호

이준상

경기도 성남시 분당구 구미동 까치마을 신원아파트 313동 1002호

유제만

경기도 안양시 동안구 부흥동 1103 은하수아파트 207동 101호

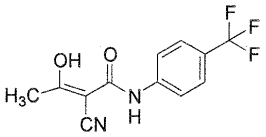
특허청구의 범위

청구항 1

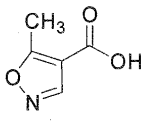
하기 화학식 5 화합물로부터 하기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드의 제조 방법에 있어서,

카르보디이미드 화합물을 사용하여 하기 화학식 2 화합물을 에스테르화물로 활성화시킨 후 하기 화학식 4 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5 화합물을 제조함을 특징으로 하는 하기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드의 제조방법.

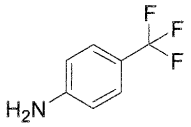
<화학식 1>



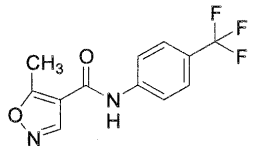
<화학식 2>



<화학식 4>



<화학식 5>



청구항 2

제 1 항에 있어서, 카르보디이미드 화합물은 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드히드로클로라이드(EDC·HCl), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드(EDC), 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 또는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 중에서 선택됨을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 화학식 2 화합물을 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란(THF),

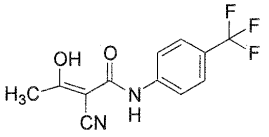
2-메틸테트라히드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭시드(DMSO), N-메틸-2-피롤리딘(NMP) 또는 이들의 혼합용매 중에서 활성화시킴을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

청구항 4

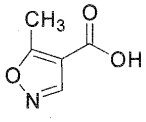
하기 화학식 5 화합물로부터 하기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드의 제조 방법에 있어서,

하기 화학식 2 화합물, 카르보디이미드 화합물 및 하기 화학식 4 화합물을 함께 반응시켜 하기 화학식 5 화합물을 제조함을 특징으로 하는 하기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드의 제조방법.

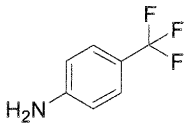
<화학식 1>



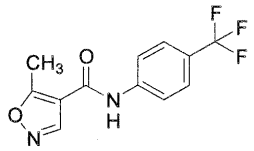
<화학식 2>



<화학식 4>



<화학식 5>



청구항 5

제 4 항에 있어서, 카르보디이미드 화합물은 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·히드로클로라이드(EDC·HCl), 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드(EDC), 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 또는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 중에서 선택됨을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 화학식 2 화합물, 카르보디이미드 화합물 및 화학식 4 화합물을 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란(THF), 2-메틸테트라히드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭시드(DMSO), N-메틸-2-피롤리딘(NMP) 또는 이들의 혼합용매 중에서 반응시킴을 특징으로 하는 화학식 1 화합물의 제조방법.

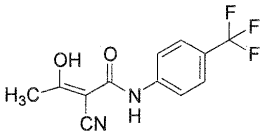
명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

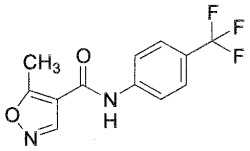
[0001] 본 발명은 유럽특허공보 제0527736호에 공지되어 있는 하기 화학식 1로 표시되는 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물인 하기 화학식 5 화합물의 개량된 제조방법에 관한 것이다.

[0002] <화학식 1>



[0003]

[0004] <화학식 5>



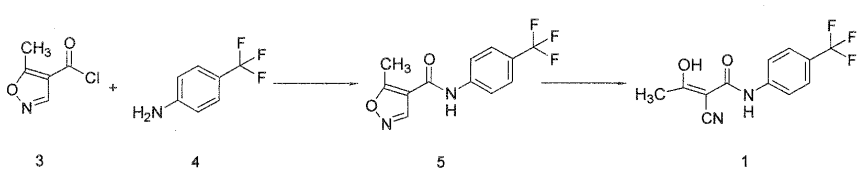
[0005]

배 경 기 술

[0006] 상기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드(2-Cyano-3-hydroxy-N-[(4-trifluoromethyl)phenyl]but-2-enamide)화합물은 류머티스 관절염 치료에 유용한 화합물로서, 유럽특허공보 제0527736호에 공지되어 있다.

[0007] 상기 문헌에 공지된 화학식 1 화합물의 제조방법을 간략히 요약하면 다음 반응식 1로 나타낼 수 있다.

[0008] <반응식 1>



[0009]

[0010] 상기 반응식 1에 의하면, 먼저 상기 화학식 3 화합물과 화학식 4 화합물을 직접 반응시켜 중간체 화합물인 화학식 5 화합물을 얻고, 이를 수산화나트륨 수용액에서 가수분해하여 최종적으로 목적 화합물인 화학식 1 화합물을 제조한다.

[0011] 그러나 상기 반응식 1에서 중간체 화합물인 화학식 5 화합물을 제조하기 위해서 사용되는 출발물질인 화학식 3 화합물은 과량의 티오닐클로라이드 하에서 가열시켜 제조되기 때문에 반응시 유독가스인 SO_2 가스가 발생하여 대량생산 방법에 적용하기 힘들며, 반응물질인 화학식 4 화합물과 반응 중에 생기는 염산에 대한 산 수용체로 사용하기 위해 화학식 4 화합물을 과량(2당량) 사용하는 큰 단점을 가지고 있다.

[0012] 그리고 중간체인 화학식 5 화합물의 제조시에는 부가물인 4-트리플루오로메틸아닐린·히드로클로라이드가 함께 생성되는데, 상기 부가물을 여과하여 제거한 후 여액을 증류함으로써 중간체인 화학식 5 화합물을 얻게 되는데, 부가물의 여과과정에서 부가물인 4-트리플루오로메틸아닐린·히드로클로라이드 화합물이 일부 녹아 여액으로 빠져나가 중간체 화학식 5 화합물에 불순물로 존재하게 되어 중간체 화합물을 고순도로 제조하기 힘들다는 단점이 있다.

[0013] 따라서 상기 화학식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물인 화학식 5 화합물의 제조과정 중에 발생되는 문제점을 해결하기 위하여 연구한 끝에 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

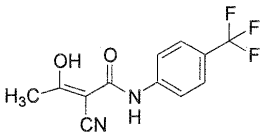
해결 하고자하는 과제

[0014] 본 발명은 화학식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체 화합물인 화학식 5 화합물의 제조방법에 있어서, 반응물질인 화학식 4 화합물과 쉽게 반응할 수 있으며, 반응 과정 중에 생성되는 부산물을 쉽게 제거할 수 있는 화학식 5 화합물의 제조 방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제 해결수단

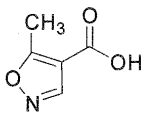
[0015] 상기와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 카르보디이미드 화합물을 사용하여 출발물질인 하기 화학식 2 화합물을 에스테르화물로 활성화시킨 다음 하기 화학식 4 화합물과 반응시켜 중간체 화합물인 하기 화학식 5 화합물을 제조한 후 가수분해하여 하기 화학식 1 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0016] <화학식 1>



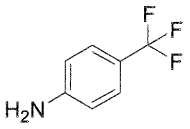
[0017]

[0018] <화학식 2>



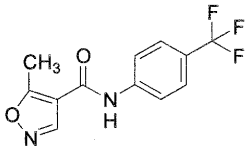
[0019]

[0020] <화학식 4>



[0021]

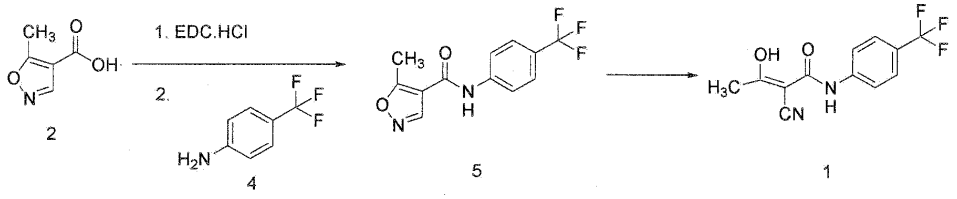
[0022] <화학식 5>



[0023]

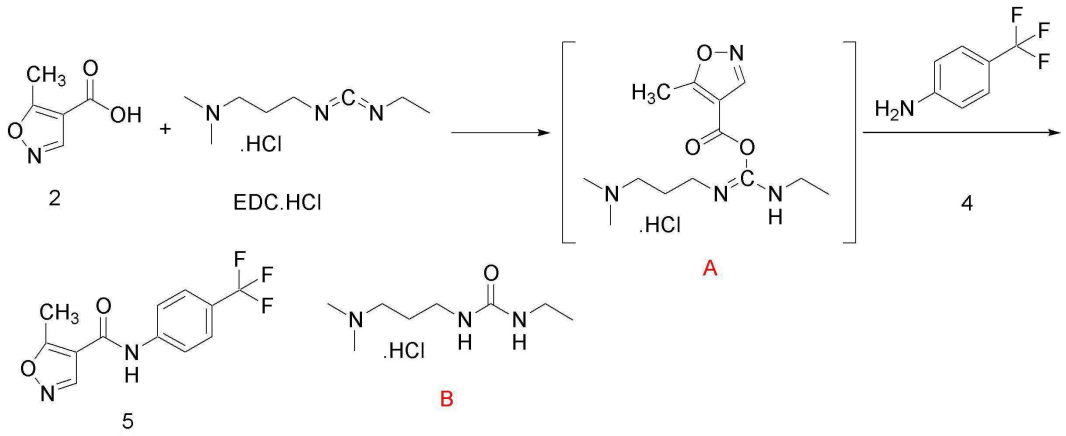
[0024] 본 발명에 따른 제조방법을 하기 반응식 2에 나타내었다.

[0025] <반응식 2>



[0026]

[0027] 먼저, 본 발명은 질소기류 하에서 출발물질인 화학식 2 화합물인 5-메틸이소사졸-4-카르복실산을 카르보디이미드 화합물로 활성화시켜 활성에스테르화물인 하기 A 화합물을 제조한 다음 같은 반응조에서 화학식 4 화합물인 4-트리플루오로메틸아닐린 화합물을 반응시켜 중간체 화합물인 화학식 5 화합물의 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 화합물을 제조한다.



[0028]

[0029] 본 발명에서 화학식 2 화합물을 에스테르화물인 상기 A 화합물로 활성화시키는데 사용되는 카르보디이미드 화합물로는 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·히드로클로라이드(EDC·HCl)을 사용하며, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드(EDC), 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 또는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 화합물을 사용하여 화학식 2 화합물을 A 화합물처럼 에스테르화물로 활성화시킬 수 있다.

[0030] 반응 용매로는 에틸아세테이트, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란(THF), 2-메틸테트라히드로퓨란, N,N-디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭시드(DMSO), N-메틸-2-피롤리딘(NMP) 또는 이들 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0031] 이때, 화학식 2 화합물을 활성화시키기 위한 반응 온도는 -10℃ 내지 80℃ 범위를 유지하는 것이 바람직하고 더욱 바람직하기로는 0℃ 내지 40℃ 범위를 유지하는 것이 좋다.

[0032] 종래 유럽특허공보 제0527736호에 공지된 화학식 1 화합물의 제조방법에 이용되는 출발물질인 화학식 3 화합물과 같은 카르보닐클로라이드 화합물은 본 발명에 따른 화학식 2 화합물과 같은 카르복실산 화합물에 비해 에너지적으로 불안정한 상태의 화합물이므로 일부 공기 중에 있는 수분과 접촉하면 쉽게 산화되며, 이 때 HCl 가스가 발생하므로 취급에 위험이 따른다. 또한, 화학식 4 화합물과의 반응시 유독가스인 SO_2 가스가 발생하여 대량생산 방법에 적용하기 힘들었다.

[0033] 이에 대하여, 본 발명에서 출발물질로 이용되는 화학식 2 화합물은 안정한 화합물로서 공기 중에 있는 수분과 쉽게 반응하지 않고, 고체 물질이므로 보관 및 사용이 용이하고 상업적으로 쉽게 구입할 수 있어 대량생산에 적합하다.

[0034] 또한, 종래 유럽특허공보 제0527736호에 공지된 출발물질인 화학식 3 화합물과 반응시킬 때, 반응물질인 화학식 4 화합물을 과량 사용하여 반응시켜야 하나, 본 발명에 따른 화학식 2 화합물을 출발물질로 사용하면 산 수용체가 필요하지 않아 과량의 화학식 4 화합물을 사용하지 않고 반응시킬 수 있다.

[0035] 또한, 유럽특허공보 제0527736호에 공지된 화학식 3 화합물을 출발물질로 사용하면, 화학식 4 화합물과 반응시에 부가물로 생긴 4-트리플루오로메틸아닐린·히드로클로라이드를 제거하기 힘들어 중간체 화합물인 화학식 5 화합물에는 4-트리플루오로메틸아닐린·히드로클로라이드가 불순물로 존재하게 되나, 본 발명은 화학식 2 화합물을 에스테르화물로 활성화시킴으로써 화학식 4 화합물과 반응 후 부산물로 생성된 B 화합물(EDC.HCl의 Urea 화합물)은 물에 녹기 때문에 층 분리 과정에서 쉽게 제거가 용이하여 높은 순도의 중간체 화합물인 화학식 5 화합물을 제조할 수 있다.

[0036] 본 발명은 활성에스테르화물을 제조한 후에는 한 반응조에서 화학식 4 화합물인 4-트리플루오로메틸아닐린 화합물 1 당량을 첨가하여 반응시켜 화학식 5 화합물을 제조하는데, 이 때 촉매로서 4-디메틸아미노피리딘과 같은 촉매를 첨가하여 반응시킬 수도 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 출발물질인 화학식 2 화합물을 먼저 활성화시키지 않고, 반응 용매 중에 화학식 2 화합물, 카르보디이미드 화합물 및 화학식 4 화합물을 함께 넣고 반응을 진행하여 화학식 5 화합물을 얻을 수도 있다.

[0038] 화학식 5 화합물의 반응 완결 후 산성 또는 염기성 조건에서 세척을 통하여 반응중에 생성된 부산물인 B 화합물(EDC.HCl의 Urea 화합물)을 제거하고 유기층을 증류한 후 가수분해 반응을 진행하여 목적화합물인 화학식 1 화합물을 제조한다.

[0039] 본 발명에서 목적화합물인 화학식 1 화합물을 제조하기 위한 화학식 5 화합물의 가수분해 반응은 공지방법을 이용할 수 있으며, 가수분해 반응 완결 후에는 산을 사용하여 pH 4.5이하로 산성화시켜 석출된 고체를 여과하여 화학식 1 화합물을 제조하게 된다.

[0040] 상기 가수분해 반응에 사용되는 염기성 화합물로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 암모니아 중에서 선택되거나 이들을 혼합하여 사용할 수 있다.

[0041] 본 발명은 불안정하고 활성이 강한 화학식 3 화합물 대신에 보다 안정한 화학식 2 화합물을 사용하여 한 반응조에서 활성에스테르화물을 만들어 사용하기 때문에 과량의 화학식 4 화합물인 4-트리플루오로메틸아닐린을 사용할 필요가 없으며 이는 대량생산방법으로서 특히 유용하다.

[0042] 이상에서 설명한 본 발명의 제조방법을 수행하게 되면, 상기 화학식 2 화합물과 화학식 4 화합물의 반응 중에 생성되는 부산물을 쉽게 제거하고 중간체 화합물인 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 화합물을 제조 할 수 있으며, 상기 중간체 화합물을 가수분해하여 목적하는 상기 화학식 1 화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드를 합성하는 전체 반응수율은 98.6% 정도로서 종래기술에 비하여 현저하게 높은 수율과 좋은 품질(99.6% 이상의 HPLC 순도)을 나타낸다.

효 과

[0043] 본 발명은 안정한 화학식 2 화합물을 사용하여 이를 활성화시켜 활성에스테르화물을 만든 다음 화학식 4 화합물과 반응시켜 화학식 5 화합물을 제조한 후 이를 가수분해시킴으로써, 부산물을 쉽게 제거할 수 있을 뿐만 아니라, 고순도 및 높은 수율로 목적 화합물인 화학식 1 화합물을 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0044] 본 발명에 따른 목적화합물인 2-시아노-3-히드록시-N-[(4-트리플루오로메틸)페닐]부트-2-엔아미드 화합물의 제조방법은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0045] **<실시예 1> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0046] 에틸아세테이트 150 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 13.6g을 넣고 20~30℃에서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 21.05g을 넣고 질소기류하에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 15.0g을 넣고 20~30℃에서 24시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 정제수 150ml를 넣고 30분 동안 교반 후 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 정제수 150ml로 세척한 후 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 150ml, 정제수 150ml, 아세톤 105ml와 수산화나트륨 4.28g을 넣고 2시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 3~8℃에서 2시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 24.8g을 얻었다(수율 98.6%).

[0047] m/e 270.2(parent ion);

[0048] ^{1}H NMR(DMSO-d_6) δ 2.23(s, 3H), 7.65~7.76(dd, 4H), 10.85(s, 1H)

[0049] **<실시예 2> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0050] 디클로로메탄 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g을 넣고 5~10℃에서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 6.6g을 넣고 질소기류하에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g과 4-디메틸아미노피리딘 190mg을 넣고 20~25℃에서 22시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 정제수 50ml를 넣고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층에 정제수 50ml를 넣고 20% 염산을 가하여 pH 4 정도로 조절하여 유기층을 세척한 다음 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드에 메탄올 75ml, 정제수 75ml, 아세톤 50ml와 수산화나트륨 1.37g을 넣고 1시간동안 교반하였다. 반응

혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 5~10℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 8.23g을 얻었다(수율 98.2%).

[0051] **<실시예 3> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0052] 에틸아세테이트 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g을 넣고 25~30℃에서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 6.6g을 넣고 질소기류하에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g과 4-디메틸아미노피리딘 190mg을 넣고 25~30℃에서 24시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 정제수 50ml를 넣고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 정제수 50ml로 세척한 후 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 50ml, 정제수 50ml, 아세톤 35ml와 수산화칼륨 1.91g을 넣고 2시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 5~10℃에서 2시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 8.13g을 얻었다(수율 97.0%).

[0053] **<실시예 4> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0054] 에틸아세테이트 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g을 넣고 0~5℃에서 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIC) 5.73ml를 넣고 질소기류하에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g과 4-디메틸아미노피리딘 190mg을 넣고 20~25℃에서 24시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 정제수 50ml를 넣고 유기층을 세척한 다음 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 50ml, 정제수 50ml, 아세톤 35ml와 수산화나트륨 1.43g을 넣고 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 5~10℃에서 1시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 7.99g을 얻었다(수율 95.3%).

[0055] **<실시예 5> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0056] 아세토니트릴 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g을 넣고 질소기류하에 5~10℃에서 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 6.6g을 넣고 45분동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g을 넣고 5~10℃에서 1시간, 20~25℃에서 22시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 에틸아세테이트 50ml와 정제수 50ml를 넣고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층에 정제수 50ml를 넣고 5% 수산화나트륨 수용액으로 pH 9 정도로 조절하여 유기층을 세척한 후 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 50ml, 정제수 50ml, 아세톤 35ml와 수산화나트륨 1.37g을 넣고 5~10℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 5~10℃에서 2시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 8.09g을 얻었다(수율 96.5%).

[0057] **<실시예 6> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0058] 에틸아세테이트 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 6.6g을 첨가하여 질소기류하에 25~30℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g을 넣고 35~40℃에서 4시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 정제수 50ml를 넣고 유기층을 분리하였다. 유기층에 정제수 75ml를 넣고 20% 염산을 가하여 pH 4 정도로 조절하여유기층을 세척한 후 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 25ml, 정제수 25ml, 아세톤 50ml와 수산화나트륨 1.37g을 넣고 5~10℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 5~10℃에서 2시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 8.14g을 얻었다(수율 97.1%).

[0059] **<실시예 7> 본 발명에 따른 화학식 1 화합물의 제조**

[0060] 에틸아세테이트 50 ㎖에 5-메틸이소사졸-4-카르복실산 4.34g, 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드·HCl 6.6g, 4-트리플루오로메틸아닐린 5.0g을 넣고 질소기류하에 25~30℃에서 24시간동안 교반하였다. 반응

혼합물에 정제수 50ml를 넣고 유기층을 분리하였다. 분리된 유기층을 정제수 50ml로 세척한 후 증류하였다. 건조하지 않은 5-메틸-N-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-이소사졸-4-카르복스아미드 고체에 메탄올 50ml, 정제수 50ml, 아세톤 35ml와 수산화나트륨 1.37g을 넣고 1시간동안 교반하였다. 반응혼합물에 20% 염산을 가하여 산성화시킨 후 0~10℃에서 2시간동안 교반한 후 여과, 세척, 진공 건조하여 목적화합물인 화학식 1 화합물 8.08g을 얻었다(수율 96.4%).

[0061] 상기 본 발명의 실시예들간의 반응용매, 촉매사용 유무, 활성화 화합물의 종류 및 세척공정의 차이를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0062]

실시예 No	반응 용매	DMAP 사용 유무	카르보디이미드화합물	Work-up시 세척방법 차이
실시예 1	에틸아세테이트	×	EDC.HCl	층분리 후 정제수로 추가세척
실시예 2	디클로로메탄	O	EDC.HCl	층분리 후 pH 4 조절하여 세척
실시예 3	에틸아세테이트	O	EDC.HCl	층분리 후 정제수로 추가세척
실시예 4	에틸아세테이트	O	DIC	반응 후 정제수 첨가하여 층분리
실시예 5	아세토니트릴	×	EDC.HCl	층분리 후 pH 9 조절하여 세척
실시예 6	에틸아세테이트	×	EDC.HCl	층분리 후 pH 4 조절하여 세척
실시예 7	에틸아세테이트	×	EDC.HCl	층분리 후 정제수로 추가세척

[0063] 상기 실시예 1 내지 7에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명은 화학식 2 화합물을 활성화시켜 중간체 5 화합물을 합성하는 단계에서 본 발명에 따른 반응용매(디클로로메탄, 아세토니트릴, 에틸아세테이트)에 따라 큰 차이가 없었으며, 촉매인 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)의 사용 유무에 따라서도 최종 목적화합물의 수율에 큰 차이가 없었다.

[0064] 또한, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조된 중간체 5 화합물은 work-up 과정의 차이(물로만 세척, pH 4 조절 후 세척, pH 9 조절 후 세척)에 의해서도 쉽게 부산물을 제거할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0065] 특히, 본 발명은 상기 실시예 7에서 알 수 있는 바와 같이, 화학식 2 화합물, 카르보디이미드 화합물 및 화학식 4 화합물을 함께 혼합하여 반응시키더라도 화학식 5 화합물을 쉽게 제조할 수 있으며, 부산물의 제거도 용이하였다.

[0066] 따라서, 본 발명은 목적화합물인 화학식 1 화합물의 제조공정 중에 생성되는 부산물을 쉽게 제거할 수 있으며, 고순도 및 높은 수율로 제조되는 화학식 1 화합물의 제조방법으로 유용하게 이용될 수 있다.